

*Crterios homologados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud*

#### **42R1. ATAXIAS Y PARAPLEJÍAS HEREDITARIAS**

Las enfermedades objeto de este CSUR son las ataxias cerebelosas progresivas y las paraparesias espásticas progresivas. La población objeto de atención son tanto pacientes adultos como en edad pediátrica. El objetivo es la atención integral de los pacientes, fundamentalmente relacionada con aspectos de diagnóstico genético de la enfermedad, así como el acceso futuro a terapias innovadoras.

Las ataxias y paraplejías hereditarias son síndromes neurodegenerativos que afectan a sistemas neuronales cerebelosos y espinales. Comprenden un grupo de síndromes heterogéneos cuyas características fundamentales son la ataxia cerebelosa de lenta evolución (ocasionalmente ataxia episódica y la paraparesia espástica progresiva).

Son enfermedades poco frecuentes cuando se consideran individualmente, y requieren un diagnóstico diferencial complejo. La prevalencia estimada de las ataxias es 3-20 casos/100.000 habitantes, y la de las paraparesias espásticas hereditarias es 1,2-9,6 casos/100.000 habitantes. El panorama nosológico ha cambiado en los últimos años con el desarrollo del diagnóstico genético. Con ello ha sido posible identificar diferentes variedades y aclarar interrogantes que con el fenotipo clínico-patológico no era posible. Hasta el momento se han descrito más de 75 paraplejías espásticas y más de 100 ataxias progresivas genéticamente diferentes. En estas condiciones el diagnóstico de una enfermedad en una familia concreta se ha convertido en una labor compleja que exige como condición primordial una experiencia suficiente, teniendo en cuenta la baja prevalencia de estas enfermedades. Además, la introducción en los últimos años de técnicas genéticas de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS), hace necesaria la existencia de grupos multidisciplinares de clínicos y genetistas que hagan posible la correcta interpretación clínica de los resultados.

Las diferencias en el pronóstico entre las diversas entidades convierten al asesoramiento genético en un desafío que debe apoyarse en una encuesta clínica y molecular minuciosa y experimentada. El diagnóstico y las propuestas terapéuticas de las ataxias y paraplejías hereditarias requieren personal sanitario con experiencia y con capacidad para un estudio molecular exhaustivo. Es también importante el diagnóstico de pacientes con ataxia o paraplejía progresivas sin antecedentes familiares conocidos. La reducción en el tamaño de las familias ha elevado la probabilidad de tales casos aislados, especialmente cuando la transmisión es autonómica recesiva, lo que dificulta el diagnóstico a menos que se utilice un método sistematizado y experimentado.

La existencia de unidades de referencia con especial dedicación al diagnóstico de estas enfermedades en pacientes adultos y en edad pediátrica permite afrontar un diagnóstico global, clínico y genético, de estas enfermedades en familias concretas, orientar tratamientos actuales y futuros y facilitar el consejo genético. Unidades de ámbito nacional podrían actuar como consultores en los casos con mayor dificultad diagnóstica o terapéutica o de necesidad de consejo genético.

## A. Justificación de la propuesta

|  |   |
|--|---|
| <p>► <b>Datos epidemiológicos</b> de las ataxias y paraplejías hereditarias:</p> | <p>La distribución de los distintos tipos de ataxias o paraplejías hereditarias varía dependiendo de la localización geográfica y de otras circunstancias, su prevalencia fue establecida en Cantabria en 20 casos por 100.000 habitantes. Esto supone que en España habría unos 10.000 pacientes afectados. A título orientativo, respecto a las ataxias cerebelosas de herencia autosómica dominante, la más frecuente en todo el mundo es la SCA3 y en Europa, además, la SCA1 y SCA2. En España, la más frecuente es también la SCA3, seguido de SCA2. Respecto a las ataxias cerebelosas de herencia autosómica recesiva, la más frecuente, a nivel mundial, es la ataxia de Friedreich</p> <p>Considerando una incidencia aproximada de 0,4 casos de ataxias hereditarias por 100.000 habitantes y quizá similar de ataxias adquiridas, habría 320 casos nuevos al año en una población algo superior a 40 millones de habitantes. De ellos podrían requerir valoración en un centro de referencia el 30%, unos cien pacientes cada año. Serían candidatos los pacientes esporádicos, los casos familiares cuya nosología dificulte el diagnóstico y los casos en que se requiere NGS para alcanzar el diagnóstico genético definitivo.</p> |
|--|---|

## B. Criterios que deben cumplir los Centros, Servicios o Unidades para ser designados como de referencia para la atención de los pacientes con ataxias y paraplejías hereditarias

|  |   |
|--|---|
| <p>► <b>Experiencia del CSUR:</b></p> <p>- <b>Actividad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Número de pacientes que deben atenderse con ataxias y paraplejías hereditarias para garantizar una atención adecuada:</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>- 30 pacientes nuevos adultos (&gt;14 años) diagnosticados de ataxias o paraplejías hereditarias atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.</li><li>- Si la Unidad atiende niños, al menos, 5 pacientes nuevos <math>\leq 14</math> años diagnosticados de ataxias o paraplejías hereditarias atendidos en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.</li><li>- 100 pacientes adultos (&gt;14 años), diagnosticados con ataxias o paraplejías hereditarias en seguimiento en el año en la Unidad, de media en los 3 últimos años.</li><li>- Si la Unidad atiende niños, al menos, 50 pacientes diagnosticados en seguimiento <math>\leq 14</math> años con ataxias o paraplejías hereditarias atendidos en el año en la Unidad de media en los 3 últimos años.</li></ul> |
|--|---|

|   |  |
|---|--|
| <p>- <b>Otros datos:</b> investigación en esta materia, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias, etc.:</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Docencia postgrado acreditada: el centro cuenta con unidades docentes o dispositivos docentes acreditados para neurología y pediatría.</li> <li>- La Unidad participa en proyectos de investigación en este campo. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El centro dispone de un Instituto de Investigación acreditado por el Instituto Carlos III con el que colabora la Unidad.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad participa en publicaciones en este campo.</li> <li>- La Unidad realiza sesiones clínicas multidisciplinarias, al menos mensuales, que incluyan todas las Unidades implicadas en la atención de los pacientes con ataxias y paraplejías hereditarias para la toma conjunta de decisiones y coordinación y planificación de tratamientos, quedando reflejado en las correspondientes actas. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuando la Unidad atiende niños y adultos al menos realizará dos sesiones anuales conjuntas con los profesionales que atienden ambos tipos de pacientes.</li> <li>▪ El CSUR debe garantizar la presentación de todos los pacientes de la unidad en sesión clínica multidisciplinar, quedando reflejado en las correspondientes actas.</li> <li>▪ La Unidad recoge en las Historias Clínicas de los pacientes la fecha, conclusiones y actuaciones derivadas del estudio de cada caso clínico en la sesión clínica multidisciplinar, mediante ficha clínica estandarizada.</li> </ul> </li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación continuada en ataxias y paraplejías hereditarias para los profesionales de la Unidad estandarizado y autorizado por la dirección del centro.</li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación en ataxias y paraplejías hereditarias, autorizado por la dirección del centro, dirigido a profesionales sanitarios del propio hospital, de otros hospitales y de atención primaria.</li> <li>- La Unidad tiene un programa de formación en ataxias y paraplejías hereditarias dirigido a pacientes y familias, autorizado por la dirección del centro, impartido por personal médico y de enfermería (charlas, talleres, jornadas de diálogo...).</li> </ul> |
| <p>► <b>Recursos específicos del CSUR:</b></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- El CSUR debe garantizar la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto mediante un acuerdo de colaboración firmado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos.</li> </ul>   |

|  |  |
|--|--|
| <p>- <b>Recursos humanos</b> necesarios para la adecuada atención de las ataxias y paraplejías hereditarias:</p> | <p><i>(Aquellas CSUR que atiendan a población en edad pediátrica, para la derivación de pacientes de la unidad, deberán estar coordinados con recursos similares de atención de adultos. Aquellas CSUR que atiendan a población adulta deben garantizar la accesibilidad a la unidad desde cualquier otra unidad pediátrica)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El acuerdo de colaboración incluye un protocolo, autorizado por el Gerente/s de/los centro/s y los coordinadores de las unidades pediátricas y de adultos que garantiza la continuidad de la atención cuando el paciente infantil pasa a ser adulto, ocurra esto en el mismo o en diferente hospital y opte la Unidad a ser CSUR para la atención de niños o de adultos o de ambos.</li> </ul> <p>- El CSUR tendrá carácter multidisciplinar y estará formado por una Unidad básica y diversas Unidades que colaborarán en la atención, diagnóstico y tratamiento de los pacientes y actuarán de forma coordinada.</p> <p>La Unidad básica estará formada, como mínimo, por el siguiente personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un coordinador asistencial, neurólogo o pediatra con dedicación total a neurología, que garantizará la coordinación de la atención de los pacientes y familias por parte del equipo clínico de la Unidad básica y el resto de Unidades que colaboran en la atención de estos pacientes. El coordinador será uno de los miembros de la Unidad.</li> <li>- Atención continuada del equipo médico las 24 horas los 365 días del año. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El centro cuenta con un protocolo, consensuado por la Unidad y el Servicio de Urgencias y autorizado por la Dirección del centro, de la actuación coordinada de ambos cuando acude a Urgencias un paciente con patología neurológica que incluya las ataxias o paraplejías hereditarias.</li> </ul> </li> <li>- Resto personal de la Unidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 neurólogos con dedicación preferente a este tipo de enfermedades que coordinen los exámenes neurofisiológicos, de neuroimagen y de genética molecular</li> <li>▪ Personal de enfermería</li> <li>▪ Personal administrativo</li> <li>▪ Gestor de casos</li> <li>▪ Si la Unidad atiende pacientes <math>\leq 14</math> años:</li> </ul> </li> </ul> |
|--|--|

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Formación básica de los miembros del equipo <sup>a</sup>:</b></p> <p><b>- Equipamiento específico</b> necesario para la adecuada atención de las ataxias y paraplejías hereditarias:</p> <p><b>► Recursos de otras unidades o servicios además de los del propio CSUR</b> necesarios para la adecuada atención de las ataxias y paraplejías hereditarias:</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 pediatra/neurólogo con dedicación preferente a neurología pediátrica.</li> <li>- Coordinador con, al menos, 5 años de experiencia en la atención de pacientes y familias con enfermedades espinocerebelosas degenerativas.</li> <li>- Neurólogos o pediatras con experiencia de, al menos, 3 años en la atención de pacientes y familias con enfermedades espinocerebelosas degenerativas. Con dedicación y experiencia en diagnóstico genético.</li> <li>- Personal de enfermería con experiencia de, al menos, dos años en el manejo de este tipo de pacientes.</li> <li>- Área de consulta que incluya consulta de transición niños-adultos: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Debe incluir área para la realización de escalas motoras (SPRS,10MWT, etc...)</li> </ul> </li> <li>- Área de hospitalización de neurología niños y adultos</li> <li>- Área de hospital de día niños y adultos (donde puedan realizarse punciones lumbares u otros estudios)</li> <li>- Si la Unidad atiende niños debe disponer de una infraestructura pediátrica específica.</li> <li>- Accesibilidad directa de los pacientes y de los centros que habitualmente atienden a los pacientes a los recursos de la Unidad mediante vía telefónica, email o similar.</li> </ul> <p>El hospital donde está ubicada la Unidad debe disponer de los siguientes Servicios/Unidades con experiencia en la atención a pacientes pediátricos y adultos con ataxias o paraplejías hereditarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Servicio/Unidad de neurología</li> <li>- Servicio/Unidad de neurofisiología clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuenta con, al menos, dos neurofisiólogos clínicos con experiencia mínima de dos años en el estudio de pacientes con ataxias y paraplejías progresivas.</li> <li>▪ Dispone de electromiografía, electroneurografía y técnicas de potenciales evocados y estimulación magnética transcraneal.</li> </ul> </li> <li>- Servicio/Unidad de genética: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tiene capacidad de conservación de muestras, preferentemente en forma de Biobanco organizado y en relación directa con los neurólogos.</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Cuenta con experiencia en la extracción de ADN y su posterior almacenamiento y procesamiento.</li><li>▪ Disponibilidad de banco de ADN (por extensión de ARN y de líneas celulares).</li><li>▪ Cuenta con el sistema de canalización de muestras que eventualmente pueda ser necesario.</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>- Servicio/Unidad de medicina nuclear</li><li>- Servicio/Unidad de oftalmología</li><li>- Servicio/Unidad de cardiología</li><li>- Servicio/Unidad de diagnóstico por la imagen con, al menos, dos radiólogos con experiencia mínima de dos años en neurorradiología (RM, TAC y otros estudios de neuroimagen.</li><li>- Servicio/Unidad de rehabilitación, con experiencia mínima de dos años en la atención de ataxias y paraplejas hereditarias y con al menos un fisioterapeuta dedicado a estos pacientes.</li><li>- Servicio/Unidad de traumatología y ortopedia</li><li>- Servicio/Unidad de psiquiatría</li><li>- Servicio/Unidad de anatomía patológica</li><li>- Servicio/Unidad de urología</li><li>- Servicio/Unidad de medicina interna</li><li>- Servicio/Unidad de neumología</li><li>- Servicio/Unidad de digestivo</li><li>- Servicio/Unidad de bioquímica</li><li>- Servicio/Unidad de microbiología</li><li>- Servicio/Unidad de inmunología</li><li>- Servicio/Unidad de psiquiatría/psicología clínica con experiencia en evaluación neuropsicológica.</li><li>- Servicio/Unidad de trabajadores sociales</li><li>- Si la Unidad atiende niños, además el centro dispondrá de:<ul style="list-style-type: none"><li>- Servicio/Unidad de pediatría</li></ul></li></ul> |
|--|---|

|   |  |
|---|--|
| <p>► <b>Seguridad del paciente</b></p>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- La Unidad tiene establecido un procedimiento de identificación inequívoca de las personas atendidas en la misma, que se realiza por los profesionales de la unidad de forma previa al uso de medicamentos de alto riesgo, realización de procedimientos invasivos y pruebas diagnósticas.</li> <li>- La Unidad cuenta con dispositivos con preparados de base alcohólica en el punto de atención y personal formado y entrenado en su correcta utilización, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria. El Centro realiza observación de la higiene de manos con preparados de base alcohólica, siguiendo la metodología de la OMS, con objeto de prevenir y controlar las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria.</li> <li>- La Unidad conoce, tiene acceso y participa en el sistema de notificación de incidentes relacionados con la seguridad del paciente de su hospital. El hospital realiza análisis de los incidentes, especialmente aquellos con alto riesgo de producir daño.</li> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de bacteriemia por catéter venoso central (BCV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un programa de prevención de neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAV) (aplicable en caso de disponer de unidad de cuidados intensivos o críticos).</li> <li>- La Unidad tiene implantado el programa de prevención de infección urinaria por catéter (ITU-SU).</li> <li>- La Unidad tiene implantada una lista de verificación de prácticas quirúrgicas seguras (aplicable en caso de unidades con actividad quirúrgica).</li> <li>- La Unidad tiene implantado un procedimiento para garantizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo.</li> <li>- La Unidad tiene implantado un protocolo de prevención de úlceras de decúbito (aplicable en caso de que la unidad atienda pacientes de riesgo).</li> </ul> |
| <p>► <b>Existencia de un sistema de información adecuado:</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- El hospital, incluida la Unidad de referencia, deberá codificar con la CIE.10.ES e iniciar la recogida de datos del registro de altas de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cumplimentación del RAE-CMBD de alta hospitalaria en su totalidad.</li> </ul> </li> </ul>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>- La Unidad dispone de un <i>registro de los pacientes con ataxias y paraplejías hereditarias</i>, que al menos cuenta con los datos recogidos en el RAE-CMBD-</p> <p><i>La Unidad debe disponer de los datos precisos que deberá remitir a la Secretaría del Comité de Designación de CSUR del Sistema Nacional de Salud para el seguimiento anual de la unidad de referencia.</i></p>   |
| <p>► <b>Indicadores de procedimiento y resultados clínicos del CSUR<sup>b</sup>:</b></p> | <p>- <b>Protocolos:</b> La Unidad dispone de protocolos clínicos de diagnóstico y tratamiento, así como criterios establecidos de seguimiento y alta.</p> <p>- La Unidad, además de los datos correspondientes a los criterios de designación referidos a actividad, mide los siguientes <b>datos</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estudios genéticos realizados a pacientes con ataxias o paraplejías hereditarias y familiares en el año en la Unidad.</li> </ul> <p>- <b>La Unidad mide los siguientes indicadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ % pacientes nuevos diagnosticados de ataxias o paraplejías hereditarias: Pacientes nuevos diagnosticados de ataxias o paraplejías hereditarias en el año / Total pacientes nuevos estudiados en el año</li> <li>▪ % estudios genéticos con cuantificación del número de repeticiones de la mutación en pacientes con ataxias o paraplejías hereditarias: Estudios genéticos con cuantificación del número de repeticiones de la mutación / Estudios genéticos realizados a pacientes con ataxias o paraplejías hereditarias</li> <li>▪ % estudios genéticos de panel/secuenciación masiva (NGS) en pacientes con ataxias o paraplejías hereditarias: Estudios genéticos de panel/secuenciación masiva (NGS) / Estudios genéticos realizados a pacientes con ataxias o paraplejías hereditarias</li> <li>▪ % pacientes a los que se les da consejo genético: Pacientes diagnosticados con ataxias o paraplejías hereditarias y familiares a los que se les da consejo genético/ Total pacientes con ataxias o paraplejías hereditarias y familiares en el año</li> </ul> |



|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ % pacientes que reciben tratamiento de rehabilitación/fisioterapia: Pacientes diagnosticados con ataxias o paraplejías hereditarias y familiares que reciben tratamiento de rehabilitación/fisioterapia / Total pacientes con ataxias o paraplejías hereditarias y familiares en el año</li> </ul> |
|--|---|

<sup>a</sup> *Experiencia avalada mediante certificado del gerente del hospital.*

<sup>b</sup> *Los estándares de resultados clínicos, consensuados por el grupo de expertos, se valorarán, en principio por el Comité de Designación, en tanto son validados según se vaya obteniendo más información de los CSUR. Una vez validados por el Comité de Designación se acreditará su cumplimiento, como el resto de criterios, por la S.G. de Calidad Asistencial*

## **Bibliografía:**

1. Berciano J, Polo JM, Zarranz JJ. Enfermedades degenerativas espinales y espinocerebelosas. En: Juan José Zarranz: Neurología. 4ª edición. Madrid: Elsevier, 2008: 639-657.
2. Erichsen AK, Koht J, Stray-Pedersen A, Abdelnoor M, Tallaksen CME. Prevalence of hereditary ataxia and spastic paraplegia in southeast Norway: a population-based study. *Brain* 2009 Jun;132(Pt 6):1577-88. doi: 10.1093/brain/awp056. Epub 2009 Mar 31..
3. Polo JM, Calleja J, Combarros O, Berciano J. Hereditary ataxias and paraplegias in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Brain* 1991;114: 855-66.
4. Pandolfo M. Friedreich ataxia: the clinical picture. *J Neurol* 2009; 256 (Suppl 1): 3-8.
5. Massachusetts General Hospital. Ataxia Unit. En: <http://www.massgeneral.org/neurology/services/treatmentprograms.aspx?id=1261>
6. Parodia L, Coarella G, Stevanina G, Bricea A, Durra A. Hereditary ataxias and paraparesias: clinical and genetic update. *Curr Opin Neurol* 2018, 31:462–471
7. Mantoa M, Gandinia J, Feilc K, Strupp M. Cerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 2020, 33:150–160.
8. Arias M. Claves para afrontar el reto diagnóstico de las heredoataxias recesivas. *Neurología*. 2019;34:248-258
9. Silva et al. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019 14:51-60.
10. Renaud M. et al. A Recessive Ataxia Diagnosis Algorithm for the Next Generation Sequencing Era *Ann Neurol* 2017;82:892–899.
11. Teive HAG and Ashizawa T. Primary and secondary ataxias. *Curr Opin Neurol* 2015, 28:413–422
12. Mancuso M. et al. The genetics of ataxia: through the labyrinth of the Minotaur, looking for Ariadne’s thread. *J Neurol* 2014; 261(Suppl 2):S528–S541 5.

13. Van de Warrenburg BPC et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. *Eur J Neurol* 2014; 21: 552-62
14. Klockgether T. Sporadic ataxia with adult onset: classification and diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2010; 9: 94–104.
15. W. Ilg, et al. Consensus Paper: Management of Degenerative Cerebellar Disorders. *Cerebellum*. 2014; 13: 248–268.
16. Zesiewicz TA et al. et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:464-471
17. Ortega-Suero et al. Epidemiology of ataxia and hereditary spastic paraplegia in Spain: a cross-sectional study. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Mar 25;S0213-4853(21)00021-9. doi: 10.1016/j.nrl.2021.01.006.
18. Arpa Gutiérrez et. al. Practical recommendations for the clinical evaluation of patients with hereditary ataxia and hereditary spastic paraplegia. *Neurologia (Engl Ed)*. In press.
19. Arpa Gutiérrez FC., Abenza Abildúa MJ, Rouco Axpe I. GUÍA DE EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y DISCAPACIDAD EN PACIENTES CON ATAXIAS Y PARAPARESIAS ESPÁSTICAS HEREDITARIAS. Ediciones SEN 2022
20. Meyyazhagan A and Orlacchio A. Hereditary Spastic Paraplegia: An Update. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 1697. <https://doi.org/10.3390/ijms23031697>
21. Witek N, Hawkins J, Hall D. Genetic ataxias: update on classification and diagnostic approaches. *Current Neurology and Neuroscience Reports* (2021) 21: 13