



**Atrofia muscular espinal:
el cribado al nacer salva vidas**

Libro blanco, versión 2, 25 de noviembre de 2021

Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la AME

Prólogo

CRIBADO NEONATAL: EL «PUNTO CERO» EN EL TIEMPO

por la Dra. Alessandra Ferlini, Representante de profesionales sanitarios de la Red Europea de Referencia para Enfermedades Neuromusculares Raras (Euro-NMD), Profesora adjunta de Genética médica, Directora de la Unidad de Genética médica de la Universidad de Ferrara (Italia)

Existe pleno acuerdo en que un diagnóstico precoz beneficia a los pacientes con enfermedades raras (ER).

La recepción de un diagnóstico genético preciso brinda a los pacientes con ER la posibilidad de acceder a todas las medidas preventivas y terapéuticas. La exactitud diagnóstica es una realidad hoy en día, algo que no siempre fue viable antes de la disponibilidad y validación clínica de los nuevos métodos de análisis genético.

Se ha debatido mucho sobre el modo de lograr un diagnóstico exhaustivo en las personas con ER. Como resultado de esta amplia puesta en común de ideas se ha propuesto que el «punto cero en el tiempo»* es al nacer, cuando todos los recién nacidos pueden someterse a un cribado y, por consiguiente, ser identificados, posibilitando un diagnóstico genético. En consecuencia, el cribado neonatal ya no solo es importante para el diagnóstico precoz de ER tratables, sino también para todos los pacientes con ER con el fin de garantizar un diagnóstico genético exacto lo antes posible. Sin lugar a dudas, hay aspectos éticos y económicos que es importante tener en cuenta, pero el futuro de la medicina genómica es el diagnóstico de las ER al nacer.

La atrofia muscular espinal (AME) es un claro y típico ejemplo de la necesidad de un cribado neonatal genético capaz de identificar a los pacientes en el «**punto cero en el tiempo**»*, lo que posibilita su acceso a nuevos tratamientos innovadores y a la asistencia óptima de referencia. Con ello se proporciona a los pacientes jóvenes y a sus familias la confianza en que serán atendidos y tratados y que nunca se quedarán solos en el tratamiento de su enfermedad. Otros aspectos importantes del cribado neonatal son la minimización del riesgo de culpa para las familias como consecuencia de un diagnóstico tardío y el pleno respeto y observancia de las normativas en materia de protección de datos y confidencialidad. A la hora de tomar decisiones políticas sobre el cribado neonatal, la principal cuestión que ha de tenerse en cuenta es el beneficio del cribado neonatal para los pacientes con AME y sus familias.

*Punto cero en el tiempo: forma de hacer referencia al templo neolítico más antiguo, Göbekli Tepe (Turquía), donde nació la humanidad.



ÍNDICE

1	Resumen	3
2	Llamamiento a la acción: recomendaciones del comité directivo de la Alianza	7
3	Autores y proceso de redacción	10
4	Introducción.....	11
5	Cómo y por qué cumple la AME los criterios para ser objeto de cribado neonatal	12
5.1	<i>La AME constituye un problema de salud importante</i>	12
5.2	<i>Los pacientes con AME cuentan con opciones terapéuticas aceptadas</i>	14
5.3	<i>Se dispone de centros para el diagnóstico y tratamiento de la AME</i>	16
5.4	<i>La AME tiene una fase latente o sintomática inicial identificable.....</i>	16
5.5	<i>Existe una prueba adecuada de cribado neonatal para la AME.....</i>	18
5.6	<i>El cribado neonatal de la AME es aceptable para la población.....</i>	18
5.7	<i>Se conoce debidamente la evolución natural de la AME, incluida su progresión desde la enfermedad latente a la diagnosticada.....</i>	19
5.8	<i>Existe una política consensuada con respecto a quién tratar</i>	19
5.9	<i>El coste de la búsqueda de casos (incluido el diagnóstico) mediante el CN de la AME se considera económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en asistencia sanitaria en su conjunto.....</i>	21
5.10	<i>La búsqueda de casos es un proceso continuo y no un proyecto «de una sola vez».....</i>	21
6	Propuesta de proceso de cribado neonatal de la AME	22
6.1	<i>Acceso, igualdad y financiación</i>	23
6.2	<i>Concienciación, educación y formación</i>	23
6.3	<i>Prácticas de consentimiento</i>	24
6.4	<i>Cribado.....</i>	24
6.5	<i>Confirmación diagnóstica</i>	25
6.6	<i>Tratamiento.....</i>	25
6.7	<i>Seguimiento.....</i>	26
6.8	<i>Evaluación del programa de cribado neonatal y garantía de calidad.....</i>	26
7	Aspectos éticos	27
7.1	<i>Los Derechos del Niño</i>	27
7.2	<i>El cribado neonatal se aplica a los recién nacidos 2-3 días después de nacer.....</i>	27
7.3	<i>El cribado neonatal de la AME es una forma de garantizar la igualdad en el acceso a la asistencia sanitaria apropiada</i>	27
7.4	<i>El cribado neonatal puede evitar la culpa de los padres.....</i>	28
7.5	<i>No existe el «derecho a no saber».....</i>	28
7.6	<i>El cribado neonatal posibilita decisiones informadas</i>	28

7.7	<i>El riesgo de resultados falsamente positivos o falsamente negativos no supera los beneficios del cribado neonatal en la AME</i>	29
8	Economía sanitaria	30
9	Los beneficios del cribado: ensayos piloto y situación de la aplicación del cribado neonatal de la AME en Europa	32
10	Experiencias obtenidas fuera de Europa	33
11	Bibliografía	34
12	Lista de siglas y abreviaturas	39
13	Agradecimientos	40
14	Declaración de conflictos de intereses	40

1 Resumen

El Artículo 24 de la Convención sobre los Derechos del Niño de la ONU, que fue ratificada por todos los países europeos, hace referencia al derecho a una asistencia sanitaria óptima. El cribado neonatal (CN) puede ayudar a identificar a los niños que tienen una necesidad concreta de asistencia sanitaria especializada. Sin embargo, el hecho de no realizar un cribado de los niños al nacer supone privarlos de la asistencia óptima que podrían necesitar.

Para conocer la situación actual del cribado neonatal de la AME en Europa, visite: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>.

El cribado neonatal de la AME debería encontrarse a disposición de todos los recién nacidos en Europa

Este documento se ha estructurado siguiendo los criterios de Wilson y Jungner para juzgar si debe incluirse una enfermedad en el perfil de cribado neonatal. Dado que el cribado neonatal de la AME cumple todos los criterios establecidos, debería encontrarse a disposición de todos los recién nacidos en Europa.

La detección y el tratamiento precoces de la AME 5q deparan una mejor evolución clínica de los niños afectados y contribuyen a reducir la carga asistencial para sus familias.

1. La AME constituye un problema de salud importante

- La AME 5q es una enfermedad genética rara con una incidencia de entre 1 de cada 6000 y 1 de cada 10 000 recién nacidos vivos.
- En función de la edad de comienzo de los síntomas y la función motora máxima alcanzada, la AME se clasifica actualmente en cuatro tipos principales que reflejan, en términos generales, la gravedad de la enfermedad.
- Sin tratamiento y dependiendo de la gravedad de la enfermedad, es posible que los recién nacidos no lleguen a los dos años de vida o que se produzca una alteración significativa de sus capacidades para sentarse, caminar y respirar. Por consiguiente, la AME constituye un problema de salud importante.

2. Los pacientes con AME cuentan con opciones terapéuticas aceptadas

- En la actualidad, en Europa hay tres tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados para la AME.
- Otros tratamientos se encuentran en fase de desarrollo.
- Cada vez hay más datos que indican que un tratamiento más precoz depara mejores resultados potenciales.

3. Se dispone de centros para el diagnóstico y tratamiento de la AME

- En toda Europa hay numerosos centros sanitarios que prestan una asistencia de vanguardia a las personas con AME.

4. La AME tiene una fase latente o sintomática inicial identificable

- Entre el nacimiento y la edad de comienzo de los síntomas transcurre un tiempo. Sin embargo, incluso antes de que surjan los primeros síntomas, ya pueden haberse producido daños en las motoneuronas.
- A menudo se desaprovecha esta «ventana de oportunidad» debido a la falta de disponibilidad de un cribado neonatal

5. Existe una prueba adecuada de cribado neonatal para la AME

- Se dispone de un análisis de sangre fiable para utilizarlo en el cribado neonatal de la AME.
- Dicho análisis identifica una delección homocigótica en el exón 7 del gen *SMN1*.
- La sensibilidad estimada de este análisis es del 95 % y su especificidad ronda el 100 %. Esto supone que es muy poco probable que se produzcan falsos positivos.
- Se trata de un análisis sencillo, barato (entre 3 y 5 euros), automatizado y de alto rendimiento.

6. El cribado neonatal de la AME es aceptable para la población

- Los estudios han demostrado que el cribado neonatal de la AME es aceptable para la población general.

7. Se conoce debidamente la evolución natural de la AME, incluida su progresión desde la enfermedad latente a la diagnosticada

- Se dispone de información suficiente sobre la evolución natural de la AME.
- En función de su tipo, la AME afecta inevitablemente a niños y causa un retraso pronunciado o una detención completa del desarrollo de la función neuromuscular en los primeros años de vida.
- Sin un diagnóstico y un tratamiento precoces, los niños con AME pueden sufrir un deterioro grave, una acumulación de comorbilidad o una muerte prematura.

8. Existe una política consensuada con respecto a quién tratar

- El «tratamiento» no se limita únicamente a los fármacos modificadores de la enfermedad, sino que abarca el mejor tratamiento sintomático, incluido el no farmacológico (p. ej., fisioterapia especializada).
- El tratamiento es un proceso de toma de decisiones compartidas entre los expertos en AME y los padres del niño.
- El número de copias de *SMN2* (un gen parálogo a *SMN1* que puede sustituir parcialmente su función) no resulta suficiente, por sí solo, para decidir sobre un tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.

9. El coste de la búsqueda de casos (incluido el diagnóstico) mediante el cribado neonatal de la AME se considera económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en asistencia sanitaria en su conjunto

- El cribado neonatal de la AME puede llevarse a cabo sin costes importantes, utilizando para ello la muestra de gota de sangre seca ya obtenida para fines de cribado neonatal.
- El coste del cribado supera al coste de la enfermedad.
- La detección precoz de la AME y su tratamiento inmediato también pueden suponer una ventaja económica para los sistemas sanitarios, además de mejorar la calidad de vida de los niños tratados.

10. La búsqueda de casos es un proceso continuo y no un proyecto «de una sola vez»

- Una vez iniciado un programa de cribado neonatal de la AME en un país, ha de ponerse a disposición de todos los recién nacidos en ese país a partir de ese momento.
- La introducción del cribado neonatal de la AME es una contribución dirigida a lograr un sistema sanitario más inclusivo.

Tras confirmar que el cribado neonatal de la AME cumple los criterios de Wilson y Jungner, en este documento también se propone tener en cuenta los siguientes puntos:

11. Propuesta de proceso de cribado neonatal de la AME

- Todos los programas de cribado neonatal de la AME deben garantizar que se facilite información apropiada a todos los padres. En caso de un resultado positivo del cribado, el procedimiento normalizado de cribado neonatal garantizará la igualdad en el acceso a la asistencia, incluido un diagnóstico claramente definido, el tratamiento y el seguimiento a largo plazo de la enfermedad.
- Todos los profesionales sanitarios implicados deben haber recibido formación adecuada para desempeñar sus funciones en el programa de cribado neonatal.
- La participación en un programa de cribado neonatal de la AME ha de ser voluntaria. Los padres deben tener el derecho a no participar.
- Se dispone de una prueba de cribado fiable, sin necesidad de obtener muestras de sangre adicionales.

12. El cribado neonatal de la AME resulta necesario desde el punto de vista ético

- Al hablar de las ventajas y posibles inconvenientes del diagnóstico precoz en la AME, resulta evidente que las ventajas del cribado precoz superan a los inconvenientes.
- El diagnóstico precoz no debe seguir siendo un privilegio al que solo pueda acceder una minoría de familias bien informadas o acomodadas. Por consiguiente, desde el punto de vista ético, resulta imperativo ofrecer el cribado neonatal de la AME dentro del sistema sanitario a todos los recién nacidos.
- Los recién nacidos en Europa tienen el derecho a ser diagnosticados lo antes posible mediante un cribado neonatal de la AME a fin de obtener una asistencia sanitaria óptima, según lo plasmado en la Convención sobre los Derechos del Niño de la ONU.

13. Economía sanitaria

- Las intervenciones en enfermedades raras se enfrentan cada vez más a un examen económico mediante evaluaciones de tecnología sanitaria.
- La disposición a pagar es mayor, en promedio, en lo que respecta a las intervenciones para enfermedades raras, incluida una optimización del tratamiento por medio del cribado.
- Con el tratamiento disponible en la actualidad, un análisis de coste-efectividad del cribado neonatal en los Estados Unidos reveló su mayor valor económico tanto para los pacientes como para los pagadores.

14. Los beneficios del cribado: ensayos piloto en Europa

- Los ensayos piloto realizados en Europa sobre el cribado neonatal de la AME respaldan los resultados de los ensayos clínicos, de modo que han constatado que el tratamiento presintomático da lugar a un desarrollo motor apropiado para la edad.
- En Europa existen desigualdades, de modo que algunos recién nacidos tienen acceso al cribado neonatal de la AME, algo que no sucede con la mayor parte de los demás.
- En algunos países europeos, como Alemania y Noruega, se han iniciado programas nacionales recientemente.
- Para conocer la situación actual del cribado neonatal de la AME en Europa, visite: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>.

15. Experiencias obtenidas fuera de Europa

- Los Estados Unidos (EE. UU.) se encuentran muy por delante de Europa en la aplicación del cribado neonatal de la AME.
 - a. En 38 de los 50 estados estadounidenses se aplica actualmente el cribado de la AME.
 - b. En la actualidad, el 85 % de todos los recién nacidos en los EE. UU. se someten a un cribado de la AME.
- Australia ha solicitado el cribado neonatal de la AME y está planificando introducirlo a escala nacional tras la decisión final del Ministerio de Sanidad, prevista en 2021.
- En Taiwán se somete a todos los recién nacidos a un cribado de la AME.

2 Llamamiento a la acción: recomendaciones del comité directivo de la Alianza

Este llamamiento a la acción fue iniciado por la Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la Atrofia Muscular Espinal, una iniciativa con múltiples partes interesadas dirigida por SMA Europe e.V.

«No se puede perder más tiempo en lo que respecta a los recién nacidos con AME: programas de cribado neonatal de la AME en todos los países europeos en 2025 a más tardar»

Las aspiraciones de la **Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la AME** están en consonancia con los objetivos defendidos por otros integrantes clave del ecosistema en relación con el cribado neonatal:

- Tenemos en cuenta la Convención sobre los Derechos del Niño de la ONU, ratificada por todos los países europeos, que exige a los gobiernos garantizar una asistencia sanitaria óptima para los niños.
- Reconocemos el compromiso de la Unión Europea por alcanzar una cobertura sanitaria universal en su territorio en 2030.
- Reconocemos las iniciativas para la detección precoz de enfermedades hereditarias graves propuestas por EURORDIS-Rare Diseases Europe (1) y el llamamiento a la acción de la iniciativa Screen4Rare (2) y otros consorcios académicos y dirigidos a pacientes con múltiples partes interesadas.
- Consideramos que los programas de cribado neonatal vigentes en Europa detectan un número enormemente diferente de enfermedades dependiendo del país y, en ocasiones, de la región (entre 2 y 48 enfermedades).
- Hacemos hincapié en los datos abrumadores que confirman que la AME cumple los criterios de la OMS para ser incluida en programas de cribado neonatal, a fin de garantizar un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado que pueda prevenir, o como mínimo, retrasar significativamente, un deterioro grave y la muerte prematura en la infancia.
- Nos oponemos firmemente a la desigualdad en el acceso al cribado neonatal de la AME para los recién nacidos en Europa.
- Reconocemos que esta falta de acceso al cribado neonatal de la AME contradice la política de la Unión Europea de garantizar una asistencia sanitaria apropiada para los niños como uno de los derechos más básicos de los que pueden disfrutar.
- Expresamos nuestra disposición a colaborar y unir fuerzas con todas las partes interesadas pertinentes con el fin de garantizar una mejor asistencia sanitaria para los niños que nazcan con AME en Europa.

Por la presente, instamos a los legisladores de toda la UE a tomar medidas para hacer realidad las aspiraciones de **la Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la Atrofia Muscular Espinal (AME)**:

Llamamiento a la acción para los legisladores a escala europea

1. Coordinar el intercambio de conocimientos y prácticas óptimas sobre el cribado neonatal de la AME y otras enfermedades raras idóneas, incluido el saber derivado de los estudios piloto en curso. Aunque valoramos la responsabilidad de los Estados Miembros de la UE en lo que se refiere a garantizar un acceso suficiente a la asistencia sanitaria, interpretamos el principio de subsidiariedad en relación con la asistencia sanitaria, en el sentido de que la UE tiene una competencia importante en cuanto a fomentar un acceso equitativo a la asistencia sanitaria en todo su territorio.
2. Hay programas piloto de cribado neonatal de la AME ya finalizados, en curso o previstos en diversos Estados Miembros, entre ellos, Bélgica, Italia, Alemania, España y Francia, así como el Reino Unido. Ahora pedimos que se apoye desde el punto de vista económico y organizativo un metaanálisis de los resultados de estos programas y la identificación de las principales conclusiones con respecto a la aplicación en los programas habituales de cribado neonatal en toda Europa.
3. Dado que el hecho de compartir la práctica óptima puede contribuir a que los Estados Miembros apliquen el cribado neonatal de la AME al tomar ejemplo de otros Estados Miembros y países ajenos a la UE, pedimos a la Comisión Europea que recabe los conocimientos fundamentales, lo que comprende, entre otras cosas:
 - a. recabar datos relativos a la evolución natural e indicios de eficacia a partir de los estudios piloto sobre el cribado neonatal de la AME
 - b. identificar y acordar unos criterios y mecanismos para ampliar el número de enfermedades que han de incluirse en los programas de cribado
 - c. poner en marcha estrategias para ampliar los programas existentes de cribado neonatal
 - d. procedimientos adecuados de cribado
 - e. requisitos para la educación y formación de los profesionales y la comunicación con las familias y los ciudadanos.
4. El cribado neonatal de enfermedades raras, entre ellas, la AME, es un instrumento esencial para garantizar la igualdad en el acceso al diagnóstico y al consiguiente tratamiento apropiado para los niños con enfermedades raras en Europa. Por consiguiente, pedimos a la Comisión Europea y a otras partes interesadas de la UE, que vigilen y apoyen todas las medidas que contribuyan a mejorar el cribado neonatal de la AME.
5. También animamos a las instituciones de la UE a que recomienden la adición de la AME a la lista de enfermedades recomendadas para ser objeto de cribado al nacer y que apoyen a los países a la hora de ampliar el cribado neonatal.

Llamamiento a la acción para los legisladores a escala nacional

1. Instamos a las autoridades nacionales competentes a que incluyan la AME, sin más demora, en la lista de enfermedades idóneas para su inclusión en programas nacionales o regionales de cribado neonatal.
A tenor de los datos cada vez mayores, la AME cumple claramente los criterios para ser incluida en los programas de cribado neonatal. El diagnóstico precoz y el inicio precoz del tratamiento pueden evitar una muerte prematura en la infancia y retrasar significativamente un deterioro grave en fases más avanzadas. La identificación y el tratamiento precoces de la AME deparan una mejor evolución de los niños afectados. Casi cinco años después de disponer del primer tratamiento de nueva generación para la AME, los pacientes de la inmensa mayoría de los países europeos siguen teniendo falta de acceso a un diagnóstico oportuno mediante el cribado neonatal.
2. También hacemos un llamamiento a los gobiernos y parlamentos nacionales para que garanticen una financiación suficiente del cribado neonatal de la AME, incluida una puesta en marcha rápida y sostenible apropiada.
3. Pedimos a las autoridades competentes nacionales que aprovechen las experiencias obtenidas en los programas piloto en curso en otros países europeos y que hagan uso del apoyo proporcionado por la Unión Europea para reducir las barreras al acceso al cribado neonatal de la AME.
4. Las organizaciones nacionales de pacientes con AME desempeñan una función esencial en lo que respecta a ofrecer perspectivas de los pacientes, apoyo a las familias y recomendaciones públicas durante la aplicación del cribado neonatal en la AME. Recomendamos firmemente a los parlamentos nacionales que respalden sus esfuerzos en defensa de incluir la AME en el cribado neonatal.

La **Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la Atrofia Muscular Espinal** exige que los gobiernos nacionales y las autoridades europeas incluyan inmediatamente en los programas nacionales de cribado neonatal una prueba para detectar la AME en todos los recién nacidos. No se puede perder más tiempo en lo que respecta a empezar el tratamiento adecuado de los recién nacidos con AME.

Por consiguiente, la Alianza hace un llamamiento a todas las instancias decisorias europeas para que pongan en marcha este servicio sanitario esencial, sin más demora, en todos los países europeos.

3 Autores y proceso de redacción

En este Libro blanco se resumen los principales motivos para introducir el cribado neonatal de la AME. Ha sido elaborado por un comité directivo de distintas partes interesadas, con aportaciones de otros expertos y actuando admedicum como secretaría de la Alianza.

Este Libro blanco ha sido redactado bajo el liderazgo de SMA Europe e.V., la organización paraguas de organizaciones europeas de pacientes con AME. El Libro blanco ha recibido asesoramiento científico independiente y ha sido redactado y revisado por un grupo consultivo científico multiprofesional formado, entre otros, por la Dra. Raquel Yahyaoui, la Dra. Nathalie Goemans y el Dr. Eduardo Tizanno. El capítulo dedicado a la propuesta de proceso de CN-AME ha sido redactado por la Dra. Raquel Yahyaoui. El capítulo dedicado a economía sanitaria ha sido redactado por el Dr. Cornelis Boersma y el Dr. Maarten Postma.

El proceso de redacción y divulgación ha contado con el respaldo económico de un grupo financiador constituido por distintas partes interesadas, de plena conformidad con los principios de independencia y transparencia.

Miembros del comité directivo:

- Presidenta: Marie-Christine Ouillade, SMA Europe e.V.
- Kacper Rucinski, SMA Europe e.V.
- Dra. Nathalie Goemans, Centro de Referencia Neuromuscular, Servicio de Pediatría y Neurología infantil, Hospitales Universitarios de Lovaina, Bélgica.
- Jana Popova, Alianza Europea de Asociaciones de Enfermedades Neuromusculares (EAMDA).
- Gulcin Gumus, PhD., EURORDIS
- Dr. Eduardo Tizano, Pediatría y Director del Servicio de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Otros expertos:

- Dra. Raquel Yahyaoui, Especialista en bioquímica clínica. Centro de Cribado Neonatal de Andalucía Oriental. Hospital Universitario Regional de Málaga, Málaga, España.
- Dr. Cornelis Boersma, Fundador y director general de Health-Ecore BV, Países Bajos.
- Dr. Maarten Postma, Profesor de Economía sanitaria global, Universidad de Groningen, Países Bajos.

Secretaría:

- admedicum Business for Patients (Dr. Andreas Reimann, Robert Pleticha, Dra. Meike Neukirchen), Colonia, Alemania y Barcelona, España.

Este Libro blanco ha sido financiado por subvenciones educativas sin restricciones de Biogen, Novartis Gene Therapies, Roche, PerkinElmer, LaCAR MDX Technologies e ImmunoIVD.

4 Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una rara enfermedad neuromuscular genética que causa atrofia muscular progresiva y debilidad, lo que conlleva una pérdida de movimiento. Esto puede afectar a la capacidad de gateo y deambulación, a los movimientos de brazos, manos, cabeza y cuello, a la respiración y a la deglución. Hay diferentes formas de AME y el espectro de la gravedad con que afecta a niños y adultos es amplio.

La forma más frecuente se conoce como 'AME 5q' debido a su causa genética. La AME 5q es una enfermedad rara y grave que tiene una gran repercusión en las personas afectadas y sus familias. No obstante, a pesar de ser una enfermedad rara, si no se trata, constituye la primera causa genética de muerte en lactantes (3). También representa una enfermedad complicada para los sistemas sanitarios europeos. Hasta 2017, cuando se aprobó el primer tratamiento modificador de la enfermedad (TME), nusinersén (Spinraza[®]), no existía ningún tratamiento.

Antes de la aparición de Spinraza[®], los abordajes terapéuticos consistían en el control de los síntomas en un intento de ralentizar la pérdida de función motora, mantener la calidad de vida y prolongar la vida lo máximo posible. Hoy en día, hay otros dos tratamientos aprobados para la AME, lo que supone que, actualmente, el pronóstico de los niños con AME, cuando son diagnosticado y tratados precozmente con TME de vanguardia, es mejor y completamente diferente.

Los estudios (véase 5.2) indican que la clave es una detección y un tratamiento precoces, ya que esto mejora de manera espectacular la efectividad de todos los tratamientos disponibles en la actualidad. El cribado neonatal es la mejor manera de obtener este diagnóstico precoz y garantizar que cada niño diagnosticado de AME cuente con las máximas oportunidades posibles de llevar una vida sana.

En Europa, la AME no está incluida de forma generalizada en el conjunto de enfermedades que se analizan al nacer y, dado que la Unión Europea no tiene responsabilidad directa en lo que respecta al cribado neonatal, cada Estado Miembro debe elaborar su propio expediente para añadir la AME a dicho conjunto de enfermedades. Dado que las organizaciones de pacientes nacionales se sienten cada vez más frustradas en relación con esta situación, SMA Europe confía en que este Libro blanco facilite este proceso en cierta medida y, al mismo tiempo, que respalde a las organizaciones de pacientes con AME en sus iniciativas de defensa.

Este Libro blanco fue iniciado por la Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la Atrofia Muscular Espinal, una iniciativa con múltiples integrantes dirigida por SMA Europe e.V., una organización paraguas europea de organizaciones nacionales de pacientes e investigación centrada en la AME. El objetivo de este documento consiste en sustentar un diálogo sistemático en los sistemas sanitarios europeos que contribuya a fomentar la introducción del cribado neonatal de la AME para todos los niños europeos.

Los autores son conscientes, no obstante, de que la introducción del cribado neonatal de la AME exige una planificación muy cuidadosa que tenga en cuenta el contexto médico, ético, social y económico. Este Libro blanco pretende proporcionar perspectivas basadas en datos sobre estos aspectos.

5 Cómo y por qué cumple la AME los criterios para ser objeto de cribado neonatal

Cuando un sistema sanitario evalúa si debe ponerse el cribado neonatal (CN) de una determinada enfermedad a disposición del público, los principales criterios que se tendrán en cuenta son la gravedad de la enfermedad, la importancia de la detección precoz que determina una intervención terapéutica con un balance razonable de riesgos y beneficios y la precisión de la metodología de cribado. Los principios de Wilson y Jungner (4), que se emplean para determinar si debe incluirse una enfermedad en el perfil de CN, son conocidos y aceptados de forma generalizada. En los apartados siguientes se repasan estos 10 principios en relación con el cribado neonatal de la atrofia muscular espinal (CN-AME).

5.1 La AME constituye un problema de salud importante

RESUMEN

- La AME 5q es una enfermedad genética rara con una incidencia de entre 1 de cada 6000 y 1 de cada 10 000 recién nacidos vivos.
- En función de la edad de comienzo de los síntomas y la función motora máxima alcanzada, la AME se clasifica actualmente en cuatro tipos principales que reflejan, en términos generales, la gravedad de la enfermedad.
- Sin tratamiento y dependiendo de la gravedad de la enfermedad, es posible que los recién nacidos no lleguen a los dos años de vida o que se produzca una alteración significativa de sus capacidades para sentarse, caminar y respirar. Por consiguiente, la AME constituye un problema de salud importante.

En 2015, la AME fue la primera causa genética de muerte en lactantes (3). Se trata de una enfermedad neuromuscular con una incidencia de entre 1 de cada 6000 y 1 de cada 10 000 recién nacidos vivos (5) (6). Es un trastorno autosómico recesivo causado por variantes patógenas del *gen de supervivencia motoneuronal 1 (SMN1)*, ubicado en el cromosoma 5q13, lo que origina una concentración muy baja de la proteína de supervivencia motoneuronal (SMN). Esta proteína muestra una expresión ubicua y resulta esencial para el ensamblaje de las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (snRNP) y el procesamiento del ARN mensajero (ARNm). Se encuentra de manera abundante en los axones de las motoneuronas, donde desempeña otras funciones, como el transporte del ARNm (7) (8). La falta de la proteína SMN provoca una pérdida de motoneuronas, lo que ocasiona debilidad y atrofia musculares progresivas que afectan a los músculos bulbares, esqueléticos y respiratorios. Los síntomas clínicos abarcan un amplio espectro de gravedad, aunque los aspectos habituales consisten en pérdida de fuerza, dificultad respiratoria, trastornos de movilidad general y problemas de deglución.

La proteína SMN está codificada por dos genes denominados *gen de supervivencia motoneuronal 1 y gen de supervivencia motoneuronal 2 (SMN1 y SMN2)*, ubicados ambos en el cromosoma 5. Estos genes son prácticamente idénticos. La ausencia homocigótica del exón 7 de *SMN1* es la causa de la enfermedad en la mayoría (95 %) de los pacientes con AME, mientras que, en el resto de casos, lo es una mutación heterocigótica en un alelo y la presencia de otras variantes deletéreas en el otro (9). Ambos genes *SMN1* y *SMN2* contienen ocho exones y tienen una homología de secuencia del 99 %. Únicamente difieren en cinco nucleótidos y producen una proteína casi idéntica, la proteína SMN. Las diferencias radican en los exones 7 y 8 y en los intrones 6 y 7. Sin embargo, tan solo una diferencia entre las proteínas SMN1 y SMN2 es importante desde el punto de vista funcional: una transición silente en el exón 7, en el gen *SMN2*, que desorganiza un potenciador exónico e corte y empalme (ESE)

y crea un nuevo silenciador exónico de corte y empalme (ESS). Esta sustitución (C por T) hace que el exón 7 quede excluido de la mayor parte de los transcritos de *SMN2*, lo que conlleva la producción de una proteína SMN truncada que es inestable *in vivo* y se degrada rápidamente (10). Se calcula que únicamente es funcional en torno al 10 % de la proteína SMN producida a partir del gen *SMN2* (11) (12).

Aunque un mayor número de copias de *SMN2* se ha asociado a una evolución más leve de la enfermedad en los pacientes con AME, dicha correlación no es absoluta y se observan discordancias. Diversas dificultades técnicas y variaciones interindividuales biológicas explican las discrepancias descritas en la estimación del número de copias de *SMN2* y el establecimiento de correlaciones entre fenotipo y genotipo (11). Así pues, en algunos pacientes, la información sobre el número de copias de *SMN2* puede resultar insuficiente, por sí sola, para correlacionarla con el fenotipo observado (13).

La AME es una única enfermedad con un espectro continuo de gravedad; por lo general, la gravedad disminuye cuanto más tarde se manifiestan los primeros síntomas. Por simplicidad, normalmente se clasifica en cuatro tipos diferentes en función de la edad de comienzo y los hitos motores conseguidos (6).

La AME de tipo I es el tipo más frecuente (aproximadamente el 50 % de los casos de AME) y grave de AME. Los lactantes afectados presentan hipotonía y debilidad intensas, parálisis flácida simétrica y, a menudo, ausencia de control cefálico (6). Las complicaciones deglutorias y respiratorias provocan una muerte prematura (14).

Desde el punto de vista de la función motora, los pacientes con AME de tipo I no llegan a sentarse, mientras que los que tienen el tipo II no llegan a caminar y aquellos con el tipo III logran caminar independientemente pero, si no son tratados, pierden esta capacidad en etapas posteriores de la vida (Figura 1). Los pacientes con AME de tipo I tienen una mediana reducida de esperanza de vida, que ronda un año, mientras que la mayoría de los afectados por el tipo II viven mucho tiempo, con vidas plenas debido a las mejoras en las normas asistenciales.

Los pacientes con el tipo III tienen una esperanza de vida normal (15).

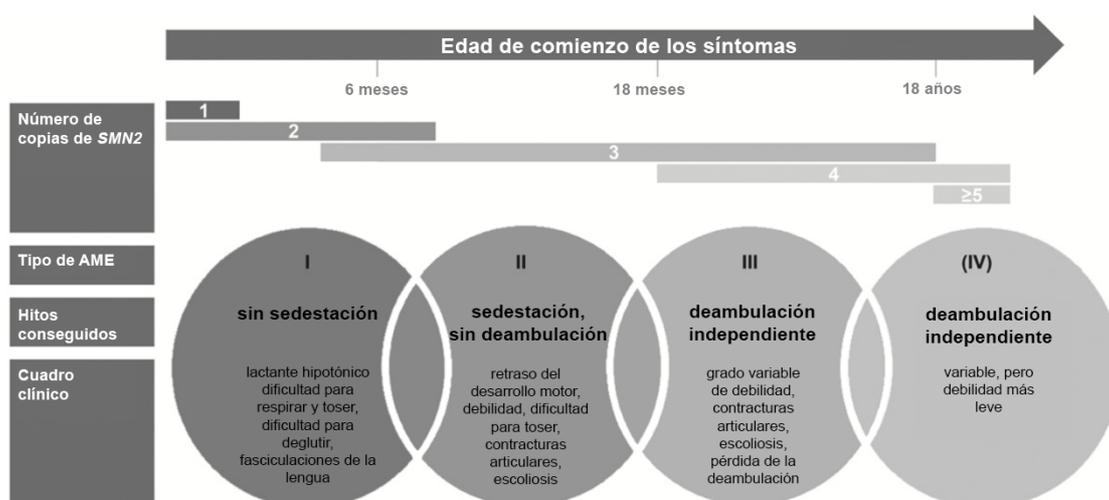


Figura 1 Clasificación clínica de los subtipos de AME según la edad de comienzo, los hitos conseguidos y el cuadro clínico. Se indica el número de copias de *SMN2* asociado normalmente. (16)

5.2 Los pacientes con AME cuentan con opciones terapéuticas aceptadas

RESUMEN

- En la actualidad, en Europa hay tres tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados para la AME.
- Otros tratamientos se encuentran en fase de desarrollo.
- Cada vez hay más datos que indican que un tratamiento más precoz depara mejores resultados potenciales.

Aunque el tratamiento sintomático y el seguimiento de la AME han mejorado durante las dos últimas décadas (17), no se disponía de tratamientos modificadores de la enfermedad. Sin embargo, en el transcurso de los cuatro últimos años se han aprobado tres opciones terapéuticas que modifican los genes *SMN*. Estos tratamientos actúan sobre la causa subyacente de la enfermedad:

- El nusinersén (Spinraza®), desarrollado por Biogen, fue el primer fármaco aprobado en la Unión Europea para tratar la AME (mayo de 2017). Se trata de un oligonucleótido antisentido que actúa sobre el exón 7 del gen *SMN2*, aumentando la producción de proteína SMN completa y funcional. Este fármaco se administra por vía intratecal, con dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63 y dosis de mantenimiento trimestrales.
- El onasemnogén abeparvovec-xioi (Zolgensma®), desarrollado por Novartis Gene Therapies, es una terapia génica de administración única diseñada para abordar el origen genético de la enfermedad al restablecer la función del gen *SMN1* faltante o no funcional. Administrado durante una infusión intravenosa (i.v.) única, Zolgensma suministra una nueva copia funcional del gen *SMN1* a las células del paciente, lo que detiene la progresión de la enfermedad. Fue aprobado en la Unión Europea en mayo de 2020.
- El risdiplam (Evrysdi®), desarrollado por Roche en colaboración con la SMA Foundation y PTC Therapeutics, fue aprobado en la Unión Europea en marzo de 2021. Este fármaco aumenta y mantiene la producción de proteína SMN totalmente funcional en todo el sistema nervioso central y los tejidos periféricos por medio del gen *SMN2*. El risdiplam puede administrarse por vía oral, lo que posibilita un tratamiento domiciliario.

Hay otros productos potencialmente modificadores de la enfermedad en fase de desarrollo.

Los resultados de los ensayos clínicos de Spinraza® (NURTURE) y Zolgensma® (SPR1NT) demuestran el impacto positivo significativo del tratamiento presintomático (18) (Novartis Gene Therapies, datos de archivo) y se ha iniciado un ensayo con Evrysdi® en recién nacidos presintomáticos.

El ensayo NURTURE realizado por Biogen en neonatos presintomáticos con dos o tres copias de *SMN2* reveló un beneficio evidente del tratamiento con nusinersén, en comparación con el ensayo ENDEAR, en el que se estudiaron los efectos del nusinersén en lactantes con síntomas incipientes, quedando limitado el análisis a aquellos con dos copias de *SMN2* (19). El análisis intermedio del ensayo NURTURE, que se llevó a cabo en marzo de 2019 con los datos obtenidos de 25 niños, reveló que todos ellos seguían vivos, habían pasado la edad de comienzo previsto de los síntomas de la AME de tipo I y II y no precisaron ventilación permanente (18). Al cabo de otro año de seguimiento (febrero de 2020), los niños que recibieron tratamiento presintomático mantuvieron y mostraron un aumento progresivo de la función motora en comparación con la evolución natural de la enfermedad (Biogen, datos de archivo).

Todos los ensayos sobre la AME revelaron que, cuanto más precoz es el tratamiento, mejor es la evolución del paciente (20).

En particular, estos hallazgos sobre el tratamiento presintomático destacan la necesidad del cribado neonatal (21).

En general, tanto los ensayos clínicos como los datos de uso real sugieren la posibilidad de que resulte necesario un tratamiento precoz para optimizar los beneficios potenciales.

5.3 Se dispone de centros para el diagnóstico y tratamiento de la AME

RESUMEN

- En toda Europa hay numerosos centros sanitarios que prestan una asistencia de vanguardia a las personas con AME.

Como parte esencial de la asistencia de la AME, equipos especializados de profesionales sanitarios diagnostican e inician tanto el tratamiento sintomático como tratamientos modificadores de la enfermedad y garantizan un seguimiento adecuado del paciente.

Asimismo, a fin de garantizar un abordaje terapéutico integral, debe disponerse de asesoramiento psicológico y psicosocial, así como de servicios de fisioterapia. Dependiendo del sistema sanitario local, ha de garantizarse una colaboración estrecha con los médicos de atención primaria (médicos generales o de familia y pediatras).

En toda Europa hay variedad de centros con experiencia en AME: 29 países cuentan con centros especializados que tratan a niños pequeños con AME, incluidos tratamientos modificadores de la enfermedad, y 14 países son sede de 61 centros de la Red Europea de Referencia en Enfermedades Neuromusculares (ERN-EURO-NMD) (www.ern-euro-nmd.eu). Sin embargo, en algunos países, el acceso a los tratamientos modificadores de la enfermedad puede requerir una asistencia transfronteriza.

5.4 La AME tiene una fase latente o sintomática inicial identificable

RESUMEN

- Entre el nacimiento y la edad de comienzo de los síntomas transcurre un tiempo. Sin embargo, incluso antes de que surjan los primeros síntomas, ya pueden haberse producido daños en las motoneuronas.
- A menudo se desaprovecha esta «ventana de oportunidad» debido a la falta de disponibilidad de un cribado neonatal

La mayoría de los recién nacidos con AME se encuentran asintomáticos al nacer. También se ha observado esto en los ensayos piloto realizados hasta ahora. Según la bibliografía médica, la edad de comienzo de los síntomas es de $2,5 \pm 0,6$ meses en el tipo más frecuente de AME, el tipo I, y de $8,3 \pm 1,6$ meses en el tipo II (22). Teniendo en cuenta que el daño de las motoneuronas puede producirse antes de que comiencen los síntomas, existe una necesidad urgente de aprovechar esta «ventana de oportunidad» para diagnosticar la AME lo antes posible, por medio del CN.

Aun cuando la mayoría de los recién nacidos con AME se encuentran asintomáticos al nacer, hay excepciones, tal como se observó en el ensayo piloto alemán sobre el CN (23). De los 165 525 niños sometidos a cribado en un plazo de 13 meses, se identificaron 22 casos de AME, 4 de ellos ya sintomáticos en la primera exploración. Como consecuencia de este diagnóstico rápido pudo administrarse un tratamiento inmediato tras conocer el resultado del CN, lo que deparó un pronóstico mucho mejor de estos niños.

Por desgracia, a menudo se desaprovecha esta «ventana de oportunidad» sin la disponibilidad de CN.

Según Lin y cols., existe un retraso en el diagnóstico de 3,6 meses en la AME de tipo I, de 14,3 meses en la de tipo II y de 43,6 meses en la de tipo III (22). Según las organizaciones de pacientes, el retraso en el diagnóstico de la AME de tipo I oscila entre 4 semanas y 6 meses, dependiendo del sistema sanitario. Esta odisea resulta muy estresante para los padres de un niño con AME y se pierde un tiempo precioso, durante el cual se produce un daño progresivo e irreversible de las motoneuronas. Con un diagnóstico presintomático más precoz puede satisfacerse la necesidad urgente de tratamiento y puede protegerse a las motoneuronas. El retraso en el diagnóstico suele ser resultado de visitas a diferentes profesionales sanitarios, así como de la estrategia de «esperar y ver» para descartar otras enfermedades antes de realizar un análisis genético (24). En cambio, la obtención de muestras para el CN, por ejemplo, 72 horas después de nacer, como muy tarde, en Alemania, da un margen temporal suficiente para identificar la enfermedad, comunicarla a la familia y, en último término, tratarla satisfactoriamente. Cada día cuenta.

5.5 Existe una prueba adecuada de cribado neonatal para la AME

RESUMEN

- Se dispone de un análisis de sangre fiable para utilizarlo en el cribado neonatal de la AME.
- Dicho análisis identifica una deleción homocigótica en el exón 7 del gen *SMN1*.
- La sensibilidad estimada de este análisis es del 95 % y su especificidad ronda el 100 %. Esto supone que es muy poco probable que se produzcan falsos positivos.
- Se trata de un análisis sencillo, barato (entre 3 y 5 euros), automatizado y de alto rendimiento.

La detección precoz de la AME durante el período neonatal solo puede lograrse mediante pruebas diagnósticas moleculares, ya que no se han validado marcadores bioquímicos específicos de esta enfermedad. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con AME se ha identificado una deleción exónica homocigótica de *SMN1*, que se está empleando como prueba fiable y sensible de CN-AME en muestras de gota de sangre seca (GSS) (25).

La sensibilidad clínica prevista de los análisis de CN-AME ronda el 95 %, dado que no podrían identificar a los afectados que son heterocigotos compuestos con un alelo *SMN1* eliminado y un segundo alelo con una mutación puntual. En la actualidad, los resultados de diversos estudios piloto sobre el CN-AME han demostrado la viabilidad del CN-AME basado en el ADN (26), (27), (28) (29) (30) (31) (23). En la mayoría de los estudios, la especificidad de estos análisis fue prácticamente del 100 % y el coste de realización de la prueba oscila entre los 3 y 5 euros por muestra.

Un número creciente de programas de CN incluyen una prueba de AME, por lo que existe una mayor demanda de métodos fiables de cribado de la AME que sean coste-eficientes, tengan un alto rendimiento y sean fáciles de realizar, automatizar e interpretar (32). En los próximos años se esperan avances importantes en el desarrollo y la mejora de estos análisis.

En una revisión sistemática a cargo del Instituto Alemán para la Calidad y Eficiencia en la Asistencia Sanitaria (IQWiG), basada en el proyecto piloto alemán y en otros tres estudios realizados en Australia, los Estados Unidos y Taiwán, se comunicó un valor predictivo positivo del cribado de entre el 90 % (un estudio) y 100 % (tres estudios), con una especificidad del 100 % (19).

5.6 El cribado neonatal de la AME es aceptable para la población

RESUMEN

- Los estudios han demostrado que el cribado neonatal de la AME es aceptable para la población general.

El cribado neonatal de la AME se lleva a cabo en la misma muestra de GSS que suele recogerse entre 24 y 72 horas después del nacimiento del talón del recién nacido y se coloca en un dispositivo de recogida de muestras. Dado que este procedimiento es rutinario en todos los países con programas de cribado neonatal, el recién nacido no se verá expuesto a ninguna intervención adicional.

Sin embargo, ¿cómo perciben el cribado neonatal de la AME el público, los padres y los adultos con AME? Boardman y cols. (33) hicieron una encuesta electrónica a familias afectadas por AME y al público del Reino Unido. El 84 % del público se mostró a favor de introducir el CN-AME, debido principalmente a la idea de que ello depararía una mejor asistencia sanitaria y esperanza de vida a los niños afectados. La mayoría de los adultos con AME también se mostraron a favor del cribado neonatal (74 %) (34), al igual que una población mixta de familias y adultos (70 %), a pesar de preferir el cribado

preconcepcional o prenatal (35). Dado que la encuesta se llevó a cabo antes de disponer de un tratamiento para la AME (uno de los principales motivos para no respaldar el CN es la no disponibilidad de tratamiento), es posible que la situación sea diferente ahora, tal como se comenta en otros lugares (36).

5.7 Se conoce debidamente la evolución natural de la AME, incluida su progresión desde la enfermedad latente a la diagnosticada

RESUMEN

- Se dispone de información suficiente sobre la evolución natural de la AME.
- En función de su tipo, la AME afecta inevitablemente a niños y causa un retraso pronunciado o una detención completa del desarrollo de la función neuromuscular en los primeros años de vida.
- Sin un diagnóstico y un tratamiento precoces, los niños con AME pueden sufrir un deterioro grave, una acumulación de comorbilidad o una muerte prematura.

Las trayectorias de la AME han cambiado a lo largo de los años. Un tratamiento más proactivo de la enfermedad (incluida la introducción de ventilación no invasiva y alimentación por sonda) ha influido en la supervivencia de los niños afectados (17). En 2007, Wang y cols. publicaron un primer documento de «Normas asistenciales» en relación con la AME. La enfermedad se manifiesta con un amplio espectro clínico y requiere una atención multidisciplinaria (14). Este consenso fue actualizado en dos partes en 2018 (37) (38).

Se han publicado ensayos sobre la evolución natural y observacionales en lactantes con AME (39) (40). En estos estudios se ha constatado una pérdida rápida de función motora, ausencia de aumento de peso y muerte prematura. Ahora que se dispone de tratamientos modificadores de la enfermedad, es importante tener a mano estos datos sobre la evolución natural. Desde el punto de vista ético, ya no resulta posible incluir un grupo de placebo en un ensayo clínico. Por consiguiente, los datos sobre la evolución natural pueden respaldar el diseño de futuros ensayos clínicos.

5.8 Existe una política consensuada con respecto a quién tratar

RESUMEN

- El «tratamiento» no se limita únicamente a los fármacos modificadores de la enfermedad, sino que abarca el mejor tratamiento sintomático, incluido el no farmacológico (p. ej., fisioterapia especializada).
- El tratamiento es un proceso de toma de decisiones compartidas entre los expertos en AME y los padres del niño.
- El número de copias de *SMN2* (un gen parálogo a *SMN1* que puede sustituir parcialmente su función) no resulta suficiente, por sí solo, para decidir sobre un tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.

El término «tratamiento» *per se* no se limita exclusivamente a los fármacos modificadores de la enfermedad. En el centro de todas las decisiones ha de estar el paciente, la familia y el manejo multidisciplinario de la enfermedad. Por consiguiente, «tratamiento» significa la mejor atención médica posible conforme al criterio de los expertos en AME y acordada con los padres del niño en un proceso de toma de decisiones compartidas. Ello puede abarcar desde el mejor tratamiento sintomático hasta la administración de fármacos modificadores de la enfermedad. Al aplicar esta definición, ningún niño diagnosticado de AME debería quedarse sin tratamiento. Sin embargo, el tipo

de tratamiento aplicado ha de elegirse basándose en una evaluación integral de la situación clínica del niño y el contexto de la familia.

Existe un consenso evidente en que el número de copias de *SMN2* no constituye una base suficiente para decidir sobre un tratamiento farmacológico. En su lugar, la presencia o ausencia de síntomas (iniciales) en combinación con el número de copias de *SMN2* debería orientar la recomendación del médico a los padres. Para poder diagnosticar correctamente a estos niños se necesita personal especializado, lo que también tiene en cuenta una segunda o tercera opinión.

En general, hay consenso en tratar a los niños con dos y tres copias de *SMN2*, según las conclusiones de una mesa redonda con especialistas europeos en AME* y representantes de pacientes**, excepto en caso de síntomas muy intensos e iniciales, situación en la que debería contemplarse el uso de cuidados paliativos. Ello también está en consonancia con los algoritmos de tratamiento publicados y adaptados por Glascock y cols. en 2020 en los Estados Unidos (41). En lo que respecta a los niños con 4 copias de *SMN2*, hay datos que indican que el comienzo de los síntomas podría ser más precoz de lo previsto (TREAT-NMD, datos de archivo). Por consiguiente, la aplicación de fármacos modificadores de la enfermedad también podría resultar favorable en este caso (en consonancia asimismo con (41)). En los pacientes con cuatro o más copias de *SMN2*, el principio rector debería ser una decisión individual tomada por el especialista en AME y los cuidadores basándose en la evaluación médica, la intensidad de los síntomas y el contexto familiar.

Teniendo en cuenta este marco conceptual, la siguiente tabla podría ser la base de esta decisión terapéutica individual (Tabla 1).

N.º de copias de <i>SMN2</i>	Ausencia de síntomas	Síntomas leves	Síntomas intensos
1	TME	MTS+TME	MTS únicamente
2	TME	MTS+TME	MTS únicamente
3	TME	MTS+TME	MTS y revisión de los hallazgos genéticos
≥4	TME (definir la vigilancia y el inicio potencial del TME)	MTS+TME	MTS y revisión de los hallazgos genéticos (comprobar la presencia de modificadores)

Tabla 1 Cuadro de toma de decisiones a tener en cuenta por el equipo médico y los padres. Los síntomas hacen referencia al cuadro clínico en el momento del diagnóstico como neonato.

TME: tratamiento modificador de la enfermedad, MTS: mejor tratamiento sintomático.

Cuscó y cols. también presentaron los factores a tener en cuenta a la hora de tratar a neonatos con AME, con o sin síntomas, y con 4 copias de *SMN2* (13).

En el futuro, la disponibilidad de mejores biomarcadores también podría respaldar la toma de decisiones en aquellos casos en los que, hoy en día, el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad solo se considera una opción.

*Dra. Nathalie Goemans, Dr. Wolfgang Müller-Felber, Dr. Laurent Servais, Dr. Eduardo Tizzano, Dr. Danilo Francesco Tiziano.

**Olga Germanenko, Marie-Christine Ouillade.

5.9 El coste de la búsqueda de casos (incluido el diagnóstico) mediante el CN de la AME se considera económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en asistencia sanitaria en su conjunto

RESUMEN

- El cribado neonatal de la AME puede llevarse a cabo sin costes importantes, utilizando para ello la muestra de gota de sangre seca ya obtenida para fines de cribado neonatal.
- El coste del cribado supera al coste de la enfermedad.
- La detección precoz de la AME y su tratamiento inmediato también pueden suponer una ventaja económica para los sistemas sanitarios, además de mejorar la calidad de vida de los niños tratados.

El CN tiene como finalidad detectar la AME por medio del análisis genético de una muestra de GSS. Esto puede añadirse con facilidad a los programas europeos existentes de CN. El cribado de la AME puede realizarse, de manera coste-efectiva, por entre 3 y 5 euros por niño.

Estos costes se encuentran económicamente equilibrados al compararlos con el coste de la enfermedad. Se dispone de estimaciones de costes procedentes de un grupo de estudio alemán que calculó el coste de la enfermedad correspondiente a los pacientes con AME de Alemania (42). Los costes se correlacionaron claramente con la gravedad de la enfermedad. Obtuvieron unos costes totales medios de 107 807 euros/año para los pacientes con AME de tipo I, de 90 267 euros/año para aquellos con AME de tipo II y de 52 440 euros/año para aquellos con AME de tipo III (en 2013). En lo que respecta al sistema sanitario español, según las estimaciones de López-Bastida y cols., (43) el coste anual medio de la asistencia sanitaria de la AME asciende a 33 723 euros. Según otro estudio en el que se investigó el coste de la enfermedad en el Reino Unido, Francia y Alemania, el coste anual medio estimado asociado a la AME llega a ser de 54 295 euros en el Reino Unido, de 32 042 euros en Francia y 51 983 euros en Alemania, respectivamente (44).

Estas cifras aún no incluyen el beneficio económico de tratar la AME lo antes posible después de identificar a niños afectados mediante el CN. La modificación de la gravedad de la enfermedad puede reportar un beneficio económico. Para una exposición más detallada sobre la economía sanitaria, consulte el capítulo 8.

5.10 La búsqueda de casos es un proceso continuo y no un proyecto «de una sola vez»

RESUMEN

- Una vez iniciado un programa de cribado neonatal de la AME en un país, ha de ponerse a disposición de todos los recién nacidos en ese país a partir de ese momento.
- La introducción del cribado neonatal de la AME es una contribución dirigida a lograr un sistema sanitario más inclusivo.

El CN-AME debe incluir a todos los recién nacidos en lugar de a una cohorte seleccionada. Aunque los estudios piloto pueden contribuir a establecer rutinas analíticas y los procesos apropiados, resultan improcedentes en caso de mantenerse indefinidamente. Todo niño nacido en Europa debe tener las mismas oportunidades de someterse al CN-AME. En consecuencia, la introducción del CN-AME en la política nacional de cribado es un aspecto importante para crear un sistema sanitario inclusivo.

6 Propuesta de proceso de cribado neonatal de la AME

RESUMEN

- Todos los programas de cribado neonatal de la AME deben garantizar que se facilite información apropiada a todos los padres. En caso de un resultado positivo del cribado, el procedimiento normalizado de cribado neonatal garantizará la igualdad en el acceso a la asistencia, incluido un diagnóstico claramente definido, el tratamiento y el seguimiento a largo plazo de la enfermedad.
- Todos los profesionales sanitarios implicados deben haber recibido formación adecuada para desempeñar sus funciones en el programa de cribado neonatal.
- La participación en un programa de cribado neonatal de la AME ha de ser voluntaria. Los padres deben tener el derecho a no participar.
- Se dispone de una prueba de cribado fiable, sin necesidad de obtener muestras de sangre adicionales.

Aunque los programas de CN se han centrado históricamente en el cribado, los programas realmente eficaces de CN proporcionan una infraestructura que ofrece acceso universal, educación y seguimiento rápido de los recién nacidos con un resultado positivo del cribado. Un programa completo de CN consta de seis componentes principales (45):

- Educación
- Cribado
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Seguimiento
- Evaluación

Actualmente, no existen recomendaciones políticas ni normas o directrices universales en relación con la aplicación de programas de CN en Europa, ni siquiera dentro de la Unión Europea (46). Aunque la Comisión Europea ha publicado unas recomendaciones para los legisladores europeos (47) (48), la asistencia sanitaria es competencia de cada Estado Miembro de la Unión Europea, lo que significa que cada uno toma sus propias decisiones en lo que respecta al CN. Dependiendo del país, el CN puede estar regido por leyes, políticas, reglamentos o normas nacionales o regionales que afectan a los programas de CN (49). Además, en algunos países, el diseño de políticas relacionadas con la asistencia sanitaria se encuentra descentralizado y es competencia de regiones o provincias que operan con un mayor o menor grado de autonomía, lo que añade una capa más de complejidad.

Actualmente, en casi todos los países europeos existe un cierto tipo de cribado neonatal institucionalizado, aunque hay variaciones significativas entre ellos. Los programas de CN en diversos países se encuentran infradesarrollados y, en algunos, aún no se ha establecido un programa oficial de CN (49).

Al poner en marcha un programa de CN debe garantizarse un acceso equitativo y la disponibilidad de recursos apropiados para el diagnóstico y tratamiento de los recién nacidos detectados. El programa de CN debe incluir una evaluación de los recursos disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad en la ubicación geográfica donde se lleva a cabo. Un diagnóstico de AME tendrá que confirmarse mediante estudios moleculares. El uso de tratamientos potencialmente complejos, en cuanto a accesibilidad, coste y urgencia en su inicio, se recomendará en los recién nacidos identificados como afectados por AME. La falta de recursos puede limitar la utilidad del cribado y, de hecho, es posible que el CN-AME no resulte aconsejable en caso de no disponer de suficientes

recursos asistenciales. Por ejemplo, este fue un aspecto crucial cuando se introdujo el CN de la fibrosis quística (FQ) en un par de países europeos hace unos años. Al igual que la AME, la FQ se considera una enfermedad rara que requiere unas estructuras asistenciales especiales, incluidos profesionales sanitarios especializados. Dado que se disponía de ello, como en el caso de la AME, pudo introducirse el CN-FQ una vez confirmada su necesidad.

6.1 Acceso, igualdad y financiación

El CN es heterogéneo en los países europeos y no existe consenso en las enfermedades que deben ser detectadas por los programas de cribado. Aunque la utilidad del CN ha sido ampliamente reconocida, su introducción depende de la estructura sanitaria, los fondos disponibles, las políticas locales y las aportaciones de grupos profesionales y del público en general. Ello ha dado lugar a diversas estrategias en cuanto al modo en que se han establecido, financiado y gestionado estos programas (46). Normalmente, los programas de CN en Europa se financian de manera íntegra, desde la fase preanalítica a las de diagnóstico y tratamiento o seguimiento. En caso de financiarse con fondos públicos, el CN ofrecido por los servicios sanitarios suele contar con una base jurídica subyacente que lo respalda o es una medida implícita de salud pública.

A fin de proporcionar un acceso equitativo, el CN-AME debería ofrecerse a todos los recién nacidos en Europa. Su prestación ha de estar regida por las disposiciones legales correspondientes y debe garantizarse su cumplimiento con los mismos requisitos de calidad que se aplican en otros tipos de legislación sanitaria (como derechos del paciente, protección de datos personales, biobancos, aprobación de investigaciones por comités de ética, análisis genéticos y asesoramiento genético). Cada servicio de salud nacional debe cubrir los costes que suponen estos programas.

Para conocer los ensayos piloto en curso y la situación de la aplicación del CN-AME en Europa, consulte el capítulo 9.

6.2 Concienciación, educación y formación

Un componente integral del CN consiste en garantizar la concienciación, educación y formación de todas las partes interesadas pertinentes. Entre ellas figuran profesionales sanitarios de atención prenatal, primaria y especializada, personal hospitalario, familias, personal del programa de CN, legisladores y defensores de pacientes. La concienciación y educación posibilitarán una participación informada en el CN-AME y mejorará la experiencia de los padres, especialmente la de aquellos cuyos hijos hayan dado positivo en el cribado.

En la mayoría de los países europeos se facilita información sobre el CN a los padres en forma de información electrónica, manuales y otros materiales educativos. Estos materiales abordan la finalidad del CN y la importancia de participar en el programa. En muchos de ellos también se proporciona una lista de las enfermedades que son objeto de cribado, información sobre la posibilidad de resultados falsos positivos y falsos negativos y las implicaciones médicas del cribado (50) (consulte el capítulo 7.7). En algunos países sigue sin estar regulado el procedimiento para facilitar información a los padres y existen variaciones significativas. La promulgación de normativas en este sentido es un objetivo por el que se debe trabajar. Al prepararse para añadir la AME a un programa de CN, resulta necesario crear o actualizar materiales educativos, así como ofrecer formación específica a todas las partes interesadas pertinentes.

6.3 Prácticas de consentimiento

La participación en un programa de CN-AME debe ser voluntaria. Ha de dejarse claro a los padres que la participación es lo más conveniente para su hijo. Esto, junto con la información general sobre el programa y sus beneficios, debe ofrecerse antes o en el momento de recoger la muestra de GSS.

Los programas de CN difieren considerablemente en cuanto a las estrategias empleadas para obtener el consentimiento de los padres, independientemente de la naturaleza de la prueba (bioquímica o genética). Únicamente en algunos países se exige un consentimiento escrito. Algunos programas de CN permiten que los padres rechacen participar en las pruebas de CN, aunque, para hacerlo, se les puede exigir que manifiesten activamente su rechazo.

Dependiendo de las normativas locales, la AME podría añadirse a un programa de CN utilizando las mismas prácticas de consentimiento aplicadas en el programa. Como alternativa, podría exigirse un consentimiento expreso, como ocurre en algunos países en los que la legislación sobre información genética tienen un tratamiento diferente del de otros tipos de información médica confidencial. Los protocolos relativos al consentimiento para el CN-AME deben definirse a nivel jurisdiccional tras consultar a las partes interesadas pertinentes. Ha de obtenerse un consentimiento expreso para aquellas actividades que no redunden estrictamente en beneficio del recién nacido, como la comunicación de hallazgos accidentales, la conservación de muestras de GSS y el uso de las muestras residuales de GSS para fines de investigación.

6.4 Cribado

La muestra de GSS del recién nacido para el CN-AME puede añadirse con facilidad a los programas habituales de CN sin necesidad de recoger una muestra adicional. El método de elección para el CN consiste en obtener sangre capilar mediante un pinchazo en el talón, con aplicación directa en la parte de papel de filtro del dispositivo de recogida de muestras. En situaciones limitadas pueden emplearse otras fuentes de sangre para el CN-AME (51). En la mayoría de los programas de CN, la recogida de la muestra de GSS tiene lugar entre 24 y 72 horas después de nacer. Los datos demográficos y la demás información solicitada en el dispositivo de recogida de muestras deben recogerse exactitud, ya sea de forma manual o electrónica.

No existen marcadores bioquímicos validados de la AME. Sin embargo, se han desarrollado diversos métodos basados en análisis moleculares para detectar la delección homocigótica del exón 7 de *SMN1*. Algunos se han diseñado para poder detectar la AME en la misma GSS que se utiliza para identificar la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en los recién nacidos (52), una ventaja cuando se trata de añadir la AME a los programas que ya detectan la IDCG. Los ensayos relacionados con el CN-AME están diseñados específicamente para los laboratorios de CN con el fin de que solo se requieran unas pequeñas adaptaciones y formación del personal para realizar estos análisis genéticos. La tecnología molecular más avanzada y otras innovaciones analíticas, junto con los avances terapéuticos, darán lugar inexorablemente a que se incluyan aún más trastornos en los programas de CN.

Se han evaluado muchos métodos para realizar el CN-AME en muestras de GSS, entre ellos, matrices de suspensiones de microesferas líquidas, análisis de fusión de ADN de alta resolución (HRMA), reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) en tiempo real, PCR con cebadores oligonucleotídicos competitivos (COP-PCR), tecnología de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y espectrometría de masas de ADN (53), (54) (32) (55) (56). De todos estos, la técnica más empleada en los estudios piloto y programas de CN-AME en los Estados Unidos ha sido la qPCR. Sin embargo, la tecnología LAMP tiene la ventaja de no requerir la extracción de ADN, lo que simplifica el proceso de análisis de muestras (56).

Para que un método de cribado de la AME resulte adecuado para utilizarlo en programas de CN ha de ser coste-eficiente, capaz de tener un alto rendimiento y fácil de aplicar en laboratorios de CN. Además de la IDCG, la AME también puede combinarse con el cribado de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) (57). Han de establecerse unas medidas de garantía de calidad con el fin de garantizar el rendimiento del ensayo y se recomienda el uso de materiales de referencia para GSS, como los que suministran los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC). Actualmente, hay en curso un programa piloto de evaluación externa de la calidad en la AME dentro del Programa de garantía de calidad del cribado neonatal (NSQAP) de los CDC.

Con el fin de descartar falsos positivos y medir el número de copias de *SMN2* se ha utilizado PCR digital en nanogotas (ddPCR) como prueba de segundo nivel (58) (27). Con el uso de una prueba de segundo nivel se ha comprobado que puede lograrse una tasa de falsos positivos del 0,0 % (29) (27).

6.5 Confirmación diagnóstica

Según los protocolos de los programas de CN, los resultados positivos del cribado de la AME deben comunicarse inmediatamente. Los programas de CN han de organizar, o ayudar a coordinar, las pruebas diagnósticas de seguimiento para que los recién nacidos puedan recibir un diagnóstico inmediato. En los recién nacidos con un resultado positivo en el cribado de AME se requiere una derivación rápida a un neuropediatra que trabaje en un centro especializado en AME o enfermedades neuromusculares para confirmar el diagnóstico y facilitar la consiguiente información sobre las opciones terapéuticas. Resulta esencial realizar una exploración neurológica y clínica adecuada y obtener los antecedentes médicos familiares.

Todos los posibles casos de AME identificados mediante el CN-AME deben confirmarse con una prueba diagnóstica fiable en otra muestra de sangre lo antes posible. La técnica de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) es la que se emplea con mayor frecuencia para confirmar el diagnóstico. La confirmación del diagnóstico debe incluir análisis genéticos para identificar deleciones exónicas de *SMN1* y el número de copias de *SMN2* como marcador predictivo (13).

Cabe destacar que aproximadamente el 5 % de los pacientes con AME presentará una variante sutil de *SMN1* y no serán detectados por los métodos actuales de cribado (9) (21). Por tanto, la introducción del CN-AME no disminuye la importancia de un diagnóstico diferencial de la AME cuando existen síntomas compatibles.

6.6 Tratamiento

Recientemente, en declaraciones de consenso sobre la terapia génica se ha subrayado claramente que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento no debe superar las dos semanas (59).

Hay que señalar que, en algunos recién nacidos y lactantes con formas muy graves de AME, la detección de la enfermedad por medio del CN no permite un tratamiento presintomático (28) (23). Los efectos terapéuticos son menores cuando se trata a un paciente sintomático. Hay que tener en cuenta este hecho al explicarles los planes de tratamiento a los padres del niño (60).

En los estudios piloto llamó la atención una ventana terapéutica muy estrecha para los pacientes con AME aguda. Por consiguiente, los períodos transcurridos entre la obtención de los resultados iniciales del cribado, los resultados de las pruebas de confirmación y el inicio del tratamiento han de ser lo más breves posibles. (23) (28).

El objetivo del tratamiento consistirá siempre en mejorar la supervivencia y calidad de la función motora del niño, logrando los hitos del desarrollo que no se observan con la evolución natural de la enfermedad sin tratamiento y garantizando una mayor calidad de vida para el paciente y su familia.

6.7 Seguimiento

El seguimiento, que determina si los programas de CN han logrado y siguen cumpliendo sus objetivos principales de prevenir o minimizar la morbimortalidad, resulta esencial para evaluar los beneficios del CN para un individuo a lo largo de toda su vida, así como para su familia y la sociedad (61).

La comunicación de un resultado positivo del cribado y del diagnóstico confirmado debe incluir la transmisión de información adecuada a los padres para aliviar su ansiedad. En la actualidad, la disponibilidad de materiales digitales o impresos sobre el significado y las consecuencias de un resultado positivo del CN-AME puede ayudar a los padres a entender y afrontar el diagnóstico de esta enfermedad. El hecho de contar con un conocimiento apropiado de la enfermedad, los factores pronósticos y las opciones terapéuticas permitirá que los padres participen en la toma de decisiones de una manera libre y activa.

En esta fase resulta esencial una atención multidisciplinaria. Esto incluye el seguimiento con un asesor genético en forma de consulta que, en condiciones ideales, debería tener lugar poco después del diagnóstico, así como el apoyo psicológico para la familia.

Un mayor empoderamiento de los padres y los pacientes puede mejorar la gestión de la atención y la calidad de vida de las familias. Las organizaciones de pacientes y padres pueden intervenir en garantizar una calidad óptima de la asistencia de los pacientes con AME y en ofrecer iniciativas que den descanso a los cuidadores.

6.8 Evaluación del programa de cribado neonatal y garantía de calidad

Antes de poner en marcha un programa de CN-AME deben establecerse unos indicadores de calidad y evaluarlos continuamente, a fin de identificar las prácticas óptimas. Algunos indicadores deben estar relacionados con el rendimiento analítico de la metodología de CN (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y tasas de falsos positivos y falsos negativos). Otros parámetros evaluados con frecuencia guardan relación con los tiempos de respuesta del programa (días de vida del recién nacido al comunicar los resultados del CN/diagnóstico, así como cuándo se inicia el tratamiento). Finalmente, lo ideal sería analizar otros objetivos relacionados con los resultados de salud de los neonatos mediante un seguimiento a largo plazo.

Todos estos indicadores de calidad deben analizarse periódicamente para identificar debilidades en el programa de CN que puedan corregirse mediante planes o medidas de mejora. A fin de lograr las prácticas óptimas, puede resultar útil seguir las recomendaciones de grupos de expertos o normas de calidad internacionales, siempre que estén disponibles, o cuando ello no sea posible, puede compararse el programa con los indicadores de funcionamiento y resultados de otros programas de CN.

7 Aspectos éticos

RESUMEN

- Al hablar de las ventajas y posibles inconvenientes del diagnóstico precoz en la AME, resulta evidente que las ventajas del cribado precoz superan a los inconvenientes.
- El diagnóstico precoz no debe seguir siendo un privilegio al que solo pueda acceder una minoría de familias bien informadas o acomodadas. Por consiguiente, desde el punto de vista ético, resulta imperativo ofrecer el cribado neonatal de la AME dentro del sistema sanitario a todos los recién nacidos.
- Los recién nacidos en Europa tienen el derecho a ser diagnosticados lo antes posible mediante un cribado neonatal de la AME a fin de obtener una asistencia sanitaria óptima, según lo plasmado en la Convención sobre los Derechos del Niño de la ONU.

7.1 Los Derechos del Niño

El Artículo 24 de la Convención sobre los Derechos del Niño de la ONU, que fue ratificada por todos los países europeos, hace referencia al derecho a recibir una asistencia sanitaria óptima. El CN puede contribuir a señalar a estos niños con una especial necesidad de una asistencia sanitaria de alta calidad (46). En este sentido, el hecho de negar el CN a los niños se traduce en privarlos de una vía óptima hacia su atención.

7.2 El cribado neonatal se aplica a los recién nacidos 2-3 días después de nacer

El cribado neonatal está destinado exclusivamente a los recién nacidos y, por consiguiente, no debe confundirse con el cribado preconcepcional o prenatal. La intención es detectar a neonatos afectados en lugar de a portadores o fetos. Es importante entender esto porque dichas estrategias siguen siendo objeto de controvertidos debates que reflejan experiencias religiosas, políticas e históricas, así como las tradiciones en distintas sociedades. Así pues, al tomar decisiones relacionadas con el sistema sanitario público, hay que dejar claro que la introducción del CN-AME no impide, en modo alguno, ninguna de las estrategias mencionadas anteriormente. Un análisis precoz reduce el largo y estresante proceso que conduce al diagnóstico, con lo que se ahorra a las familias las dificultades asociadas a un diagnóstico tardío, como carga económica y psicológica.

7.3 El cribado neonatal de la AME es una forma de garantizar la igualdad en el acceso a la asistencia sanitaria apropiada

El argumento ético más destacado en favor del CN-AME es un diagnóstico precoz, idealmente antes de que surjan los síntomas, lo que posibilita el inicio de un tratamiento adecuado. De este modo, puede retrasarse significativamente o incluso evitarse el comienzo de los síntomas que afectan a la calidad de vida del paciente y mejorar su esperanza de vida.

El CN-AME disponible para la población general también respalda la igualdad en el acceso al diagnóstico y tratamiento en toda la población, en contraposición a una política que deje la elección del CN a padres que estén bien informados y dotados económicamente para buscar y abonar el CN de

su hijo recién nacido. Por consiguiente, el CN es un medio de mejorar la igualdad y la inclusividad en el sistema sanitario y en la sociedad.

A fin de garantizar una verdadera igualdad de acceso, el CN-AME debe ser gratuito para los padres.

7.4 El cribado neonatal puede evitar la culpa de los padres

Todas las familias tienen el «derecho a saber en el momento oportuno». Saber que existe un motivo del desarrollo lento de su hijo evita los posibles intentos de los padres de «empujar» al niño a hacer actividades que no puede realizar por la enfermedad. También contribuye a que los padres conozcan mejor el limitado margen de control que tienen sobre el desarrollo de su hijo, lo que evita que sientan una culpa excesiva. El diagnóstico de AME supone una experiencia dolorosa para las familias afectadas. Sin embargo, una encuesta a familias y personas con AME reveló que la mayoría no estaba de acuerdo en que la identificación de la AME al nacer dificultara el proceso de vinculación emocional inicial (35).

7.5 No existe el «derecho a no saber»

Desde un punto de vista ético se podría sostener que los padres tienen el «derecho a no saber» sobre el diagnóstico.

Los principales argumentos en contra del CN-AME son la amenaza de una infancia muy medicalizada que dé lugar a un tratamiento excesivo y una alteración de la relación entre los padres y el niño. También se ha debatido si la identificación de la AME antes de que surjan los síntomas impedirá que las familias y los niños disfruten de la vida mientras se encuentren asintomáticos. Sin embargo, aunque el hecho de no conocer la enfermedad del niño puede dar a la familia un cierto tiempo de aparente «paz», supondrá inevitablemente la pérdida de un tiempo precioso para adoptar la medida urgente de tratar y detener el daño irreversible de las motoneuronas, cuando aún pueden ser preservadas, o ralentizar significativamente su deterioro. Así pues, no saber sobre la enfermedad no constituye una opción ética aceptable cuando los padres optarían por el tratamiento en caso de conocerlo. Únicamente no se consideraría ético un diagnóstico precoz en aquellos casos en los que los padres no optarían por solicitar el tratamiento apropiado para su hijo diagnosticado de AME. Sin embargo, en este caso, podría ponerse en duda el derecho de los padres a rechazar el tratamiento apropiado, ya que contradice el derecho del niño a una asistencia sanitaria óptima.

7.6 El cribado neonatal posibilita decisiones informadas

Unos padres informados pueden tomar decisiones informadas. Por ejemplo, podrían decidir mudarse más cerca de hospitales o de lugares que ofrezcan una mejor atención médica y oportunidades educativas, así como planificar tener más hijos (62). Otros familiares más lejanos, como potenciales portadores, también podrían tener en cuenta este posible riesgo para fines de planificación familiar.

7.7 El riesgo de resultados falsamente positivos o falsamente negativos no supera los beneficios del cribado neonatal en la AME

Aunque el riesgo de un resultado falsamente positivo es bajo si se lleva a cabo una prueba de confirmación en otro laboratorio, el riesgo de un resultado falsamente negativo resulta más problemático (errores de laboratorio, variante patógena sutil no identificable por el método de CN, etc.). Aproximadamente, el 5 % de los pacientes con AME no será identificado por los métodos disponibles de cribado para detectar la delección de *SMN1* en el brazo largo del cromosoma (5q-AME) debido a mutaciones puntuales de *SMN1* (21). La situación relacionada con los niños que son falsos negativos probablemente será algo diferente una vez que se introduzca un CN general en la AME, dado que es poco probable que el médico responsable compruebe la presencia de AME porque el niño ya ha sido analizado en el CN y el tiempo hasta el diagnóstico podría ser incluso más prolongado que antes. Por tanto, a fin de minimizar este riesgo, la introducción del CN en la AME debe acompañarse de contramedidas apropiadas, como la formación médica de los profesionales sanitarios que tienen el primer contacto con la familia, y que los médicos responsables les adviertan de esta posibilidad y de los síntomas de la AME. Sin embargo, el 95 % de todos los niños con AME se beneficiarán del CN, de modo que negarles el acceso a un diagnóstico precoz y un tratamiento más temprano no puede considerarse una opción adecuada desde el punto de vista ético. Asimismo, resulta oportuno comentar aquí que hay otros tipos de AME (AME no 5q) mucho menos frecuentes que la AME 5q, causadas por alteraciones en otros genes y que no cuentan con tratamiento específico (63).

8 Economía sanitaria

RESUMEN

- Las intervenciones en enfermedades raras se enfrentan cada vez más a un examen económico mediante evaluaciones de tecnología sanitaria.
- La disposición a pagar es mayor, en promedio, en lo que respecta a las intervenciones para enfermedades raras, incluida una optimización del tratamiento por medio del cribado.
- Con el tratamiento disponible en la actualidad, un análisis de coste-efectividad del cribado neonatal en los Estados Unidos reveló su mayor valor económico tanto para los pacientes como para los pagadores.

La economía sanitaria es un campo de la evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) que se ha tornado importante y que lo es cada vez más, en términos generales, pero también en el campo del cribado poblacional de enfermedades raras. Durante décadas, las intervenciones en enfermedades raras han estado relativamente exentas de análisis económicos. Por ejemplo, los medicamentos nuevos han accedido al mercado y han sido reembolsados de una forma relativamente directa. No obstante, recientemente hemos comprobado cómo los organismos de ETS competentes también han hecho que las intervenciones en enfermedades raras sean objeto de un análisis económico, en especial, de un análisis de coste-efectividad/utilidad.

Los avances anteriores podrían influir en la evaluación del cribado para la AME. En particular, se precisan pruebas del coste-efectividad del cribado de la AME, así como del coste-efectividad de administrar tratamiento a los recién nacidos con un resultado positivo, en comparación con la evolución natural de la enfermedad sintomática, tratada o no. Esto supone una evaluación del coste-efectividad del CN con la inclusión de diferentes supuestos terapéuticos, en particular, los recientes tratamientos modificadores de la enfermedad, como Spinraza[®], Evrysdi[®] y Zolgensma[®].

El concepto básico en el coste-utilidad/efectividad es el cociente coste-efectividad (CE), que refleja la diferencia en los costes divididos entre la diferencia en los beneficios para la salud, expresada en años de vida ajustados por la calidad (AVAC). Se han elaborado unos umbrales de disposición a pagar (WTP, *Willingness-to-Pay*) para intervenciones sanitarias (p. ej., medicamentos o programas de vacunación) con uso a gran escala. Normalmente, la OMS señala que el producto interior bruto (PIB) per cápita determina la WTP. Si el cociente CE está por debajo de 1 vez el PIB per cápita, se considera «muy coste-efectivo», si está entre 1 y 2 veces el PIB per cápita, «coste-efectivo», si está entre 2 y 3 veces el PIB per cápita, «potencialmente coste-efectivo» y si está por encima de 3 veces el PIB per cápita, «no coste-efectivo». Los tratamientos dirigidos/inmunoterapias, así como los tratamientos para las enfermedades raras, han cambiado el panorama de los umbrales de WTP al introducir umbrales diferenciados para distintos países. En particular, cuanto más grave es la enfermedad de interés, mayor es la WTP, según ilustran los criterios de atención al final de la vida del NICE (64), así como mayor es la WTP, en general, utilizada en el contexto de enfermedades raras (65).

Suele afirmarse que, en las enfermedades raras, el coste-efectividad no logra captar todos los valores sociales prevalecientes relevantes que se aplican a esta clase de enfermedades y a las intervenciones correspondientes, como las terapias génicas y el cribado (65). Cuando la gravedad justifica una mayor WTP (tal y como aplican diversos organismos de ETS), otros aspectos del valor pueden justificar aumentos adicionales.

En primer lugar, la rareza *per se* puede reflejar un valor social en sí mismo (66). En segundo lugar, mientras que la metodología de ETS del coste-efectividad se desarrolló para fármacos de uso a gran escala y con un elevado impacto presupuestario correspondiente, debido al bajo número de pacientes,

las intervenciones en enfermedades raras, incluidas terapias génicas y la identificación correspondiente de pacientes idóneos (cribado), pueden tener un impacto presupuestario relativamente moderado. Un impacto presupuestario moderado o bajo refleja un importante valor social, lo que posibilita la asequibilidad para los sistemas sanitarios. En tercer lugar, los fármacos para enfermedades raras tienden a implicar tecnologías científicas innovadoras, como terapias génicas, lo que posibilita potenciales derrames científicos hacia otras enfermedades, dentro o fuera del campo de las enfermedades raras, lo que justifica la estimulación de su desarrollo y uso (cribado). Recientemente, la Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados (ISPOR, documento sobre la «flor de valor») ha identificado los derrames científicos como valor adicional para los nuevos fármacos, justificando potencialmente una mayor WTP. Finalmente, existe un valor social del desarrollo de fármacos para las enfermedades raras, que reflejan un campo con difíciles potenciales de retorno de la inversión. Unos precios relativamente mayores, así como la identificación de pacientes (cribado), estimulan una inversión continua en el desarrollo de fármacos huérfanos, satisfaciendo así una importante necesidad social.

La evaluación de economía sanitaria del CN-AME ha de realizarse en comparación con la práctica actual de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con AME sintomáticos. El CN posibilitará un diagnóstico presintomático y un tratamiento precoces de los pacientes con AME. Este hecho, en combinación con la opción terapéutica óptima, tiene el enorme potencial de mejorar el pronóstico de un paciente para que lleven una vida comparable a la de otros niños de la misma edad.

Existen modelos de coste-efectividad para el cribado neonatal de enfermedades raras y genéticas, pero son excepcionales. Ya se han publicado resultados de coste-efectividad en relación con la inmunodeficiencia combinada grave, la fibrosis quística y la deficiencia de biotinidasa (67) (68) (69) (70). Conforme a las metodologías habituales de economía sanitaria, en estos análisis se emplea normalmente un modelo de árbol de decisiones para comparar los efectos del cribado en combinación con un modelo de Markov para determinar las diferencias en cuanto a costes y efectos a largo plazo. En los Estados Unidos se llevó a cabo un análisis de coste-efectividad del CN-AME con tratamiento posterior con nusinersén (71). En este estudio se llegó a la conclusión de que el CN-AME proporciona un mayor valor económico a los pagadores y pacientes cuando se dispone de nusinersén. Es probable que esta conclusión sea similar para la terapia génica. Un modelo económico básico tendrá que proporcionar a los que toman las decisiones sanitarias unos resultados relevantes de coste-efectividad para sustentar la aplicación del CN-AME en cada país. En concreto, estos modelos básicos aún se encuentran en fase de desarrollo. Un modelo de este tipo ha de adaptarse teniendo en cuenta los valores específicos de cada país de los parámetros y en consonancia con las directrices aplicables en materia de estudios de economía sanitaria (p. ej., descuentos, horizonte temporal, perspectiva de asistencia sanitaria o social). Los resultados de coste-efectividad dependerán de estos valores específicos de cada país, de las directrices de tratamiento clínico, de si ya existe un programa de CN y de si se dispone de tratamiento para los pacientes con AME.

9 Los beneficios del cribado: ensayos piloto y situación de la aplicación del cribado neonatal de la AME en Europa

RESUMEN

- Los ensayos piloto realizados en Europa sobre el cribado neonatal de la AME respaldan los resultados de los ensayos clínicos, de modo que han constatado que el tratamiento presintomático da lugar a un desarrollo motor apropiado para la edad.
- En Europa existen desigualdades, de modo que algunos recién nacidos tienen acceso al cribado neonatal de la AME, algo que no sucede con la mayor parte de los demás.
- En algunos países europeos, como Alemania y Noruega, se han iniciado programas nacionales recientemente.
- Para conocer la situación actual del cribado neonatal de la AME en Europa, visite: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>.

Noruega comenzó el cribado nacional de la AME el 1 de septiembre de 2021, convirtiéndose en uno de los primeros países europeos en analizar a todos los recién nacidos.

Actualmente, hay en curso algunos ensayos piloto sobre el CN en Europa (Italia y España, a los que pronto seguirán Francia y el Reino Unido).

En Bélgica se inició un ensayo piloto de tres años en 2018 que ya ha finalizado (31). Actualmente, el CN-AME ha pasado a ser una política permanente en las regiones belgas de Valonia y Bruselas.

En Alemania, el ensayo piloto comenzó en 2018. Puede consultar datos aquí (72) (23) (21). En diciembre de 2020, el comité conjunto federal alemán acordó poner en marcha el cribado de la AME dentro del programa nacional de CN (73). Debido a requisitos técnicos, se espera que el cribado real empiece en octubre de 2021.

En Italia, el ensayo piloto se inició en septiembre de 2019. El ensayo piloto español comenzará en 2021 en Valencia y se espera la incorporación de Andalucía a finales de ese año. Asimismo, en Rusia comenzó un ensayo piloto en 2019 en tres clínicas moscovitas. Hay previstos más ensayos piloto en Francia y el Reino Unido. Dangouloff y cols. presentaron un análisis general exhaustivo de los programas de CN-AME en todo el mundo (74).

Además de Alemania y Noruega, la AME está incluida como parte del programa nacional de cribado neonatal y a la espera de su puesta en marcha en los Países Bajos (75) y Eslovenia (situación en septiembre de 2021). El CN-AME se aprobó en Polonia en marzo de 2021 y ahora está siendo objeto de una aplicación escalonada, provincia por provincia, desde abril de 2021. Está previsto que la última provincia se incorpore al programa en noviembre de 2022. Actualmente, la aplicación va con adelanto respecto al calendario previsto y, hasta ahora, cubre a 12 de las 16 provincias, lo que representa aproximadamente el 70 % de los recién nacidos vivos en Polonia (situación en noviembre de 2021).

Para conocer la situación actualizada periódicamente del CN-AME en Europa, visite: <https://www.sma-screening-alliance.org/map>.

10 Experiencias obtenidas fuera de Europa

RESUMEN

- Los Estados Unidos (EE. UU.) se encuentran muy por delante de Europa en la aplicación del cribado neonatal de la AME.
 - En 38 de los 50 estados estadounidenses se aplica actualmente el cribado de la AME.
 - En la actualidad, el 85 % de todos los recién nacidos en los EE. UU. se someten a un cribado de la AME.
- Australia ha solicitado el cribado neonatal de la AME y está planificando introducirlo a escala nacional tras la decisión final del Ministerio de Sanidad, prevista en 2021.
- En Taiwán se somete a todos los recién nacidos a un cribado de la AME.

En los Estados Unidos, la AME se añadió al «panel de cribado uniforme recomendado» (RUSP, *Recommended Uniform Screening Panel*) en 2018. Hoy en día, cada estado pretende ponerlo en marcha dentro de su respectivo programa de cribado específico. A fecha de septiembre de 2021, el cribado de la AME se lleva a cabo en 38 de los 50 estados, lo que supone una tasa de cribado del 85 % de los recién nacidos en los Estados Unidos (<https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma>). Este proceso «estado por estado» no trata a todos los recién nacidos estadounidenses por igual, ya que depende en gran medida del estado en que nazca el niño.

Entre agosto de 2018 y julio de 2020 se llevó a cabo un programa piloto en dos estados australianos, Nueva Gales del Sur (NSW) y Territorio de la Capital Australiana. El Departamento de salud de NSW ha reconocido la importancia de este programa piloto y ha seguido aportando fondos para los análisis ahora que ha finalizado dicho programa. Se presentó una solicitud ante el comité nacional de cribado neonatal de añadir la AME al programa nacional de CN después de nacer (smaaustralia.org.au). Se espera que esta adición tenga lugar en 2021.

En Canadá, el cribado de la AME se ha añadido al programa de CN en Ontario, mientras que en otras provincias del país están previstos los proyectos respectivos (<https://muscle.ca/services-support/newborn-screening>).

También se han realizado ensayos piloto en países asiáticos (p. ej., Taiwán y Japón) (27) (76). En la totalidad de Taiwán se somete a todos los recién nacidos a un cribado de la AME (74).

11 Bibliografía

1. https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf. EURORDIS. 2021.
2. <https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/06/Call-to-Action-NBS-Screen-4-Rare.pdf>. IPOPI. 2020.
3. *The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges*. Farrar, M. A., & Kiernan, M. C. 2015, *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 12(2), 290–302.
4. *Principles and Practice of screening for disease*. Wilson&Jungner. 1968, *Public Health Papers* 34.
5. *Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy*. Pearn J. 1978, *Journal of medical genetics*, 15(6), 409–413.
6. *Spinal muscular atrophy*. D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D., et al. 2011, *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 71.
7. *Spinal muscular atrophy: a timely review*. Kolb, S. J., & Kissel, J. T. 2011, *Archives of neurology*, 68(8), 979–984.
8. *Diverse role of survival motor neuron protein*. Singh, R. N., Howell, M. D., Ottesen, E. W., et al. 2017, *Biochimica et biophysica acta. Gene regulatory mechanisms*, 1860(3), 299–315.
9. *Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene*. Alías, L., Bernal, S., Fuentes-Prior, et al. 2009, *Human genetics*, 125(1), 29–39.
10. *The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing*. Feng, Y., Ge, X., Meng, L., et al. 2017, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 19(8), 936–944.
11. *Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases*. Calucho, M., Bernal, S., Alías, L., et al. 2018, *Neuromuscular disorders : NMD*, 28(3), 208–215.
12. *Refined characterization of the expression and stability of the SMN gene products*. Vitte, J., Fassier, C., Tiziano, F. D., et al. 2007, *The American journal of pathology*, 171(4), 1269–1280.
13. *Practical guidelines to manage discordant situations of SMN2 copy number in patients with spinal muscular atrophy*. Cuscó, I., Bernal, S., Blasco-Pérez, L., et al. 2020, *Neurology. Genetics*, 6(6), e530.
14. *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy*. Wang, C. H., Finkel, R. S., Bertini, E. S., et al. 2007, *Journal of child neurology*, 22(8), 1027–1049.
15. *Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review*. Verhaart, I., Robertson, A., Wilson, I. J., et al. 2017, *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1), 124.
16. *Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care*. Schorling, D. C., Pechmann, A., & Kirschner, J. 2020, *Journal of neuromuscular diseases*, 7(1), 1–13.
17. *The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1*. Oskoui, M., Levy, G., Garland, C. J., et al. 2007, *Neurology*, 69(20), 1931–1936.

18. *Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study.* **De Vivo, D. C., Bertini, E., Swoboda, K. J., et al.** 2019, *Neuromuscular disorders : NMD*, 29(11), 842–856.
19. *Neugeborenen screening auf 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie Bericht Nr.891.* **IQWiG.** Köln : s.n., 2020, Köln.
20. *Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives.* **Dangouloff, T., Servais, L.** 2019, *Therapeutics and clinical risk management*, 15, 1153–1161.
21. *244th ENMC international workshop: Newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands.* **Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E. F., et al.** 2020, *Neuromuscular disorders : NMD*, 30(1), 93–103. .
22. *Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review.* **Lin, C. W., Kalb, S. J., & Yeh, W. S.** 2015, *Pediatric neurology*, 53(4), 293–300.
23. *One Year of Newborn Screening for SMA – Results of a German Pilot Project.* **Vill, K., Kölbl, H., Schwartz, O., et al.** 2019, *Journal of neuromuscular diseases*, 6(4), 503–515.
24. *A mixed methods exploration of families’ experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy.* **Lawton, S., Hickerton, C., Archibald, A. D., et al.** 2015, *European journal of human genetics : EJHG*, 23(5), 575–580.
25. *Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy.* **Prior, T. W., Snyder, P. J., Rink, B. D., et al.** 2010, *American journal of medical genetics. Part A*, 152A(7), 1608–1616.
26. *Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state.* **Kraszewski, J. N., Kay, D. M., Stevens, C. F., et al.** 2018, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 20(6), 608–613.
27. *Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening.* **Chien, Y. H., Chiang, S. C., Weng, W. C., et al.** 2017, *The Journal of pediatrics*, 190, 124–129.e1.
28. *The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience.* **Kariyawasam, D., Russell, J. S., Wiley, V., et al.** 2020, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(3), 557–565.
29. *Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy.* **Kay, D. M., Stevens, C. F., Parker, A., et al.** 2020, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(8), 1296–1302. .
30. *CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening.* **Weng, W. C., Hsu, Y. K., Chang, F. M., et al.** 2020, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 23(2), 415–420.
31. *Newborn screening for SMA in Southern Belgium.* **Boemer, F., Caberg, J. H., Dideberg, V., et al.** 2019, *Neuromuscular disorders : NMD*, 29(5), 343–349.
32. *Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in China Using DNA Mass Spectrometry.* **Lin, Y., Lin, C. H., Yin, X., et al.** 2019, *Frontiers in genetics*, 10, 1255.
33. *Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population.* **Boardman F. K., Sadler C, Young PJ.** 2018, *Molecular genetics & genomic medicine*, 6(1), 99–108.
34. *Impairment Experiences, Identity and Attitudes Towards Genetic Screening: the Views of People with Spinal Muscular Atrophy.* **Boardman, F. K., Young, P. J., & Griffiths, F. E.** 2018, *Journal of genetic counseling*, 27(1), 69–84.

35. *Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults.* **Boardman, F. K., Young, P. J., & Griffiths, F. E.** 2017, American journal of medical genetics. Part A, 173(6), 1546–1561.
36. *Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early pre-symptomatic intervention and test in minors.* **Serra-Juhe, C., & Tizzano, E. F.** 2019, European journal of human genetics : EJHG, 27(12), 1774–1782.
37. *Request Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.* **Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., et al.** 2018, Neuromuscular disorders : NMD, 28(2), 103–115.
38. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics.* **Finkel, R. S., Mercuri, E., Meyer, O. H., et al.** 2018, Neuromuscular disorders : NMD, 28(3), 197–207.
39. *Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy.* **Kolb, S. J., Coffey, C. S., Yankey, J. W., et al.** 2017, Annals of neurology, 82(6), 883–891.
40. *Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials.* **Finkel, R. S., McDermott, M. P., Kaufmann, P., et al.** 2014, Neurology, 83(9), 810–817.
41. *Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2.* **Glascocock, J., Sampson, J., Connolly, A.M., et al.** 2020, Journal of neuromuscular diseases, 7(2), 97–100.
42. *Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany.* **Klug, C., Schreiber-Katz, O., Thiele, S., et al.** 2016, Orphanet journal of rare diseases, 11(1), 58.
43. *Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain.* **López-Bastida, J., Peña-Longobardo, L. M., Aranda-Reneo, I., et al.** 2017, Orphanet journal of rare diseases, 12(1), 141.
44. *The Economic Impact and Health-Related Quality of Life of Spinal Muscular Atrophy. An Analysis across Europe.* **Peña-Longobardo, L. M., Aranda-Reneo, I., Oliva-Moreno, J., et al.** 2020, International journal of environmental research and public health, 17(16), 5640.
45. *U.S. newborn screening policy dilemmas for the twenty-first century.* **Therrell BL.** 2001, Molecular genetics and metabolism, 74(1-2), 64–74.
46. *European Union Should Actively Stimulate and Harmonise Neonatal Screening Initiatives.* **Loeber, J. G.** 2018, International journal of neonatal screening, 4(4), 32.
47. *Short executive summary of the report on the practices of newborn screening for rare disorders in member states of the European Union, candidate and potential candidate, and EFTA countries.* **Burgard, P., Cornel, M.C., Di Filippo, et al.** 2011, <http://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Summary20111018.pdf>.
48. *Newborn screening in Europe; expert opinion document.* **Cornel, M.C., Rigter, T., Weinreich, S.S., et al.** 2011, <https://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2018/11/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf>.
49. *Neonatal screening in Europe revisited; an ISNS-perspective on the current state and developments since 2010.* **Loeber, J. G., Platis, D., Zetterström, R. H., et al.** 2021, International journal of neonatal screening, 7(1), 15.
50. *Informing parents about newborn screening: a European comparison study.* **Ijzebrink, A., van Dijk, T., Franková, V., et al.** 2021, International journal of neonatal screening, 7(1), 13.
51. *Blood collection on filter paper for newborn screening programs; approved standard-sixth edition.* **CLSI.** 2013, CLSI document NBS01-A6. Clinical and Laboratory Standards Institute.

52. *Newborn blood spot screening test using multiplexed real-time PCR to simultaneously screen for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency.* Taylor, J. L., Lee, F. K., Yazdanpanah, G. K., et al. 2015, *Clinical chemistry*, 61(2), 412–419.
53. *Assessment of liquid microbead arrays for the screening of newborns for spinal muscular atrophy.* Pyatt, R. E., Mihal, D. C., & Prior, T. W. 2007, *Clinical chemistry*, 53(11), 1879–1885.
54. *Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling.* Dobrowolski, S. F., Pham, H. T., Downes, F. P., et al. 2012, *Clinical chemistry*, 58(6), 1033–1039.
55. *SMA screening system using dried blood spots on filter paper: application of COP-PCR to the SMN1 deletion test.* Kato, N., Sa'Adah, N., Ar Rochmah, M., et al. 2015, *The Kobe journal of medical sciences*, 60(4), E78–E85.
56. *An innovative SMA screening method directly from dried blood spots.* Vandermeulen, C., Giltay, A., Detemmerman, L. 2020, 6. *Int J Neonatal Screen* <https://www.mdpi.com/2409-515X/6/1/12/htm>.
57. *Development of a Multiplex Real-Time PCR Assay for the Newborn Screening of SCID, SMA, and XLA.* Gutierrez-Mateo, C., Timonen, A., Vaahtera, K., et al. 2019, *International journal of neonatal screening*, 5(4), 39.
58. *Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy.* Vidal-Folch, N., Gavrillov, D., Raymond, K., et al. 2018, *Clinical chemistry*, 64(12), 1753–1761.
59. *European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy.* Kirschner, J., Butoianu, N., Goemans, N., et al. 2020, *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 28, 38–43.
60. *Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy.* Jędrzejowska, M. 2020, *Degenerative neurological and neuromuscular disease*, 10, 39–47.
61. *American College of Medical Genetics' Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system.* ACMG. 2006, *Genet Med.*;8 (suppl 1):1S-252S.
62. *Whole genome sequencing and newborn screening.* Botkin, J. R., & Rothwell, E. 2016, *Current genetic medicine reports*, 4(1), 1–6.
63. *Clinical and genetic diversity of SMN1-negative proximal spinal muscular atrophies.* Peeters, K., Chamova, T., & Jordanova, A. 2014, *Brain : a journal of neurology*, 137(Pt 11), 2879–2896.
64. *Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making.* Rawlins, M., Barnett, D., & Stevens, A. 2010, *British journal of clinical pharmacology*, 70(3), 346–349.
65. *Determining the value of medical technologies to treat ultra-rare disorders: a consensus statement.* Schlander, M., Garattini, S., Kolominsky-Rabas, P., et al. 2016, *Journal of market access & health policy*, 4, 10.3402/jmahp.v4.33039.
66. *Do payers value rarity? An analysis of the relationship between disease rarity and orphan drug prices in Europe.* Medic, G., Korchagina, D., Young, K. E., et al. 2017, *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1299665.
67. *A cost-effectiveness analysis of newborn screening for severe combined immunodeficiency in the UK.* Bessey, A., Chilcott, J., Leaviss, J., et al. 2019, *International journal of neonatal screening*, 5(3), 28.

68. *Cost-effectiveness of newborn screening for cystic fibrosis determined with real-life data.* **van der Ploeg, C. P., van den Akker-van Marle, M. E., Vernooij-van Langen, A. M., et al.** 2015, *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 14(2), 194–202.
69. *Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency.* **van der Ploeg, C. P., Blom, M., Bredius, R.G.M., et al.** 2019, *European journal of pediatrics*, 178(5), 721–729.
70. *Cost-Effectiveness Analysis of a National Newborn Screening Program for Biotinidase Deficiency.* **Vallejo-Torres, L., Castilla, I., Couce, M. L., et al.** 2015, *Pediatrics*, 136(2), e424–e432.
71. *Cost-effectiveness of nusinersen and universal newborns screening for spinal muscular atrophy.* **Jalali, A., Rothwell, E., Botkin, J. R., et al.** 2020, *The Journal of pediatrics*, 227, 274–280.e2.
72. *Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening – Opportunity or Burden?* **Müller-Felber, W., Vill, K., Schwartz, O., et al.** 2020, *Journal of neuromuscular diseases*, 7(2), 109–117.
73. <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/919/>. **GBA.** 2020.
74. *Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go.* **Dangouloff, T., Vrščaj, E., Servais, L.** 2021, *Neuromuscular disorders : NMD*, 31(6), pp. 574–582.
75. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy>. **NL, Health Council.** 2019.
76. *A Novel System for Spinal Muscular Atrophy Screening in Newborns: Japanese Pilot Study.* **Shinohara, M., Niba, E., Wijaya, Y., et al.** 2019, *International journal of neonatal screening*, 5(4), 41.

12 Lista de siglas y abreviaturas

MTS	Mejor tratamiento sintomático
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CE	Coste-efectividad
FQ	Fibrosis quística
CHOP-INTEND	Prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital infantil de Filadelfia
COP-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con cebadores oligonucleotídicos competitivos
GSS	Gota de sangre seca
ddPCR	Reacción en cadena de la polimerasa digital en nanogotas
TME	Tratamiento modificador de la enfermedad
ESE	Potenciador exónico de corte y empalme
ESS	Silenciador exónico de corte y empalme
PIB	Producto interior bruto
PS	Profesional sanitario
HINE	Exploración neurológica infantil de Hammersmith
HRMA	Análisis de fusión de ADN de alta resolución
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias
IQWIG	Instituto para la Calidad y Eficiencia en la Asistencia Sanitaria (Alemania)
LAMP	Amplificación isotérmica mediada por bucle
MLPA	Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CN	Cribado neonatal
NSQAP	Programa de garantía de calidad del cribado neonatal
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
AVAC	Años de vida ajustados por la calidad
qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real
IDCG	Inmunodeficiencia combinada grave
AME	Atrofia muscular espinal
SMN	Supervivencia motoneuronal
snRNP	Ribonucleoproteínas nucleares pequeñas
WTP	Disposición a pagar
ALX	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

13 Agradecimientos

Voluntarios de SMA Europe e.V. (Marie-Christine Ouillade, Kacper Rucinski y Vanessa Christie-Brown), TREAT-NMD, EURORDIS y admedicum Business for Patients hicieron contribuciones en especie. Liz Ryburn, de SMA UK, tuvo la amabilidad de revisar el Libro blanco.

La Dra. Raquel Yahyaoui, el Dr. Cornelis Boersma y la Dra. Maarten Postma hicieron generosas aportaciones como expertos.

Gracias a la Dra. Nathalie Goemans, el Dr. Wolfgang Müller-Felber, el Dr. Laurent Servais, el Dr. Eduardo Tizzano, el Dr. Danilo Francesco Tiziano, Olga Germanenko y Marie-Christine Ouillade por participar en la mesa redonda de la que surgió el texto recogido en el capítulo 5.8 «Existe una política consensuada con respecto a quién tratar».

Este Libro blanco ha sido posible gracias a la financiación de las empresas mencionadas en el capítulo tres.

Gracias en especial y nuestra inmensa gratitud para los miembros del Comité directivo que se reunieron periódicamente de forma voluntaria y garantizaron el éxito del Libro blanco.

14 Declaración de conflictos de intereses

Todos los autores ofrecieron declaraciones sobre posibles conflictos de intereses, que se encuentran disponibles como datos de archivo.