

## Conflicto de intereses

Declaramos ausencia de conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Mameniškienė R, Bast T, Bentes C, Canevini MP, Dimova P, Granata T, et al. Clinical course and variability of non-Rasmussen, non-stroke motor and sensory epilepsy partialis continua: A European survey and analysis of 65 cases. *Epilepsia*. 2011;52:1168–76.
2. Mameniškienė R, Wolf P. *Epilepsia partialis continua: A review. Seizure*. 2017;44:74–80.
3. Seshia SS, McLachlan RS. Aura continua. *Epilepsia*. 2005;46:454–5.
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2005;56:1515–23.
5. Cockerell OC, Rothwell J, Thompson PD, Marsden CD, Shorvon SD. Clinical and physiological features of epilepsy partialis continua. Cases ascertained in the UK. *Brain*. 1996;119:393–407.
6. Gutiérrez-Viedma A, Romeral-Jiménez M, Serrano-García I, Parejo-Carbonell B, Cuadrado-Pérez ML, Sanz-Graciani I, et al. The importance of timing in epilepsy partialis continua. *Neurologia*. 2019;piiS0213/4853:30048–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.004>.
7. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of

high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*. 2016;57:201–9, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13267>.

8. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol*. 2008;154:1662–71, <http://dx.doi.org/10.1038/bjp.2008.198>.
9. UCB Inc. BRIVIACT (brivaracetam): US prescribing information. 2016 [consultado 4 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.fda.gov/>.
10. UCB Pharma S.A. Briviact (brivaracetam): EU summary of product characteristics. 2016 [consultado 4 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

A.A. Sanabria-Sanchinel<sup>a</sup>, E.S. Pérez-Almengor<sup>a</sup>, M. Guasch-Jiménez<sup>a</sup>, A. Principe<sup>a,b</sup>, M. Ley<sup>a,b,\*</sup> y R.A. Rocamora-Zúñiga<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> *Unidad Multidisciplinar de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *IMIM (Instituto de Investigaciones Médicas del Hospital del Mar), Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mley@parcdesalutmar.cat](mailto:mley@parcdesalutmar.cat) (M. Ley).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.001>  
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q: hacia un nuevo protocolo



## Treatment of patients with spinal muscular atrophy 5q: Towards a new protocol

Sr. Editor:

En los últimos años el tratamiento de la atrofia muscular espinal ha avanzado significativamente gracias a la aparición de tratamientos modificadores de la enfermedad<sup>1</sup>. El primer tratamiento disponible para la práctica clínica es nusinersen, un oligonucleótido antisentido que aumenta la producción de proteína SMN por el gen SMN2, y que debe administrarse por vía intratecal. La aprobación del fármaco se basó en 2 ensayos pivotaes: ENDEAR para atrofia muscular espinal (AME) tipo I<sup>2</sup> y CHERISH para AME tipo II-III<sup>3</sup>. En 2018 el Ministerio de Sanidad publicó un protocolo farmacológico para el tratamiento de pacientes con atrofia muscular con nusinersen basándose en un informe de posicionamiento terapéutico que recogía la evidencia existente hasta 2017<sup>4</sup>. Este protocolo ha servido de guía para conseguir un abordaje eficiente y equitativo dentro de nuestro Sistema Nacional de Salud, tanto a nivel de acceso al tratamiento como de monitorización adecuada.

Sin embargo, en estos 3 años se ha ido acumulando mejor información sobre los efectos a largo plazo de este tratamiento<sup>5,6</sup>, y en poblaciones no inicialmente cubiertas

por los ensayos clínicos pivotaes como pacientes presintomáticos y pacientes adultos<sup>7,8</sup>. También disponemos actualmente de más información sobre la historia natural de esta enfermedad, en particular sobre la evolución de las escalas de evaluación motora en AME tipo II-III<sup>9–12</sup>. Además, en pocos meses estarán disponibles nuevos tratamientos como risdiplam<sup>13</sup> y onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)<sup>14</sup>.

Todo esto hace particularmente importante la revisión del posicionamiento terapéutico actual que tenemos como clínicos y como sistema sanitario. Por un lado, esta revisión debería abordar los criterios clínicos de inicio para, entre otras cosas, favorecer un inicio más precoz del tratamiento (cuando este es más eficaz), incluyendo la fase presintomática de la enfermedad; individualizar los objetivos terapéuticos a la situación funcional de cada paciente; perfilar mejor las indicaciones en el paciente adolescente y adulto; y regular el uso conjunto de otros tratamientos. Por otro lado, el protocolo de seguimiento debería poner de relevancia las mejoras funcionales y de calidad de vida experimentadas por los pacientes, más allá de los cambios objetivables en las escalas motoras evaluadas en cada visita. Además, dicho seguimiento debería ajustarse a la creciente información sobre la baja frecuencia de algunos efectos adversos, evitando pruebas innecesarias y particularmente invasivas en algunas poblaciones como los lactantes con AME tipo I, y la el posible surgimiento de eventos asociados a los neo-fenotipos frutos del tratamiento (por ejemplo, la escoliosis). Finalmente, los criterios de retirada deberían ajustarse a la nueva información disponible

sobre la historia natural de la enfermedad, considerando los objetivos establecidos en cada paciente en función de la situación clínica previa al inicio del tratamiento. En definitiva, el nuevo protocolo debería avanzar hacia una medicina centrada en el paciente que permita, dentro de un marco preestablecido, individualizar los objetivos terapéuticos y la valoración de los riesgos de forma consensuada con el paciente. Actualmente, un grupo multidisciplinar de neuropediatras, neurólogos y rehabilitadores españoles con experiencia en AME, junto con representantes de los pacientes, estamos trabajando en un documento de consenso que aporte recomendaciones sobre los criterios de inclusión y exclusión y la evaluación de la respuesta a nuevos tratamientos en pacientes con AME. Esperamos que dichas recomendaciones ayuden al diseño de un nuevo protocolo que maximice el beneficio de los nuevos tratamientos, minimizando sus riesgos.

## Conflicto de intereses

JFVC recibió honorarios por su participación en asesorías y ponencias de Biogen y Roche. Es investigador de proyectos financiados por FUNDAME, Biogen y Roche.

DGA ha recibido financiación para la realización de proyectos de PTC Therapeutics, ha sido contratado como ponente por PTC Therapeutics, Biogen y Shire, ha sido contratado como asesor por Biogen y posee acciones en Aura Robotics S.L.

MMM ha recibido honorarios por participación en ponencias de Biogen, Roche y Avexis.

## Bibliografía

- 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, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21093297>.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723–32, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625–35, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal; 2018.
- Castro D, Finkel RS, Farrar MA, Tulinius M, Krosschell KJ, Saito K, et al. Nusinersen in Infantile-onset spinal muscular atrophy: Results from longer-term treatment from the open-label SHINE Extension Study (1640). *Neurology.* 2020; 94(15 Supplement).
- Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Kirschner J, Kuntz NL, et al. Longer-term treatment with nusinersen: Results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE Study (1661). *Neurology.* 2020;94(15 Suppl).
- Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19:317–25, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5).

- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:842–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.
- Wijngaarde CA, Brink RC, de Kort FAS, Stam M, Otto LAM, Asselman F-L, et al. Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2019;93:e149–58, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000007742>.
- Wijngaarde CA, Veldhoen ES, Van Eijk RPA, Stam M, Otto LAM, Asselman FL, et al. Natural history of lung function in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32276635/>.
- 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>.
- Van der Heul AMB, Wijngaarde CA, Wadman RI, Asselman F, van den Aardweg MTA, Bartels B, et al. Bulbar problems self-reported by children and adults with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:361–8, <http://dx.doi.org/10.3233/JND-190379>.
- Mercuri E, Barisic N, Boespflug-tanguy O, Day JW, Deconinck N, Kostera-pruszczczyk A, et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *SMA Europe.* 2020.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1706198>.

D. Gómez-Andrés<sup>a,b</sup>, M. Martínez-Moreno<sup>c,d</sup>  
y J.F. Vázquez-Costa<sup>e,f,g,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Trabajo de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Enfermedades Neuromusculares Pediátricas, Neurología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Sección de Rehabilitación Infantil, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>d</sup> Sociedad Española de Rehabilitación Infantil, Madrid, España

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

<sup>f</sup> Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Neurología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>g</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.003>  
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).