

Unidad de Patología Neuromuscular
Servicio de neurología

Título del proyecto

*Historia natural de la Atrofia Muscular Espinal ligada al gen SMN1:
preparándonos para los ensayos clínicos.*

Objetivo General:

El objetivo principal del presente estudio es conocer la Historia Natural de la Atrofia Muscular Espinal en sus formas tipo I, II y III, en la población española afecta, con especial interés en medir la ratio de cambio anual del nivel funcional a través de escalas específicamente diseñadas para este tipo de enfermedad. Se incluirá información adicional como edad de inicio de síntomas, máxima función motriz alcanzada, inicio de ventilación invasiva o no invasiva, cirugía de escoliosis, gastrostomía, tratamientos recibidos (valproato, carnitina, salbutamol, otros), características de la rehabilitación recibida, mortalidad y número de copias del gen SMN2, con el fin de establecer una correlación genotipo-fenotipo.

Objetivos específicos

- 1) Definir las características basales en la población de estudio, caracterizar su progresión y estratificarla en subgrupos como paso previo a la realización de futuros ensayos clínicos.
- 2) Medir la ratio de cambio anual en el valor de las escalas funcionales (Escala motora funcional de Hammersmith versión extendida, Upper Limb Module (ULM) y CHOP INTED – AME I) y la función respiratoria (Capacidad vital forzada) en niños con diagnóstico de atrofia muscular espinal (AME).
- 2) En las formas leves -tipo III- con capacidad de deambulación preservada, se realizarán diversos tests de tiempo (test de caminar 6 minutos, tiempo para caminar 10 metros, tiempo para levantarse del suelo y tiempo en subir / bajar 4 escalones).

- 4) Determinar el impacto de los diferentes tratamientos recibidos por los pacientes en la progresión de la enfermedad y calidad de vida, a través de la aplicación de escalas específicas (escala PedsQL módulo neuromuscular)
- 5) Establecer una correlación genotipo – fenotipo en cada uno de los subgrupos determinados y el número de copias del gen SMN2.
- 6) Caracterizar la evolución de los valores de densitometría y composición corporal con los valores obtenidos en las escalas funcionales a lo largo del tiempo, riesgo de fracturas y medidas preventivas.

Hipótesis de trabajo

Es posible identificar diferentes subgrupos de pacientes según la progresión de la enfermedad, basándonos en la relación de cambio anual según los resultados obtenidos en las escalas funcionales y otros indicadores como las retracciones articulares, escoliosis, función respiratoria y mortalidad.

Introducción: La *Atrofia Muscular Espinal* (AME) ligada al gen SMN1 (survival motor neuron) es la enfermedad neuromuscular con mayor índice de mortalidad en la infancia ^{1,2}. Su incidencia es de 1 por cada 6.000-10.000 nacimientos, con una prevalencia que varía en función de las diversas formas clínicas y por ende en relación con la gravedad de las mismas ^{1,2,3}. Hasta el momento actual no hay ningún tratamiento específico que sea capaz de mejorar los síntomas de la enfermedad a pesar de los avances que se han dado en los últimos años ^{2,3}.

El gen SMN1 está localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13.1) y codifica para una proteína denominada survival motor neuron (SMN) que se expresa en todos los tejidos y está implicada en funciones complejas relacionadas con la estabilización del ARN (ácido ribonucleico). Aún no se comprende del todo cuál es el mecanismo por el cual la reducción de esta proteína condiciona la muerte selectiva de las motoneuronas del asta anterior y respeta en gran medida otras estructuras del sistema nervioso y otros tejidos ^{2,3}. La denervación producto de la muerte de las motoneuronas en la médula espinal produce una pérdida de unidades motoras que se refleja en la disminución progresiva de la fuerza muscular, con una gran variabilidad en la edad de presentación, evolución y gravedad de la debilidad. ^{3,4,5}

La clasificación de esta enfermedad se basa en tres características que han permitido establecer cierto valor pronóstico para los pacientes, estas características son las siguientes: edad de inicio de los síntomas, máximo nivel funcional alcanzado y finalmente, tiempo de supervivencia. Debido al amplio espectro clínico que caracteriza esta enfermedad, a continuación se comentan por separado cada uno de los tipos. Clásicamente se describen

tres formas clínicas I,II,III, y recientemente se han incluido formas tipo 0 y formas tipo IV tal y como se describe en la *tabla 1* ^{4,5,6}.

Tabla 1 - Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal ligada al gen SMN1

| <i>Tipo de AME</i> | <i>Edad de inicio</i> | <i>Máxima función motora</i> | <i>Expectativa de vida</i> |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Tipo 0. Prenata/congénita | Prenatal | Nula/no control cefálico | < 6 meses |
| Tipo I. Severa Werning-Hoffman | 0-6 meses | Control cefálico +/-, no sedestación | < 2 años (sin soporte respiratorio) |
| Tipo II. Intermedia | 7-18 meses | Sedestación/No deambulación | 70 % viven hasta los 25 años |
| Tipo III. Leve Kugelber-Welander | > 18 meses | Bipedestación y marcha | Adulto |
| Tipo IV. Adulto | > 21 años | Camina durante la edad adulta | Normal |

AME: atrofia muscular espinal.

AME tipo I o enfermedad de Werning-Hoffmann: se puede presentar desde el nacimiento o de forma subaguda antes de los 6 meses de vida. La imagen clásica es la de un lactante con mirada atenta, adecuada expresión facial, hipotónico con postura en 'libro abierto' y severa debilidad generalizada de predominio en extremidades inferiores y de distribución proximal ^{2,3}. La arreflexia es constante y se pueden observar fasciculaciones de la lengua. En algunos casos se ve afectada la musculatura bulbar, lo que representa un factor pronóstico por el consiguiente compromiso de la deglución. La gran afectación de la musculatura intercostal condiciona la forma acampanada del tórax, observándose el patrón de respiración diafragmático característico de estos pacientes. El severo compromiso respiratorio es el principal factor que condiciona la mortalidad en los primeros dos años de vida. Ninguno de estos pacientes logrará adquirir la sedestación autónoma y sólo algunos conseguirán un pobre control cefálico, comportándose como formas solapadas entre las formas tipo I y II ^{3,4,5,6}.

En los pacientes con **AME tipo II** (conocida como forma crónica o intermedia) la debilidad se presenta entre los 6 y los 18 meses de vida. Los primeros síntomas por los que consultan son la pérdida de movilidad de las extremidades inferiores, incapacidad para mantenerse de pie o levantarse del suelo. Posteriormente, los pacientes refieren una fase de estabilidad de la enfermedad con una progresión muy lenta de los síntomas. Estos son capaces de mantener la sedestación autónoma y en algunos casos la bipedestación asistida, pero ninguno logrará la deambulación autónoma. El

pronóstico y grado de supervivencia son variables y están en íntima relación con el grado de afectación de la musculatura respiratoria. El avance en el cuidado respiratorio, la implementación de técnicas de tos asistida y la experiencia en ventilación no invasiva han permitido mejorar la calidad de vida y la supervivencia en este grupo de pacientes. Es fundamental poder detectar de una forma precoz los signos de hipoventilación nocturna, la presencia de cefalea matutina, somnolencia diurna y pérdida de peso, los cuales deben ser interrogados en cada visita. El desarrollo de escoliosis en los primeros años de vida y su progresión, especialmente durante la pubertad, es el siguiente factor que se debe controlar ya que puede empeorar la capacidad pulmonar, ya comprometida por la debilidad de la musculatura intercostal.^{3,4,5}

Los pacientes afectados de AME **tipo III** o de Kugelberg-Welander: Constituye una forma clínica menos grave en la que los pacientes logran la deambulación autónoma, signo clínico que ha separado las formas tipo II de las tipo III. Los síntomas aparecen generalmente después de los 18 meses de vida en forma de caídas frecuentes, debilidad para levantarse del suelo o subir escaleras. Las extremidades superiores se afectan en menor medida y en una etapa más tardía, algunos pacientes sólo presentan temblor fino en reposo en las primeras etapas de la enfermedad^{1,3,4,6}. La deambulación, a consecuencia de la debilidad proximal, se caracteriza por presentar balanceo de caderas, genu valgo y apoyo valgo de los pies. El pronóstico suele ser mejor que el de los tipos I y II, ya que escasos pacientes presentan complicaciones respiratorias mientras mantienen la capacidad de deambulación. En general, la escoliosis es leve. El tiempo en el que estos pacientes pierden la deambulación es muy variable. El sobrepeso es uno de los factores que hay que controlar pues podría contribuir a la pérdida de la deambulación de forma precoz. Los cuidados de los pacientes, una vez han perdido la deambulación, serán similares a los de los pacientes tipo II^{2,4,5,6}.

Se ha intentado clasificar dentro de este grupo tan heterogéneo dos subtipos: aquellos cuyos síntomas se iniciaron antes de los 3 años (AME tipo III a) y aquellos que debutan más tarde (AME III b). En el primer grupo, la mayoría de los pacientes pierden la deambulación antes de los 15 años de vida, mientras que el segundo la mantienen hasta la edad adulta. Esta subclasificación es importante, en especial en la era de los ensayos clínicos, que exigen homogenizar al máximo los grupos de estudio, y al momento de hablar con la familia sobre las expectativas y pronóstico^{1,3,5,6,7,8,9}.

Por qué es importante realizar estudios relacionados con la Historia Natural de la Atrofia Muscular Espinal:

Existe un gran interés en identificar agentes que pudiesen aumentar la cantidad de proteína SMN a través del aumento de regulación de la expresión del gen SMN2 o promoviendo la inclusión del exón 7 en este gen. Los investigadores están explorando activamente diversos enfoques terapéuticos.

Aquellos a cargo del diseño e implementación de los ensayos clínicos se encuentran frente a diversos desafíos. En especial, la identificación y selección de los indicadores / biomarcadores para objetivar la progresión de la enfermedad “outcome measures”. Los datos sobre la Historia Natural de la enfermedad, especialmente en pacientes con formas intermedias, permiten conocer las características de la fase inicial de declive seguida de una fase de estabilidad o muy lenta progresión. La posibilidad de detectar el efecto de una terapia en la ratio de progresión durante un período de 12 o 18 meses puede ser extremadamente difícil^{4,5,7,8,9}.

Las medidas cuantitativas para la medición de la fuerza, podrían resultar poco sensibles dado que tiende a estabilizarse con el tiempo y podrían no ser adecuadas en la población infantil. Las escalas existentes para medir el estatus funcional podrían ser difíciles de interpretar debido a los cambios o progresos evolutivos y porque los niños también aprenden a compensar la debilidad^{4,7,9,10}. La presencia de retracciones articulares también son variables a tomar en cuenta ya que influyen de forma directa en la funcionalidad y movilidad de los pacientes. Un estudio prospectivo de 4 años de duración realizado por Iannaccone y cols^{4,7,9,10,11} en 73 pacientes con AME (rango de edad comprendido entre los 4-57 años; media de edad 17 años), sirve para ilustrar tales dificultades; en dicho estudio no se detectó pérdida de fuerza y la pérdida funcional solo se evidenció en algunos pacientes^{4,7,11}. No obstante, nuevas técnicas de medición han dado resultados alentadores en distintos subtipos de pacientes con AME. Otro tipo de medidas, para pacientes ambulatorios con AME, es el Test de los 6 minutos de caminata, este test tuvo una buena correlación con otro tipo de medidas de respuesta tales como la Escala motora funcional extendida de Hammersmith ($r = 0.83$, $P < 0.0001$), el test de los 10 minutos de caminar/correr ($r = 0.87$, $P < 0.0001$) y de la fuerza en flexores de rodilla ($r = 0.62$, $P = 0.01$)^{4,12,13,14}. El Test de los 6 minutos de caminata es objetivo y fácil de administrar^{4,6,9,12,13,14}. Algunos estudios sobre terapias para pacientes AME tipo I estuvieron parcialmente limitados debido a que la valoración rigurosa de las habilidades motoras en infantes son muy difíciles de realizar. Sin embargo, el Test de Trastornos Neuromusculares de la Infancia fue desarrollado para este propósito por el Hospital de Niños de Filadelfia y podría considerarse una medida confiable en poblaciones de AME en edad infantil^{6,13,14,15,16}. Se han establecido otras medidas de respuesta fiables para ensayos clínicos en pacientes AME, incluyendo el Test de fuerza en AME del Hospital de Niños de Filadelfia, la medida de la Función Motora Gruesa, la Escala Motora Funcional de Hammersmith, y la versión Revisada y Extendida de la escala de Hammersmith^{6,13,14,15,16}. Montes y cols. hicieron una revisión sobre esto y concluyeron la necesidad de un consenso a fin de establecer la medida de respuesta más fiable para ensayos clínicos^{14,15}.

La evolución lentamente progresiva de la AME dificulta la evaluación de los pequeños cambios de fuerza que se producen a lo largo del tiempo. Actualmente se puede obtener una medición objetiva de la función, mediante

la estandarización y aplicación de forma rutinaria de las Escalas de valoración funcional, las cuales han permitido estandarizar la forma de medir la progresión de la enfermedad y pueden ser utilizadas en los ensayos clínicos y en la valoración rutinaria de los pacientes (fuera de los ensayos clínicos).^{6,7,8}

Múltiples factores pueden influir en la progresión de la enfermedad además de la debilidad. Las complicaciones respiratorias y/o osteoarticulares (escoliosis y las retracciones articulares) están muy ligadas a las medidas de rehabilitación y cuidados respiratorios que se ofrecen a los pacientes; estos cuidados no están estandarizados ni son homogéneos en los diferentes países ni en diferentes comunidades en un mismo país, es por esto que es importante obtener datos en poblaciones específicas^{3,4,5,6,14,15}.

Con el fin de conocer la historia natural en pacientes de población española con AME se plantea el siguiente estudio en un amplio grupo de edad, durante un período de 2 años y recogiendo información relevante en relación al tipo de tratamiento de rehabilitación, cuidados a nivel respiratorio y tratamiento farmacológico utilizado, que permitirán tener información basal de los pacientes previa al inicio de ensayos clínicos y la posibilidad de una mejor y mas objetiva interpretación de los resultados de estos, además de poder estratificar a los pacientes en subgrupos según la progresión de la enfermedad, con la intención de homogenizar al máximo la selección de los grupos de pacientes candidatos a participar en ensayos clínicos.

Metodología:

Estudio prospectivo observacional que será realizado de acuerdo al protocolo de seguimiento recomendado por las guías internacionales del cuidado de los pacientes con AME^{1,2,3,4} y empleado en la práctica diaria en la Unidad de Tratamiento Integral del paciente Neuromuscular (UTIN) del hospital Sant Joan de Déu. Es importante destacar que la inclusión del paciente en el estudio no modificará el ritmo de visitas y estudios complementarios que se realizan de forma rutinaria en el seguimiento de los mismos.

A todos lo pacientes que cumplan los criterios de inclusión se les administrará un cuestionario que deberán completar para obtener la máxima información en relación a la historia clínica de la enfermedad. Desde le punto de vista epidemiológico se incluirán parámetros como: sexo, edad, antecedentes perinatales o familiares y datos relacionados con su enfermedad de base (fecha y descripción del inicio de síntomas, características de los ítems del desarrollo psicomotor, nivel funcional máximo alcanzado, progresión de la enfermedad en los últimos 12 meses, especificando los cambios observados a distintos niveles deglución, respiración, movilidad, osteo-articular y emocional).

Se evaluarán los tratamientos que recibe actualmente y los recibidos previamente al inicio del estudio, especificando: el tipo de tratamiento, fecha de inicio y fin, dosis, vía de administración y efectos observados). Los

pacientes serán clasificados como AME tipo I, II y tipo III siguiendo los criterios de clasificación internacional para AME^{6,7,8}.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de AME tipo I, II y III, confirmados genéticamente con delección en el gen SMN1. Se incluirán todos los pacientes a partir del momento del diagnóstico sin limitación de rango de edad.

Todos los pacientes mayores de 18 años y los padres o tutores legales de los pacientes menores de edad, deben firmar el consentimiento informado previo a la participación en el estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes que estén participando en otro ensayo clínico

Otras condiciones que limiten o interfieran en la valoración de los pacientes y que no estén relacionadas con la AME.

Valoración funcional:

- Neurología

En la primera fase el equipo de la Unidad de Neuromuscular será el responsable de explicar las características del estudio y ofrecerá la información necesaria al paciente y su familia.

Desde el punto de vista clínico se recogerán datos epidemiológicos y datos clínicos generales que reflejen la evolución de la enfermedad, así como la información del diagnóstico genético. Además, se recogerán los siguientes datos relacionados con la disfagia: necesidad de alimentación parenteral, edad de inicio y tipo de alimentación, resultado de la video-fluoroscopia en que se haya realizado y la necesidad de apoyo ventilatorio, invasivo o no invasivo (especificando la indicación de la misma, edad de inicio y número de horas al día que lo precisa).

- Rehabilitación

El equipo del servicio de rehabilitación recogerá los siguientes datos: retracciones articulares en EEES, bipedestación (standing/ortesis y horas al día), densitometría, fracturas, luxación de caderas y / o dolor (si dolor, tratamiento realizado). Fisioterapia (general y respiratoria, donde se realiza y

frecuencia), presencia de escoliosis y grados, especificando edad de inicio, uso de corsé y/o cirugía.

Coordinar conjuntamente al equipo de fisioterapeutas la aplicación de la escala de Hammersmith versión extendida ^{14,15,16}, el módulo de valoración de extremidad superior (Upper Limb Module) y la escala de Egen Klassifikation 2 ¹⁷ (EK 2 Scale), ambas validadas al español.

- Neumología

Se realizará un seguimiento neumológico semestral. En cada visita se anotará en la anamnesis lo referente a los últimos 6 meses: nº procesos de insuficiencia respiratoria aguda en contexto de intercurrentia respiratoria, efectividad clínica de la tos espontánea y mecanismo de asistencia de tos si el paciente requiere (manual, instrumentado y/o mecánico), así como si recibe apoyo ventilatorio nocturno (mediante ventilación no invasiva o invasiva). Se registrarán los siguientes datos de la exploración física: morfología de la caja torácica, expansión torácica en ventilación espontánea y hallazgos en la auscultación. En todos los pacientes se anotará frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y pulsioximetría con FiO₂ ^{18,19}.

En pacientes colaboradores con edad superior a 4 años se realizará en cada visita mediciones de: Capacidad vital forzada (FVC) y valoración de debilidad diafragmática (FVC en decúbito vs sedestación) mediante espirometría en sedestación/decúbito, valoración de la fuerza de la musculatura inspiratoria mediante sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) ^{20,21} y efectividad de la tos espontánea mediante pico flujo en tos y pico flujo. En pacientes con FVC < 60%, caída > 20% FVC con el decúbito, clínica de trastornos respiratorios durante el sueño y/o previsión de intervención de escoliosis se realizará gasometría capilar. Se realizará estudio respiratorio durante el sueño con pulsioxi-capnografía al inicio del estudio y posteriormente cada 12 meses o antes si clínicamente está indicado, solicitándose estudio polisomnográfico en caso de resultado inconcluyente ^{2,3,4,17,20,21,22}.

Recogida de datos y análisis estadístico

Todos los pacientes y/o sus representantes una vez acepten su participación en el estudio deberán firmar el consentimiento informado en el que se especificarán los detalles del estudio.

Tamaño de la muestra: El número estimado de pacientes que se incluirán en el estudio será de 60 pacientes (variable)

Los datos serán recogidos y almacenados en una base de datos diseñada para tal fin.

estadístico de los mismos.

UTILIDAD Y APLICABILIDAD DEL PROYECTO:

Los resultados del presente estudio permitirán ampliar nuestro conocimiento en relación a la historia natural de la enfermedad a fin de establecer: las variables principales a estudiar, los tiempos mínimos de duración de los ensayos clínicos necesarios para poder evaluar el efecto de un tratamiento, la magnitud del cambio esperado para considerarlo como significativo (clínica y estadísticamente) y finalmente determinar las posibles diferencias en relación a otras poblaciones estudiadas en otros países y de forma indirecta evaluar las características de la atención de estos pacientes en cada una de sus comunidades.

La aplicación de este tipo de escalas permitirá tener bien estudiada la población antes de su posible participación en futuros ensayos clínicos, facilitando una mejor y más objetiva interpretación del efecto de las diferentes intervenciones terapéuticas. Así mismo, será la base de la estratificación en subgrupos de pacientes no sólo en base al tipo de AME, edad o copias de SMN2, sino de su estabilidad o progresión en los años previos a ser incluidos en un ensayo clínico, con la finalidad de homogenizar la muestra y facilitar la interpretación de los resultados.

En este tipo de enfermedad, de carácter crónico y lentamente progresiva, los cambios esperados (tras una intervención terapéutica) son pequeños y la única forma de demostrar un efecto clínicamente significativo es a través de una mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad, determinando un ratio anual de cambio a través de las diferentes escalas funcionales diseñadas y validadas específicamente para esta enfermedad. En la mayoría de los casos se necesita un seguimiento por mas de 2 años para determinar la progresión de la misma, es por esto que es fundamental el seguimiento mínimo durante 3 años. La otra vía para demostrar en ensayos clínicos que cambios pequeños sean clínicamente significativos es a través de incluir en los mismos un número de pacientes elevado, que en el caso de las enfermedades raras como es la AME se hace muy difícil desde el punto de vista económico y logístico. En definitiva, el presente estudio sentaría las bases sobre las cuales se evaluaría la evolución de los pacientes en espera de su participación en los diferentes ensayos clínicos, permitiría preparar y sensibilizar a los profesionales en la importancia de administración las escalas y a los pacientes en habituarse a las misma, sin que estas sean un

elemento estresor sino que al contrario, formen parte de la rutina de su seguimiento clínico en el futuro.

JUSTIFICACIÓN DE LA AYUDA SOLICITADA:

La Atrofia Muscular Espinal ligada al gen SMN1 es la principal causa de mortalidad infantil debido a enfermedades neuromusculares hereditarias. Es una enfermedad severa y de carácter progresivo que no tiene tratamiento. En los últimos años los progresos tecnológicos han permitido una mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y el diseño de diferentes aproximaciones terapéuticas que han permitido poner en curso ensayos clínicos internacionales en fase I, II y recientemente fase III. Una de las dificultades más relevantes de la interpretación de los resultados de estos ensayos es poder definir el cambio clínicamente significativo de un potencial tratamiento. Esta necesidad de evaluar el efecto de los posibles tratamientos, ha impulsado la necesidad de diseñar escalas específicas que permitan cuantificar la magnitud de los cambios en tiempo, permitiendo conocer un poco mejor la historia natural de la enfermedad.

En la actualidad en España no se utilizan estas escalas de forma rutinaria en el seguimiento de los pacientes, lo que dificulta tener una real visión de la evolución de la enfermedad en esta población.

Cabe destacar que las complicaciones secundarias a la debilidad y falta de movilidad propias de la enfermedad de base, como son las retracciones articulares son limitantes que impiden evaluar el posible efecto positivo sobre la fuerza muscular que pueda ofrecer un determinado tratamiento. En la mayoría de los casos las retracciones están relacionadas a otros factores como la calidad de la atención a nivel de rehabilitación y cuidados que reciben estos pacientes.

Actualmente todos los ensayos clínicos internacionales, dentro de sus criterios de inclusión y seguimiento para valorar la efectividad del tratamiento se basan en el valor de la escala de Hammersmith extendida y la escala de extremidad superior (Upper Limb Module), Tener esta información con carácter evolutivo, facilitará en gran medida la selección de pacientes para los ensayos y facilitará la interpretación de los resultados de los mismos. Además conocer la historia natural de la enfermedad en diferentes poblaciones permite evaluar de forma indirecta la calidad de la atención y la influencia de estas sobre la evolución de los pacientes, con el fin de mejorar la calidad de la atención en determinadas localidades.

Presupuesto del estudio

El estudio requiere fundamentalmente financiar un coordinador y un fisioterapeuta, ambos a media jornada. Estos realizarán la valoración de las escalas funcionales en los diferentes grupos de edad y la recogida de los datos. Se prevén unas 200 visitas de pacientes a lo largo de los dos años (50-60 visitas semestralmente).

Tambiés se solicita la adquisición de un Equipo Aparato Pulsioximetría-capnografía.

A continuación detallamos el coste total del proyecto:

| <i>Historia natural de la Atrofia Muscular Espinal ligada al gen SMN1: preparándonos para los ensayos clínicos. 5/2015</i> | Año 1 | Año 2 | |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Concepto | Euros | Euros | TOTAL |
| Rehabilitación (fisioterapeuta) 1/2 Jornada | 12.688 | 12.688 | 25.376 |
| Coordinación (2 horas /visita) 200 visitas | 11.042 | 11.042 | 22.084 |
| Equipo Aparato Pulsioximetría-capnografía | 10.185 | | 10.185 |
| | | | |
| 20% Gastos de gestión | 6.783 | 4.746 | 11.529 |
| TOTAL | 40.698 | 28.476 | 69.174 |

El importe solicitado a la Fundación AME es de 25.000€

Equipo investigador:

Este proyecto es una propuesta de la Unidad de tratamiento integral del paciente neuromuscular (UTIN)

La Unidad de tratamiento integral del paciente neuromuscular UTIN y específicamente el equipo del servicio de rehabilitación ha participado en la traducción y validación de las escalas previamente descritas lo que permitirá su uso en el presente estudio.

Bibliografía

- 1 - Markowitz J, Singh P, Darras B. Spinal Muscular Atrophy: A Clinical and Research Update. *Pediatric Neurology* 46,2012; 1-12.
- 2 - Wang C, Finkel R, Bertini E, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22; 1027-149.
- 3 - Russman B. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *Journal of Child Neurology* 2007; 22; 946
- 4 - Iannaccone S. Modern Management of Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* 2007; 22: 974-78.
- 5 - Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012 May;11(5):443-52
- 6 - Russman B. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *Journal of Child Neurology.* 2007; 22: 946-51
- 7 - Seo J, Howell M, Singh N. Spinal muscular atrophy: An update on therapeutic progress. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 2180-190
- 8 - Crawford T. Concerns about the design of clinical trials for spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2004;14: 456–60.
- 9- Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, Kang PB, Foley AR, Yang ML, Martens WB, Oskoui M, Glanzman AM, Flickinger J, Montes J, Dunaway S, O'Hagen J, Quigley J, Riley S, Benton M, Ryan PA, Montgomery M, Marra J, Gooch C, De Vivo DC. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014 Aug 26;83(9):810-7
- 10- Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997 Feb 27;146(1):67-7
- 11- Piepers S, van den Berg LH, Brugman F, Scheffer H, RuitkampVersteeg M, van Engelen BG, Faber CG, de Visser M, van der

- Pol WL, Wokke JH. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol*. 2008 Sep;255(9):1400-4.
- 12 - Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* 2003;7:155–9.
- 13- Mercuri E, Messina S, Battini R, et al. Reliability of the Hammersmith functional motor scale for spinal muscular atrophy in a multicentric study. *Neuromuscul Disord* 2006;16:93–8.
- 14-Tiziano FD, Bertini E, Messina S, et al. The Hammersmith functional score correlates with the SMN2 copy number: a multicentric study. *Neuromuscular Disord* 2007;17:400-403
- 15- Febrer Anna, Vigo Meritxell, Fagoaga Joaquin, Medina Julita, Rodríguez Natalia, Tizzano Eduardo. Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy. Validation of the Spanish version. *Rev Neurol* 2011; 53 (11): 657-663
- 16- Montes J, Glanzman AM, Mazzone ES, Martens WB, Dunaway S, Pasternak A, Riley SO, Quigley J, Pandya S, De Vivo DC, Kaufmann P, Chiriboga CA, Finkel RS, Tennekoon GI, Darras BT, Pane M, Mercuri E, McDermott MP; PNCN Network, Muscle Study Group, and SMA Europe. SMA functional composite score: A functional measure in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2015
- 17- Fagoaga J, Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Febrer A, Steffensen BF. Translation and validation of the Egen Klassifikation scale for the Spanish population: functional assessment for non-ambulatory individuals with Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Rev Neurol*. 2013 Jun 1;56(11):555-61.
- 18- Sharma G. Pulmonary function testing in neuromuscular disorders. *Pediatrics* 2009;123:S219-21.
- 19- Faroux B, Aubertin G, Cohen E, Clément A, Lofaso F. Sniff nasal inspiratory pressure in children with muscular chest wall or lung disease. *Eur Respir J* 2009;33:113-7.
- 20- Gozal D. Pulmonary manifestations of neuromuscular disease with special reference to Duchenne Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:141-50.
- 21- Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012;67:i1-I40.

22 - Khirani S, Colella M, Caldarelli V, Aubertin G, Boulé M, Forin V, Ramirez A, Fauroux B. Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Nov;17(6):552-60.

|

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
Para Padres / Representantes legales
TÍTULO DEL ESTUDIO:

*Historia natural de la Atrofia Muscular Espinal ligada al gen SMN1:
preparándonos para los ensayos clínicos*

INFORMACIÓN

Este formulario de información y consentimiento, una copia del cual permanecerá en su poder, forma parte del proceso de consentimiento informado. Con él usted debería hacerse con una idea básica de en qué consiste este estudio de investigación y en qué consiste la participación de su hijo(a)/representado(a). Si desea más detalles sobre algún aspecto, aunque no esté mencionado aquí, se le invita a que lo solicite al investigador del estudio (sus datos de contacto aparecen al final de la hoja de información). Tómese el tiempo necesario para leerlo con detenimiento, discutirlo con sus familiares o conocidos si lo desea y así poder comprender la información acompañante.

Para mejorar estos protocolos, se recogerá información clínica, que una vez resumida se analizará. Esta información contiene datos personales como son el nombre, apellido, fecha de nacimiento y la enfermedad para la cual se aplica el tratamiento. La información se analizará de forma confidencial.

Acerca de este estudio :

El objetivo principal de este estudio es conocer la historia natural de pacientes con atrofia muscular espinal tipo I, II y tipo III, con interés especial en medir la ratio de cambio anual del nivel funcional a través de escalas funcionales diseñadas para este tipo de enfermedad. Se incluirá información adicional como edad de inicio de síntomas, máxima función motriz alcanzada, inicio de ventilación invasiva o no invasiva, cirugía de escoliosis, gastrostomía, tratamientos recibidos (valproato, carnitina, salbutamol, otros), características de la rehabilitación recibida, mortalidad y número de copias del gen SMN2 con el fin de establecer una correlación genotipo-fenotipo.

Puede haber razones por las que no se le permita a su hijo(a)/representado(a) participar en este estudio. El investigador del mismo le

explicará los motivos que puedan impedir la participación de su hijo(a)/representado(a) en el mismo.

Actividades del estudio

Si su hijo(a)/representado(a) toma parte en este estudio, tendrá que acudir a las visitas concertadas.

Se le efectuarán estudios de valoración funcional por parte del equipo de rehabilitación y neumología, utilizando las técnicas y escalas recomendadas en las guías internacionales para la evaluación de la progresión de la enfermedad de estos pacientes (escala EK2, escala Hammersmith, espirometría en sedestación/decúbito, pulsioxi-capnografía, polisomnografía). Todas las valoraciones se coordinarán cada 6 meses de forma conjunta con el control clínico habitual que este tipo de paciente siguen en nuestra unidad.

Ventajas por la participación en el estudio

Este estudio recoge información sobre el tratamiento habitual y evolución de la Atrofia Muscular Espinal tipo II . La participación de su hijo(a)/representado(a) en este estudio es voluntaria. En caso de no querer otorgar su consentimiento para participar en este estudio, o retirarlo posteriormente, esto no supondrá penalización respecto al tratamiento de la enfermedad de su hijo(a)/representado(a). Es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento.

Protección de la intimidad

Si decide participar en este estudio, el médico y su equipo de investigación utilizarán los datos sanitarios que se refieren a su hijo(a)/representado(a) para llevarlo a cabo. Puede tratarse del nombre, dirección, número de teléfono, historia clínica e información sobre las visitas del estudio. El paciente podrá aportar otros datos sanitarios.

En este estudio, el equipo investigador compartirá los datos sobre la salud de su hijo(a)/representado(a) con los organismos gubernamentales y los comités éticos que supervisan la investigación.

En la práctica, la transmisión de la información personal se hará de forma dissociada de modo que no permita identificar a su hijo(a)/representado(a) y en cumplimiento de la Ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de protección de datos de carácter personal y normativa complementaria.

De acuerdo a esta misma ley, el consentimiento para el tratamiento de los datos personales de su hijo(a)/representado(a) y para su cesión, es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación, dirigiéndose al médico del estudio

Respecto a su derecho de revocación y cancelación, usted puede retirar su autorización para compartir y utilizar los datos sanitarios de su hijo(a)/representado(a) en cualquier momento, dirigiéndose por escrito al médico del estudio. De hacerlo, no podrá permanecer en el estudio. Después de esa fecha, no se recogerán nuevos datos sanitarios en los que se identifique a su hijo(a)/representado(a). No obstante, los datos sanitarios recabados previamente podrán usarse y entregarse a otras partes según se describe en este impreso.

Respecto a sus derechos de acceso y rectificación, podrá dirigirse por escrito al médico del estudio para saber qué datos sanitarios se recogieron durante el estudio.

Compensación económica

No se pagará por la participación de su hijo(a)/representado(a) en este estudio.

Aclaraciones

Si necesita más aclaraciones (o su hijo/a o representado/a), respecto a este estudio, por favor contacte con el Dr. Andrés Nascimento, Servicio de Neurología Hospital St Joan de Déu, teléfono 932804000 EXT 70438 - 70439

CONSENTIMIENTO DE LOS PADRES/REPRESENTANTE LEGAL
TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio observacional para valorar la respuesta del salbutamol oral en pacientes afectados de Atrofia muscular espinal tipo II

A RELLENAR SÓLO POR LOS PADRES / REPRESENTANTE (de su puño y letra)

Yo (nombre y apellidos)

en calidad de (relación con el participante):

de (nombre del participante) : _____

He leído y entendido la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio y se han contestado.
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con (nombre del Investigador):

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1.º Cuando quiera.
- 2.º Sin tener que dar explicaciones.
- 3.º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a (nombre del participante):

toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)

_____ participe en este estudio.

Fecha: Firma de los padres / representante:

(A completar por los padres / representante)

Fecha: Firma de la persona que llevó la conversación del consentimiento informado

El objetivo principal de este estudio es conocer la historia natural de pacientes con atrofia muscular espinal tipo I, II y tipo III, con interés especial en medir la ratio de cambio anual del nivel funcional a través de escalas funcionales diseñadas para este tipo de enfermedad. Se incluirá información adicional como edad de inicio de síntomas, máxima función motriz alcanzada, inicio de ventilación invasiva o no invasiva, cirugía de escoliosis, gastrostomía, tratamientos recibidos (valproato, carnitina, salbutamol, otros), características de la rehabilitación recibida, mortalidad y número de copias del gen SMN2 con el fin de establecer una correlación genotipo-fenotipo.