



DOCUMENTO DIVULGATIVO

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Mayo 2026

Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV

CONSEJO ASESOR DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Presidente: D. Guillermo Herrero Alaña

Secretario: D. Jon Iñaki Álvarez Uriarte

Vocales:

Los Coordinadores del Programa de Cribado Neonatal

D.^a Ana Aguirre Unceta-Barrenechea
D.^a Maria Estévez Domingo
D.^a Idoia Martínez Fernández de Pinedo.
D.^a Aitziber Pérez Fernández.

En representación de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría

D. Ignacio Díez López.

En representación de la Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia

D.^a Mercedes Fraca Padilla.

En representación de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza

D.^a María Luisa Iruretagoiena
D.^a Adelina Pérez Alonso.

En representación de la Dirección de Salud Pública y Adicciones del Departamento de Salud

D. José Antonio Municio Martín
D.^a Nerea Ferrero Saiz
D.^a Mercedes Espada Sáez-Torre
D.^a M^a Jesús Lázaro-Carrasco de la Fuente

- a) **INTRODUCCIÓN**
- b) **CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES:**
 - **ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)**
- c) **PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL**
 - **Protocolo acordado en la CAPV**
 - **Laboratorio**
 - **Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación**
- d) **SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS**

a) INTRODUCCIÓN

El **Programa de Cribado Neonatal** es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. El objetivo principal es la prevención de discapacidades asociadas a enfermedades congénitas mediante su identificación precoz y la intervención sanitaria correspondiente para evitar el daño neurológico y reducir la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

El **Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco aplica este Programa desde 1982**, con carácter universal, en los hospitales públicos y clínicas privadas, a los cerca de catorce mil bebés que nacen en Euskadi cada año. Se basa en la extracción de una muestra de sangre a las 48 horas de vida ("la prueba del talón") y el análisis posterior en el Laboratorio de Salud Pública de Euskadi para el cribado de **24 enfermedades**: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria (PKU), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), introducida en el 2007 en el Programa, fibrosis quística, introducida en el Programa en el 2010, enfermedad de células falciformes, introducida en el Programa en mayo de 2011, homocistinuria, acidemia isovalérica, acidemia glutárica tipo I, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) y enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, introducidas en el año 2014 en el Programa.

En 2017 se produjo la inclusión de la hipoacusia en el Programa de Cribado Neonatal.

En 2019 se introdujo la deficiencia de biotinidasa y la hiperplasia suprarrenal congénita en junio del 2023. En abril de 2024 se produjo la inclusión de la tirosinemia tipo I, y en junio de ese mismo año de la acidemia propiónica y las acidemias metilmalónicas (con homocistinuria, por deficiencia de MUT, por trastornos de cobalamina).

El Consejo Asesor de Cribado Neonatal aprobó iniciar en marzo de 2025 la inclusión de las siguientes enfermedades en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), deficiencia primaria de carnitina (CUD), aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) deficiencia de beta cetotilasa (BKT) y la deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa (3-MCC).

A lo largo del tiempo se han ido incorporando nuevas enfermedades, tomando como referencia los informes emitidos por la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y las conclusiones establecidas por la Ponencia de Cribado Poblacional del SNS.

En la Reunión de la Ponencia de Cribado Poblacional del SNS celebrada el 26 de noviembre del 2024 se aprobó la incorporación de cuatro de las nuevas enfermedades evaluadas por el Grupo de Trabajo, entre ellas la atrofia muscular espinal (AME).

El Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de Euskadi, en su reunión de febrero de 2025, definió una hoja de ruta sobre la cartera complementaria y ha seleccionado, debatido y aprobado para su inclusión en el cribado neonatal la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y la atrofia muscular espinal (AME), garantizando el correcto seguimiento de los casos que presenten la enfermedad, incluyendo las Unidades Clínicas de Osakidetza.

b) CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

Colaboradores expertos: María Jesús Martínez González (Hospital Universitario Cruces)
María Itxaso Martí Carrera (Hospital de Donostia)
Ainhoa Díez Pérez (Hospital de Txagorritxu)
Cynthia Ruiz Espinosa (Hospital Universitario de Basurto)
María García Barcina (Hospital Universitario de Basurto)

La AME es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por una degeneración progresiva e irreversible de las neuronas motoras medulares que conducen a debilidad proximal muscular simétrica y atrofia de los grupos musculares.

PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 14.000 nacidos / año aprox.)

Es una enfermedad rara, con una incidencia global estimada de 1 caso por cada 12.500 recién nacidos, con misma afectación entre sexo/género, siendo portadores entre 1/40 a 1/60 personas. En Europa, la incidencia registrada entre los años 2011-2015 fue de 1 caso cada 3.900-16.000 recién nacidos, siendo la AME tipo I el de mayor incidencia. Sin embargo, la prevalencia de este tipo es inferior al tipo I y III al fallecer un alto número de estos pacientes en los primeros 2 años de vida. En España, se estima como media que 40 recién nacidos presentarían AME de forma anual.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

La AME se clasifica en cinco grupos en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución. Los pacientes con AME no sufren deterioro a nivel cognitivo, independientemente de la gravedad. La afectación motora es la que condiciona el curso de la enfermedad, que en las formas más severas puede afectar a la capacidad de alimentación y respiración de los niños.

Los recién nacidos con AME de aparición postnatal (excluyendo la forma prenatal) son asintomáticos al nacimiento, apareciendo las manifestaciones clínicas en función del tipo de AME, siendo el más grave el tipo I. La degeneración neuronal conduce a una afectación neuromuscular con deterioro importante, siendo los pacientes más graves (tipo I) incapaces de alcanzar la sedestación, deglutir y respirar adecuadamente, lo que conlleva al fallecimiento normalmente antes de los 2 años de vida. En el tipo II la afectación neuromuscular es menos grave, pero la limitación funcional muscular condicional no poder alcanzar la bipedestación en la mayoría de los casos, siendo la supervivencia del 68,5% a los 25 años. En el tipo III la esperanza de vida no se ve afectada, pero sí la calidad de la misma con la progresión de la sintomatología motora.

PATOGENIA

La AME es una enfermedad neuromuscular de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* (Survival Motor Neuron 1 gen) situado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13). En el 95-98% de los casos se debe a una delección homocigota del exón 7 del gen *SMN1* (90% delecciones incluyen los exones 7 y 8; y 10% sólo el exón 7), siendo los casos restantes debidos a una delección en un alelo del gen *SMN1* junto con una mutación puntual

en el otro alelo del gen *SMN1*. Existe un gen homólogo llamado Survival Motor Neuron 2 (*SMN2*) que está siempre presente en número de 1 a 5 copias en los afectados y no afectados, y que produce una proteína en su mayoría incompleta por ausencia del exón 7 que la hace parcialmente funcional y rápidamente degradable. El número de copias del gen *SMN2* determina la gravedad de la enfermedad (el número de copias de *SMN2* está inversamente asociado con la gravedad de la enfermedad, más leve en aquellos pacientes con ≥ 3 copias).

¿ES TRATABLE?

El tratamiento actual se basa en la instauración de los fármacos modificadores de la enfermedad que han sido aprobados y financiados de forma condicionada a criterios en España.

Los fármacos Nusinersen y Risdiplam actúan para mejorar la producción de la proteína SMN, siendo Onasemnogene abeparvovec una terapia génica que actúa reemplazando el gen *SMN1* ausente o no funcional.

El objetivo del tratamiento en los pacientes con AME tipo I es prolongar la supervivencia, mejorar la función respiratoria y mejorar la función motora con el fin de alcanzar y mantener el máximo posible de hitos motores propios de la edad. En los pacientes con AME tipo II y III es conseguir y mantener una mejoría de la función motora y respiratoria, que implique ganancia de la calidad de vida para el paciente.

En la evidencia disponible a fecha actual, se recoge que la respuesta al tratamiento en AME tipo I a tipo III es mejor cuanto antes se instaure, sobre todo en la fase presintomática, para evitar la degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal.

BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES

Con todos los tratamientos, el diagnóstico temprano y el tratamiento presintomático permiten habitualmente obtener mejores resultados para los pacientes, lo que pone de manifiesto el beneficio del cribado de recién nacidos. El cribado neonatal aumenta las posibilidades de diagnóstico temprano en pacientes con AME y la posibilidad de instauración de tratamiento antes del inicio de los síntomas. Los tratamientos con los tres fármacos modificadores de la enfermedad constatan mejores resultados en salud en niños cribados frente a no cribados. En concreto, todos los pacientes con 3 copias de *SMN2* tratados en periodo presintomático son capaces de adquirir la deambulación y, además, la mitad de los pacientes con 2 copias de *SMN2* consiguen adquirir los hitos motores propios de su edad, siendo estos resultados mejores en comparación con los resultados de los ensayos de los mismos tratamientos en pacientes con AME tipo I sintomáticos. Existe evidencia del beneficio del cribado por la posibilidad de la identificación e instauración de tratamientos tempranos en pacientes, siendo AME una enfermedad que causa alta carga de mortalidad y morbilidad.

CRIBADO

El cribado de AME, se realiza mediante la detección de la delección del exón 7 del gen *SMN1* mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR), un ensayo multiplex en tiempo real basado en PCR. Utiliza cebadores específicos para las secuencias objetivo y sondas de hidrólisis para amplificar y detectar el exón 7 de *SMN1*. Se miden las señales de fluorescencia que se convierten en lecturas cuantitativas comparativas que se expresan como función de valores del ciclo de cuantificación (Cq). El cribado se realiza como un procedimiento junto con el de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).

La qPCR ha mostrado una tasa de resultados falsos positivos de 0% y un valor predictivo de 100% en la detección de delecciones en ambos alelos (homocigoto). Sin embargo, se ha descrito hasta un 5% de falsos negativos que podrían deberse a casos en los que hay una única delección alélica y una mutación puntual en el otro alelo.

Estrategia y Punto de corte

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcador la delección del exón 7 de *SMN1*.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico y clasificación del tipo de AME se basa en el análisis cuantitativo de *SMN1/SMN2* mediante las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativo o amplificación de sondas tras ligación múltiple (MLPA) o secuenciación de nueva generación (NGS). La ausencia de dos copias completas de *SMN1* (delección homocigota del gen) confirma el diagnóstico de AME. La cuantificación del número de copias de *SMN2* es un factor determinante en la gravedad del fenotipo, y necesario en la toma de decisiones terapéutica y resulta clave en la evaluación de cumplimiento de los criterios para la administración de algunos fármacos modificadores de la enfermedad.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

En la evaluación económica realizada en España en 2024, la inclusión de AME de forma conjunta a IDCG en el programa de cribado neonatal presentó una RCEI estimada de 42.938 €/AVAC, dependiente del uso y el precio de los medicamentos modificadores de la enfermedad AME y la tasa de descuento aplicada. Cuando se aplicaron tasas de descuento diferenciadas para costes del 3% y efectos del 1.5%, la RCEI resultante de comparar el cribado conjunto de AME e IDCG frente a no cribar se estimó en 27.886 €/AVAC, ligeramente superior al umbral de disponibilidad a pagar de 25.000€/AVAC. Asimismo, se recogen las siguientes consideraciones en la evaluación del cumplimiento en términos de coste efectividad de este programa de cribado:

- La ganancia en términos de efectividad se duplica en la estrategia de cribar de forma conjunta AME e IDCG respecto a no cribar (862 AVAC frente a 384 AVAC) en un horizonte temporal a largo plazo.
- La perspectiva de la evaluación económica realizada para España fue del SNS incorporando sólo los costes sanitarios directos. Los costes no sanitarios o sociales no fueron incluidos, siendo en el caso de AME elevados con un impacto a nivel económico para las familias, pacientes y toda la sociedad.
- En la evaluación del cribado conjunto de AME e IDCG donde los costes del kit de reactivos, equipamiento y personal de laboratorio son comunes, en el caso de la inclusión de IDCG al Programa de Cribado Neonatal se abaratarían los costes de la prueba de cribado en la evaluación del programa de cribado de AME, al ser ya asumidos por el coste de programa de cribado de IDCG.
- La singularidad del impacto sanitario y social de esta enfermedad rara como es la AME debe tenerse en cuenta en la valoración de esta intervención sanitaria en términos de coste-efectividad.

En conclusión, ante la consideración de que esta enfermedad es una enfermedad rara, bien conocida clínicamente con una atención sanitaria garantizada e impacto en resultados de salud y repercusión familiar y social muy significativo, donde la detección y tratamiento precoz con los nuevos fármaco muestra efectos positivos a nivel del paciente y su familia, la detección a través del Programa de Cribado Neonatal reúne en términos de seguridad, efectividad clínica y coste-efectividad la suficiente evidencia favorable para la incorporación al Programa.

c) PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL

1. Protocolo acordado en la CAPV y diagnóstico final

Las muestras de sangre en papel de filtro se obtienen a las 48 horas de vida. La detección de esta nueva enfermedad no requiere una extracción de sangre adicional. Para realizar el diagnóstico de las muestras se empleará un ensayo multiplex de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real capaz de detectar la delección en homocigosis del exón 7 de SMN1. Para aquellas muestras que presenten delección en homocigosis del exón 7 de SMN1 se comunicarán a los diferentes centros hospitalarios de procedencia por teléfono y por correo electrónico para que procedan a su confirmación diagnóstica. Los resultados de las muestras se vuelcan de manera automática en el registro de Recién Nacidos de La CAPV.

No se detectan los casos de AME sin delección homocigótica del exón 7 de SMN1.

El posible diagnóstico de cualquiera de las enfermedades incluidas en el programa corresponde a los centros de seguimiento.

2. Laboratorio: estrategia propuesta, aparataje, controles externos de calidad

La Unidad de Química Clínica del Laboratorio de Salud Pública de Euskadi es la Unidad Central y la responsable de los análisis del Programa de Cribado Neonatal.

Estrategia propuesta:

Se realizará a todos los recién nacidos la detección cualitativa del exón 7 del gen *SMN1* mediante la técnica qPCR en muestras de sangre impregnadas en papel de filtro. La no detección del exón 7 del gen *SMN1* indica una delección en homocigosis para AME.

Aparataje:

La detección cualitativa del exón 7 del gen *SMN1* en el ADN de muestras de muestras de sangre neonatales recogidas sobre papel de filtro se realiza en un termociclador de PCR cuantitativo a tiempo real Eonis Q96 con un software informático Eonis EASi para ejecutar el ensayo y analizar los resultados. Son suministrados por Revvity.

Controles externos del Laboratorio de Salud Pública:

El laboratorio, para garantizar la comparabilidad de resultados entre laboratorios que realizan las mismas determinaciones, participa en Programas Externos de Evaluación de la Calidad para los marcadores de estas enfermedades.

Todas las técnicas de La Unidad de Química Clínica se acreditan bajo la norma UNE EN ISO 15189 "Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia" por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) que realiza auditorías de seguimiento anualmente.

3. Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación

- A. Extracción de la muestra** de sangre del bebé a ser posible en presencia de la madre y tomando pecho. Se realizará a partir de las 48 horas cumplidas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria, para los casos de peso ≥ 1.500 g y de gestación ≥ 33 semanas, en todas las maternidades públicas y privadas. En el resto de casos se realiza según los protocolos previamente acordados. La extracción la realiza el personal de enfermería de las maternidades. En caso de transfusión obtener si es posible una muestra previa.
- B. Remisión de las muestras a las Secretarías** de las Áreas Base, donde se introducen los datos de los bebés y sus madres en el Registro de Recién Nacidos de la CAPV. Los resultados de las analíticas realizadas, se introducen también en la aplicación del registro. Este fichero informático, propiedad del Departamento de Sanidad, está oficialmente declarado en el BOPV y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y el uso exclusivo de los mismos para los fines del programa. Este proceso se realiza el mismo día en que se extrae la muestra de sangre en los hospitales públicos. En el caso de las maternidades privadas, éstas envían las muestras de sangre junto a los datos del bebé y su madre al hospital de referencia, para que los datos sean introducidos allí.
- C. Remisión de las muestras** desde las Secretarías de las Áreas Base al Laboratorio de Salud Pública, a la Unidad de Química Clínica. El personal técnico y administrativo del Laboratorio de Salud Pública realiza un chequeo diario de las muestras recibidas en papel de filtro con los datos introducidos en la aplicación informática.
- D. El personal técnico del Laboratorio de Salud Pública** analiza las muestras y emite los resultados, que son validados por los facultativos de la Unidad.
- E. Casos positivos de las diferentes enfermedades:**
Las muestras con resultados de delección en homocigosis del exón 7 del gen *SMN1* se catalogarán como "positivas".
- F. Pauta ante los casos positivos:**
La secretaria de la Unidad Central del Laboratorio de Salud Pública informa a la secretaria del Área Base del resultado del estudio por correo electrónico y telefónicamente. Este coordinador/a actúa de la siguiente manera, según el resultado de la prueba:
El coordinador/a contactará de manera urgente vía email y telefónicamente con el equipo de Neuropediatría correspondiente. También y deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.
Los recién nacidos correspondientes de las Áreas Base de Basurto y Cruces se remitirán al equipo de Neuropediatría de Cruces, los recién nacidos en el Área Base de Gipuzkoa al equipo de Neuropediatría del Hospital Donostia y, en el caso de los recién nacidos del Área Base de Araba, el coordinador/a contactará con el Servicio de Neuropediatría de Txagorritxu, quien contactará en informará a la familia, así como al Servicio de Neuropediatría de Cruces.
- G. La Unidad de Neuropediatría correspondiente** se encargará de contactar e informar a la familia. Simultáneamente avisará al **Laboratorio de Genética del Hospital Universitario de Basurto** a donde realizará la solicitud y envío de las pruebas de confirmación de los casos positivos. Con los resultados establece el diagnóstico definitivo.
- H. El Responsable de la Unidad de Neuropediatría correspondiente** notificará en todos los casos el resultado final, los datos de los estudios realizados y el diagnóstico definitivo al coordinador/a del Área Base. Éste/a introduce en la aplicación informática dicha información con constancia clara del diagnóstico definitivo y la fecha del mismo.
- I. El seguimiento y tratamiento** del caso se realiza por la Unidad de Neuropediatría correspondiente. En el caso de los recién nacidos en el Área Base de Araba, el seguimiento se realizará en conjunto entre los Servicios de Neuropediatría de Txagorritxu y de Cruces.

d) D.- SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS

<i>Participación de los Hospitales en el Cribado Neonatal. Unidades de Seguimiento</i>

El seguimiento de los pacientes detectados se llevará a cabo según protocolos consensuados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Memoria Técnica de propuesta de incorporación de enfermedades al Programa de cribado neonatal. Incorporación de la atrofia muscular espinal al Programa de cribado neonatal del SNS. Ministerio de Sanidad, 2024.
2. Llanos-Méndez A, Romero-Tabares A. Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal. Revisión sistemática. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023.
3. Coste-efectividad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.