

## ORIGINAL

## Validación de Neuromyotype: un teclado inteligente para la evaluación de pacientes con atrofia muscular espinal 5q



P. Lizandra Cortés<sup>a</sup>, D. Poveda Verdú<sup>b</sup>, A. Albert Férriz<sup>b</sup>, N.C. Ñungo-Garzón<sup>a</sup>, M.C. Domíne<sup>a</sup>, T. Sevilla-Mantecón<sup>a,c,d,e</sup>, I. Pitarch-Castellano<sup>a,f</sup> y J.F. Vázquez-Costa<sup>a,c,d,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de investigación en enfermedades neuromusculares y ataxias, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> INESCOP. Centro de Innovación y Tecnología, Elda, Alicante, España

<sup>c</sup> Unidad de referencia de Enfermedades Neuromusculares (ERN-NMD), Servicio de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, España

<sup>e</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

<sup>f</sup> Unidad de referencia de Enfermedades Neuromusculares (ERN-NMD), Servicio de Pediatría, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 12 de enero de 2022; aceptado el 23 de mayo de 2022

Accesible en línea el 12 de agosto de 2022

### PALABRAS CLAVE

Atrofia medular espinal (AME); Teclado inteligente; Enfermedades de motoneurona; Tecleo; Nuevas herramientas de medida

### Resumen

**Introducción:** La atrofia muscular espinal 5q (AME) es una enfermedad genética neurodegenerativa que afecta a las motoneuronas alfa produciendo debilidad progresiva. Actualmente se precisan nuevas herramientas que permitan medir y caracterizar con precisión la progresión de la enfermedad y la eficacia de los nuevos tratamientos. El objetivo del presente trabajo es realizar la validación preliminar de un nuevo teclado inteligente (Neuromyotype) capaz de medir la fuerza y la velocidad de tecleo en pacientes con AME.

**Material y métodos:** Se incluyeron 22 pacientes mayores de 15 años con AME y 26 controles sanos. En ellos se realizaron tres mediciones con el teclado (fuerza máxima, tiempo de ejecución de una tarea aleatoria de tecleo, tiempo de ejecución de una tarea secuencial de tecleo) y el tiempo para completar el Nine-Hole Peg Test (9HPT). A los pacientes se les administraron además unas escalas motoras (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* [HFMSE], *Revised Upper Limb Module* [RULM]) y funcionales (*Egen Klassification* [EK2] y la versión revisada de *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* [ALSFRS-R]). Se analizaron la viabilidad y la validez de constructo de Neuromyotype, midiendo el poder discriminativo entre pacientes y controles (mediante curvas ROC y el estadístico de Bangdiwala) y entre los distintos tipos funcionales de AME (*walker*, *sitter* y *non-sitter*) y su correlación con el resto de escalas motoras.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juan.vazquez.neuro@gmail.com](mailto:juan.vazquez.neuro@gmail.com) (J.F. Vázquez-Costa).

**Resultados:** Las mediciones del teclado se pudieron realizar en todos los pacientes, al contrario que el resto de las escalas. Su administración fue rápida y sencilla. Las tres variables del teclado discriminaron muy bien entre pacientes y controles, siendo la fuerza (ROC = 0,963) la que mejor diferencia de las tres, igualando al 9HPT (ROC = 0,966). También mostraron una buena capacidad para diferenciar por tipo funcional (especialmente a los *non-sitter* de los *sitter* y *walker*), siendo el tiempo secuencial ( $B = 0,83$ ) la herramienta que mejor discriminaba entre los tres grupos por encima del resto de escalas motoras. Todas las escalas motoras y funcionales mostraron correlaciones fuertes o muy fuertes entre sí ( $rs = 0,71-0,99$ ), con la fuerza correlacionando mejor con escalas motoras y las variables de tiempo con las escalas funcionales.

**Conclusión:** Este estudio demuestra la viabilidad y la validez de Neuromyotype para la valoración de pacientes adolescentes y adultos con AME. Los datos obtenidos con esta herramienta podrían ser de gran relevancia clínica, ahorrando tiempo y recursos en comparación con el resto de las escalas.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Spinal muscular atrophy (SMA); Smart keyboard; Motoneuron disease; Tapping; Outcome measures

## Validation of Neuromyotype: A smart keyboard for the evaluation of spinal muscular atrophy patients

### Abstract

**Introduction:** Spinal muscular atrophy 5q (SMA) is a genetic neurodegenerative disease that affects alpha motor neurons producing progressive weakness. New outcome measures are currently required to accurately characterize the disease progression and the efficacy of new available treatments. The objective of this work is to preliminarily validate a new intelligent keyboard (Neuromyotype) measuring typing strength and speed in patients with SMA.

**Material and methods:** Twenty two SMA patients older than 15 years, and 26 healthy controls were included. Three measurements were obtained with the keyboard (maximum strength, execution time of a random typing task, execution time of a sequential typing task) together with the time to complete the Nine-Hole Peg Test (9HPT). Patients were also administered motor (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded [HFMSE], Revised Upper Limb Module [RULM]), and functional scales (Egen Klassification [EK2] and the revised version of Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale [ALSFRS-R]). The viability and construct validity of the Neuromyotype were analyzed, measuring the discriminative power between patients and controls (using ROC curves and the Bangdiwala statistic), between the different functional types of SMA (walker, sitter and non-sitter) and their correlation with the rest of motor scales.

**Results:** Neuromyotype measurements could be performed in all patients, unlike the rest of the scales. Its administration was quick and easy. The 3 variables on the keyboard discriminated very well between patients and controls, with strength (ROC = 0.963) being the one that best differentiates from the 3, equaling 9HPT (ROC = 0.966). They also showed a good ability to differentiate by functional type (especially non-sitters from sitters and walkers), with sequential time ( $B = 0.83$ ) being the tool that best discriminates between the three groups above the rest of motor scales. All motor and functional scales showed strong or very strong correlations with each other ( $rs = 0.71-0.99$ ), with strength correlating better with motor scales and timed variables with functional scales.

**Conclusion:** This study shows the feasibility and validity of Neuromyotype for the evaluation of adolescent and adult patients with SMA. Data obtained with this tool could be of great clinical relevance, saving time and resources compared to the rest of the scales.

© 2022 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La atrofia muscular espinal 5q (AME) es una enfermedad genética neurodegenerativa que conduce a una pérdida progresiva de la fuerza muscular debido a la destrucción

progresiva de las neuronas motoras inferiores. La herencia de esta enfermedad es autosómica recesiva, y su diagnóstico es genético, basado en la detección de una mutación bialélica en el gen *SMN1*, responsable de la producción de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (SMN).

Según el máximo hito motor alcanzado y la edad de inicio de síntomas se clasifican en AME tipo 1-4, y según la funcionalidad actual se clasifican en *walkers*, *sitters* y *non-sitters*<sup>1</sup>.

Desde 2016 han aparecido tres tratamientos modificadores del curso de esta patología: 1) Nusinersen (o Spinraza<sup>TM</sup>), oligonucleótido antisentido que se administra mediante punción lumbar y actúa favoreciendo la producción de proteína SMN por el gen *SMN2*<sup>2</sup>. 2) Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma<sup>TM</sup>), la primera terapia génica, capaz de introducir, mediante adenovirus (AAV9), copias del gen *SMN1* en las células de los niños tratados<sup>3</sup>. 3) También se ha aprobado risdiplam (Evrysdi<sup>TM</sup>), una nanomolécula de administración oral con una acción similar a nusinersen<sup>3</sup>.

Una de las características de la AME es su gran heterogeneidad clínica (tanto en edad como en el grado de afectación funcional). Esto ha llevado a que se utilicen o se hayan desarrollado multitud de escalas distintas, la mayoría de ellas escalas motoras basadas en una serie de tareas que deben realizar los pacientes en el gimnasio<sup>4</sup>. Estas escalas tradicionales utilizadas hasta la fecha presentan ciertas limitaciones, como la necesidad de recursos humanos y materiales no disponibles en todos los centros, o que han sido por lo general diseñadas y validadas en edades infantiles, por lo que su utilidad en población adulta es limitada o poco conocida<sup>5</sup>. Además, la mayoría de escalas solo pueden utilizarse en determinados subgrupos de pacientes, dejando de lado con frecuencia a los pacientes con menor funcionalidad<sup>1,5</sup>.

Por último, la mayoría de las escalas se han demostrado incapaces de detectar cambios en períodos inferiores a los dos años, particularmente en adultos<sup>4</sup>.

Así pues, son necesarias nuevas herramientas que permitan medir y caracterizar con precisión la historia natural de la AME y/o la eficacia de estos nuevos tratamientos, especialmente en pacientes adultos<sup>1,5</sup>. Idealmente, dichas herramientas deben ser aplicables al mayor número de pacientes posible de una forma fácil, rápida y fiable. Recientemente se han desarrollado unos dispositivos, denominados *MyoGrip*<sup>®</sup> y *MyoPinch*<sup>®</sup>, que miden la fuerza de agarre y la fuerza de pinza, respectivamente. Estos dispositivos se han probado en ensayos longitudinales con pacientes mayores de 6 años<sup>6-8</sup>, demostrando su validez de constructo y su sensibilidad para detectar los cambios, y sugiriendo que la medición de la fuerza en las manos es un marcador útil para medir la progresión o la respuesta a un tratamiento.

El objetivo del presente trabajo es realizar la validación preliminar de un nuevo teclado inteligente (Neuromyotype) capaz de medir la fuerza y la velocidad de tecleo en pacientes con AME.

## Metodología

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal realizado entre mayo de 2020 y junio de 2021.

Se reclutaron pacientes mayores de 15 años con diagnóstico genético AME 5q que visitaron de forma consecutiva las consultas externas del hospital La Fe. Se excluyeron

aquellos que no pudieran ser capaces de pulsar la tecla con el dedo índice.

Como control, se reclutaron sujetos mayores de 15 años apareados por edad y sexo con los pacientes, excluyendo a aquellos con patologías o afectaciones en las manos que pudieran impedir o dificultar la realización de las tareas en estudio.

## Variables

El día de la visita se recogieron variables demográficas (edad y sexo) y se realizó el *Nine-Hole Peg Test* (9HPT) a pacientes y controles. Además, en los pacientes se recogió el tipo de AME (1-3) y su situación funcional (*walker*, *sitter*, *non-sitter*), así como una serie de escalas funcionales de cabecera y escalas motoras, validadas para estos pacientes y que se utilizan en la práctica clínica habitual<sup>5</sup>. Las escalas funcionales miden, mediante una serie de ítems, la funcionalidad de los pacientes en distintos dominios (función motora, respiratoria, bulbar...). Para este trabajo se administró la escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale* [ALSFRS-R]), que se puntuá de 0-48, y la escala *Egen Klassification Scale 2* (EK2). Respecto a las escalas motoras, se utilizó la *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE), que mide la función motora general de 0 a 66, y la escala *Revised Upper Limb Module* (RULM), que mide de 0 a 37 la función motora de los miembros superiores.

Por último, recogimos las variables del teclado: la fuerza y el tiempo de ejecución. La fuerza mide la fuerza máxima, en gramos, con la que el sujeto es capaz de presionar la tecla 14, que permanece iluminada durante 5 segundos. El teclado presenta un sensor que es capaz de recoger un umbral de fuerza de 50 a 2.950 gramos. La medida se realizó primero con la mano dominante y luego con la no dominante. Finalmente, se obtiene la media de ambas manos.

El tiempo de ejecución media el tiempo que tardaba el sujeto en apretar una secuencia de teclas que se iluminaban, siendo un orden secuencial (tiempo secuencial) o aleatorio (tiempo aleatorio). El tiempo máximo de iluminación de cada tecla es de 4 segundos. Transcurrido ese tiempo, se activa la tecla siguiente, incluso si el usuario no fue capaz de ejercer la presión suficiente sobre la tecla (fig. 1). De este modo, en el caso de que el usuario sea incapaz de alcanzar la presión suficiente de tecla, el experimento avanza hasta el final. Como resultado, esta prueba nos proporciona el tiempo total en segundos que se tarda en completar la secuencia, siendo el tiempo máximo de 64.000 segundos. Hemos utilizado la media de ambas manos como resultado final.

Tras la realización de los ejercicios con el teclado, los resultados se guardaban de forma automática en un fichero del ordenador, correspondiente a cada sujeto.

## Comité de ética

El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de bioética del hospital La Fe (2018/0382). Todos los participantes firmaron consentimiento informado.



Figura 1 Sujeto completando el test secuencial.

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes y controles

Variable	Pacientes	Controles
<i>Edad</i>		
Media (DE)	40,23 (16,73)	41,87 (10,01)
Mediana (RIQ)	40,72 (27,37, 53,16)	42,48 (33,11, 48,22)
<i>Sexo</i>		
Mujer	8 (36,36%)	11 (42,31%)
Hombre	14 (63,63%)	15 (57,69)
<i>Tipo AME</i>		
2a	2 (9,09%)	
2b	4 (18,18%)	
3a	6 (27,27%)	
3b	10 (45,45%)	
<i>Tipo funcional</i>		
Non-sitter	5 (22,73%)	
Sitter	7 (31,82%)	
Walker	10 (45,45%)	

AME: atrofia medular espinal.

## Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de los resultados usando la media (y desviación estándar), la mediana (y rango intercuartil [RIC]) y las frecuencias absolutas y relativas, así como diagramas de cajas. A continuación se realizó una regresión lineal para analizar la influencia de la edad y del sexo en los valores obtenidos con el teclado en pacientes y controles.

Para comprobar la validez constructiva de los parámetros del teclado se analizó su validez divergente y convergente. En primer lugar se analizó la capacidad de las distintas variables para discriminar entre pacientes y controles, mediante una regresión logística utilizando como variables predictivas las respectivas escalas a estudio y el sexo (pues resultó una variable influyente en controles en los resultados del teclado). Para cada modelo resultante se obtuvo la curva ROC correspondiente. La precisión se cuantificó como moderada cuando el resultado del área bajo la curva estaba entre 0,70 y 0,80, buena cuando estaba entre 0,80 y 0,90 y excelente cuando era mayor de 0,90.

Para analizar la capacidad de diferenciar entre grupos funcionales (*non-sitter, sitter* y *walker*) se realizaron modelos ordinales para cada variable. Posteriormente se comparó la predicción de dichos modelos con la clasificación real

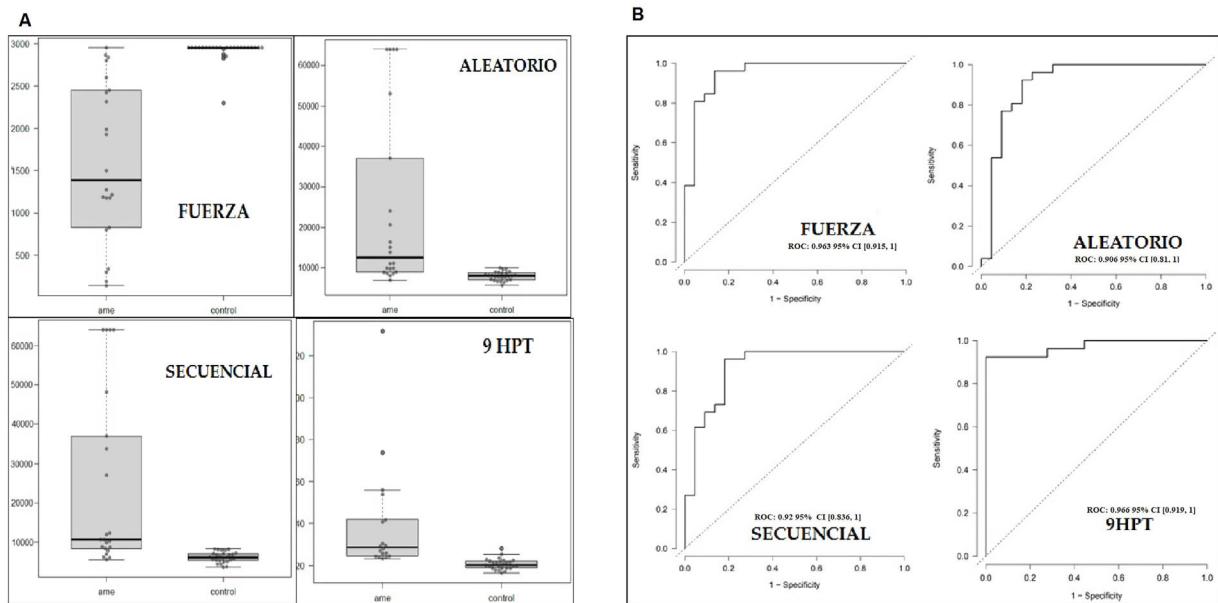
utilizando el estadístico de Bangdiwala y con el gráfico de concordancia de Bangdiwala. La concordancia se cuantificó como moderada cuando el resultado del Bangdiwala estaba entre 0,50 y 0,69, fuerte cuando estaba entre 0,70 y 0,89 y muy fuerte cuando el Bangdiwala era mayor de 0,90<sup>9</sup>.

La validez constructiva convergente se evaluó creando una matriz de correlaciones entre las variables del teclado y el resto de escalas y utilizando la rho de Spearman (rs). La fuerza de las correlaciones se cuantificó como moderada cuando la correlación se encontraba entre 0,50 y 0,69, fuerte entre 0,70 y 0,89 y muy fuerte para correlaciones mayores de 0,90.

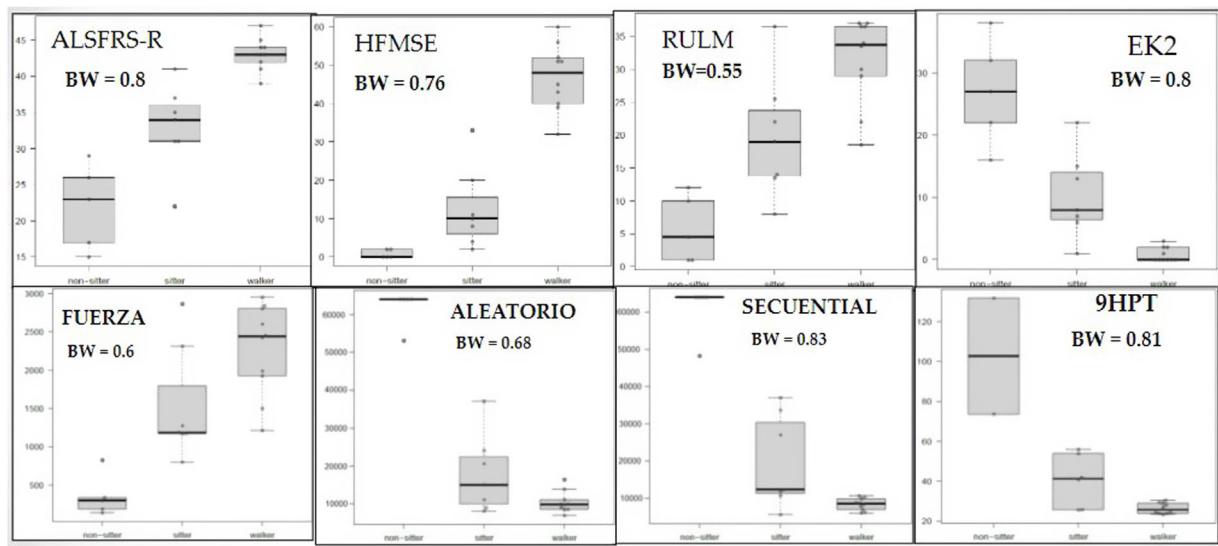
Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos. Todos los análisis estadísticos y gráficos se realizaron con el software R (versión 4.0.3).

## Resultados

En este estudio se incluyeron un total de 22 pacientes y 26 controles apareados por edad y sexo, con un ligero predominio de varones en ambos grupos y una edad media en torno a los 40 años (tabla 1). La mayoría eran pacientes tipo 3 (73%), no ambulantes (55%). Los resultados de las escalas motoras



**Figura 2** Diagrama de cajas (A) y curvas ROC (B) de las variables del teclado y 9HPT comparando pacientes y controles. 9HPT: Nine-Hole Peg Test.



**Figura 3** Diagrama de cajas de las variables del teclado y escalas tradicionales diferenciando por tipo funcional. ALSFRS-R: escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral; EK2: Egen Klassification Scale 2; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; 9HPT: Nine-Hole Peg Test; RULM: Revised Upper Limb Module.

por tipo funcional están recogidos en la [tabla suplementaria 1](#). Todos los pacientes pudieron realizar las mediciones del teclado con, al menos, una extremidad. Aunque no se midió de forma sistemática el tiempo de ejecución de las mediciones, este fue inferior a los 5 minutos en todos los pacientes. Un paciente no pudo realizar, por su limitada funcionalidad, el 9HPT, y tres, la HFMSE.

#### Valididad divergente

Las tres variables del teclado y el 9HPT proporcionaron valores muy diferentes en pacientes y controles ([fig. 2A](#)). En

pacientes no se detectó influencia de la edad o del sexo en los valores obtenidos, pero sí influía el sexo en los controles, por lo que las curvas ROC se ajustaron por sexo. Todas las variables analizadas presentaron una excelente capacidad discriminativa ( $>0,9$ , [fig. 2B](#)). La fuerza ( $ROC=0,963$ ) fue la variable del teclado que discriminó mejor a los pacientes de los controles, muy similar al 9HPT ( $ROC=0,966$ ). Esta variable, podría tener incluso una capacidad discriminatoria mayor de no ser por el efecto techo (2.950 gramos) que encontramos en la mayoría de controles y que también alcanza un paciente. Ambas variables temporales del teclado, aleatorio ( $ROC=0,906$ ) y secuencial ( $ROC=0,92$ ),

presentaban resultados muy similares entre sí, pero algo inferiores a la fuerza.

En la [figura 3](#) se representan, en diagramas de cajas, los resultados de las variables del teclado y del resto de escalas, según el tipo funcional. Se puede observar que las cuatro variables discriminan de forma moderada o fuerte entre los tres subgrupos, si bien todas las variables de miembros superiores (teclado, 9HPT, RULM y EK2) discriminan mejor entre no ambulantes (*sitter* vs *non-sitter*), mientras que HFMSE y ALSFRS-R (que miden también la función de los miembros inferiores) discriminan mejor entre *walker* y *sitter*. En las variables de tiempo, todos los pacientes *non-sitter* menos uno alcanzaron el valor techo (64.000 segundos). Este efecto no se observa en el 9HPT por ser una prueba cronometrada sin límite de tiempo y por haberse excluido los *non-sitter* de menor funcionalidad, al no poder realizar la prueba. Pese a ello, globalmente, el modo secuencial ( $BW = 0,83$ ) del teclado es la medida que mejor discrimina entre los tres grupos funcionales de entre todas las escalas.

### Validez convergente

En la [figura 4](#) se representa una matriz de correlaciones de las escalas utilizadas para este proyecto. Como se observa en esta imagen, todas las variables del teclado muestran una correlación fuerte o muy fuerte entre sí y con el resto de las escalas. La variable fuerza correlaciona mejor con las escalas motoras, mientras que las variables de tiempo correlacionan mejor con las funcionales.

## Discusión

El presente estudio piloto confirma la viabilidad y la validez de Neuromyotype en una muestra heterogénea de pacientes adultos con AME.

Hasta ahora se han usado dos tipos principales de escalas para estudiar a adultos con AME ([tabla 2](#)): las escalas motoras (HFMSE y RULM) y las funcionales (ALSFRS-R y EK2)<sup>5</sup>. En cuanto a las escalas funcionales, su principal ventaja es la facilidad de uso y su rapidez de administración (5-10 minutos), pero su fiabilidad y su sensibilidad para detectar cambios se han estudiado escasamente<sup>5,10</sup>. Además, la escala EK2 se diseñó solo para población no ambulante<sup>5,10</sup>. Las escalas motoras, aunque ampliamente usadas, presentan efecto techo en pacientes con mejor capacidad funcional y efecto suelo en pacientes con peor funcionalidad<sup>5</sup> (particularmente la HFMSE) y requieren largos tiempos y formación específica extensa para su administración.

Así, se precisan nuevas herramientas de medida que permitan medir de forma fiable y sensible la evolución de pacientes adultos con AME, especialmente a los de peor funcionalidad. Estas herramientas deberían, idealmente, poder ser aplicables a todos los tipos funcionales, de forma sencilla y rápida y con una elevada sensibilidad para detectar cambios<sup>1,11,12</sup>.

Actualmente, diversos estudios avalan que la medición de la fuerza es relevante para el seguimiento de los pacientes con enfermedades de motoneurona, y específicamente para pacientes adultos con AME<sup>13-15</sup>. Es más, estudios

previos en estos pacientes sugieren que la medición de la fuerza es superior a las escalas motoras para detectar cambios en estos pacientes<sup>8,16</sup>. También la velocidad y la precisión del movimiento, medidos con herramientas como el 9HPT, se utilizan con frecuencia en la evaluación de pacientes con enfermedades neuromusculares, y en la AME se ha utilizado para evaluar la fatigabilidad<sup>17</sup>.

### Viabilidad

Este estudio ha permitido comprobar la facilidad y la rapidez de aplicación de las mediciones con Neuromyotype, confirmando su viabilidad clínica. Así, toda nuestra muestra, que incluía 5 pacientes *non-sitter* de baja funcionalidad, fue capaz de realizar las tareas propuestas con al menos una extremidad y un tiempo de ejecución corto. Por el contrario, no todos los pacientes consiguieron completar el resto de escalas motoras, cuyo tiempo de ejecución es, por cierto, muy superior ([tabla 2](#)).

Además, el teclado es fácil de transportar y de almacenar, y ofrece la posibilidad de autoadministración, con la transmisión telemática de los resultados a un dispositivo central, evitando desplazamientos innecesarios al hospital. La [tabla 2](#) recoge las ventajas y las limitaciones de las nuevas herramientas digitales, como Neuromyotype, comparadas con las que ofrecen las escalas tradicionales.

### Validez divergente

Las variables obtenidas con el teclado, especialmente la fuerza, discriminaron de forma similar al 9HPT entre pacientes y controles. El efecto techo de la fuerza en controles impidió obtener incluso mejor capacidad discriminativa. Por otro lado, las variables del teclado presentaron también una buena capacidad para distinguir por tipos funcionales, sobre todo, a los *non-sitter* de los *sitter* y los *walker*. Esto era esperable, ya que todas las escalas de miembros superiores (9HPT, RULM y EK2) discriminan también mejor entre no ambulantes (*sitter* vs *non-sitter*), mientras que las que miden también la función de los miembros inferiores (HFMSE y ALSFRS-R) discriminan mejor entre *walker* y *sitter*. Pese a la existencia también de efecto techo en el tiempo de ejecución de los pacientes con menor funcionalidad, el tiempo secuencial de Neuromyotype es, de todas las escalas, la variable que mejor discrimina entre los tres tipos funcionales.

### Validez convergente

Finalmente, demostramos también una correlación muy alta entre las variables de Neuromyotype, especialmente entre el tiempo secuencial y el aleatorio, lo que sugiere que miden el mismo fenómeno. Por otro lado, ambos tiempos presentan correlaciones más fuertes con las escalas funcionales que con las escalas motoras, mientras que la fuerza correlaciona mejor con las motoras. Esto sugiere que la fuerza y los tiempos informan de aspectos complementarios de la función motora de los pacientes.

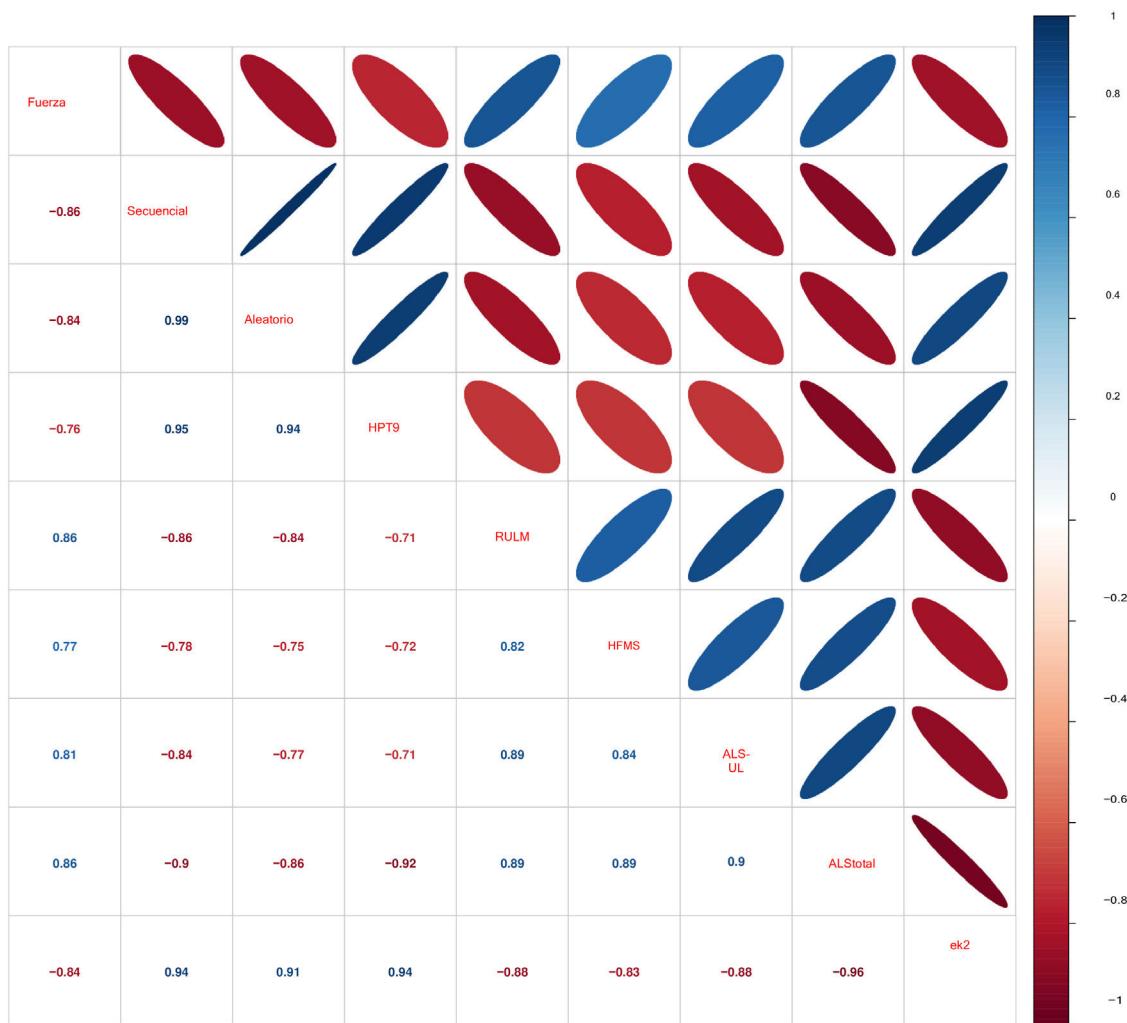


Figura 4 Matriz de correlaciones de las escalas administradas.

ALSFRS-R: escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral; ALS-UL: media de los tres ítems de la ALSFRS-R correspondientes a los miembros superiores; EK2: *Egen Klassification Scale 2*; HFMS: *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*; 9HPT: *Nine-Hole Peg Test*; RULM: *Revised Upper Limb Module*.

## Utilidad de las herramientas digitales

Ya hemos comentado las limitaciones de las actuales herramientas de medida para la evaluación de pacientes adultos con AME, especialmente aquellos con peor funcionalidad. También la medición de la fuerza mediante la escala MRC o dinámómetros convencionales tiene sus limitaciones, particularmente una elevada variabilidad interobservador e intraobservador. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas herramientas digitales que limitan el efecto del explorador y pueden aportar numerosas ventajas (tabla 3). Un ejemplo son el conjunto de dispositivos denominados Myotools®, diseñados para medir variables como la fuerza de agarre, la fuerza de la pinza o la velocidad de pulsación<sup>6-8</sup>. No obstante, Neuromyotype puede presentar ciertas ventajas frente a estos dispositivos. En primer lugar, el movimiento de flexión del dedo que se analiza con Neuromyotype puede ser más representativo de actividades habituales de pacientes *non-sitter* (control de joystick, pantallas táctiles o teclados) que el movimiento de pinza. Además, este último requiere

mayor funcionalidad y se puede ver más influido por deformidades o retracciones en las manos que son habituales en estos pacientes. En segundo lugar, Neuromyotype permite medir, con un solo dispositivo, la fuerza y la velocidad de tecleo, mientras que los Myotools® necesitan combinar dos dispositivos. En tercer lugar, Neuromyotype se conecta a un ordenador o a una tableta, automatizando el registro de los resultados obtenidos. De esta forma se elimina la posibilidad de errores de transcripción y se facilita la adquisición telemática de las mediciones.

## Fortalezas

Este estudio piloto ha permitido determinar, en una cohorte amplia y heterogénea de pacientes adultos con AME, la viabilidad y la validez de un teclado inteligente (Neuromyotype). Los datos fuerza y velocidad de tecleo parecen aportar información complementaria sobre la funcionalidad de estos pacientes. Así, Neuromyotype parece especialmente útil en

**Tabla 2** Comparación de las principales características de las herramientas tradicionales versus las nuevas herramientas digitales

	RULM	HFMSE	ALSFRS-R	EK2	9HPT	Nuevas herramientas digitales
Aplicabilidad a todos los tipos funcionales	✓	x	✓	x	x	✓
Recursos humanos y materiales	x	x	✓	✓	—	✓
Automatizado / autoadministrable	x	x	✓	✓	x	✓
Tiempo	> 30 min	> 30 min	5-10 min	5-10 min	5-10 min	< 5 min
Limitaciones	Efecto techo en walkers	Efecto suelo en no ambulantes	Menos sensibilidad en no ambulantes	Efecto techo en walkers	Tarea larga, difícil y frustrante en non-sitters	Validación y más estudios longitudinales pendientes

ALSFRS-R: escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral; EK2: Egen Klassification Scale 2; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; 9HPT: Nine-Hole Peg Test; RULM: Revised Upper Limb Module.

**Tabla 3** Tabla de datos de algunas escalas motoras utilizadas para pacientes con AME. Tabla modificada de Finkel et al.<sup>4</sup>

	HFMSE	MFM	RULM	Myotools®	Neuromyotype
Walker	•	•	•	•	•
Sitter	•	•	•	•	•
Non-Sitter	x	•	•	•	•
Validez de Constructo	•	•	•	•	•
Mecanismo de actuación	•	•	•	•	•
Rangos normativos	•	•	•	•	•
Estudio Multicéntrico	•	•	•	•	x
Fiabilidad inter e intraobservador)	•	•	•	•	x
Estudios publicados	•	•	•	•	x
Capacidad de respuesta al cambio	•	•	En progreso	•	x
Significación clínica	•	•	•	•	x
CCMS	x	x	x	x	x

CCMS: cambio clínico mínimamente significativo; HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; MFM: motor function measurement; RULM: Revised Upper Limb Module.

pacientes con limitada funcionalidad, que no pueden ser evaluados con escalas tradicionales.

### Limitaciones

Pese a ello, se han detectado algunas limitaciones en el teclado que pueden mejorarse en las siguientes versiones. La principal es el efecto techo en la fuerza y en la medición del tiempo, que puede resolverse cambiando los parámetros predefinidos. Al tratarse de un estudio piloto transversal, no se ha analizado la capacidad de las variables del teclado para detectar cambios, y tampoco se ha realizado un test-retest para comprobar la fiabilidad de las mediciones. Pese a ello, ambas se presuponen elevadas, considerando experiencias previas con los Myotools® y por estar todo el proceso de medición automatizado, no

dependiendo de un evaluador u observador externo. Así pues, una próxima versión de Neuromyotype debería eliminar los efectos techo y permitir que los datos se trasladen de manera automática y remota a bases de datos centralizadas, lo que permitiría realizar mediciones telemáticas. Antes de su incorporación a la práctica clínica, futuros estudios longitudinales y multicéntricos deben comprobar la viabilidad de estas mediciones y analizar la fiabilidad y la sensibilidad al cambio de Neuromyotype. También debe compararse con otros dispositivos similares actualmente disponibles y estudiar su utilidad en otras patologías neuromusculares.

Finalmente, al tratarse de un estudio piloto en una enfermedad rara, el tamaño muestral es relativamente pequeño considerando la heterogeneidad de la enfermedad, por lo que los resultados se deben confirmar aumentando el número de casos y de grupos etarios.

## Conclusiones

Este estudio demuestra la viabilidad y la validez de Neuromyotype, un dispositivo que permite la medición integrada de la fuerza y de la velocidad de movimiento, para la valoración de pacientes adolescentes y adultos con AME. Los datos obtenidos con esta herramienta podrían ser de gran relevancia clínica, ahorrando tiempo y recursos en comparación con el resto de las escalas. Futuros estudios deben completar la validación del teclado para que pueda ser incorporado a la investigación y a la práctica clínica.

## Responsabilidades éticas

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (2018/0382).

## Financiación

JFVC está financiado por un contrato de investigación del Instituto de Salud Carlos III (JR19/00030). Este proyecto de investigación ha sido financiado por la Convocatoria de Ayudas REDIT-La Fe 2017 y Línea Nominativa UCIE IIS La Fe (INNCON-2020-6 / Agencia Valenciana de Innovación). Neuromyotype ha sido registrado como Modelo de Utilidad: U202132029 Dispositivo de evaluación de una respuesta psicomotriz (OEPM, 18/10/2021).

## Conflicto de intereses

JFVC ha recibido pagos por impartir charlas y cursos e inscripciones a congresos por parte de Biogen y Roche.

Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Gracias a todos los pacientes y controles de AME que se han ofrecido como voluntarios para llevar a cabo este proyecto.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nrl.2022.05.004](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.05.004).

## Bibliografía

1. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, Espinosa García S, Fernández-Ramos

JA, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia*. 2022;37:216–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2021.07.008>.

2. Vazquez-Costa JF, Povedano M, Nascimiento-Osorio AE, Moreno Escribano A, Kapetanovic Garcia S, Dominguez R, et al. Nusinersen in adult patients with 5q spinal muscular atrophy: A multicenter observational cohorts' study. *Eur J Neurol*. 2022; Jul, doi: 10.1111/ene.15501.
3. Chen TH. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci*. 2020;21:1–20, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21093297>.
4. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015;25:593–602, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.009>.
5. Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nascimiento-Osorio AE, Moreno Escribano A, Kapetanovic Garcia S, Dominguez R, et al. Validation of motor and functional scales for the evaluation of adult patients with 5q spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol*. 2022; Sep, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.15542>.
6. Seferian AM, Moraux A, Canal A, Decostre V, Diebate O, Le Moing AG, et al. Upper limb evaluation and one-year follow up of non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: An observational multicenter trial. *PLoS ONE*. 2015;10(4):1–16, doi: 10.1371/journal.pone.0121799.
7. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cancès C, Vuillerot C, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One*. 2018;13, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0201004>, e0201004.
8. Querin G, Lenglet T, Debs R, Stojkovic T, Behin A, Salachas F, et al. Development of new outcome measures for adult SMA type III and IV: A multimodal longitudinal study. *J Neurol*. 2021;268:1792–802, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10332-5>.
9. Muñoz SR, Bangdiwala SI. Interpretation of Kappa and B statistics measures of agreement. *J Applied Stat*. 1997;24(1):105–12, doi: 10.1080/02664769723918.
10. Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, Krosschell KJ, Swoboda KJ, Main M, et al. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2014;49:422–30, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.23937>.
11. Madruga-Garrido M, Vázquez-Costa JF, Medina-Cantillo J, Brañas M, Cattinari MG, de Lemus M, et al. Design of a non-interventional study to validate a set of patient- and caregiver-oriented measurements to assess health outcomes in Spinal Muscular Atrophy (SMA-TOOL study). *Neurol Ther*. 2021;10:361–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-020-00229-w>.
12. Sansone VA, Walter MC, Attarian S, Delstanche S, Mercuri E, Lochmuller H, et al. Measuring outcomes in adults with spinal muscular atrophy — Challenges and future directions — Meeting report. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7:523–34, <http://dx.doi.org/10.3233/JND-200534>.
13. Shefner JM. Strength testing in motor neuron diseases. *Neurotherapeutics*. 2017;14:154–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-016-0472-0>.
14. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol*. 2018;25:512–8, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13534>.

15. Werlauff U, Vissing J, Steffensen BF. Change in muscle strength over time in spinal muscular atrophy types II and III. A long-term follow-up study. *Neuromuscul Disord*. 2012;22:1069–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2012.06.352>.
16. De Wel B, Goosens V, Sobota A, van Camp E, Geukens E, van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol*. 2021;268:923–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10223-9>.
17. Stam M, Wadman RI, Bartels B, Leeuw M, Westeneng HJ, Wijngaarde CA, et al. A continuous repetitive task to detect fatigability in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:1–7, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-018-0904-5>.