

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Caracterización clínico-genética e impacto de los nuevos tratamientos en adultos con Atrofia Muscular Espinal en la Región de Murcia

Clinical-genetic characterization and impact of new treatments in
adults with Spinal Muscular Atrophy in the Region of Murcia

Autor: Antonio Moreno Guillén

Directores:

Dra. María Barreda Sánchez
Dr. Antonio Moreno Escribano

Murcia, 19 de mayo de 2026

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Caracterización clínico-genética e impacto de los nuevos tratamientos en adultos con Atrofia Muscular Espinal en la Región de Murcia

Clinical-genetic characterization and impact of new treatments in
adults with Spinal Muscular Atrophy in the Region of Murcia

Autor: Antonio Moreno Guillén

Directores:

Dra. María Barreda Sánchez
Dr. Antonio Moreno Escribano

Murcia, 19 de mayo de 2026



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Moreno Guillén	Nombre: Antonio
DNI: 48698335K	Grado: Medicina
Facultad de Medicina	
Título del trabajo: Caracterización clínico-genética e impacto de los nuevos tratamientos en adultos con Atrofia Muscular Espinal en la Región de Murcia	

La **Dra. María Barreda Sánchez**, Tutora ⁽¹⁾ del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. B.º a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 19 de mayo de 2026

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS

La realización de este Trabajo de Fin de Grado marca el final de una etapa de mucho esfuerzo que no habría sido posible sin el respaldo de quienes me han rodeado. En primer lugar, agradezco a mi tutora, la Dra. María Barreda, por su guía y supervisión, así como al hospital y a los responsables del servicio por permitirme la recogida de datos, pieza clave de esta investigación.

De manera muy especial dedico estas líneas a mis padres el Dr. Moreno y la Dra. Guillén. Gracias por guiarme con vuestro conocimiento y vocación médica durante todo este proceso, pero sobre todo, por vuestro amor incondicional. Junto a mi hermana Elena, formáis el núcleo familiar más sano, bueno y robusto que existe. A Elena, gracias por ser la verdadera chispa de la familia, por aportar tanta alegría y diversión todos los días con tus historias que tanto me gustan. Gracias por tu compañía constante durante esta etapa y por ese pequeño gran detalle de cada noche: "baja la persiana". Sois mi mayor suerte.

A mi pareja, Paula, gracias por ser mi refugio y mi paz. Ese corazón tuyo tan inmenso, tan bonito y sin una sola gota de maldad, ha sido la luz que me ha sostenido siempre en los momentos de mayor agobio.

Finalmente, a mi familia y a mis amigos. Gracias por estar ahí de forma incondicional, por llenar esta etapa de tan buenos momentos y por todas las risas compartidas. Sois el pilar que me mantiene con los pies en la tierra y quienes le dais el verdadero sentido a todo este esfuerzo. Sin vosotros, llegar a esta meta no sabría igual.

A todos, gracias de corazón.

ABREVIATURAS:

ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised.

ARN: Ácido ribonucleico.

AME: Atrofia muscular espinal.

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.

CPK: Creatín fosfoquinasa.

DE: Desviación estándar.

EK2: Egen Klassifikation Scale Version 2.

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica.

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second.

FVC: Forced Vital Capacity.

HFMSE: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded.

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

MEP: Maximal Expiratory Pressure.

MIP: Maximal Inspiratory Pressure.

p: Nivel de significación estadística.

PROMs: Patient-Reported Outcome Measures.

r: Coeficiente de correlación.

ReeR: Registro Estatal de Enfermedades Raras.

RIC: Rango intercuartílico.

RULM: Revised Upper Limb Module.

6MWT: 6-Minute Walk Test.

SMN: Survival Motor Neuron.

SNIFF: Sniff Nasal Inspiratory Pressure.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

U: Estadístico de la prueba U de Mann-Whitney.

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva.

ÍNDICE

RESUMEN	15
PALABRAS CLAVE	15
ABSTRACT	16
KEYWORDS	16
1. INTRODUCCIÓN	17
2. HIPÓTESIS	21
3. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4. MATERIAL Y MÉTODOS	23
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	23
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	23
4.2.1 Criterios de inclusión	23
4.2.2 Criterios de exclusión	23
4.3 RECOGIDA DE DATOS	24
4.4 ANÁLISIS DE DATOS	25
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	25
5. RESULTADOS	27
5.1 PREVALENCIA	27
5.2 CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENÉTICA	27
5.3 EVOLUCIÓN FUNCIONAL CON EL TRATAMIENTO	29
6. DISCUSIÓN	33
7. CONCLUSIONES	37
8. ANEXOS	39
8.1 ANEXO I	39
8.2 ANEXO II	41
9. BIBLIOGRAFÍA	43
10. TABLAS Y FIGURAS	47

RESUMEN

Introducción: La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad rara neurodegenerativa causada por variantes patogénicas en el gen *SMN1* y modulada por el gen *SMN2*. Tradicionalmente su historia natural implicaba un deterioro físico continuo. Sin embargo, la llegada de terapias modificadoras, como nusinersen y risdiplam, ha cambiado significativamente el pronóstico.

Objetivos: Caracterizar a nivel clínico y genético a la población adulta con AME atendida en la Unidad de Referencia Regional del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia. Estimar la prevalencia autonómica y describir longitudinalmente su situación funcional motora y respiratoria tras recibir tratamiento farmacológico prolongado.

Material y métodos: Se diseñó un estudio de cohortes retrospectivo de vida real. Se recogieron variables clínicas de las historias electrónicas y del registro nacional CuidAME. Para evaluar el progreso en el tiempo de la función respiratoria y motora se usaron escalas funcionales validadas (HFMSE, RULM, 6MWT, EK2 y ALSFRS-R) y pruebas de espirometría (FVC, FEV1, MIP, MEP, SNIFF).

Resultados: De una población regional inicial de 17 pacientes, se analizaron 14, tras excluir a quienes no recibían tratamiento. Se estimó una prevalencia de 1,32 casos por cada 100.000 adultos en la región. La cohorte presentó una edad media de 42,6 años, constituida por fenotipos tipo II y III. Funcionalmente las terapias lograron estabilizar las capacidades motoras globales. A nivel respiratorio se frenó el declive histórico esperado, manteniendo una capacidad vital forzada y unas presiones musculares estables a lo largo de los años.

Conclusiones: Se confirma que el número de copias del gen *SMN2* actúa como modulador determinante de la gravedad fenotípica. Se demuestra un efecto estabilizador generalizado, equiparable entre ambas terapias, sobre la función motora y respiratoria en pacientes adultos bajo tratamiento prolongado, interrumpiendo la historia natural progresiva de la patología.

Palabras clave

Atrofia muscular espinal, adulto, genotipo, historia natural, tratamiento, nusinersen, risdiplam.

ABSTRACT

Background: Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a rare neurodegenerative disease caused by pathogenic variants in the *SMN1* gene and modulated by the *SMN2* gene. Traditionally, its natural history involved continuous physical deterioration. However, the advent of disease-modifying therapies, such as nusinersen and risdiplam, has significantly changed the prognosis.

Objectives: To characterize clinically and genetically the adult SMA population treated at the Regional Reference Unit of the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca in Murcia. To estimate the regional prevalence and to describe longitudinally their motor and respiratory functional status after receiving prolonged pharmacological treatment.

Material and methods: A real-world retrospective cohort study was designed. Clinical variables were collected from electronic health records and the national CuidAME registry. To evaluate the progress of respiratory and motor function over time, validated functional scales (HFMSE, RULM, 6MWT, EK2, and ALSFRS-R) and spirometry tests (FVC, FEV1, MIP, MEP, SNIFF) were used.

Results: From an initial regional population of 17 patients, 14 were analyzed after excluding those who were not receiving treatment. A prevalence of 1.32 cases per 100,000 adults in the region was estimated. The cohort had a mean age of 42.6 years, consisting of type II and III phenotypes. Functionally, the therapies managed to stabilize overall motor capabilities. At the respiratory level, the expected historical decline was halted, maintaining a robust forced vital capacity and muscle pressures over the years.

Conclusions: It is confirmed that the *SMN2* gene copy number acts as a determining modulator of phenotypic severity. A generalized stabilizing effect, comparable between both therapies, is demonstrated on motor and respiratory function in adult patients under prolonged treatment, interrupting the progressive natural history of the pathology.

Keywords

Spinal muscular atrophy, adult, genotype, natural history, therapy, nusinersen, risdiplam.

1. INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) (ORPHA 70) es una enfermedad rara neurodegenerativa, de herencia autosómica recesiva y una de las principales causas genéticas de discapacidad y mortalidad en la infancia ^{1,2}. Se caracteriza por la degeneración progresiva de las motoneuronas inferiores del asta anterior de la médula espinal y de los núcleos del tronco encefálico, proceso que conduce a una debilidad muscular simétrica, atrofia de predominio proximal y parálisis progresiva ^{1,3}.

La AME presenta una incidencia estimada de 1 caso por cada 6.000 a 10.000 nacidos vivos, con una frecuencia de portadores en la población general que oscila entre 1/40 y 1/60 ². En España, la situación epidemiológica ha sido recientemente caracterizada (2022), describiendo una prevalencia de 633 casos en 48 millones de habitantes, gracias a iniciativas como el Registro Estatal de Enfermedades Raras (ReeR) y el proyecto CuidAME ^{4,5}.

La etiología de la AME se asocia a variantes patogénicas (mutaciones) bialélicas en el gen *SMN1*, localizado en 5q13 ^{1,6}. Alrededor del 95% de los casos están causados por deleciones homocigóticas (del exón 7 o de los exones 7 y 8) de dicho gen. La alteración de este gen provoca un déficit de la proteína de supervivencia de las motoneuronas (SMN), esencial para la regulación celular ^{6,7}. La variabilidad fenotípica de la AME se debe en gran medida al gen parálogo *SMN2*. Este gen se diferencia del *SMN1* por una transición de citosina a timina que altera el *splicing* del preARN (ácido ribonucleico) mensajero, resultando en la producción mayoritaria de una proteína inestable y solo una pequeña fracción (aproximadamente 10%) de proteína funcional¹. El número de copias del gen *SMN2* actúa como un importante modificador genético¹. La presencia de dos copias de *SMN2* es aproximadamente un 80% predictiva del fenotipo AME I, mientras que la presencia de cuatro o más copias de *SMN2* es aproximadamente un 88% predictiva de lograr la capacidad de deambular solo con cuidados de apoyo (AME III/IV) ⁸.

La AME se clasifica según el inicio y el mayor hito motor en Tipo I (<6 meses, no se sientan), Tipo II (6-18 meses, sedestación sin marcha), Tipo III

(>18 meses, con deambulaci3n lograda) y el Tipo IV, que se manifiesta en la edad adulta ^{9,10}.

El registro ReeR de 2024 y los datos de vida real del estudio CuidAME, que analiza una cohorte de 543 pacientes procedentes de 25 hospitales, revelan una distribuci3n fenot3pica donde los tipos II (35%) y III (38%) constituyen la mayor3a de la poblaci3n prevalente, seguidos por el tipo I (23%) ^{4,5}.

Existe una clasificaci3n funcional habitual de AME en tres categor3as: *Non-sitter* (no logra sentarse sin ayuda), *Sitter* (puede sentarse sin apoyo, pero no logra caminar independientemente) y *Walker* (puede caminar de forma aut3noma).

Para valorar funcionalmente la evoluci3n de los pacientes de forma objetiva se utilizan escalas validadas y adaptadas ^{11,12}. Se usa la Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HF MSE) para la movilidad general, el Revised Upper Limb Module (RULM) para la funcionalidad de los brazos y el 6-Minute Walk Test (6MWT) para la capacidad de deambulaci3n. En pacientes m3s afectados (no deambulantes), es necesario utilizar otras escalas, como la Egen Klassifikation Scale Version 2 (EK2) para medir sus actividades diarias y la Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R) para una evaluaci3n funcional completa ^{11,12} (**ANEXO I**).

La historia natural de los pacientes con AME no tratados muestra un declive funcional progresivo cuantificable mediante escalas motoras, con p3rdidas significativas de puntuaci3n a lo largo del tiempo ^{13,14}. Adem3s, la fatiga f3sica y la fatigabilidad percibida se han identificado como dimensiones cr3ticas que impactan la calidad de vida en adolescentes y adultos ¹⁵.

El panorama terap3utico ha experimentado una revoluci3n con la aprobaci3n de tratamientos que aumentan los niveles de prote3na SMN. En Espa3a, el acceso a estos f3rmacos est3 regulado por el *Protocolo F3rmacoclinico del Sistema Nacional de Salud (SNS)*, el cual establece criterios estrictos de inicio, seguimiento y discontinuaci3n para terapias como nusinersen y risdiplam ¹⁶. El primero en aprobarse en Espa3a fue nusinersen en 2018 (de administraci3n intratecal), tras comprobar su seguridad y eficacia, seguido a finales de 2022 por risdiplam (administraci3n oral) ^{11,17}. Estudios recientes, como el ensayo SUNFISH, han demostrado la seguridad y eficacia de risdiplam en pacientes con tipos II y III, consolidando esta opci3n farmacol3gica ¹⁸.

Consensos nacionales como el RET-AME han buscado armonizar las recomendaciones de manejo para garantizar la equidad asistencial ¹¹.

Más recientemente, la evidencia sobre la efectividad clínica del cribado neonatal subraya la importancia del tratamiento presintomático para maximizar la preservación de motoneuronas y alterar drásticamente el curso natural de la enfermedad ¹⁹.

A pesar de la existencia de estos protocolos nacionales y de la participación en registros multicéntricos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) como centro de referencia de la Región de Murcia para el tratamiento de AME ^{4,16}, existe una carencia de análisis específicos que detallen las características epidemiológicas locales y evalúen la implementación de estas guías en la población murciana. Por tanto, resulta prioritario realizar una investigación que caracterice a los pacientes de la Región de Murcia, especialmente adultos, para verificar si la efectividad terapéutica observada en los ensayos internacionales y registros nacionales se replica en el entorno clínico regional. Es importante investigar a los pacientes adultos exclusivamente, pese a que el diagnóstico de la enfermedad se hace principalmente en la infancia, porque responden con menos efectividad, puesto que gran parte del daño neuronal ya se ha producido ^{3,13}.

2. HIPÓTESIS

Las características clínico-genéticas y la respuesta al tratamiento de los pacientes adultos con AME en la Región de Murcia, en seguimiento desde 2018 en la Unidad de Referencia Regional del HCUVA, son similares a las de otras cohortes publicadas en la literatura nacional e internacional.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Describir y analizar las características sociodemográficas, clínicas y genéticas de los pacientes adultos con AME de la Región de Murcia en seguimiento en la Unidad de Referencia Regional del HCUVA y su respuesta a los nuevos tratamientos comercializados (nusinersen o risdiplam) desde 2018.

3.2 Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de AME en adultos y analizar la distribución por fenotipos (Tipo I, II, III, IV) en la Región de Murcia.
- Caracterizar el perfil sociodemográfico, clínico y genético (genes *SMN1* y *SMN2*) de los pacientes adultos con AME de la Región de Murcia.
- Describir y comparar evolutivamente la situación funcional motora y respiratoria de los pacientes adultos con AME.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico de cohorte retrospectiva de pacientes adultos con AME, atendidos en la Unidad de Referencia Regional (Servicio de Neurología) del HCUVA, para su tratamiento y seguimiento. Estos pacientes se consideran, por tanto, teóricamente el total de la población adulta con AME en seguimiento en la Región de Murcia.

El periodo de estudio comprende desde 2018 (fecha de comercialización del tratamiento) hasta la actualidad (febrero de 2026). Se trata de un estudio de evidencia de vida real (*Real-World Evidence*).

4.2 Población de estudio

Hombres y mujeres adultos con AME controlados en la Unidad de Referencia Regional del Servicio de Neurología del HCUVA desde el 2018 hasta febrero de 2026.

4.2.1 Criterios de inclusión

- Ser mayor de edad.
- Diagnóstico genético confirmado de AME 5q.
- En seguimiento activo.
- En tratamiento con nusinersen o risdiplam.
- Información suficiente en la historia clínica.
- Consentimiento informado para el registro CuidAME.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Pérdida de seguimiento.
- No aceptación o suspensión del tratamiento.
- AME tipo IV porque no tienen aprobado el tratamiento por tener una clínica muy leve ¹⁶.

4.3 Recogida de datos

La información se recogió de dos bases de datos diferentes, de las historias clínicas electrónicas del HCUVA (Selene) y de los datos regionales del registro nacional CuidAME. La introducción de los datos regionales en la plataforma CuidAME se llevó a cabo por el facultativo especialista de la Unidad Neuromuscular de Referencia del HCUVA. Toda la información pasó por un proceso de seudonimización, garantizando el cumplimiento de la normativa vigente de protección de datos personales. A través de la plataforma AGORA se accedió a la historia clínica electrónica de los pacientes en otros hospitales regionales, en caso de necesitar completar información.

Para garantizar la homogeneidad, calidad y reproducibilidad de la información, se realizó un cuaderno de recogida de datos estandarizado y seudonimizado.

Las variables recogidas en el cuaderno se clasificaron en dominios y son las siguientes: **Sociodemográficas**: edad, sexo, peso, talla y nivel de estudios; **Genéticas**: copias del gen *SMN2*, tipo de alteración del gen *SMN1*, laboratorio de estudio genético y tiempo hasta el diagnóstico molecular; **Bioquímicas**: niveles en sangre de creatinina y creatin fosfoquinasa; **Clínicas**: fenotipo (AME tipo I, II y III), edad de debut de la enfermedad, síntoma de debut de la enfermedad, escoliosis, contracturas articulares, ansiedad, problemas para la deglución; **Terapéuticas**: tratamiento (nusinersen o risdiplam), tipo de rehabilitación, soporte nutricional y soporte respiratorio (VMNI y/o Cough assist); **Respuestas funcionales**: estatus funcional (*Walker*, *sitter* y *non-sitter*) y mayor hito motor alcanzado (marcha independiente, marcha con apoyo, sedestación); **Escalas motoras** (HFMSE, RULM, 6MWT, EK2 y ALSFRS-R)¹² y **Escalas Respiratorias** (FVC, FEV1, MIP, MEP y SNIFF).

Además, se integró una revisión cualitativa del historial clínico. El objetivo fue identificar eventos médicos externos, como cirugías, fracturas o procesos cardiovasculares, que pudieran influir en el rendimiento de las escalas y explicar desviaciones puntuales en la trayectoria de los pacientes.

4.4 Análisis de datos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo e inferencial de los datos sociodemográficos, clínicos y genéticos de la muestra. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron utilizando la media y la desviación estándar (DE) si no había mucha dispersión, y en caso contrario se usó la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Para el análisis inferencial se estudió la normalidad de las variables eligiendo test paramétricos o no paramétricos según el resultado.

Para comparar el cambio de la función respiratoria entre la medida basal y la final, se usó el Test de Wilcoxon.

Para estudiar la relación lineal entre variables cuantitativas se usó la correlación de Spearman.

Para estudiar la asociación entre variables cualitativas se usó el Test exacto de Fisher.

Para comparar las diferencias de las variables cuantitativas entre dos grupos independientes se usó la prueba U de Mann-Whitney.

Todos los análisis se realizaron estableciendo un nivel de significación estadística de $\alpha < 0,05$. El análisis se realizó con el software JASP (versión 0.96, © 2013-2026 University of Amsterdam).

4.5 Aspectos éticos

El presente estudio se ha llevado a cabo bajo el estricto cumplimiento de los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la autorización de la Comisión para la Evaluación de Trabajos de Investigación del Área I de Salud, acogiéndose al procedimiento establecido para trabajos académicos de carácter observacional y retrospectivo que exime de la evaluación por el Comité de Ética de la Investigación y con medicamentos (CEIm).

Se ha asegurado la confidencialidad de los datos, cumpliendo las recomendaciones establecidas con respecto a las Normas de Buena Práctica.

Se ha utilizado un proceso de seudonimización en el que la identidad de los pacientes se ha sustituido por un código alfanumérico único, manteniendo la tabla de vinculación en un archivo cifrado e independiente al que solo tiene acceso el tutor para asegurar la protección de la información sensible.

5. RESULTADOS

El estudio contó con una muestra reclutada de 17 pacientes a los que se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión resultando en una muestra de 14 pacientes (**Figura 1**).

5.1 Prevalencia

Para estimar la prevalencia se usó la población inicial, formada por 17 pacientes, que representa el total de enfermos adultos de la región de Murcia. Tomando como referencia los datos del Centro Regional de Estadística de Murcia para el año 2026 (actualización 19/01/2026), la Región de Murcia cuenta con una población aproximada de 1,6 millones de habitantes (1.586.989 habitantes); siendo 1.283.598 habitantes mayores de 18 años²⁰. Por lo tanto, la prevalencia actual de AME en adultos de la Región de Murcia es de 1,32 casos por 100.000 habitantes.

5.2 Caracterización Clínica y Genética

Las características sociodemográficas, clínicas y genéticas de la cohorte regional de AME se detallan en la **Tabla 1**. Se trata de una población con una edad media de 42,6 años ($42,6 \pm 17,4$ años) con predominio de varones (64,3%) y fenotipos de inicio tardío (Tipos II y III).

Destacó un prolongado retraso del diagnóstico genético ($426,9 \pm 249,1$ meses), la mayoría ya diagnosticados clínicamente, pero sin confirmación molecular. El 71,4% de los estudios genéticos de estos pacientes (10/14) se realizaron en el Servicio de Genética del Hospital Sant Pau de Barcelona. Las 4 muestras restantes fueron estudiadas cada una (7,1%) en un laboratorio externo diferente (Centro de Biología Molecular GENETAQ, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Santa Lucía y Reference Lab respectivamente).

Clínicamente, la enfermedad debutó con una mediana de edad de 21 meses [RIC= 9,4-34,5]. En la mayoría de los casos fue con debilidad muscular

(11/13), con una mediana de edad de 24 meses [RIC: 6-108]. En dos pacientes el síntoma inicial fue la hipotonía, debutando a una edad media de 10,25 meses; ambos presentaban 2 copias del gen *SMN2*.

El resultado de la evaluación de la asociación entre la alteración del gen *SMN1* y el fenotipo clínico reveló que la proporción de fenotipos graves (Tipo II) fue similar entre los pacientes con deleciones 7 aisladas (33,3%; 1/3) y aquellos con deleciones 7 y 8 conjuntas (40,0%; 4/10) y no evidenció diferencias significativas ($p = 1,000$).

El 50% (7/14) de los pacientes presentaron 3 copias del gen *SMN2*. En cuanto al mayor hito motor alcanzado el más común fue el de marcha independiente con un total de 7 pacientes (50%; 7/14). El 100% de los pacientes con 4 copias (2/2) mantienen la marcha independiente en la edad adulta. En el grupo de 2 copias, solo 1 paciente logró la marcha independiente (20%;1/5), perdiéndola a la edad de 14 años. La pérdida del mayor hito motor se produjo a edades más tempranas en los pacientes con 2 copias de *SMN2* (media 6,75 \pm 6,75 años; n=4) en comparación con los pacientes de 3 copias (media 29,0 años; n=2). Uno de los pacientes con 4 copias pasó a deambulación con apoyo a los 37 años después de una cirugía fallida de rodilla. El estatus funcional más prevalente fue la condición de "Sitter" (57,1%; 8/14).

En cuanto a los niveles de creatinina (n=13) la mediana fue de 0,2mg/dL, [RIC=0,2-0,3]. El grupo de 4 copias de *SMN2* obtuvo la mediana más alta con 0,3mg/dL [RIC=0,3-0,4].

La creatin fosfoquinasa (CPK) (n=11) resultó en una media de 183,7U/L \pm 175,8; encontrándose también más elevada en el grupo de 4 copias de *SMN2* (239U/L \pm 199,5).

A nivel de complicaciones musculoesqueléticas (n=14), 8 pacientes (57.1%; 8/14) presentaron escoliosis y 4 de ellos requirieron cirugía correctora (28,6%; 4/14). Con respecto a las contracturas articulares hay una proporción muy similar, con 8 pacientes (57,1%; 8/14) que sí las padecen, frente a 6/14 (42,9%) que no.

Se detectó elevada frecuencia de necesidad de soporte respiratorio (VMNI nocturna, Cough assist o ambas) (64,3%, 9/14) mientras que solo 1 paciente necesitó soporte nutricional (7.1%, 1/14).

Finalmente, en cuanto a rehabilitación (n=10), el 50% (5/10) combinaban la terapia general con la respiratoria y 3 personas (30%) realizaba terapia respiratoria exclusivamente (**Tabla 1**).

5.3 Evolución Funcional con el Tratamiento

De los pacientes estudiados, 11 iniciaron el tratamiento con nusinersen (78,5%) y 3 con risdiplam (21,5%). Más adelante, hubo que cambiar a 4 pacientes de nusinersen a risdiplam por problemas anatómicos como la escoliosis, que dificultaban enormemente la administración intratecal. También se comprobó si los años de enfermedad previos al tratamiento influían en la mejoría física. Se notó una ligera tendencia negativa, pero al ser un número escaso de pacientes los resultados no alcanzaron significación estadística, ni en la escala RULM al tercer año ($r=-0,195$; $p=0,643$) ni en la HFMSE al cuarto ($r=-0,178$; $p=0,775$).

En cuanto al análisis paciente por paciente de la escala HFMSE (**Figura 2**) se observa que el grupo de pacientes caminantes (*Walkers*) mantiene puntuaciones elevadas y estables, situándose mayoritariamente por encima de los 40 puntos. Los pacientes sedentarios (*Sitters*) muestran niveles de funcionalidad más bajos, pero con una trayectoria constante en el tiempo. Destaca el caso del paciente P10, quien presentó un descenso brusco nada más iniciar el estudio: parte de 33 puntos en 2018, cae a 17 en 2019 y finaliza su registro en esta escala con 9 puntos en 2020. Este bache coincide con una intervención de artrodesis (fijación quirúrgica de la columna) en enero de 2019, lo que justifica la pérdida de movilidad segmentaria y la posterior interrupción del seguimiento en esta prueba específica.

En la prueba 6MWT (**Figura 3**), la mayoría de los caminantes (*Walkers*) logró distancias superiores a los 300 metros. Sin embargo, se identificaron dos casos con resultados significativamente menores debido a la necesidad de

asistencia en la prueba, estos fueron los pacientes P4 y P5. Se detectó también un descenso en el paciente P14 en el año 2024. Este bache de rendimiento se explica por un infarto agudo de miocardio sufrido en septiembre de 2023, que condicionó su capacidad de esfuerzo físico posterior. Por su parte, el paciente P1 mostró una ligera caída en 2024 tras sufrir una fractura metatarsiana ese mismo año.

La escala RULM (**Figura 4**) muestra una estabilidad notable en todos los grupos. Los caminantes (*Walkers*) se mantuvieron en el techo de la escala (37 puntos), mientras que los *Sitters* y *Non-Sitters* presentaron puntuaciones más heterogéneas, pero sin declives marcados. En la escala de discapacidad EK2 (**Figura 5**), las puntuaciones son constantes para la mayoría, aunque el grupo de *Non-Sitters* (como P8, P12 y P13) reflejó una mayor carga de dependencia funcional.

En cuanto a la escala ALSFRS-R (**Figura 6**), la función global se mantuvo preservada en la mayoría de la cohorte. No obstante, se observó un descenso pronunciado en el paciente P13 hacia el año 2025. La revisión de su historial clínico indica que sufrió un tromboembolismo pulmonar agudo bilateral en 2025, evento crítico que explica el deterioro en su puntuación de salud general. Adicionalmente a la puntuación numérica, en cuanto a los estadios de la escala ALSFRS-R, se observó que durante el periodo total de seguimiento el grupo mantuvo su estadio inicial sin variaciones, a excepción de un único paciente (P13) que evolucionó a un estadio peor del primer al segundo año.

Evolución descriptiva de la función respiratoria

El análisis estadístico de la función respiratoria reflejó una evolución marcada por la estabilización de los volúmenes pulmonares y una tendencia al refuerzo de la musculatura respiratoria en la muestra evaluada (**Tabla 2**).

La capacidad vital forzada (FVC) se mantuvo estable a lo largo del periodo de estudio. Los valores absolutos mostraron un ligero incremento medio,

pasando de 2216,4 a 2268,2 mL, lo que se tradujo en una conservación de su porcentaje teórico (subiendo discretamente del 59,3% al 60,0%). Por su parte, el volumen espiratorio forzado (FEV1) presentó un comportamiento similar en términos absolutos. Aunque el porcentaje del FEV1 reflejó un mínimo retroceso del -2,2%, los valores confirmaron la ausencia de un deterioro respiratorio, manteniéndose la estabilidad global sin variaciones estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

En cuanto a la fuerza de la musculatura respiratoria (MIP, MEP y SNIFF), se detectó un progreso positivo generalizado. Destacó especialmente el aumento de las presiones espiratorias máximas (MEP), que experimentaron el mayor incremento de la cohorte subiendo de 55,6 a 65,3 cmH₂O, rozando la significación estadística ($p=0,094$), un factor esencial para garantizar la eficacia de la tos y la prevención de complicaciones respiratorias.

Se observó en el paciente P13 el descenso más grave, cayendo del 38,3% al 12% de FVC. Este bache se vincula directamente con el tromboembolismo pulmonar sufrido por el sujeto. De igual modo, P14 refleja un ligero retroceso en sus volúmenes tras el evento cardíaco registrado previamente.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio caracteriza a nivel sociodemográfico, clínico y genético a la población adulta con AME en la Región de Murcia y cómo está respondiendo a las terapias modificadoras (nusinersen y risdiplam) a lo largo del tiempo.

Se observó una prevalencia de 1,32 casos por 100.000 habitantes mayores de 18 años. Es una cifra en el rango de la media global de 1-2 casos por 100.000 ². Para su cálculo se ha tenido en consideración sólo la población adulta, que deja fuera los pacientes adolescentes y los casos infantiles más graves (tipo I), que lamentablemente conllevan una mortalidad muy temprana ¹. Por ello, cuando se miran registros que incluyen a todas las edades, como el ReeR, los números pueden ser superiores ⁵.

Destaca una media de retraso de confirmación molecular de 37 años, realizada en laboratorios externos al HCUVA. Al diagnóstico clínico no existía la posibilidad de estudio genético en la mayoría. Afortunadamente, ya se ha incluido la AME en el cribado neonatal en la Región de Murcia desde el 13 de abril de 2026, realizándose el estudio genético en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica de HCUVA. Esto permitirá detectar todos los casos y tratar muy precozmente, modificando la supervivencia de los pacientes y la historia natural de la enfermedad.

La edad media de la cohorte superó los 40 años. Esto es muy propio de los tipos II y III de AME, donde se conservan mejor la función respiratoria y bulbar, lo que permite llegar a la etapa adulta ^{1,3}. Estos datos encajan a la perfección con grandes registros del día a día, como el CuidAME en España o el Adult SMA REACH británico, y dejan claro que la población adulta con AME sigue creciendo y necesita una atención crónica a su medida ^{16,21}. En un futuro, con los nuevos tratamientos, se prevé que la proporción de pacientes adultos

tipo II aumente, incluso puedan aparecer algunos tipos I por la mejora de la supervivencia.

La alta tasa de complicaciones musculoesqueléticas, como escoliosis y contracturas articulares, requieren tratamiento rehabilitador y ocasionalmente quirúrgico. Por ello, es importante coordinar de forma multidisciplinar el seguimiento de estos pacientes, interviniendo neurología, neumología, rehabilitación y traumatología, entre otros ^{9,10}.

La CPK y la creatinina no resultan ser buenos biomarcadores de la enfermedad, tras su análisis en esta cohorte. No se realizó estudio de neurofilamentos en estos pacientes, como reconocido marcador de daño axonal, por no existir en la región de Murcia hasta fechas muy recientes la tecnología necesaria para ello.

En cuanto a la genética, los resultados confirmaron un aspecto clave: la mutación original en el gen *SMN1* no sirve para predecir la gravedad de la enfermedad. El verdadero protagonista aquí es el número de copias del gen *SMN2*. Cuantas más copias, más leve resulta el cuadro clínico. De hecho, todos los pacientes del estudio con cuatro copias consiguieron caminar de forma independiente, un logro excepcional en quienes tenían menos copias. Esto concuerda completamente con la literatura científica, que explica que el tener más copias de *SMN2* asegura una mayor protección de las motoneuronas ^{1,3,8}. Por tanto, cuantificar con precisión las copias del gen *SMN2* sigue siendo indispensable para predecir el pronóstico en la práctica clínica e imprescindible para la interpretación del cribado neonatal.

El principal hallazgo de este trabajo fue comprobar que las terapias logran estabilizar la función motora en los adultos, y esto ocurre a pesar de los años de evolución y de la pérdida irreversible de neuronas previa al tratamiento. Sin medicación, el camino natural de la enfermedad es un deterioro constante, que se refleja muy bien en las caídas de puntuación de la escala HFMSE ¹³. Sin embargo, los pacientes tratados se mantuvieron estables (sin cambios en la escala RULM) o incluso mejoraron un poco (HFMSE). Esto replica lo observado

en ensayos clínicos fundamentales como CHERISH, ENDEAR o SUNFISH^{14,18,22} y en estudios recientes. Todo ello demuestra que en el adulto frenar la progresión de la enfermedad constituye por sí mismo un éxito terapéutico de gran impacto^{4,21}.

En el estudio individualizado de las curvas de las escalas motoras de los pacientes que transicionaron de nusinersen a risdiplam, no se apreció deterioro llamativo en los últimos tres años. Sin poder establecer conclusiones por el número limitado de la muestra (4 pacientes), puede sugerir que ambas opciones son igualmente válidas.

El tratamiento en la cohorte estudiada de pacientes con AME ha supuesto un freno para el deterioro ventilatorio esperable por evolución natural de la enfermedad. Salvo en casos con eventos médicos externos, se mantiene una función pulmonar estable que garantiza la estabilidad clínica de los pacientes bajo tratamiento. Esta cohorte confirma a pequeña escala lo que grandes registros como CuidAME demuestran: los tratamientos actuales logran frenar el temido deterioro respiratorio⁴.

En definitiva, los resultados respaldan los datos nacionales e internacionales. Es importante garantizar un acceso sostenido a los tratamientos a largo plazo y ofrecer un cuidado multidisciplinar para mantener la autonomía del paciente adulto¹¹.

El presente estudio cuenta con limitaciones evidentes que obligan a interpretar los datos con prudencia. Al ser una enfermedad rara, la muestra fue pequeña (N=14) y no todos los participantes comenzaron el tratamiento a la vez por lo que había pacientes con menos años de seguimiento, que limitan la potencia estadística para alcanzar valores $p < 0,05$.

Como líneas de investigación futuras, sería importante identificar biomarcadores tempranos y escalas funcionales más precisas. Se necesitan pruebas que midan variables reportadas por el propio paciente, como la fatiga o la facilidad para cansarse, ya que tienen un impacto importante en su calidad de

vida ^{12,15}. En la consulta, los pacientes aseguran que se sienten mejor, que se agotan menos en su rutina, que manejan mejor la silla de ruedas o que aguantan más rato sentados. Pero luego, las pruebas motoras tradicionales no logran captar esa mejoría y arrojan puntuaciones estancadas o inferiores por fenómenos de efecto techo y efecto suelo. Las escalas actuales son insensibles a pequeños avances que para el adulto suponen una gran diferencia. Sería muy útil integrar cuestionarios validados y reportados por el propio paciente (PROMs) para medir el verdadero beneficio del tratamiento sobre su fatiga y autonomía.

7. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de AME en adultos mayores de 18 años en la Región de Murcia (1,32/100.000 habitantes) está en el rango de la media global publicada.

2. En la cohorte de pacientes adultos con AME en la región de Murcia no aparece ningún paciente AME tipo I. Estando constituida exclusivamente por formas clínicas de progresión más tardía (Tipos II, III y IV).

3. Se confirma en esta cohorte que el principal modulador genético del pronóstico clínico en AME es el número de copias del gen *SMN2*: una mayor dotación génica se asocia a un fenotipo más leve y a preservación de la marcha independiente.

4. El seguimiento longitudinal de los pacientes adultos con AME tratados, mediante escalas estandarizadas, evidencia que el tratamiento prolongado ejerce un efecto estabilizador generalizado sobre la función motora y respiratoria, interrumpiendo la historia natural degenerativa de la patología.

5. El perfil clínico, la caracterización genotípica y la respuesta a las terapias modificadoras de la cohorte de AME adulta en la Región de Murcia son congruentes con lo descrito en las cohortes nacionales e internacionales de referencia; confirmando así la hipótesis de partida.

6. Persisten importantes retos en el manejo de la AME del adulto y en su investigación, como la ausencia de biomarcadores útiles y la necesidad imperiosa de mejorar las escalas funcionales e incorporar PROMs para detectar mejoras reales en su autonomía y comprobar la eficacia a más largo plazo de los tratamientos.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO I

A continuación, se describen las herramientas utilizadas para medir la función motora de los pacientes adultos con AME.

1. Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE)

- Autores: O'Hagen et al. (2007) ²³.
- Objetivo: Evaluar la función motora gruesa en pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo II y III.
- Sistema de puntuación: Son 33 ítems. Cada ítem se puntúa de 0 a 2 (0 = incapaz de realizar, 1 = realiza con adaptaciones o de forma incompleta, 2 = realiza sin asistencia). La puntuación total máxima es de 66 puntos. A mayor puntuación, mejor función motora.

2. Revised Upper Limb Module (RULM)

- Autores: Mazzone et al. (2017) ²⁴.
- Objetivo: Evaluar la función motora de los miembros superiores, específicamente diseñada para pacientes con AME.
- Sistema de puntuación: Consta de 20 ítems (1 ítem de entrada y 19 ítems de evaluación). Se puntúan de 0 a 2. La puntuación máxima es de 37 puntos.

3. Test de la Marcha de 6 Minutos (6MWT – 6 Minute Walk Test)

- Autores: Dunaway Young et al. (2016) ²⁵.
- Objetivo: Evaluar la capacidad de ejercicio submáximo y la resistencia aeróbica midiendo la distancia máxima que un paciente puede caminar en 6 minutos.
- Hoja de registro clínico, donde se apuntan los metros recorridos, las paradas, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno, y la escala de fatiga de Borg al inicio y al final.

4. Egen Klassifikation Scale Version 2 (EK2)

- Autores: Fagoaga et al. (2015) ²⁶.
- Objetivo: Evaluar la capacidad funcional en actividades de la vida diaria en pacientes no deambulantes con enfermedades neuromusculares.
- Sistema de puntuación: Consta de 17 ítems. Se puntúa de 0 a 3, donde mayor puntuación indica mayor nivel de dependencia y afectación (a diferencia de las anteriores, aquí más puntos es peor estado clínico).

5. Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised (ALSFRS-R)

- Autores: Vázquez-Costa et al. (2022) ¹².
- Objetivo: Evaluar el estado funcional y las actividades de la vida diaria en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).
- Sistema de puntuación: Consta de 12 ítems divididos en 4 dominios (bulbar, motor fino, motor grueso y respiratorio). Cada ítem se puntúa de 0 (pérdida total de la función) a 4 (función normal). Puntuación máxima de 48 puntos.

8.2 ANEXO II



ÁREA DE SALUD 1
MURCIA-OESTE

Arrixaca

PROPUESTA DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL ÁREA I DE SALUD

1249

Solicitante: ANTONIO MORENO GUILLEN

DNI: 48698335K

Denominación del Trabajo: "CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-GENÉTICA E IMPACTO DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS EN LOS PACIENTES ADULTOS CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN LA REGIÓN DE MURCIA"

Tipo de trabajo (TFG, TFM, Tesis, etc.): TFG

Servicio de desarrollo: NEUROLOGÍA

Tutor en el centro: ANTONIO MORENO ESCRIBANO

Fecha de realización: 2026

Analizada la solicitud y documentación presentada por el/la solicitante para la realización del trabajo de investigación arriba referido, reunida la **COMISIÓN PARA LA EVALUACIÓN DE TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA I DE SALUD** se propone a la Dirección Gerencia del Área su **AUTORIZACIÓN**.

Dicha autorización no conlleva la concesión de claves para el acceso a los aplicativos del hospital.

El/la solicitante deberá ajustarse a las Instrucciones aprobadas por la Dirección Gerencia del Área, debiendo remitir, una vez finalizado el mismo una copia del mismo a la Comisión para su archivo.

Fechado y firmado digitalmente al margen

El Presidente de la Comisión

Vº Bº El Director Gerente del Área I

José Manuel Rodríguez González

Amancio Marín Sánchez



RODRIGUEZ GONZALEZ, JOSE MANUEL 18/03/2026 14:08:56 MARIN SANCHEZ, AMANCIO 18/03/2026 14:11:30
Este es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.3 de la Ley 39/2015. Los firmantes y los hechos de firma se muestran en los recuadros.
Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificardocumentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM-64656011-22c-11f1-ada4-02420a001705

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Prior TWL, M. E. Finanger, E. L. Spinal Muscular Atrophy. *GeneReviews® [Internet]*. Update 2024 ed. University of Washington, Seattle; 2000.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. Jul 04 2017;12(1):124. doi:10.1186/s13023-017-0671-8
3. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. Feb 2015;51(2):157-67. doi:10.1002/mus.24497
4. Puig-Ram C, Segovia S, Garcia-Uzquiano R, et al. Real-world data on spinal muscular atrophy in Spain: Insights from over 500 individuals in the CuidAME project. *J Neuromuscul Dis*. Nov 2025;12(6):837-848. doi:10.1177/22143602251361190
5. Informe ReeR 2024: Situación de las Enfermedades Raras en España (Ministerio de Sanidad, Centro de Publicaciones) (2024).
6. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. Jan 13 1995;80(1):155-65. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3
7. Shababi M, Lorson CL, Rudnik-Schöneborn SS. Spinal muscular atrophy: a motor neuron disorder or a multi-organ disease? *J Anat*. Jan 2014;224(1):15-28. doi:10.1111/joa.12083
8. Calucho M, Bernal S, Alías L, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. Mar 2018;28(3):208-215. doi:10.1016/j.nmd.2018.01.003
9. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. Mar 2018;28(3):197-207. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.004
10. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis,

rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. Feb 2018;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005

11. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia (Engl Ed)*. Apr 2022;37(3):216-228. doi:10.1016/j.nrleng.2021.07.002

12. Vázquez-Costa JF, Povedano M, Nacimiento-Osorio AE, et al. Validation of motor and functional scales for the evaluation of adult patients with 5q spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol*. Dec 2022;29(12):3666-3675. doi:10.1111/ene.15542

13. Coratti G, Bovis F, Pera MC, et al. Long-term natural history in type II and III spinal muscular atrophy: a 4-year international study on the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded. *Eur J Neurol*. Dec 2024;31(12):e16517. doi:10.1111/ene.16517

14. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. Feb 15 2018;378(7):625-635. doi:10.1056/NEJMoa1710504

15. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Podwika B, Rao AK, De Vivo DC. Perceived Fatigue in Spinal Muscular Atrophy: A Pilot Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(1):109-117. doi:10.3233/JND-180342

16. Protocolo clínico de uso de Nusinersen y Risdiplam para la Atrofia Muscular Espinal (AME) en el Sistema Nacional de Salud (Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia) (2024).

17. García-Parra B, Guiu JM, Modamio P, Martínez-Yélamos A, Mariño-Hernández EL, Povedano M. [Access to orphan drugs for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain]. *Rev Neurol*. Nov 01 2022;75(9):261-267. doi:10.33588/rn.7509.2022298

18. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. Jan 2022;21(1):42-52. doi:10.1016/S1474-4422(21)00367-7

19. Schwartz O, Vill K, Pfaffenlehner M, et al. Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: A Nonrandomized Controlled

Trial. *JAMA Pediatr.* Jun 01 2024;178(6):540-547.
doi:10.1001/jamapediatrics.2024.0492

20. Centro Regional de Estadística de Murcia. Población según edad y sexo, por municipios. 2025 - MURCIA. Internet. Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM). https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_censo/c25/sec2_sec2.html

21. Page J, Karkkainen E, Segovia S, et al. Adult SMA REACH: A UK clinical network and real-world data collection study for adults living with spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis.* Mar 13 2026;22143602261433509. doi:10.1177/22143602261433509

22. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* Nov 02 2017;377(18):1723-1732. doi:10.1056/NEJMoa1702752

23. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* Oct 2007;17(9-10):693-7. doi:10.1016/j.nmd.2007.05.009

24. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* Jun 2017;55(6):869-874. doi:10.1002/mus.25430

25. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* Nov 2016;54(5):836-842. doi:10.1002/mus.25120

26. Fagoaga J, Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Febrer A, Steffensen BF. [Functional assessment for people unable to walk due to spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. Translation and validation of the Egen Klassifikation 2 scale for the Spanish population]. *Rev Neurol.* May 16 2015;60(10):439-46.

10. TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características sociodemográficas, genéticas, bioquímicas, clínicas, terapéuticas y funcionales de la cohorte de adultos con AME según sexo y número de copias SMN2.

Variables	Total (N=14)	Sexo		Copias SMN2		
		Hombre (n=9)	Mujer (n=5)	2 copias (n=5)	3 copias (n=7)	≥4 copias (n=2)
Sociodemográficas						
Edad (n=14) (años) - Media ± DE	42.6 ± 17.4	46.2 ± 19.3	36.2 ± 12.4	40.6 ± 16.7	44.6 ± 20.3	41.0 ± 20
Sexo (n=14)						
Hombre, n (%)	9/14 (64.3%)	-	-	4/5 (80.0%)	5/7 (71.4%)	0/2 (0.0%)
Mujer, n (%)	5/14 (35.7%)	-	-	1/5 (20.0%)	2/7 (28.6%)	2/2 (100.0%)
Nivel de estudios (n=13)						
Estudios superiores, n (%)	7/13 (53.8%)	3/8 (37.5%)	4/5 (80.0%)	4/5 (80.0%)	2/6 (33.3%)	1/2 (50.0%)
Estudios básicos/medios, n (%)	6/13 (46.2%)	5/8 (62.5%)	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	4/6 (66.7%)	1/2 (50.0%)
Peso (n=14) (kg) - Media ± DE	58.8 ± 14.7	64.3 ± 14.8	48.8 ± 8.3	54.6 ± 9.6	62.9 ± 18.7	55.0 [51.5- 58.5]
Talla (n=14) (cm) - Media ± DE	156.6 ± 13.5	167.0 ± 24	150.6 ± 6.2	158.2 ± 12.0	156.0 ± 17.2	155.0 [154.5- 155.5]
Genéticas						
Copias del gen SMN2 (n=14)						
2 copias, n (%)	5/14 (35.7%)	4/9 (44.4%)	1/5 (20.0%)	-	-	-
3 copias, n (%)	7/14 (50.0%)	5/9 (55.6%)	2/5 (40.0%)	-	-	-
≥4 copias, n (%)	2/14 (14.3%)	0/9 (0.0%)	2/5 (40.0%)	-	-	-
Tipo de alteración del gen SMN1 (n=14)						
Delección sin especificar, n (%)	1/14 (7.1%)	1/9 (11.1%)	0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	1/7 (14.3%)	0/2 (0.0%)
Delección 7 y 8, n (%)	10/14 (71.4%)	7/9 (77.8%)	3/5 (60.0%)	3/5 (60.0%)	6/7 (85.7%)	1/2 (50.0%)
Delección 7, n (%)	3/14 (21.4%)	1/9 (11.1%)	2/5 (40.0%)	2/5 (40.0%)	0/7 (0.0%)	1/2 (50.0%)
Tiempo hasta el diagnóstico molecular (n=14) (meses) - Media ± DE	426.9 ± 249.1	461.3 ± 292.1	364.8 ± 153.3	376.8 ± 285.2	466.3 ± 262.2	414.0 [339.0- 489.0]
Bioquímicas						
Creatinina en sangre (mg/dL) - Mediana [RIC] (n=13)	0.2 [0.2- 0.3]	0.2 [0.2- 0.3]	0.2 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.3 [0.3- 0.4]
Creatin fosfoquinasa (CPK) (U/L) - Media ± DE. (n=11)	183.7 ± 175.8	189.8 ± 194.5	167.7 ± 146.7	56.5 ± 45.3	263.4 ± 216.7	239.0 [199.5- 278.5]

Clínicas						
Fenotipo (n=14)						
AME Tipo II, n (%)	6/14 (42.9%)	4/9 (44.4%)	2/5 (40.0%)	4/5 (80.0%)	2/7 (28.6%)	0/2 (0.0%)
AME Tipo III, n (%)	8/14 (57.1%)	5/9 (55.6%)	3/5 (60.0%)	1/5 (20.0%)	5/7 (71.4%)	2/2 (100.0%)
Edad de debut (n=14) (meses) - Mediana [RIC]	21.0 [9.4-34.5]	24.0 [12.0-36.0]	23.7 ± 21.4	16.3 ± 11.6	24.0 [16.2-63.0]	39.0 [28.5-49.5]
Síntoma de debut (n=13)						
Debilidad, n (%)	11/13 (84.6%)	7/8 (87.5%)	4/5 (80.0%)	3/4 (75.0%)	6/7 (85.7%)	2/2 (100.0%)
Hipotonía, n (%)	2/13 (15.4%)	1/8 (12.5%)	1/5 (20.0%)	1/4 (25.0%)	1/7 (14.3%)	0/2 (0.0%)
Escoliosis (n=14), n (%)	8/14 (57.1%)	5/9 (55.6%)	3/5 (60.0%)	4/5 (80.0%)	4/7 (57.1%)	0/2 (0.0%)
Contracturas articulares (n=14), n (%)	8/14 (57.1%)	6/9 (66.7%)	2/5 (40.0%)	5/5 (100.0%)	3/7 (42.9%)	0/2 (0.0%)
Ansiedad (n=14), n (%)	4/14 (28.6%)	4/9 (44.4%)	0/5 (0.0%)	2/5 (40.0%)	2/7 (28.6%)	0/2 (0.0%)
Problemas para la deglución (n=14), n (%)	1/14 (7.1%)	1/9 (11.1%)	0/5 (0.0%)	1/5 (20.0%)	0/7 (0.0%)	0/2 (0.0%)
Terapéuticas						
Tratamiento (n=14)						
nusinersen, n (%)	7/14 (50.0%)	3/9 (33.3%)	4/5 (80.0%)	1/5 (20.0%)	4/7 (57.1%)	2/2 (100.0%)
risdiplam, n (%)	3/14 (21.4%)	3/9 (33.3%)	0/5 (0.0%)	2/5 (40.0%)	1/7 (14.3%)	0/2 (0.0%)
nusinersen a risdiplam, n (%)	4/14 (28.6%)	3/9 (33.3%)	1/5 (20.0%)	2/5 (40.0%)	2/7 (28.6%)	0/2 (0.0%)
Tipo de rehabilitación (n=10)						
General y Respiratoria, n (%)	5/10 (50.0%)	3/5 (60.0%)	2/5 (40.0%)	2/4 (50.0%)	3/4 (75.0%)	0/2 (0.0%)
General, n (%)	0/10 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/5 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/4 (0.0%)	0/2 (0.0%)
Respiratoria, n (%)	3/10 (30.0%)	1/5 (20.0%)	2/5 (40.0%)	1/4 (25.0%)	0/4 (0.0%)	2/2 (100.0%)
Soporte respiratorio (n=14)						
Sin soporte respiratorio, n (%)	5/14 (35.7%)	3/9 (33.3%)	2/5 (40.0%)	1/5 (20.0%)	2/7 (28.6%)	2/2 (100.0%)
VMNI, n (%)	3/14 (21.4%)	3/9 (33.3%)	0/5 (0.0%)	1/5 (20.0%)	2/7 (28.6%)	0/2 (0.0%)
Cough assist, n (%)	1/14 (7.1%)	0/9 (0.0%)	1/5 (20.0%)	0/5 (0.0%)	1/7 (14.3%)	0/2 (0.0%)
VMNI + Cough assist, n (%)	5/14 (35.7%)	3/9 (33.3%)	2/5 (40.0%)	3/5 (60.0%)	2/7 (28.6%)	0/2 (0.0%)
Soporte nutricional (n=14), n (%)	1/14 (7.1%)	1/9 (11.1%)	0/5 (0.0%)	1/5 (20.0%)	0/7 (0.0%)	0/2 (0.0%)
Respuestas funcionales						
Estatus funcional (n=14)						
Walker, n (%)	4/14 (28.6%)	2/9 (22.2%)	2/5 (40.0%)	0/5 (0.0%)	2/7 (28.6%)	2/2 (100.0%)
Sitter, n (%)	8/14 (57.1%)	5/9 (55.6%)	3/5 (60.0%)	3/5 (60.0%)	5/7 (71.4%)	0/2 (0.0%)
Non-sitter, n (%)	2/14 (14.3%)	2/9 (22.2%)	0/5 (0.0%)	2/5 (40.0%)	0/7 (0.0%)	0/2 (0.0%)
Mayor hito motor alcanzado (n=14)						
Marcha independiente, n (%)	7/14 (50.0%)	4/9 (44.4%)	3/5 (60.0%)	1/5 (20.0%)	4/7 (57.1%)	2/2 (100.0%)
Marcha con apoyo, n (%)	4/14 (28.6%)	3/9 (33.3%)	1/5 (20.0%)	3/5 (60.0%)	1/7 (14.3%)	0/2 (0.0%)
Sedestación, n (%)	3/14 (21.4%)	2/9 (22.2%)	1/5 (20.0%)	1/5 (20.0%)	2/7 (28.6%)	0/2 (0.0%)

Tabla 1: Datos expresados como Media \pm DE, Mediana [RIC] o n (%); la muestra varía en algunas variables por datos ausentes. AME: Atrofia Muscular Espinal; DE: Desviación Estándar; RIC: Rango Intercuartílico; SMN1/2: Gen de supervivencia de la motoneurona; VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva

Tabla 2. Función respiratoria de la cohorte de adultos con AME al inicio y fin del seguimiento

Variable	Inicio	Fin	Cambio	p-valor
FVC (mL) (n=11)	2216,4 \pm 1551,2	2268,2 \pm 1511,6	51,8 \pm 348,8	0,594
FVC (%) (n=13)	59,3 \pm 34,9	60,0 \pm 37,2	0,7 \pm 10,9	0,466
FEV1 (mL) (n=11)	2021,8 \pm 1395,4	2103,5 \pm 1245,6	81,7 \pm 324,0	0,336
FEV1 (%) (n=13)	64,8 \pm 39,3	62,7 \pm 40,1	-2,2 \pm 10,2	0,698
MIP (cmH ₂ O) (n=10)	64,0 \pm 33,1	72,1 \pm 38,7	8,1 \pm 16,6	0,137
MEP (cmH ₂ O) (n=10)	55,6 \pm 36,4	65,3 \pm 42,3	9,7 \pm 16,9	0,094
SNIFF (cmH ₂ O) (n=10)	59,0 \pm 18,8	63,0 \pm 26,2	4,0 \pm 30,3	0,607

Los valores se expresan como Media \pm DE. p-valor calculado mediante el test de Wilcoxon de rangos con signo para muestras pareadas. Se excluyen pacientes sin medición al inicio o al fin del seguimiento.

Figura 1. Diagrama de flujo con la muestra total y los criterios de inclusión y exclusión aplicados.

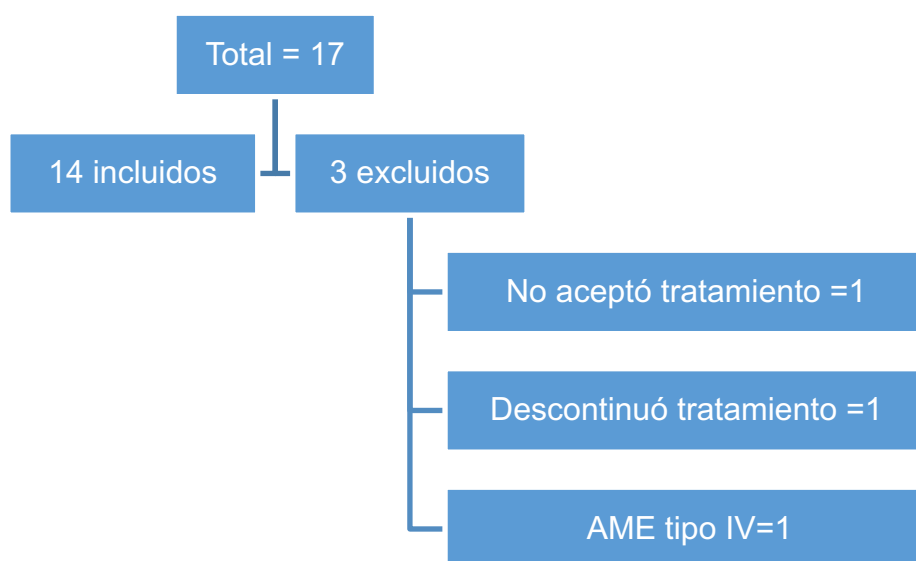
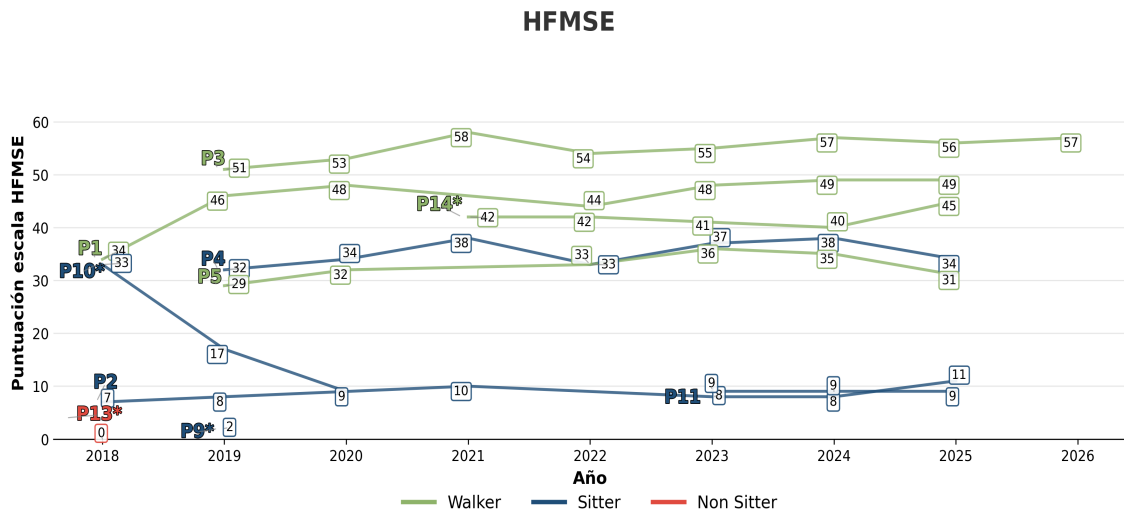
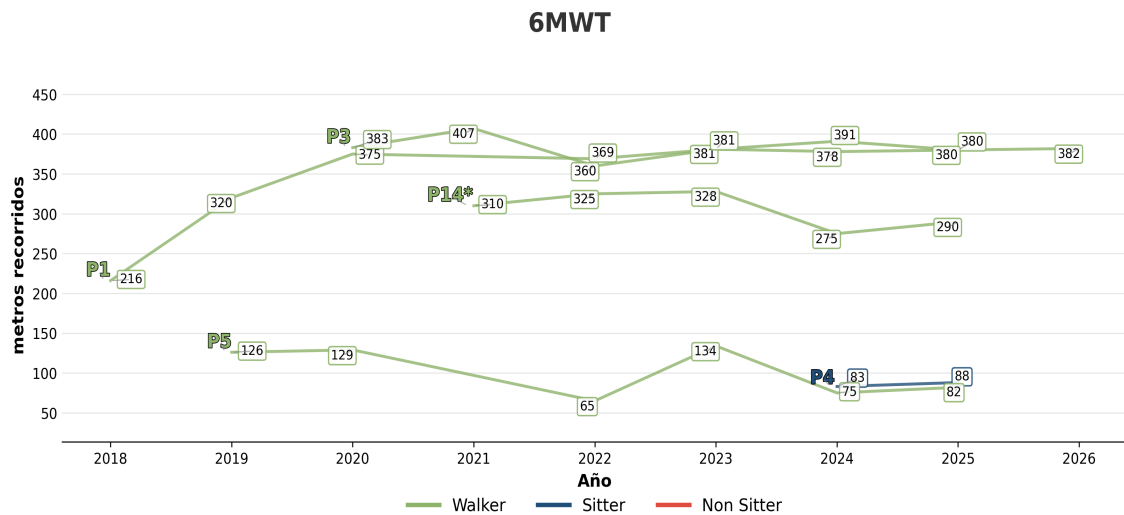


Figura 2. Evolución de la puntuación HFMSE (2018-2026) en pacientes AME adultos tratados, agrupados según su clasificación funcional basal.



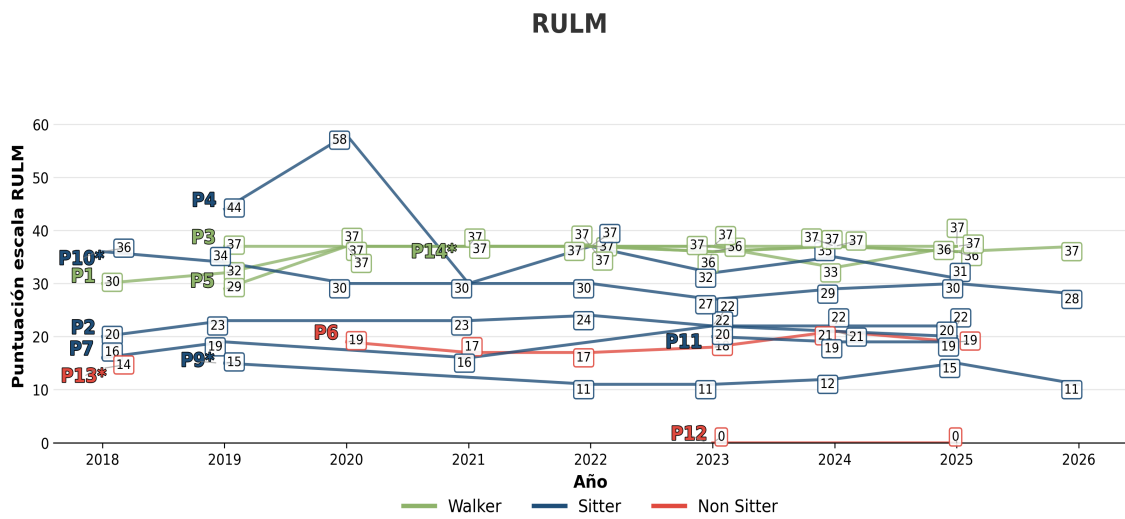
De arriba abajo: Walker: P3, P1, P14, P5; Sitter: P10, P4, P11, P2, P9; Non-Sitter: P13
*Cambio de tratamiento,

Figura 3. Evolución de la puntuación 6MWT (2018-2026) en pacientes AME adultos tratados, agrupados según su clasificación funcional basal.



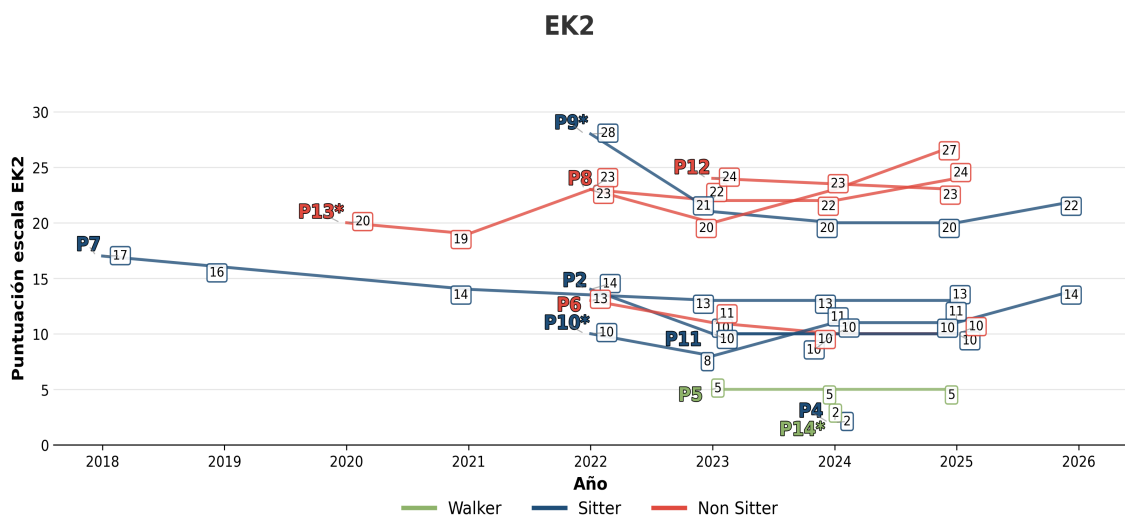
De arriba abajo: Walker: P3, P1, P14, P5; Sitter: P4
*Cambio de tratamiento,

Figura 4. Evolución de la puntuación RULM (2018-2026) en pacientes AME adultos tratados, agrupados según su clasificación funcional basal.



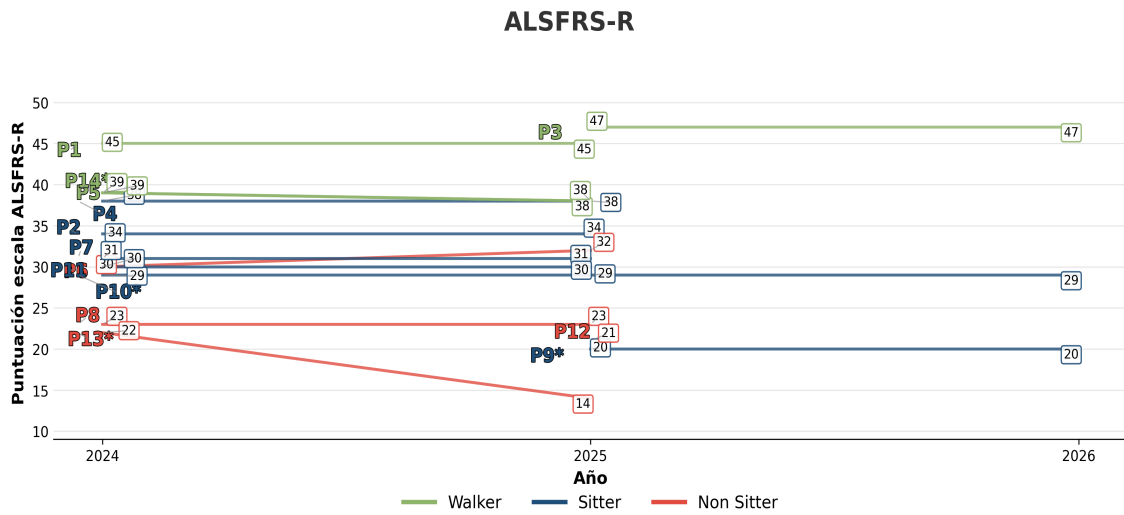
De arriba abajo: Walker: P3, P14, P1, P5; Sitter: P4, P10, P2, P11, P7, P9; Non-Sitter: P6, P13, P12. *Cambio de tratamiento,

Figura 5. Evolución de la puntuación EK2 (2018-2026) en pacientes AME adultos tratados, agrupados según su clasificación funcional basal.



De arriba a abajo: Walker: P5, P14; Sitter: P9, P7, P2, P11, P10, P4; Non-Sitter: P12, P8, P13, P6. *Cambio de tratamiento,

Figura 6. Evolución de la puntuación ALSFRS-R (2024-2026) en pacientes AME adultos tratados, agrupados según su clasificación funcional basal.



De arriba abajo: *Walker*: P3, P1, P14, P5; *Sitter*: P4, P2, P7, P9, P10, P11; *Non Sitter*: P6, P8, P12, P13. *Cambio de tratamiento.

