



285º Taller Internacional ENMC

Localización: Hoofddorp, Países Bajos

Título: Trastornos del neurodesarrollo relacionados con la atrofia muscular espinal (AME): AME tipo 1 y cerebro

Fecha: 31 Enero- 2Febrero 2025

Organizadores: Prof. S. Quijano-Roy (Francia), Prof. G. Baranello (Reino Unido), Prof. M. Farrar (Australia), Dr. D. Gómez Andrés (España).

Investigadores de etapa inicial (ECR): Dr. R. Garcia-Uzquiano (Francia), Dr. C. Brusa (Reino Unido), Dr. M. Alvarez Molinero (España).

Traducciones de este informe por:

Francés: Dr. R. Garcia-Uzquiano

Español: Dr. M. Alvarez Molinero

Italiano: Dr. C. Brusa

Alemán: Prof. U. Schara-Schmidt

Portugués: Dr. J. Ribeiro

Turco: Dr. D. Ardiçlı

Neerlandés: Dr. R. Wadman

Polaco: Dr. M. Mroczek

Participantes: Prof. S. Quijano-Roy (Francia), Prof. G. Baranello (Reino Unido), Prof. M. Farrar (Australia), Prof. D. Gómez Andrés (España), Dr. R. Garcia-Uzquiano (Francia), Dr. C. Brusa (Reino Unido), Dr. M. Alvarez Molinero (España), Prof. T. Crawford (EE.UU.), Dr. M. Catteruccia (Italia), Dr. J. Ribeiro (Portugal), Prof. U. Schara-Schmidt (Alemania), Dr. D. Ardiçlı (Turquía), Dr. C. Castiglioni (Chile), Prof. D. Germanaud (Francia), Dr. M. Scoto (Reino Unido), Prof. L. Ouss (Francia), Prof. T. Gillingwater (Reino Unido), Dr. N. Moliterno (Italia), Prof. P. Claus (Alemania), Prof. B. T. Darras (EE.UU.), Prof. I. Desguerre (Francia), Prof. N. Deconinck (Bélgica), Dr. D. Kariyawasam (Australia), Dr. F. Cumbo (Italia), Dr. R. Wadman (Países Bajos), Dr. M. Mroczek (investigador de la Asociación Polaca de AME, Suiza), Dr. Y. Erbas (representante de pacientes, Países Bajos, Bélgica), Sra. P. Thorman (representante de pacientes, Reino Unido).

Antecedentes

Gracias a los avances significativos en el cuidado médico y a las innovaciones terapéuticas en la Atrofia Muscular Espinal (AME) en los últimos años, la supervivencia y los resultados motores en esta enfermedad degenerativa han cambiado drásticamente. Esto es especialmente evidente en los pacientes con los genotipos más graves de AME, quienes, gracias a los nuevos tratamientos, pueden llegar a sobrevivir, estabilizarse o incluso mejorar en sus funciones motoras, respiratorias y/o de deglución. De hecho, la mayoría de los niños tratados en la etapa presintomática, ya sea a través de programas de cribado neonatal o por antecedentes familiares de AME, muestran poco o ningún retraso en su desarrollo motor, lo que indica que la máxima eficacia de estos tratamientos se alcanza antes de que aparezcan síntomas de degeneración de las neuronas motoras.

Sin embargo, médicos, científicos e investigadores han observado que algunos niños tratados con una buena respuesta motora presentan dificultades inesperadas en el desarrollo cognitivo o social en los primeros años de vida, así como retrasos en la comunicación o particularidades conductuales. Actualmente, no se conoce con precisión cuán frecuentes son estas diferencias, qué áreas del desarrollo se ven más afectadas, cuáles son sus causas o cómo influyen en su aparición los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad.

Para garantizar la mejor atención y apoyo a los niños con AME, es fundamental comprender mejor estos cambios en el desarrollo y estudiar su frecuencia y evolución. Identificar sus causas y sus consecuencias a largo plazo ayudará a mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la orientación a las familias. Por ello, se necesita más investigación para asegurar que los niños con AME reciban el mejor apoyo posible en todas las áreas de su desarrollo.

Objetivos del taller

1. **Reunión de expertos:** Se convocó a médicos, científicos, investigadores y representantes de asociaciones de pacientes de todo el mundo para compartir experiencias y estudios sobre el desarrollo cerebral en niños con AME tipo 1 (AME1) y en aquellos diagnosticados a través de cribado neonatal o pruebas prenatales.
2. **Responder a las preocupaciones de los padres y comprender el desarrollo:** Se revisaron las prácticas actuales y las mejores estrategias para evaluar el neurodesarrollo en niños con AME, con el fin de mejorar la detección temprana de diferencias en el desarrollo.
3. **Mejorar el apoyo y la atención temprana:** Se destacó la necesidad urgente de proporcionar recomendaciones sobre intervenciones tempranas que apoyen el desarrollo cognitivo, comunicativo y conductual en estos niños.
4. **Planificar futuras investigaciones y colaboraciones:** Se identificaron brechas clave en el conocimiento y se definieron planes de investigación futura, incluyendo estudios a gran escala sobre el desarrollo en AME para mejorar las herramientas de diagnóstico, las guías de atención y la búsqueda de posibles tratamientos.

Resultados del taller

Los expertos confirmaron que una proporción significativa de los niños con AME1, que sin los nuevos tratamientos no habrían sobrevivido a la infancia, presentan características de alteración en el neurodesarrollo. Estas pueden manifestarse en el habla, la interacción social, el comportamiento y/o

las capacidades cognitivas. Estudios recientes sugieren que niveles bajos de la proteína SMN podrían afectar el desarrollo cerebral tanto en la etapa prenatal como en la vida posnatal temprana.

Se identificó que los niños con 1 o 2 copias del gen SMN2, aquellos con síntomas tempranos de debilidad o con retrasos en el tratamiento, parecen estar en mayor riesgo. No obstante, el impacto de los tratamientos actuales en el neurodesarrollo aún no está claro y requiere más investigación.

Se destacó la importancia de la detección precoz de posibles dificultades y la derivación oportuna a especialistas clínicos y terapeutas. Además, apoyar el bienestar del niño y su familia puede ser clave para mejorar los resultados en los niños afectados.

Se acordó una estrategia básica de cribado para monitorizar el desarrollo en consulta, aunque se consideró necesaria más investigación y colaboración internacional para desarrollar guías específicas de diagnóstico e intervención. Los expertos enfatizaron, en particular, la necesidad de incluir evaluaciones estandarizadas y multimodales del neurodesarrollo en los registros nacionales como una forma de mejorar la recopilación de datos y la colaboración en la investigación.

Impacto para los pacientes y sus familias:

- **Monitorización e intervención temprana.** Al igual que otros niños con mayor riesgo de deterioro en el neurodesarrollo o con condiciones neurológicas crónicas, los niños con AME pueden beneficiarse de un seguimiento cercano, estrategias preventivas e intervenciones tempranas, en particular sobre el lenguaje. Los clínicos deben estar atentos a posibles problemas en el neurodesarrollo, escuchando a los padres y utilizando herramientas de cribado o evaluación adecuadas.
- **Interpretación cuidadosa de las herramientas de evaluación.** Las pruebas neuropsicológicas estándar pueden no ser siempre precisas en niños con dificultades severas en el ámbito motor, respiratorio o de la deglución. En lugar de reportar los resultados en un momento puntual, se recomienda que los clínicos consideren una monitorización longitudinal para seguir el desarrollo a lo largo del tiempo.
- **Apoyo a las familias.** Los grupos de apoyo han subrayado la importancia de educar a los padres sobre los signos tempranos de alteraciones del desarrollo y de proporcionar orientación centrada en las fortalezas del niño. Las familias necesitan información, apoyo psicosocial, conexiones con otros niños y acceso a intervenciones tempranas efectivas.
- **Impacto global y colaboración en investigación.** Existe un consenso internacional entre los expertos en AME sobre la urgencia de colaborar entre diferentes centros para definir la epidemiología de las diferencias en el neurodesarrollo y facilitar la investigación básica y clínica necesaria para comprender mejor las causas de la disfunción cerebral en AME. Incluir las perspectivas de las familias en las estrategias de investigación y atención será clave para brindar un mejor apoyo a los niños con AME.

Próximos pasos

Para comprender mejor cómo la AME afecta el desarrollo cerebral, los expertos planean:

- **Compartir los hallazgos del taller:** Difundir las conclusiones clave para aumentar la concienciación.
- **Lanzar una encuesta en línea:** Evaluar la prevalencia de los desafíos en el neurodesarrollo y estudiar sus características y trayectorias para identificar subgrupos específicos de AME.
- **Guías clínicas:** Desarrollar guías clínicas de diagnóstico y atención temprana para pacientes con trastornos del neurodesarrollo en la AME.
- **Formar grupos de trabajo de investigación:** Establecer una alianza de investigación para estudiar aspectos tanto clínicos como preclínicos de la AME, incluyendo el fenotipado profundo, las herramientas diagnósticas, la anatomía cerebral y la neuroimagen, la biología molecular y los biomarcadores.

Estas iniciativas ayudarán a mejorar la atención de las personas con AME y también a promover investigaciones científicas adicionales para comprender las razones por las que el desarrollo puede ser diferente en los niños con AME y de qué manera.

*El informe completo será publicado en la revista *Neuromuscular Disorders* (PDF).*