



Universitat
de les Illes Balears

TREBALL DE FI DE GRAU

CONTROVERSIA DEL TRATAMIENTO CON NUSINERSEN EN PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL INFANTIL

Kelly Daniela Castellanos Pereira

Grau de: Infermeria

Facultat de: Infermeria i Fisioteràpia

Any acadèmic 2020-21

CONTROVERSIA DEL TRATAMIENTO CON NUSINERSEN EN PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Kelly Daniela Castellanos Pereira

Treball de Fi de Grau

Facultat de: Infermeria i Fisioteràpia

Universitat de les Illes Balears

Any acadèmic 2020-21

Paraules clau del treball:

Spinal Muscular Atrophy, Nusinersen, Treatment outcome

Nom del tutor del treball: Joan Ernest de Pedro

Autoritz la Universitat a incloure aquest treball en el repositori institucional per consultar-lo en accés obert i difondre'l en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació

| Autor/a | | Tutor/a | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Sí | No | Sí | No |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

RESUMEN

La Atrofia Muscular Espinal es una enfermedad genética (rara) que afecta a 1/11.000 nacidos vivos. Puede tener una severidad muy variable, pero los fenotipos más graves son las AMEs de los tipos 0 y 1, que tienen una corta esperanza de vida. Este trastorno no tenía tratamiento farmacológico ninguno hasta el 2016, año en el cual se aprobó el Nusinersen (oligonucleótido antisentido) que es un medicamento que se administra de manera intratecal.

Esta revisión bibliográfica tiene como propósito analizar si el medicamento Nusinersen es eficaz y seguro para este tipo de pacientes. Se han buscado artículos en 3 bases de datos diferentes (PubMed, CINAHL, Cochrane), acotando la búsqueda 10 años (2011-2021) y eligiendo artículos solo en inglés (e incluso, alguno en español). La mayor parte de artículos encontrados fueron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos y de casos y controles. De los 80 artículos que cumplían el tercer nivel de búsqueda, fueron incluidos en este trabajo 23 que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy is a genetic disease (rare) affecting 1/11,000 live births. It can have a very variable severity, but the most severe phenotypes are SMA types 0 and 1, which have a short life expectancy. This disorder had no pharmacological treatment until 2016, when Nusinersen (antisense oligonucleotide) was approved, which is a drug that is administered intrathecally.

This literature review aims to analyze whether the drug Nusinersen is effective and safe for this type of patients. Articles were searched in 3 different databases (PubMed, CINAHL, Cochrane), limiting the search to 10 years (2011-2021) and choosing articles only in English (and even some in Spanish). Most of the articles found were systematic reviews of clinical trials and case-control studies. Of the 80 articles that met the third level of the search, 23 that met the inclusion and exclusion criteria were included in this study.

ÍNDICE

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit, sed do eiusmod tempor incididunt ut labore et dolore magna aliqua. Ut enim ad minim veniam, quis nostrud exercitation ullamco laboris nisi ut aliquip ex ea commodo consequat.

Duis aute irure dolor in reprehenderit in voluptate velit esse cillum dolore eu fugiat nulla pariatur. Excepteur sint occaecat cupidatat non proident, sunt in culpa qui officia deserunt mollit anim id est laborum.

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS | 8 |
| ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA..... | 9 |
| DIAGRAMA DE FLUJO | 11 |
| MÉTODO | 12 |
| DISCUSIÓN..... | 13 |
| CONCLUSIONES..... | 21 |
| BIBLIOGRAFÍA | 45 |

INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es un trastorno neuromuscular de espectro fenotípico heterogéneo, que provoca debilidad muscular progresiva. Es causada por la pérdida de ambos alelos del gen de la supervivencia de la motoneurona (SMN). La gravedad de este trastorno se correlaciona con el número de copias de SMN2, ya que los que tienen un número menor de esta suelen tener una evolución más grave de la enfermedad. Aunque los pacientes acaban sufriendo una gran discapacidad física, el desarrollo intelectual no se ve afectado.

La incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente 1/11.000 nacidos vivos, por lo que se la considera una enfermedad rara. Y su prevalencia es de 1-2/100.000 personas.

La AME se subdivide en 5 grupos del 0 al 4:

- Tipo 0: fenotipo más grave. Trastorno prenatal con una esperanza de vida de menos de 6 meses. Se caracteriza por insuficiencia respiratoria precoz e hipotonía neonatal severa. Suelen tener una sola copia de SMN2.
- Tipo 1 (Enfermedad de Werdnig-Hoffman): fenotipo más común, ya que afecta a más del 50% de pacientes con AME. Se presenta antes de los primeros 6 meses y se caracteriza por la incapacidad del paciente para sentarse sin apoyo, un pobre control sobre la cabeza, dificultades para succionar y/o tragar... La esperanza de vida de estos pacientes es corta (menos de 2 años), porque sufren insuficiencia respiratoria y debilidad bulbar. (A menos que reciban cuidados clínicos preventivos).
- Tipo 2 (Enfermedad de Dubowitz): tiene un inicio más tardío, por tanto, es un poco más leve que los dos anteriores. Se diagnostica entre los 6 y los 18 meses. Estos niños desarrollan debilidad muscular, pero pueden sentarse por sí solos.
- Tipo 3 (Enfermedad de Kugelberg-Welander): tiene un inicio entre los 18 meses y 30 años, pero está incluido entre los tipos pediátricos. Estos pacientes consiguen caminar, aunque pueden perder la capacidad de andar con el tiempo. El 70% de pacientes de este tipo y del tipo 2 tienen una esperanza de vida de 25 años.
- Tipo 4: trastorno en edad adulta, el cual no está incluido en este trabajo.

A finales de 2016, se aprobó el primer tratamiento para la Atrofia Muscular Espinal, un fármaco llamado Nusinersen (*Spinraza*®). Es un oligonucleótido antisentido que modifica el empalme del ARN-prensajero del gen SMN 2 (gen paralogico al SMN1), promoviendo así la inclusión del exón 7, lo cual aumenta la producción del SMN. Antes de la aprobación de este, no había tratamientos modificadores de la enfermedad, por lo tanto, los cuidados eran primordialmente paliativos. Aunque el Nusinersen, tampoco se considera un tratamiento curativo. La llegada de este tratamiento ha causado cambios significativos en el transcurso de la enfermedad y ha descubierto desafíos clínicos, logísticos, económicos y éticos.

Este fármaco se administra únicamente de forma intratecal, mediante una punción lumbar.

La controversia en la que se ve inmerso este medicamento es por el coste tan elevado que tiene, por lo que podríamos considerarlo un medicamento huérfano, puesto que se le atribuye este elevado precio a la poca “demanda” que tiene. Asimismo, es poco probable que el precio disminuya, debido a que el Nusinersen no tiene competencia.

El primer año de tratamiento cuesta 750.000 dólares y, a partir de ahí, son 375.000 dólares cada año de vida del paciente (este precio no incluye los costes asociados a la administración, los cuales varían en función de las necesidades de los pacientes y de los cargos específicos de los centros).

En España, tanto el fármaco como su administración están a cargo de la seguridad social y el paciente no tiene que aportar nada, pero teniendo en cuenta que no todos los países tienen una Sanidad Pública, este es un precio desorbitado. No solo porque el precio del fármaco en si ya es muy elevado, sino porque se le tiene que añadir que la forma de administración intratecal supone un gran gasto adicional. Se debe sumar el ingreso hospitalario de más de un día, debido a que se les anestesia para la punción lumbar y después deben tener un tiempo de recuperación, en caso de que no hubiera complicaciones podrían irse de alta mínimo a los dos días de haber ingresado.

Aunque la realización de la punción lumbar, en algunos pacientes, para la administración del Nusinersen es relativamente sencilla, en otros pacientes – debidos a la debilidad, escoliosis, fusión espinal, etc. – la ejecución de la PL de forma segura puede demandar un manejo avanzado de las vías respiratorias, fluoroscopia, ecografías... lo que conllevaría a una hospitalización más larga.(12,14).

Asimismo se pueden añadir, no solo los costes relacionados al medicamento y su administración, sino también los costes relacionados a la carga de la discapacidad en los pacientes que si no fuese por el tratamiento habrían muerto prematuramente.(5).

La comprobación de la eficacia de un fármaco como el Nusinersen es de vital importancia, puesto que para según qué tipos de Atrofia Muscular Espinal la esperanza de vida es muy corta y tener que someter a pacientes tan débiles a un procedimiento tan invasivo, como es una punción lumbar, también parece un poco controvertido.

En caso de que en este trabajo se comprobara que el Nusinersen es lo bastante efectivo como para alargar la esperanza de vida de este tipo de pacientes, se debería tener en cuenta, por otra parte, que como el trastorno se puede llegar a considerar una enfermedad multisistémica puede convertirse en comorbilidades significativas en el futuro de estos niños, que en un principio no habrían llegado a según que edades.

Es en ese momento en el que las enfermeras tienen un papel muy importante en el desarrollo de estos pacientes, ya que son ellas las que se tienen que encargar de la prevención de complicaciones y de la promoción de la salud. También, porque estos pacientes necesitan cuidados paliativos.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

El objetivo general de este trabajo es revisar si la evidencia ratifica la eficacia y la seguridad del tratamiento Nusinersen para la Atrofia Muscular Espinal infantil, excluyendo el tipo de AME con un inicio más tardío (en la edad adulta).

Los objetivos específicos serían:

- Analizar la controversia sobre la forma de administración y su eficacia en pacientes con un fenotipo más grave (AME tipo 0/1).
- Evaluar el coste-efectividad de este tratamiento.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| | DeCS | MeSH |
| Descriptorios primarios | Atrofia muscular espinal Nusinersen | Muscular atrophy, Spinal Nusinersen |
| Descriptorios secundarios | Resultado del tratamiento | Treatment outcome |
| Descriptorios marginales | Adulto | Adult |

Cruces planteados:

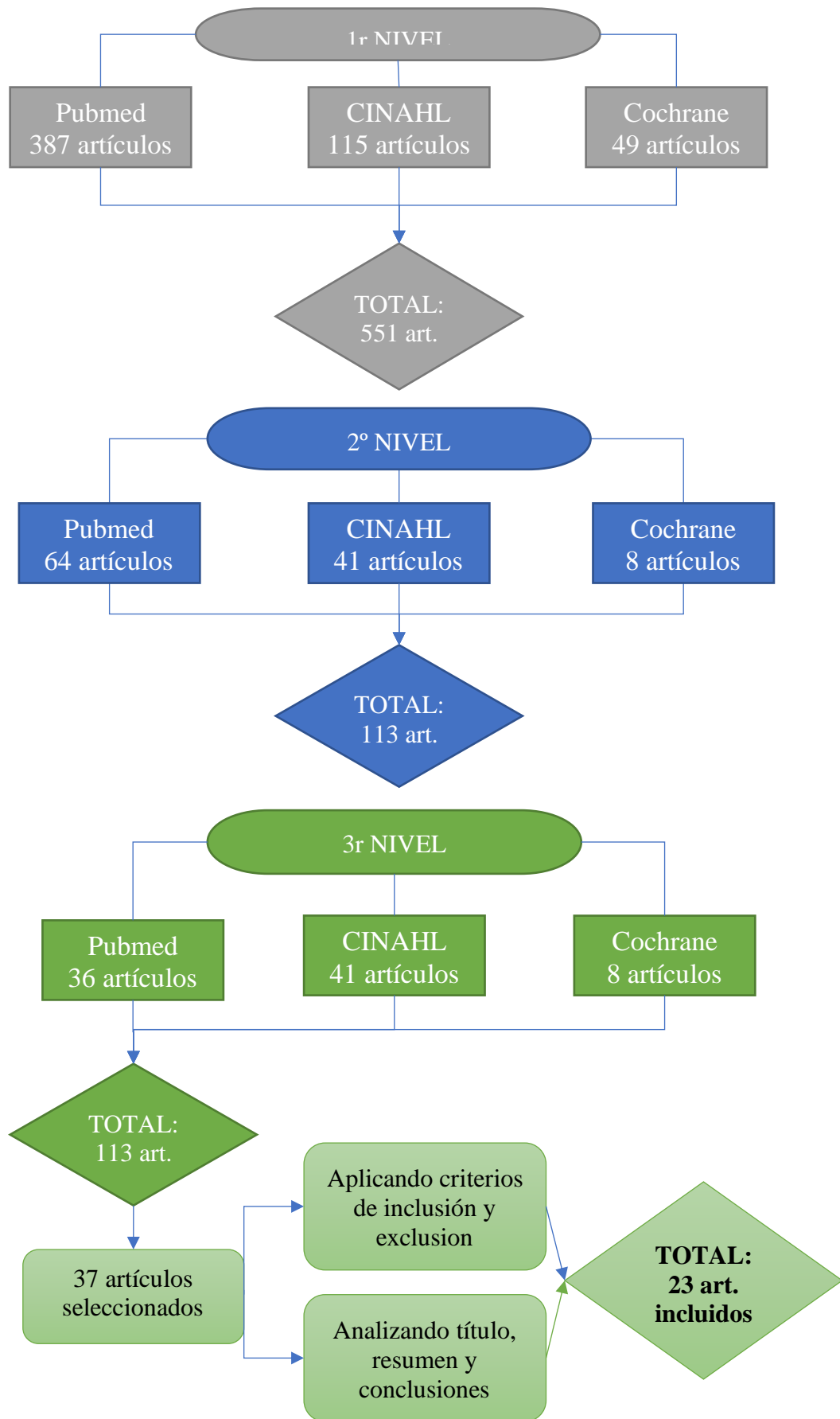
- **1er Nivel:** (Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen)
- **2o Nivel:** (Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) AND (Treatment outcome)
- **3er Nivel:** ((Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) AND (Treatment outcome)) NOT (Adult)

| BASE DE DATOS | Pubmed * | Nº ARTÍCULOS ENCONTRADOS | ARTÍCULOS SELECCIONADOS | ARTÍC. INCLUIDOS |
|--|---|--------------------------|-------------------------|------------------|
| 1er Nivel | (Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) | 387 | | |
| 2º Nivel | (Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) AND (treatment outcome) | 64 | | |
| 3er Nivel | ((Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) AND (treatment outcome)) NOT (adult) | 36 | 14 | 12 |
| Filtros aplicados: mínimo filtro de 10 años y artículos en inglés y español | | | | |

| BASE DE DATOS | CINAHL * | Nº ARTÍCULOS ENCONTRADOS | ARTÍCULOS SELECCIONADOS | ARTÍC. INCLUIDOS |
|--|--|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 1er Nivel | (SMA) AND (Nusinersen) | 115 | | |
| 2º Nivel | (SMA) AND (Nusinersen) AND (treatment outcome or efficacy or effectiveness or positive effect) | 41 | | |
| 3er Nivel | (SMA) AND (Nusinersen) AND (treatment outcome or efficacy or effectiveness or positive effect) NOT (adult) | 37 | 18 | 9 |
| Filtros aplicados: mínimo filtro de 10 años y artículos en inglés y español | | | | |

| BASE DE DATOS | COCHRANE * | Nº ARTÍCULOS ENCONTRADOS | ARTÍCULOS SELECCIONADOS | ARTÍCULOS INCLUIDOS |
|--|---|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 1er Nivel | (Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) | 47 + 2 revisiones | | |
| 2º Nivel | (Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) AND (treatment outcome) | 6 + 2 revisiones | | |
| 3er Nivel | ((Muscular atrophy, Spinal) AND (Nusinersen) AND (treatment outcome)) NOT (adult) | 5 + 2 revisiones | 4 + 1 revisión | 1+1 |
| Filtros aplicados: mínimo filtro de 10 años y artículos en inglés y español | | | | |

DIAGRAMA DE FLUJO



MÉTODO

Criterios de inclusión

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la que solo se acotó por 10 años; no se restringió ningún lenguaje, aunque predominaba la búsqueda en inglés (aunque se admitían propuestas en castellano).

Los criterios de inclusión, ya en el tercer nivel (que es el más filtrado), sobretodo, fueron hallar artículos cuyos títulos, resúmenes y conclusiones trataran de: Atrofias Musculares Espinales de inicio en la infancia – del tipo 0 al tipo 2, e incluso al 3 – y resultados del tratamiento con Nusinersen (solo o en consonancia con otro fármacos, predominantemente tratamiento único). Aunque, por otra parte, también se buscaba alguna evidencia que, además de los dos criterios anteriores, tratara el aspecto ético y/o económico del medicamento en cuestión.

Tipo de participantes

El tipo de participantes que han sido incluidos en este trabajo son pacientes con AME, predominantemente pacientes con AME tipo 1 (o 0, que son las más graves), aunque también se pueden encontrar del tipo 2 y 3 (debido a que también son pacientes pediátricos).

Criterios de exclusión

Se apartaron de esta búsqueda estudios que incluyeran pacientes con AME del tipo 4, porque son los pacientes con más esperanza y mayor calidad de vida hasta bien entrada la edad adulta, ya que su diagnóstico aparece en la edad adulta.

Se excluyeron, también, ensayos clínicos que se llevaran a cabo en países muy específicos, cuyos resultados no se extrapolaban a la universalidad (como Hungría, Suecia, etc.).

DISCUSIÓN

Revisión para confirmar la eficacia del tratamiento con Nusinersen en la AME

Se ha revisado la evidencia para poder aproximarnos al objetivo de este trabajo, que consiste en corroborar que el tratamiento intratecal con Nusinersen es eficaz para la Atrofia Muscular Espinal de inicio infantil (desde el tipo 0 hasta los tipos 2-3), ya que se trata de un método invasivo realizado a pacientes que son considerados paliativos pediátricos, debido a su corta esperanza de vida y a su incapacidad de realizar las actividades de la vida diaria.

Para la ejecución de este trabajo se han seleccionado diferentes tipos de estudios en los que respecta a la metodología, desde ensayos clínicos hasta estudios de cohortes, pasando por opiniones de expertos.

Entre la evidencia examinada podemos encontrar un gran porcentaje de estudios en los que prioriza como resultado primario la mejoría o no de la función motora y la consecución de hitos motores (utilizando todo tipo de exámenes y tests para corroborar la mejora de los pacientes)(3), pero también hallamos algunos en los que se considera la AME como una enfermedad multisistémica que no afecta solo a la función muscular (21) e, incluso, algunos que priorizan la importancia de estudiar el sistema respiratorio en este tipo de pacientes.(13,18). Por lo tanto, los resultados pueden coincidir en la valoración de la eficacia del Nusinersen en cuanto a la función motora, pero pueden verse contrastados en cuanto a otros sistemas.

Comúnmente, los estudios en los que se realizaban ensayos de casos y controles clasificaban a los pacientes con AME tratados con Nusinersen (se diferencian: en el momento de diagnóstico de la AME (inicio infantil o tardío), gravedad del fenotipo, el momento cuando empieza a tratarse el paciente con Nusinersen, si son o no sintomáticos, etc.) y a los pacientes con AME sometidos a un procedimiento simulado (placebo).

En general, la evidencia da preferencia a los resultados de los estudios sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Nusinersen y la mejoría de los pacientes en cuestión, aunque en algunos de ellos se haga una pequeña referencia a los debates éticos y económicos de un tratamiento de esta índole.(2,7).

De los estudios examinados, la mayoría fueron realizados en Estados Unidos; uno se trata del Programa de Acceso Expandido (del tratamiento con Nusinersen de la AME) de Australia; otro pone en común diferentes países de Europa (Alemania, Italia, Reino

Unido) y, por último, uno se realizó en Chile (Departamento de Pediatría de la Universidad de Chile).

Limitaciones de los estudios

El tamaño muestral de la mayoría de los estudios no abarca un abanico muy amplio de pacientes, algo que se puede considerar evidente tratándose la Atrofia Muscular Espinal de una enfermedad rara. Aun así hay muchos pacientes y familiares que rechazan participar en ensayos clínicos o, incluso el tratamiento con Nusinersen (aunque la cobertura del seguro sea probable), ya sea por falta de información para valorar el beneficio-riesgo, la falta de datos de seguridad a largo plazo (tratándose el Nusinersen de un medicamento relativamente reciente), los riesgos de la repetición de la punción lumbar (PL), etc.(7).

Los estudios sobre enfermedades raras, como lo es la Atrofia Muscular Espinal, se oponen a limitaciones comunes debido a la carencia de datos de alta calidad sobre costes y resultados. Se necesitan seguimientos continuados de los pacientes tratados con Nusinersen para poder fundamentar nuevas evaluaciones económicas.(2)

En algunos casos, la evidencia trata con limitaciones relacionadas con los estrictos criterios de elegibilidad de los participantes de los ensayos. Ya que en algunos estudios, se busca que los pacientes no tengan contracturas y/o escoliosis graves, puntuaciones de HFMSE muy anormales, insuficiencia respiratoria de base (crónica), dependencia de una sonda gástrica, etc. En definitiva, hicieron que la población fuera más homogénea, creando grupos de participantes con AME no muy severas.(10).

En otros casos, en los que la cobertura del seguro no fuera factible, las familias también pueden desmoralizarse por las cargas financieras y logísticas directa o indirectamente con el tratamiento de Nusinersen, es decir, muchos padres (o cuidadores) de estos pacientes tienen que ausentarse del trabajo para poder dedicarse al cuidado de su familiar, e incluso tendrían que viajar a lugares donde se administrase este fármaco.(7).

Evidentemente, el peso de todas estas contemplaciones varía según la gravedad del fenotipo de la AME, el pronóstico y las circunstancias/valores individuales.(7).

Resultados

En primer lugar, empezamos con uno de los pocos estudios realizados con pacientes con AME tipo 0, en el que se observa una mejora motora tras el tratamiento con nusinersen (en consonancia con el fármaco *onasemnogene abeparvovec*), pero con una importante

morbilidad médica. Se le realizó una de las evaluaciones clínicas más utilizadas en pacientes con AME, el Children's Hospital of Philadelphia Test of Neuromuscular Disorder (CHOP-INTEND), a su llegada al ensayo fue de 14 (antes de iniciar el tratamiento). Después de la primera dosis de Nusinersen que se administró cuando el paciente tenía 2 semanas de vida, se volvió a revalorar el CHOP-INTEND que mejoró a 31.

En contraposición a la mejoría motora, se le tuvo que realizar una traqueostomía y se le tuvo que colocar sonda gástrica debido a las continuas dificultades respiratorias y de deglución que tenía la paciente.

Hasta la fecha del estudio (2020), la AME tipo 0 tenía una esperanza de vida de 6 meses, pero con el tratamiento de Nusinersen, la paciente de este ensayo ha conseguido vivir hasta el año con una clara mejora motora, pero un curso médicamente complicado, ya que es posible que sus problemas médicos multisistémicos estén relacionados con la AME subyacente.(1).

Con referencia a la AME de tipo 1, la evidencia de certeza moderada muestra que el tratamiento de oligonucleótidos antisentido Nusinersen es eficaz en pacientes con este fenotipo de AME, porque amplía la supervivencia y mejora la función motora. Las pruebas indican que un mayor porcentaje de niños tratados con Nusinersen alcanzan hitos motores en comparación al procedimiento simulado y pueden clasificarse como respondedores al tratamiento en las valoraciones clínicas Hammersmith Infant Neurological Examination-Section 2 (HINE-2) y CHOP-INTEND.(3). El HINE-2 estudia el desarrollo de la función motora con 8 ítems de hitos y puntúa los logros en un rango de 0-26; las ocho categorías de hitos motores son: agarre voluntario, control de la cabeza, rodar, dar patadas, sentarse, gatear, ponerse de pie y caminar. Se considera que los lactantes tienen una adecuada respuesta motriz si cumplen los siguientes criterios: mejorar en al menos un ítem (de los nombrados anteriormente) y tener más ítems con mejora que categorías con empeoramiento.(8,20).

En el ensayo ENDEAR, el cual se realizó con pacientes con AME de inicio infantil (tipo 1) – es decir, diagnosticados antes de los 6 meses – los que recibieron tratamiento con Nusinersen intratecal tuvieron más probabilidades de presentar mejorías en la función motora y de sobrevivir sin el uso de ventilación mecánica que los que habían sido sometidos al placebo. Este estudio tuvo dos criterios de valoración de la eficacia, la respuesta motora (evaluada con los resultados obtenidos en el HINE-2) y la supervivencia

sin eventos (definida como el tiempo transcurrido hasta la muerte o el uso de ventilación asistida permanente).(20),

Un gran porcentaje de pacientes con AME de tipo 1 no son capaces de mantener o, incluso, alcanzar hitos motores. Sin embargo, los niños del grupo de Nusinersen alcanzaron hitos motores clínicamente significativos, esta mejora de la función neuromuscular fue evaluada mediante un aumento de la puntuación del CHOP-INTEND y el aumento de la respuesta motora se basó en la puntuación HINE-2.(20).

En lo que se refiere a la Atrofia Muscular Espinal de inicio más tardío, se realizó el ensayo CHERISH, en el que también se observó una mejoría representativa de la función motora con el fármaco Nusinersen en comparación con el procedimiento simulado. Los resultados de este ensayo fueron que más de la mitad de pacientes del grupo de Nusinersen tuvieron un aumento desde el inicio hasta el decimoquinto mes de tratamiento de al menos 3 puntos de la puntuación del Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE), lo cual es poco común en niños con AME de inicio tardío. Esta escala se obtiene mediante 33 ítems de la función motora, que está concretamente validada, para su uso en pacientes con AME para evaluar las actividades relacionadas con la vida diaria. Aunque, cabe destacar que, las mejoras más considerables de la puntuación HFMSE se observaron en pacientes más jóvenes y en los que recibieron el tratamiento justo después de la aparición de síntomas.

Al contrario del grupo de Nusinersen, los pacientes del grupo del procedimiento simulado (inyección de placebo) tuvieron una disminución de hasta 10 puntos de la puntuación HFMSE, una observación que coincide con los resultados de un estudio retrospectivo.(10).

Referente al sistema respiratorio, varias evidencias analizan cuán importante es un manejo respiratorio en este tipo de pacientes. Un gran número de pacientes con AME, frecuentemente, son portadores de ventilación asistida (sea invasiva o no invasiva, permanente o parcial). Uno de los estudios revela que tras dos años de tratamiento con Nusinersen, no hubo cambios en la asistencia respiratoria entre este tipo de pacientes con AME. Incluso, en ese mismo ensayo dos pacientes fallecieron debido a una insuficiencia respiratoria aguda y uno sufrió una grave lesión cerebral tras una aspiración masiva. (13). Por este motivo, Palomino et al, (2018) recalca que tras el diagnóstico de AME es necesaria una reunión multidisciplinar y que, sobretodo, el neumólogo se implique en el manejo proactivo respiratorio, con el fin de optimar la calidad de vida en pacientes con AME del tipo 1 y con el objetivo de adelantarse a los problemas que presentarán en un

futuro los pacientes con AME de los tipos 2 y 3. Ya que la morbilidad de esta enfermedad está ocasionada fundamentalmente por complicaciones de origen respiratorio. Además, aconseja que la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) debe iniciarse cuando haya pruebas de hipoventilación nocturna (síntomatología: despertares, dolor de cabeza matutino, somnolencia diurna...). (18).

Otra de las evidencias que recogió datos sobre niños diagnosticados de AME mayores de 7 meses, analizó 33 pacientes a los que se les administró tratamiento con Nusinersen. Tras el estudio seguían vivos y con el tratamiento, pero la necesidad de soporte ventilatorio aumentó significativamente con el tiempo. Ocho de los 33 pacientes totales tenían un peor estado respiratorio que cuando empezaron el tratamiento. Se registraron 17 hospitalizaciones relativas a 9 pacientes, de las cuales 13 fueron sucesos respiratorios y 3 trascendieron en insuficiencia respiratoria. Como en algunos pacientes, se observó este empeoramiento respiratorio a pesar de la mejora de la función motora, esta cohorte sugiere que el Nusinersen tiene una acción más lenta en los síntomas respiratorios. Aunque cabe remarcar que muchos padres informan de mejoras durante el tratamiento que no fueron evaluadas por las escalas y los tests utilizados, como por ejemplo un tono de voz más alto, una tos con expulsión de secreciones más eficiente, etc. En definitiva, este estudio de cohortes tiene como resultados que Nusinersen es beneficioso para pacientes con AME del tipo 1 de entre 7 y 113 meses de edad.(15).

En general y definitiva, se observó un mayor cambio en la puntuación de la prueba CHOP-INTEND, con respecto a la línea de base en niños menores de 7 meses de edad, en comparación con niños mayores.(5).

La evidencia detecta que un cribado precoz y universal de la enfermedad es una estrategia preferible para una mayor eficacia del tratamiento. Es decir, el cribado de neonatos se manifiesta como la ocasión para reducir significativamente la morbilidad médica que resulta de un diagnóstico tardío de la Atrofia Muscular Espinal.(2).

En relación con los Efectos Adversos (EAs), los investigadores del estudio EMBRACE consideraron que no estaban relacionados con el Nusinersen y decidieron no interrumpirlo. Los EAs más frecuentes coincidían con afecciones asociadas a la infancia (en general) y a la AME (en particular).

En el ensayo CHERISH, se produjeron dolores de espalda y de cabeza en hasta un tercio de los niños que se sometieron a la PL. Por otra parte, en el ensayo ENDEAR, se produjeron EAs graves en el 76% del grupo de Nusinersen frente al 95% del grupo

control. De estos, el 16% de los pacientes tratados frente al 39% de los pacientes que se sometieron al procedimiento simulado tuvieron un efecto adverso que provocó la interrupción del ensayo, debido a que estos EA tuvieron resultados mortales (el más común, un trastorno respiratorio, probablemente relacionado con la AME).(6,10)

Los Efectos Adversos más comunes que se producen en un plazo de 72h tras la punción lumbar fueron los vómitos, cefalea y síndrome post-PL en el 40-50% de los pacientes tratados con Nusinersen.(7). Por otra parte, no hubo cambios clínicamente significativos en lo que se refiere a resultados de analíticas, signos vitales, ni tampoco ningún participante desarrolló hidrocefalia.(8,10).

No obstante se observó un EA raro, pero grave (hidrocefalia comunicante), fuera de los ensayos clínicos.(7).

En lo que se refiere a las discusiones éticas, podemos encontrar una variedad que va desde pacientes que son clínicamente parecidos y reciben tratamientos diferentes o retrasados debido a la financiación del medicamento, hasta familias que se pueden ver obligadas a renunciar al tratamiento por motivos económicos o que se vieran en apuros económicos por aceptarlo. En la familia recae la elección o no de considerar el tratamiento con Nusinersen – en caso de tener cobertura – (medida no curativa más cuidados paliativos) que disminuye la mortalidad y aumenta la esperanza de vida unos años más. En algunos casos, la progresión de la AME es tan avanzada que la misma familia considera que no es lo mejor someter a su hijo a inyecciones intratecales. Asimismo, sigue existiendo cierta incertidumbre sobre el beneficio sostenido del Nusinersen.(14). Por demás, es preciso señalar que la mayoría de las familias desconocían la disponibilidad del cribado de portadores de AME antes de la concepción.(4)

En cuanto a aspectos económicos, cabe destacar que son pocos los estudios que debaten sobre la controversia de las terapias de alto coste (como es el medicamento Nusinersen). Aunque los estudios principales de eficacia del nusinersen mostraron una mejoría significativa de los resultados de salud de los pacientes con Atrofia Muscular Espinal, el elevado coste del fármaco (750.000\$ en el primer año y 375.000\$ anuales a partir de entonces) puede ser uno de los mayores obstáculos para el acceso de algunos pacientes.. Para entender el excesivo coste del Nusinersen, hay que comparar el precio con el beneficio aportado. Este medicamento se aprobó para todos los tipos de AME y se concluyó que disminuye la mortalidad o reduce la necesidad de ventilación mecánica, lo

cual no se demostró, porque faltan estudios que analicen la eficacia del Nusinersen desde el punto de vista respiratorio.

Según Prasad et al, (2018) la forma más fácil de aumentar el valor de cualquier fármaco – cuyos beneficios están comprobados por la biología y por ensayos clínicos – es disminuir el precio, que siempre es modificable por los *sponsors* (17).

Sin embargo, en un artículo de opinión (desde la perspectiva de un pediatra – padre de un niño con AME tipo 1) contradice estos estudios. Admite que el precio del fármaco es elevado, pero lo acepta y añade que: “Sin los incentivos financieros que estimulan el desarrollo, Nusinersen probablemente no existiría; y como padres estamos agradecidos de que exista”. (16)

Relevancia de la investigación para la enfermería

La Atrofia Muscular Espinal es una enfermedad que requiere unos cuidados paliativos muy específicos, es aquí donde cobra importancia el papel de la enfermería en lo que se refiere a este trabajo.

Este trastorno necesita un equipo multidisciplinar (9) (enfermeras materno-infantiles, equipos de cuidados paliativos pediátricos, médicos de cabecera, pediatras, fisioterapeutas, etc.) ya que el paciente de por sí es débil y la gravedad de su enfermedad puede verse modificada por otras complicaciones sistémicas (como anomalías cardíacas, metabólicas, cambios de piel...).(1). Además de que el tratamiento con Nusinersen requiere inyecciones intratecales cada cierto periodo de tiempo y por consiguiente reiterados ingresos hospitalarios. Ambas fuentes de posibles infecciones nosocomiales o posibles complicaciones/efectos adversos debidas al procedimiento invasivo.

Por otro lado, es competencia de enfermería que el paciente con AME esté nutricionalmente equilibrado, que no tenga ni déficits ni excesos. En estos pacientes la nutrición óptima es ineludible. Sobre todo, se debe evitar el sobrepeso u obesidad, que suele ser habituales en niños con AME de los tipos 2 y 3. En los casos más severos, a veces es obligatorio planificar una gastrostomía porque los pacientes presentan debilitación en la lengua, dificultad para abrir la boca, alteraciones en la deglución, etc.(18). Por lo que, si se les realiza la inserción de esta, posteriormente necesitarán información y educación los padres (o los pacientes, si ya son mayores) de cómo se realizan los cuidados de la ostomía.

En referencia también a los cuidados enfermeros, cabe recalcar que los pacientes con AME del tipo 1 pueden llegar a presentar necrosis en la piel, debido a la posible afectación de múltiples órganos. Nosotras como enfermeras, debemos estar pendientes y vigilar cualquier cambio en la epidermis del niño/a, ya que estará asociado a una mala perfusión. En uno de los estudios resultó que el nusinersen también era eficaz para resolver esta complicación, por lo que se tendría que transmitir al equipo multidisciplinar y se debería tomar una decisión conjuntamente con los padres, si el paciente no está en tratamiento con Nusinersen.(11)

Es en la prevención de complicaciones y promoción de la salud (cuando el paciente sea dado de alta – y esté en seguimiento por los equipos de cuidados paliativos) donde la enfermería debe hacer hincapié, tanto al paciente como al equipo multidisciplinar que se encargue de él.

CONCLUSIONES

En resumen de la evidencia considerada, sellamos que esta indica las conclusiones siguientes:

- Los estudios ratifican que Nusinersen demuestra un perfil beneficio-riesgo favorable en la población con AME infantil.
- La evidencia alega una mayor mejora funcional en pacientes que recibieron el tratamiento con Nusinersen en las primeras fases de la enfermedad que los que lo recibieron en una fase posterior (mejoría considerable en pacientes presintomáticos o tratados justamente después del inicio de los síntomas).
- Los ensayos informaron de una buena tolerabilidad y seguridad sobre el tratamiento con Nusinersen.
- En cuanto a la controversia que hay alrededor de la vía de administración de este medicamento (no curativo), son pocos los estudios que hacen referencia, pero aquellos que entran en el tema, observan que familias con hijos con una AME de tipo 0-1 severa (con muy mal pronóstico) decide no someter a su hijo a las inyecciones intratecales, aunque esto conlleve a un alargamiento de la esperanza de vida, debido a que el procedimiento es invasivo y, a veces, al ser familias de pacientes pediátricos paliativos tienen más presente el principio de No Maleficiencia que el principio de Beneficiencia.
- Por último, en relación al coste-efectividad La Agencia Canadiense de Medicamentos y el Instituto Nacional de Excelencia Sanitaria del Reino Unido revisaron el fármaco y concluyeron que el precio era demasiado alto para ser considerado rentable.(2). Aunque las opiniones de padres de niños con AME difieran de la opinión de los expertos.

Nº de orden: 1

| | | | | | |
|--|--|---------------------------|--|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 1. Matesanz SE, Curry C, Gross B, Rubin AI, Linn R, Yum SW, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec. J Child Neurol. 2020 Oct;35(11):717–23. | | | | |
| Base de datos de procedencia: | Pubmed | | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE LISTA DE VERIFICACIÓN | Nivel de evidencia | 2- | Grado de recomendación | D |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | | La AME tipo 0 es el fenotipo más grave de la enfermedad, los pacientes presentan contracturas, debilidad e insuficiencia respiratoria al nacer, y suele ser mortal en pocas semanas. | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | | Ensayo clínico | | |
| | <i>Año de realización</i> | | 2020 | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | | Técnicas cualitativas | | |
| | <i>Población y muestra</i> | | Paciente con AME tipo 0. | | |
| Resultados relevantes | Desde el inicio del tratamiento, la paciente ha experimentado una modesta mejoría motora y sigue obteniendo ganancias motoras a los 13 meses de edad sin que se produzca aun una regresión de la función (aunque sigue estando muy débil). Aunque hay mejorías motoras, también ha tenido complicaciones sistémicas de su AME, incluyendo: insuficiencia respiratoria crónica, disfagia, malformación cardiaca congénita, necrosis de dedos y erupción macular difusa. | | | | |
| Discusión planteada | Descripción del caso de una paciente con AME tipo 0 tratada tanto con nusinersen como con otros fármacos. | | | | |
| Conclusiones del estudio | Pone de manifiesto los retos que plantea el tratamiento de las personas con fenotipos de enfermedad más graves y plantea cuestiones sobre cómo pueden responder algunas complicaciones sistémicas a las actuales terapias de sustitución de SMN. | | | | |

Nº de orden: 2

| | | | | |
|--|---|---------------------------|--|------------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 2. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. J Pediatr. 2020;227. | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 10/11 | Nivel de evidencia | 1+ | Grado de recomendación A |
| Introducción: | Resumen de la introducción | | La AME es trastorno neuromuscular con una incidencia de 1/11.000 nacidos vivos y es el segundo trastorno mortal recesivo más común después de la fibrosis quística. La tipo 1 es la forma más común y más grave, con inicio en los primeros 6 meses de vida. Habitualmente, los lactantes con AME tipo 1 presentan una rápida progresión de la debilidad muscular, con lo que cursan con disfagia grave e insuficiencia respiratoria (que suele ser mortal). Los niños no suelen sobrevivir al segundo año. La introducción de nuevos tratamientos ha llevado a la inclusión de este trastorno en la lista del Panel de Cribado Uniforme Recomendado de trastornos que deben ser examinados al nacer. | |
| | Objetivo del estudio | | Evaluar el coste-efectividad de nusinersen con y sin cribado del recién nacido para la AME de inicio infantil. | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | | Ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico y controlado | |
| | Año de realización | | 2020 | |
| | Técnica de recogida de datos** | | Modelos de decisión de Markov + Técnica de análisis cualitativa | |
| | Población y muestra | | | |
| Resultados relevantes | En comparación con la ausencia de cribado y de tratamiento, la razón de coste-efectividad incremental de nusinersen con cribado fue de 330.558\$ por año de vida libre de eventos, mientras que sin cribado fue de 508.481\$. | | | |
| Discusión planteada | Se desarrolló un modelo Markov utilizando datos de ensayos clínicos con datos epidemiológicos de EE.UU. Principales intervenciones estudiadas: tratamiento con nusinersen entorno cribado, sin cribado y la atención estándar. Análisis desde la perspectiva social. | | | |
| Conclusiones del estudio | El cribado universal de la AME en recién nacido proporciona un mayor valor económico para los pagadores y los pacientes cuando se dispone de nusinersen. | | | |

Nº de orden: 3

| | | | | |
|--|---|----------------------------------|--|--|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 3. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(12). Available from: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5 | | | |
| Base de datos de procedencia: | Cochrane | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 9/10 | Nivel de Evidencia (SIGN) | 1+ | Grado de Recomendación (SIGN) A |
| Introducción: | Resumen de la introducción | | La AME está causada por una supresión homocigota del gen de la motoneurona de supervivencia 1 (SMN1) en el cromosoma 5. Esto lleva a la degeneración de las células de la asta anterior, lo que provoca una debilidad muscular progresiva. Los niños con AME tipo 1, por lo general, son incapaces de sentarse sin apoyo y suelen morir o depender de un respirador antes de los dos años de edad. | |
| | Objetivo del estudio | | Evaluar la eficacia y la seguridad de cualquier tratamiento farmacológico diseñado para retrasar o detener la progresión de la atrofia muscular espinal tipo 1. | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | | Revisión sistemática | |
| | Año de realización | | 2019 | |
| | Técnica de recogida de datos** | | Registro de datos cualitativos y cuantitativos, 2 ensayos controlados aleatorios. | |
| | Población y muestra | | Pacientes con AME tipo 1 (con delección o mutación genéticamente confirmada del gen SMN1) | |
| Resultados relevantes | Hubo 2 Ensayos Controlados Aleatorios (ECAs); el del nusinersen se detuvo antes de tiempo por motivos de eficacia (basado en una respuesta del examen Neurológico Infantil de Hammersmith). Los análisis finales (entre los 6 y 13 meses de tratamiento) concluyeron que menos participantes murieron o requirieron ventilación a tiempo completo en el grupo tratado con nusinersen que en el grupo de control. | | | |
| Discusión planteada | Se buscaron todos los ECAs o cuasialeatorios que examinaran la eficacia del tratamiento farmacológico para la AME tipo 1. La medida de resultado primaria fue la edad en el momento de la muerte o la ventilación mecánica a tiempo completo. Las medidas de resultado secundarias fueron la adquisición de hitos motores (sentarse, bipedestación, etc) y los efectos adversos (y adversos graves) atribuibles al tratamiento durante el periodo del ensayo. | | | |
| Conclusiones del estudio | El nusinersen intratecal probablemente prolonga la supervivencia sin ventilación y la supervivencia general en lactantes con AME tipo 1. La proporción de niños que experimentan efectos adversos y EA graves con nusinersen no es mayor con el tratamiento nusinersen que con un procedimiento simulado. | | | |

Nº de orden: 4

| | | | | | |
|---|---|--|----|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 4. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Sep;89(9):937–42. | | | | |
| Base de datos de procedencia: | PubMed | | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 8/11 | Nivel de evidencia | 2+ | Grado de recomendación | B |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | La AME es un devastador trastorno de las neuronas motoras que causa debilidad muscular progresiva e insuficiencia respiratoria. Presentan las experiencias iniciales de Australia en la aplicación del programa de acceso ampliado para permitir el acceso previo a la aprobación del nusinersen, la primera terapia modificadora de la enfermedad para la AME tipo 1. | | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | Estudio prospectivo multicéntrico | | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2018 | | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Registro de datos cualitativos | | | |
| | <i>Población y muestra</i> | Pacientes con AME tipo 1 y en tratamiento con nusinersen | | | |
| Resultados relevantes | <p>En total, 20 pacientes con AME tipo 1 cumplieron los criterios de inclusión (16 dieron su consentimiento y recibieron tratamiento con nusinersen). La mediana de tiempo hasta el diagnóstico desde los síntomas fue de 5 meses y se correlacionó con la edad de inicio. Los cambios en el manejo incluyeron un apoyo nutricional y pulmonar proactivo.</p> <p>La nutrición suplementaria con o sin ventilación nocturna no invasiva se implementó durante el seguimiento en los nuevos diagnósticos con edad de inicio menor de 3 meses.</p> | | | | |
| Discusión planteada | Un programa de acceso ampliado australiano multicéntrico y abierto para nusinersen inscribió a pacientes con AME de inicio infantil tipo I desde noviembre de 2016 hasta septiembre de 2017. Se proporcionó a todos los pacientes la terapia médica estándar y el tratamiento con nusinersen intratecal. Se evaluaron las características clínicas y diagnósticas, la genética molecular... | | | | |
| Conclusiones del estudio | Pone en manifiesto las dificultades para lograr un diagnóstico precoz y/o la prevalencia, la evolución de los cuidados clínicos óptimos en una época de pronóstico incierto, las implicaciones de los recursos y las cuestiones éticas en la práctica clínica de la AME tipo 1. | | | | |

Nº de orden: 5

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------|----|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 5. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. Dev Med Child Neurol [Internet]. 2019 Jan;61(1):19–24. Available from: http://0-search.ebscohost.com.lull.uib.es/login.aspx?3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D133500584%26lang%3Des%26site%3Dehost-live | | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 9/10 | Nivel de evidencia | 1+ | Grado de recomendación | A |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | Explicación AME y nusinersen. | | | |
| | <i>Objetivo del estudio</i> | | | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | Revisión sistemática | | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2018 | | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Registro de datos cualitativos | | | |
| Resultados relevantes | Nusinersen fue seguro y bien tolerado, ya que no presentaron reacciones adversas medicamentosas. | | | | |
| Discusión planteada | Se evaluaron los niveles de proteína SMN en el fluido cerebroespinal desde 9 a 14 meses después de la dosis única. Posteriormente, explica las brechas existentes en el tratamiento con Nusinersen. | | | | |
| Conclusiones del estudio | Al final, después de corroborar los estudios y mencionar las brechas, hace referencia al impacto del coste. Asumiendo que nusinersen tiene el potencial de aumentar la supervivencia de los pacientes con AME tipo 1 desde 10% a 60% y que mejoran los niveles funcionales, tanto como para parecer del tipo 2. Representa la transición exitosa de un medicamento desde la evidencia preclínica hasta la cabecera del paciente. | | | | |

Nº de orden: 6

| | | | | | |
|---|--|---|----|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 6. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. Acta Neurol Belg. 2019 Dec;119(4):523–33. | | | | |
| Base de datos de procedencia: | PubMed | | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 8/10 | Nivel de evidencia | 1- | Grado de recomendación | B |
| Introducción: | Resumen de la introducción | La Atrofia Muscular Espinal es una enfermedad causada por la pérdida de ambos alelos del gen de la supervivencia de la motoneurona (SMN1). La incidencia es de aproximadamente 1/11000 nacidos vivos. | | | |
| | Objetivo del estudio | Verificar las pruebas actuales de eficacia en lo que respecta a la mejora de la función motora, la consecución de hitos motores y la supervivencia de la administración intratecal de nusinersen en pacientes con AME frente a la atención médica estándar. | | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados | | | |
| | Año de realización | 2019 | | | |
| | Técnica de recogida de datos** | Registro de datos cualitativos (Artículos evaluando la eficacia del nusinersen intratecal en pacientes con AME) | | | |
| | Población y muestra | Pacientes con AME tratados con Nusinersen y grupos control (Diferentes ensayos clínicos) | | | |
| Resultados relevantes | Las medidas de resultado se referían a la mejora de la función motora, así como la supervivencia libre de eventos y la supervivencia. | | | | |
| Discusión planteada | Información recogida de 4 artículos (2 ensayos controlados aleatorios, 1 ensayo clínico abierto y 1 ensayo clínico de fase 1 de etiqueta abierta). Se realizó una MEDLINE y una CENTRAL para investigar la evidencia actual para el tratamiento nusinersen. | | | | |
| Conclusiones del estudio | El tratamiento en pacientes de inicio temprano o tardío da lugar a una mejora significativa de la función motora, aunque no reestablece la función apropiada para la edad, con un mejor resultado si se inicia en una etapa más temprana del curso de la enfermedad. El nusinersen intratecal tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad aceptable, aunque se necesitan y están en curso más ensayos sobre los efectos a largo plazo y los aspectos de la seguridad, también de los ensayos que incluyan categorías más amplias de AME y de edad. | | | | |

Nº de orden: 7

| | | | | | |
|---|--|---|-----|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 7. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, et al. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology [Internet]. 2018 Nov 13;91(20):923–33. Available from: http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D133440574%26lang%3Des%26site%3Dehost-live | | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 9/10 | Nivel de evidencia | 1++ | Grado de recomendación | A |
| Introducción: | Resumen de la introducción | La evidencia de la eficacia es actualmente alta para el tratamiento de la AME de inicio infantil y de la infancia en las fases sintomática temprana y media. Aunque las indicaciones para el uso del nusinersen es amplia, la cobertura de los pagadores para las poblaciones que no participan en los ensayos clínicos sigue siendo variable. Las pruebas, la disponibilidad, el coste y las preferencias de los pacientes influyen en la administración del nusinersen. | | | |
| | Objetivo del estudio | Identificar el nivel de evidencia para el uso de nusinersen en el tratamiento de la AME y revisar las consideraciones clínicas sobre su uso. | | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | Revisión sistemática | | | |
| | Año de realización | 2018 | | | |
| | Técnica de recogida de datos** | Registro de datos cualitativos | | | |
| | Población y muestra | Ensayos clínicos de pacientes con AME tratados con Nusinersen | | | |
| Resultados relevantes | Hay pruebas de que en lactantes con deleciones o mutaciones homocigóticas de SMN1, nusinersen mejora la probabilidad de supervivencia SIN ventilación permanente. También hay pruebas de que en los lactantes a término con AME, el tratamiento con nusinersen iniciado en menores de 7 meses da lugar a una mejor respuesta a los hitos motores. Nusinersen fue seguro y bien tolerado. | | | | |

Nº de orden: 8

| | | | | | |
|--|---|--|----|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 8. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. Muscle Nerve [Internet]. 2021 May;63(5):668–77. Available from: http://0-search.ebscohost.com.lull.uib.es/login.aspx?3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D149845627%26lang%3Des%26site%3Dehost-live | | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 10/11 | Nivel de evidencia | 1+ | Grado de recomendación | A |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | El estudio EMBRACE evaluó el nusinersen en niños con inicio precoz o tardío de la AME que eran inelegibles para los estudios ENDEAR y CHERISH. | | | |
| | <i>Objetivo del estudio</i> | | | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | Estudio de casos y controles | | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2020 | | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Técnicas cualitativas | | | |
| | <i>Población y muestra</i> | Pacientes con AME que no habían podido ser elegidos para los estudios ENDEAR y CHERISH | | | |
| Resultados relevantes | <p>La parte 1 fue parada justo después de demostrar el beneficio del nusinersen en la función motora en ENDEAR. No hubo eventos adversos relacionado con el nusinersen.</p> <p>Los efectos adversos más comunes fueron pirexia, tos, neumonía e infecciones del tracto respiratorio superior.</p> | | | | |
| Discusión planteada | Participantes fueron asignados al azar para la administración de nusinersen intratecal o procedimiento simulado. | | | | |
| Conclusiones del estudio | Nusinersen demostró un favorable beneficio-riesgo a largo plazo en una amplia población de pacientes con inicio precoz o tardío de la AME. | | | | |

Nº de orden: 9

| | | | | |
|--|--|--|-----|---------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 9. Zingariello CD, Brandsema J, Drum E, Henderson AA, Dubow S, Glanzman AM, et al. A multidisciplinary approach to dosing nusinersen for spinal muscular atrophy. <i>Neurol Clin Pract.</i> 2019 Oct;9(5):424–32. | | | |
| Base de datos de procedencia: | Pubmed | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 8/11 | Nivel de evidencia | 2++ | Grado de recomendación D |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | En 2016, el Nusinersen fue aprobado como 1r tratamiento farmacológico para la AME. El requisito de administración intratecal de Nusinersen, el estricto protocolo de dosificación y la aprobación acelerada supusieron un reto para los centros sanitarios que esperaban implementar el tratamiento. | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | Estudio de cohorte retrospectivo | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2019 | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Registro de datos cualitativos | | |
| | <i>Población y muestra</i> | Pacientes con AME | | |
| Resultados relevantes | A lo largo del procedimiento (en el que administraran con éxito el tratamiento en los pacientes) se minimizaron las complicaciones del procedimiento, mejoraron las técnicas anestésicas y las dosis programadas perdidas. | | | |
| Discusión planteada | La logística de programación, combinada con necesidades específicas de ventilación, anestesia y acceso a la columna vertebral de esta población de pacientes, requiere una amplia coordinación de la atención. Esto, añadiendo el elevado coste del tratamiento, puede llevar a una sobrecarga de los recursos de dosificación provocando retrasos en inicios de tratamiento y limitando el acceso de los pacientes. | | | |
| Conclusiones del estudio | Dan recomendaciones para la aplicación segura y eficaz de nusinersen utilizando un enfoque multidisciplinar, basados en su experiencia de un año y medio en un hospital infantil. | | | |

Nº de orden: 10

| | | | | |
|--|--|---------------------------|--|---------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med [Internet]. 2018;378(7 CC-Neuromuscular CC-Back and Neck):625-635. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01453965/full | | | |
| Base de datos de procedencia: | Pubmed | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 9/11 | Nivel de evidencia | 2+ | Grado de recomendación C |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | | AME: trastorno neuromuscular autosómico recesivo que está causado por un nivel insuficiente de la proteína de la neurona motora de supervivencia. Nusinersen es un fármaco de oligonucleótidos antisentido que modifica el empalme del ARN pre-mensajero del gen SMN2 y, por lo tanto, promueve una mayor producción de la proteína SMN de longitud completa. | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | | Estudio de casos y controles | |
| | <i>Año de realización</i> | | 2017 | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | | Técnicas cuantitativas y cualitativas | |
| | <i>Población y muestra</i> | | Pacientes con AME (126) | |
| Resultados relevantes | En el análisis intermedio hubo un aumento medio por mínimos cuadrados desde la puntuación de Hammersmith en el grupo de nusinersen y una disminución media por mínimos cuadrados en el grupo control. | | | |
| Discusión planteada | Ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado por simulacro de fase 3, de nusinersen en 126 niños con AME, que tuvieron un inicio de síntomas después de los 6 meses de edad. Los signos fueron asignados aleatoriamente (proporción 2:1) a someterse a la administración intratecal de nusinersen a una dosis de 12mg. El criterio de valoración primario fue el cambio medio por mínimos cuadrados en la puntuación de Hammersmith a los 15 meses de tratamiento. | | | |
| Conclusiones del estudio | Entre los niños con AME de aparición tardía, los que recibieron nusinersen tuvieron una mejora clínicamente significativa en la función motora en comparación con los del grupo de control. | | | |

Nº de orden: 11

| | | | | | |
|--|---|---------------------------|--|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 11. Salmin F, Albamonte E, Morettini V, Gagliano N, Mercuri E, Sansone VA. Resolution of skin necrosis after nusinersen treatment in an infant with spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2019 Jun;59(6):E42–4. | | | | |
| Base de datos de procedencia: | Pubmed | | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE LISTA DE VERIFICACIÓN | Nivel de evidencia | 3 | Grado de recomendación | D |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | | Se da por hecho que la AME es un trastorno de las neuronas motoras, aunque cada vez más se ha observado una disfunción del sistema orgánico en sí. Los padres de los niños describen síntomas como sudoración excesiva, bradicardia y necrosis distal (suele ser solo en pacientes con AME tipo 1). | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | | Ensayo clínico | | |
| | <i>Año de realización</i> | | 2019 | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | | Registro de datos cualitativos | | |
| | <i>Población y muestra</i> | | Paciente de 9 meses diagnosticada de AME tipo 1 al nacer (con piel necrosada) | | |
| Resultados relevantes | En este artículo se describe el caso de una niña con AME tipo 1 que tiene una sola copia de SMN2 con lesiones cutáneas difusas graves y persistentes que se resolvieron solo tras la administración de Nusinersen intratecal. | | | | |
| Conclusiones del estudio | A medida que el nusinersen se continúe administrando a pacientes como la niña de este estudio y otros como ella, contribuirá a una mejor comprensión de la farmacocinética del nusinersen (de su modo de acción) y del papel de regulación de SMN2 más allá de las neuronas motoras (enfermedad multisistémica) | | | | |

Nº de orden: 12

| | | | | |
|---|---|---|----|--|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 12. Mousa MA, Aria DJ, Schaefer CM, Kaye RD, Abruzzo TA, Bernes SM, et al. A comprehensive institutional overview of intrathecal nusinersen injections for spinal muscular atrophy. <i>Pediatr Radiol.</i> 2018 Nov;48(12):1797–805. | | | |
| Base de datos de procedencia: | PubMed | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 9/11 | Nivel de Evidencia (SIGN) | 1+ | Grado de Recomendación (SIGN) A |
| Introducción: | Resumen de la introducción | La AME es un trastorno neuromuscular autosómico recesivo que provoca debilidad muscular progresiva. Se la considera enfermedad rara ya que afecta a 1 de cada 10000 nacidos vivos. Hay 5 grupos (desde el tipo 0 al tipo 4). En diciembre del 2016 se aprobó el primer tratamiento para la AME, el cual se administra de manera intratecal. Sin embargo, muchos niños con AME tienen escoliosis neuromuscular secundaria a la enfermedad, que a veces es corregida con instrumentación espinal, por lo que se les busca rutas de acceso alternativas al espacio subaracnoideo. | | |
| | Objetivo del estudio | Investigar rutas de administración del tratamiento en pacientes con AME, ya que algunos pacientes pueden tener anatomía anormal (escoliosis neuromuscular) o instrumentación espinal. | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | Ensayo clínico | | |
| | Año de realización | 2018 | | |
| | Técnica de recogida de datos** | Técnicas cualitativas | | |
| | Población y muestra | Pacientes con Atrofia Muscular Espinal (104) tratados con Nusinersen | | |
| Resultados relevantes | De los 104 pacientes no hubo ninguno con complicaciones inmediatas o a largo plazo, excepto 1 niño que tuvo complicaciones a corto plazo (meningismo y dolor en el punto de inyección) | | | |
| Discusión planteada | Dependiendo del tipo de AME y de paciente (si presentaba escoliosis o instrumentación espinal) se realizaban imágenes previamente con tal de poder decidir la ruta de acceso espinal. Aunque, a veces, con las imágenes se decidía que la mejor ruta seguía siendo la técnica estándar. | | | |
| Conclusiones del estudio | Consiguieron un éxito de administración del 100%. Desarrollaron un algoritmo para ayudar a promover la administración segura y eficaz del fármaco en niños con AME (independientemente del tipo), la anatomía anormal, etc. | | | |

Nº de orden: 13

| | | | | | |
|--|--|---|---|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 13. Lavie M, Diamant N, Sadot E, Fatal A, Sagi L, Domany KA, et al. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy type 1: real-World Respiratory Experience. Eur Respir J [Internet]. 2020;56. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02230180/full | | | | |
| Base de datos de procedencia: | Cochrane | | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE LISTA DE VERIFICACIÓN | Nivel de evidencia | 3 | Grado de recomendación | D |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | La aparición de nuevos tratamientos para la AME es revolucionaria, especialmente para los de tipo 1. Los datos respiratorios siguen siendo escasos y se basan en ensayos clínicos aleatorios. | | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | Ensayo clínico no analítico (observaciones clínicas) | | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2020 | | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Técnicas de recogida de datos cualitativos | | | |
| | <i>Población y muestra</i> | Pacientes con AME | | | |
| Resultados relevantes | <p>En total, 20 pacientes (Con una edad media de 13.5 meses (con un rango amplio de 1-184)), de los cuales 16 ya llevaban ventilación asistida (8 no invasiva y 8 invasiva). De estos 16, 12 la llevaban permanente y 4 utilizaban ventilación parcial. Y los 4 que no utilizaban necesitaron iniciarla.</p> <p>Tras 2 años, no hubo cambios en la asistencia respiratoria entre estos pacientes durante el estudio.</p> <p>2 pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria aguda y 1 sufrió una lesión cerebral grave tras una aspiración masiva. 4 sufrieron atelectasias crónicas/recurrentes que necesitaron bronoscopias terapéuticas.</p> | | | | |
| Discusión planteada | Se recogieron datos de pacientes con AME tipo 1 tratados con nusinersen antes de iniciar el tratamiento y después de 2 años. | | | | |
| Conclusiones del estudio | En este ensayo, la mayoría de los pacientes se mantuvieron estáticos en su necesidad de ventilación asistida y no empeoraron como se esperaba, aunque no mejoraron como cabría esperar. | | | | |

Nº de orden: 14

| | | | | | |
|--|--|--|----|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 14. Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, Paquette ED-T, Frader J, Glover JJ, et al. Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy. JAMA Pediatr [Internet]. 2018 Feb;172(2):188–92. Available from: http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D127896243%26lang%3Des%26site%3Dehost-live | | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 9/10 | Nivel de evidencia | 1+ | Grado de recomendación | A |
| Introducción: | Resumen de la introducción | La aprobación, en EEUU en diciembre del 2016, del nusinersen para el tratamiento de pacientes con todos los subtipos de AME marcó el inicio de una nueva etapa para los pacientes con AME (y sus familias). El coste extremo de la medicación y los complicados requisitos logísticos para su administración mediante punción lumbar han creado retos prácticos que plantean consideraciones éticas. | | | |
| | Objetivo del estudio | Entender los 6 retos para garantizar que los pacientes con AME se beneficien del tratamiento, estén protegidos de daños y reciban un trato justo. | | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | Revisión clínica | | | |
| | Año de realización | 2017 | | | |
| | Técnica de recogida de datos** | Registro de datos cualitativos | | | |
| | Población y muestra | Pacientes con AME. | | | |
| Discusión planteada | Discute 6 retos a los que se encuentra el nusinersen a nivel institucional en los EEUU: coste, evidencia limitada (2017), consentimiento informado, asignación del tratamiento, distribución justa de responsabilidades y transparencia con las partes interesadas. | | | | |
| Conclusiones del estudio | Si los equipos de tratamiento deciden administrar nusinersen, la gestión de los retos institucionales que plantea el medicamento requiere fortaleza y flexibilidad. Al pasar por la fase de iniciación con el tratamiento hay que presionar para reducir el coste, conocer más detalles sobre el beneficio y la seguridad de la medicación. | | | | |

Nº de orden: 15

| | | | | |
|--|--|--|-----|---------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 15. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cancas C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. Neurology. 2018 Oct;91(14):e1312–8. | | | |
| Base de datos de procedencia: | PubMed | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 9/11 | Nivel de evidencia | 2++ | Grado de recomendación B |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | Como los anteriores artículos, explicación de la AME. | | |
| | <i>Objetivo del estudio</i> | Evaluar la seguridad y eficacia clínica del nusinersen en pacientes mayores de 7 meses con AME tipo 1. | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | Estudio de cohortes | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2018 | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Técnicas cualitativas | | |
| | <i>Población y muestra</i> | Pacientes con AME tipo 1 tratados con nusinersen | | |
| Resultados relevantes | La necesidad de asistencia respiratoria aumenta significativamente con el tiempo. No hubo diferencias significativas entre paciente que presentaban 2 y lo que presentaban 3 copias del gen de la motoneurona de supervivencia 2 (SMN2). | | | |
| Conclusiones del estudio | Resultados en consonancia con el estudio de nusinersen en pacientes con AME tipo 1 antes de los 7 meses e indican que los pacientes se benefician de nusinersen incluso en una fase posterior de la enfermedad. | | | |

Nº de orden: 16

| | | | | | |
|--|---|---------------------------|---|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 16. Hoot NR. Nusinersen for Type 1 Spinal Muscular Atrophy: A Father's Perspective. Pediatrics [Internet]. 2019 Oct;144(4):1–3. Available from: http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D138978422%26lang%3Des%26site%3Dehost-live | | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE CASPe | Nivel de evidencia | 4 | Grado de recomendación | D |
| Introducción: | Resumen | | <p>Médico y padre de un paciente con AME tipo 1 muestra su perspectiva desde el punto de vista como padre.</p> <p>Explica como las dosis de carga de nusinersen parecieron detener los progresos de los déficits motores de su hijo y, tras un largo periodo de inactividad, el deterioro comenzó a invertirse, ya que ganó la capacidad de levantar la cabeza, desarrolló la capacidad de agarrar y rodar. Y, más tarde, empezó a sentarse erguido.</p> <p>Cuando tenía 24 meses (el 90% de los pacientes con AME no tratados mueren o dependen de un ventilador) empezó a hablar. Las mejoras motrices con el nusinersen aparecieron gradualmente, requiriendo esfuerzos de rehabilitación.</p> <p>El ensayo ENDEAR, en el cual se encontraba su hijo, demostró un beneficio sustancial en la mortalidad con nusinersen que favoreció el de la terapia.</p> <p>Pacientes tratados con nusinersen tuvieron una reducción absoluta del riesgo de muerte o dependencia del respirador del 29% en comparación con los del placebo</p> | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | | Artículo de opinión (Opinión de experto) | | |
| | Año de realización | | 2019 | | |
| | Técnica de recogida de datos** | | Otras | | |

Nº de orden: 17

| | | | | |
|--|--|--|---|---------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 17. Prasad V. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy: Are We Paying Too Much for Too Little? Vol. 172, JAMA pediatrics. United States; 2018. p. 123–5. | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE LISTA DE VERIFICACIÓN | Nivel de evidencia | 4 | Grado de recomendación D |
| Introducción: | Resumen de la introducción | El Nusinersen, uno de los fármacos recientemente aprobados para su uso en una enfermedad rara, tiene un precio muy elevado. Costará 750.000 dólares el primer año de tratamiento y 375.000 dólares cada año a partir de entonces (con prescripción indefinida) para los pacientes con AME. En el ensayo aleatorio presentado a la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU., el nusinersen demostró una mejora marginal de la función motora. | | |
| | Objetivo del estudio | Para entender el caso concreto del nusinersen, hay que contrastar el precio con el beneficio que aporta. | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | Artículo de opinión (Opinión de expertos) | | |
| | Año de realización | 2018 | | |
| | Técnica de recogida de datos** | Otras | | |
| | Población y muestra | | | |
| Conclusiones del estudio | Para el autor, la mejor manera y la más fácil de incrementar el valor de cualquier medicación (cuyos beneficios están fijados por la biología) es bajar el precio, modificable por los patrocinadores. Ya que en nuestra sociedad necesitamos medicamentos transformadores, pero estos deben tener un precio que permita a los usuarios acceder a ellos. | | | |

Nº de orden: 18

| | | | | | |
|--|--|--|---|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 18. Palomino MA, Castiglioni C. [Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era]. Rev Chil Pediatr. 2018 Dec;89(6):685–93. | | | | |
| Base de datos de procedencia: | Pubmed | | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE LISTA DE VERIFICACIÓN | Nivel de evidencia | 3 | Grado de recomendación | D |
| | Objetivo del estudio | Discutir los nuevos desafíos en cuidados respiratorios enfocando desde la prevención, considerando la disponibilidad de nuevos tratamientos específicos y otros en desarrollo. | | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | Revisión sistemática de ensayos clínicos | | | |
| | Año de realización | 2018 | | | |
| | Técnica de recogida de datos** | Registro de datos cualitativos | | | |
| Conclusiones del estudio | Este artículo concluye que una de las labores más importantes de los pediatras es optimizar el diagnóstico precoz y avanzar hacia un manejo preventivo, con tal de evitar las complicaciones que emporarán la calidad de vida de estos pacientes. Dado que la morbilidad está fundamentalmente en las complicaciones respiratorias deben estar atentos a este sistema. | | | | |

Nº de orden: 19

| | | | | |
|--|---|--|-----|---------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 19. Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. Ann Neurol. 2019 Sep;86(3):443–51. | | | |
| Base de datos de procedencia: | PubMed | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 8/11 | Nivel de evidencia | 2++ | Grado de recomendación B |
| | Objetivo del estudio | Informar de los cambios a los 12 meses después del tratamiento con nusinersen en una cohorte de 85 pacientes con AME tipo 1. | | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | Estudio de cohortes | | |
| | Año de realización | 2019 | | |
| | Técnica de recogida de datos** | Técnicas cualitativas | | |
| | Población y muestra | Pacientes con AME tipo 1. | | |
| Resultados relevantes | 2/85 pacientes tenían una copia de SMN2. 61/85 pacientes tenían 2 copias de SMN2 y 4/85 tenía 3 copias. En 4 el número de copias no estaba disponible. Hubo una diferencia entre las puntuaciones iniciales y las de los 12 meses tanto en el CHOP INTEND como en el HINE-2, para todo el grupo. | | | |
| Discusión planteada | Pacientes evaluados mediante la prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital de Filadelfia (CHOP INTEND) y el examen neurológico infantil Hammersmith section (HINE-2) | | | |
| Conclusiones del estudio | Los resultados que amplían el rango de edad y la gravedad de los pacientes de tipo 1 tratados con nusinersen durante 1 año proporcionaron datos adicionales sobre el rango de eficacia del fármaco que serán útiles para tomar una decisión informada sobre el inicio del tratamiento en pacientes de diferentes edades y gravedad. | | | |

Nº de orden: 20

| | | | | |
|--|--|---|----|---------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 20. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18). | | | |
| Base de datos de procedencia: | PubMed | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 10/11 | Nivel de evidencia | 2+ | Grado de recomendación C |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | <p>AME: trastorno neuromuscular autosómico recesivo que está causado por un nivel insuficiente de la proteína de la neurona motora de supervivencia.</p> <p>Nusinersen es un fármaco de oligonucleótidos antisentido que modifica el empalme del ARN pre-mensajero del gen SMN2 y, por lo tanto, promueve una mayor producción de la proteína SMN de longitud completa.</p> | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | Estudio de casos y controles | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2017 | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Técnicas cuantitativas y cualitativas | | |
| | <i>Población y muestra</i> | Pacientes de 31 centros diferentes | | |
| Resultados relevantes | <p>Un porcentaje significativamente mayor de lactantes tuvo una respuesta de hitos motores en el grupo de nusinersen que en el grupo de control (al principio, 41%, después 51%) y la probabilidad de supervivencia sin eventos fue mayor en el grupo del nusinersen. También el porcentaje de supervivencia global.</p> <p>Los lactantes con menor duración de la enfermedad en el momento del cribado tenían más probabilidades de beneficiarse de nusinersen que los que tenían mayor duración de la enfermedad.</p> <p>La incidencia y la gravedad de acontecimientos adversos fueron similares en los dos grupos.</p> | | | |
| Discusión planteada | <p>Ensayo de eficacia y seguridad de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado por simulacro. Puntos finales primarios fueron respuesta motora (según los resultados del examen neurológico de Hammersmith) y la supervivencia libre de eventos (tiempo hasta la muerte o el uso de ventilación asistida permanente).</p> <p>Los criterios de valoración secundarios incluían la supervivencia global y los análisis de subgrupos de la supervivencia sin eventos según la duración de la enfermedad en el momento del cribado.</p> | | | |
| Conclusiones del estudio | Entre los lactantes con AME, los que recibieron nusinersen tenían más probabilidades de estar vivos y de mejorar su función motora. El tratamiento temprano puede ser necesario para maximizar el beneficio del fármaco. | | | |

Nº de orden: 21

| | | | | |
|--|---|---------------------------|---|---------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 21. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. <i>Pediatr Neurol.</i> 2020 Aug;109:12–9. | | | |
| Base de datos de procedencia: | Pubmed | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE LISTA DE VERIFICACIÓN | Nivel de evidencia | 3 | Grado de recomendación D |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | | La AME suele caracterizarse como una enfermedad de la neurona motora. Los pacientes no tratados con la forma más grave mueren pronto. Aunque ahora viven más tiempo gracias a diferentes tratamientos (en los que se incluye el nusinersen). Esto ha creado una área de necesidad clínica apremiante: si la AME es una enfermedad multisistémica puede convertirse en comorbilidades significativas a medida que estos pacientes sobreviven hasta la infancia y la edad adulta. | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | | Meta-análisis | |
| | <i>Año de realización</i> | | 2020 | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | | | |
| | <i>Población y muestra</i> | | | |
| Resultados relevantes | Queda por responder la necesidad periférica de SMN en cada órgano y cómo contribuyen a la función y supervivencia de las motoneuronas. Los estudios concluyen que la AME es una enfermedad multisistémica con disfunción en músculo esquelético, corazón, riñón, hígado, páncreas, bazo, huesos, tejidos conectivos y sistema inmunitario. | | | |
| Discusión planteada | Se han recopilado datos de autopsia, informes de casos y estudios de cohortes sobre la afectación de tejidos periféricos, también estudios pre-clínicos. | | | |
| Conclusiones del estudio | Un enfoque sistémico de la terapia durante el desarrollo temprano es más probable que maximice efectivamente el resultado clínico positivo. | | | |

Nº de orden: 22

| | | | | |
|---|--|---------------------------|---|------------------------------------|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 22. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. Ann Pharmacother [Internet]. 2019 Jan;53(1):61–9. Available from: http://0-search.ebscohost.com/llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D133509785%26lang%3Des%26site%3Dehost-live | | | |
| Base de datos de procedencia: | CINAHL | | | |
| Lista de verificación: | CASPe 10/11 | Nivel de evidencia | 1++ | Grado de recomendación A |
| Introducción: | Resumen de la introducción | | El nusinersen es el primer tratamiento farmacológico aprobado para el tratamiento de la AME. Es un nuevo oligonucleótido antisentido modificado diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que conducen a la deficiencia de la proteína motoneuronal de supervivencia. | |
| | Objetivo del estudio | | Revisar la eficacia y seguridad de nusinersen en el tratamiento de la AME | |
| Metodología: | Tipo de estudio* | | Revisión de ensayos clínicos | |
| | Año de realización | | 2019 | |
| | Técnica de recogida de datos** | | Técnicas cualitativas | |
| | Población y muestra | | Pacientes con AME | |
| Resultados relevantes | Los efectos adversos más comunes fueron las infecciones de las vías respiratorias, el dolor de cabeza, el dolor de espalda, el estreñimiento y el síndrome post-punción lumbar. Según los ensayos, el nusinersen produjo cambios positivos en la evolución clínica, aunque su adquisición y administración presenta una serie de retos. | | | |
| Discusión planteada | Seguridad, farmacocinética y eficacia de nusinersen en ensayos abiertos y aleatorios controlados. | | | |
| Conclusiones del estudio | Es seguro y eficaz y fue bien tolerado, en todos los grupos estudiados. | | | |

Nº de orden: 23

| | | | | | |
|--|---|---|---|-------------------------------|---|
| Cita bibliográfica (Según Vancouver - APA) | 23. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. Adv Ther. 2019 May;36(5):1164–76. | | | | |
| Base de datos de procedencia: | Pubmed | | | | |
| Lista de verificación: | NO TIENE LISTA DE VERIFICACIÓN | Nivel de evidencia | 3 | Grado de recomendación | D |
| Introducción: | <i>Resumen de la introducción</i> | Los pacientes (niños – lactantes) con AME tipo 1 suelen tener un deterioro de la función motora y una esperanza de vida muy reducida. En los ensayos clínicos las dos terapias farmacológicas (entre ellas el nusinersen) demostraron mejoras significativas en los hitos motores y en la supervivencia global. | | | |
| Metodología: | <i>Tipo de estudio*</i> | | | | |
| | <i>Año de realización</i> | 2019 | | | |
| | <i>Técnica de recogida de datos**</i> | Registro de datos cualitativos y cuantitativos. | | | |
| | <i>Población y muestra</i> | Niños con AME tipo 1 | | | |
| Resultados relevantes | Los resultados de la comparación entre los dos fármacos son similares utilizando el enfoque bayesiano. | | | | |
| Discusión planteada | Las medidas de resultado utilizadas fueron la supervivencia global, la supervivencia libre de eventos y la mejora de la función motora y la consecución de hitos motores. (calculado con la puntuación del Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND) en los ensayos de AVXS-101-CL-101 y Nusinersen. | | | | |
| Conclusiones del estudio | La comparación indirecta de los dos fármacos (AVXS-101-CL-101 y Nusinersen) entre pacientes sintomáticos con Atrofia Muscular Espinal tipo 1 concluye que AVXS-101 puede tener una ventaja de eficacia en relación con nusinersen para las medidas de resultado (supervivencia global, etc.) | | | | |

BIBLIOGRAFÍA

1. Matesanz SE, Curry C, Gross B, Rubin AI, Linn R, Yum SW, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Apeparvovec. *J Child Neurol*. 2020 Oct;35(11):717–23.
2. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, Anderson RA, Butterfield RJ, Nelson RE. Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. 2020;227.
3. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>
4. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Sep;89(9):937–42.
5. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2019 Jan;61(1):19–24. Available from: <http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D133500584%26lang%3Des%26site%3Dehost-live>
6. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2019 Dec;119(4):523–33.
7. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, et al. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2018 Nov 13;91(20):923–33. Available from: <http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D133440574%26lang%3Des%26site%3Dehost-live>
8. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan

- N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve* [Internet]. 2021 May;63(5):668–77. Available from: <http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D149845627%26lang%3Des%26site%3Dehost-live>
9. Zingariello CD, Brandsema J, Drum E, Henderson AA, Dubow S, Glanzman AM, et al. A multidisciplinary approach to dosing nusinersen for spinal muscular atrophy. *Neurol Clin Pract*. 2019 Oct;9(5):424–32.
 10. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(7 CC-Neuromuscular CC-Back and Neck):625-635. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01453965/full>
 11. Salmin F, Albamonte E, Morettini V, Gagliano N, Mercuri E, Sansone VA. Resolution of skin necrosis after nusinersen treatment in an infant with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2019 Jun;59(6):E42–4.
 12. Mousa MA, Aria DJ, Schaefer CM, Kaye RD, Abruzzo TA, Bernes SM, et al. A comprehensive institutional overview of intrathecal nusinersen injections for spinal muscular atrophy. *Pediatr Radiol*. 2018 Nov;48(12):1797–805.
 13. Lavie M, Diamant N, Sadot E, Fatal A, Sagi L, Domany KA, et al. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy type I: real-World Respiratory Experience. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02230180/full>
 14. Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, Paquette ED-T, Frader J, Glover JJ, et al. Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2018 Feb;172(2):188–92. Available from: <http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D127896243%26lang%3Des%26site%3Dehost-live>
 15. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*. 2018 Oct;91(14):e1312–8.

16. Hoot NR. Nusinersen for Type 1 Spinal Muscular Atrophy: A Father's Perspective. *Pediatrics* [Internet]. 2019 Oct;144(4):1–3. Available from: <http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D138978422%26lang%3Des%26site%3Dehost-live>
17. Prasad V. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy: Are We Paying Too Much for Too Little? Vol. 172, *JAMA pediatrics*. United States; 2018. p. 123–5.
18. Palomino MA, Castiglioni C. [Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era]. *Rev Chil Pediatr*. 2018 Dec;89(6):685–93.
19. Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol*. 2019 Sep;86(3):443–51.
20. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18).
21. Yeo CJJ, Darras BT. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease. *Pediatr Neurol*. 2020 Aug;109:12–9.
22. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2019 Jan;53(1):61–9. Available from: <http://0-search.ebscohost.com.llull.uib.es/login.aspx%3Fdirect%3Dtrue%26AuthType%3Dcookie%2Cip%2Cuid%26db%3Dc8h%26AN%3D133509785%26lang%3Des%26site%3Dehost-live>
23. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1164–76.