

Avances terapéuticos en atrofia muscular espinal

Avanços terapêuticos na atrofia muscular espinhal

DOI:10.34119/bjhrv6n1-276

Recebimento dos originais: 17/01/2023

Aceitação para publicação: 15/02/2023

Rebeca Rodríguez Di Rosa

Graduanda em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt

Correo electrónico: rebeca.rodriguez@est.ucacue.edu.ec

Tania Pamela Barzallo Ochoa

Especialista en Pediatría

Institución: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt

Correo electrónico: tania.barzallo@ucacue.edu.ec

María Angélica Córdova Vivar

Graduanda em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Institución: Hospital Universitario Católico

Dirección: Pio Bravo, 149, Cuenca

Correo electrónico: maria.cordova@est.ucacue.edu.ec

Mateo Nicolás Andrade Iñiguez

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Institución: Hospital Universitario Católico

Dirección: Pio Bravo, 149, Cuenca

Correo electrónico: mateo.andrade@est.ucacue.edu.ec

Kevin Sebastian Criollo Ortiz

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Institución: Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga

Dirección: Entre Popayán y Pacto Andino, Camino A Rayoloma, Cuenca

Correo electrónico: kevin.criollo@est.ucacue.edu.ec

Sarahí Alejandra Vergara Caraguay

Graduanda em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Institución: Hospital General Reina del Cisne

Dirección: Av. Ángel Salvador Ochoa, Piñas

Correo electrónico: sarahi.vergara@est.ucacue.edu.ec

Fausto Andrés Martínez Sanmartín

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Institución: Hospital Humanitario

Dirección: Av. Carlos Arizaga Vega, Cuenca

Correo electrónico: fausto.martinez@est.ucacue.edu.ec

Christian Gonzalo Carpio Avilés

Graduando em Medicina pela Universidad Católica de Cuenca - Campus Cuenca, Ecuador

Institution: Universidad Católica de Cuenca

Dirección: Av. de las Américas y Calle Humbolt, Cuenca

Correo electrónico: christian.carpio@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes. La atrofia muscular espinal es una patología neurológica degenerativa hereditaria. Causa una degeneración paulatina de las motoneuronas de la asta anterior medular, también conocida como enfermedad de primera motoneurona. Como resultado, se genera debilidad y atrofia muscular progresiva. Afecta a 1 infante por cada 10000 nacidos vivos, por lo cual, es catalogado como una causa relevante de morbi-mortalidad infantil. A pesar de no existir cura actualmente, los medicamentos más conocidos son el nusinersen y el onasemnogén abaparvovec, actuando a nivel genético en el tratamiento de la enfermedad. **Metodología.** El presente estudio es una revisión tipo Scoping Review con metodología PICO y PRISMA utilizando la base de datos PUBMED a través de descriptores bibliográficos con la utilización de palabras clave aplicando criterios de elegibilidad de inclusión y exclusión. **Objetivo.** Detallar los nuevos avances terapéuticos para el manejo de la atrofia muscular espinal. **Discusión y Resultados.** Con un total de 17 artículos seleccionados se demostró que las nuevas opciones terapéuticas enriquecen las opciones médicas para tratar esta enfermedad, con menores costos y resultados exitosos a largo plazo. **Conclusión.** Es una de las enfermedades genéticas con más alta tasa de mortalidad alrededor del mundo. Un diagnóstico precoz mejora notablemente el pronóstico del paciente y permite tomar la decisión adecuada frente al tratamiento, asegurando la eficacia del mismo.

Palabras clave: atrofia muscular espinal, tratamiento farmacológico, células madre.

RESUMO

Antecedentes. A atrofia muscular espinhal é uma patologia neurológica degenerativa hereditária. Ela causa uma degeneração gradual dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal, também conhecida como doença do primeiro neurônio motor. Como resultado, resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia. Afeta 1 bebê a cada 10.000 nascidos vivos, tornando-o uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil. Embora atualmente não exista cura, os medicamentos mais conhecidos são nusinersen e onasemnogen abaparvovec, atuando a nível genético no tratamento da doença. **Metodologia.** O presente estudo é uma revisão do tipo Scoping Review com a metodologia PICO e PRISMA utilizando o banco de dados PUBMED através de descritores bibliográficos com o uso de palavras-chave aplicando critérios de elegibilidade de inclusão e exclusão. **Objetivo.** Detalhar novos avanços terapêuticos no manejo da atrofia muscular espinhal. **Discussão e resultados.** Um total de 17 artigos selecionados demonstrou que novas opções terapêuticas enriquecem as opções médicas para o tratamento desta doença, com custos mais baixos e resultados bem sucedidos a longo prazo. **Conclusão.** É uma das doenças genéticas com a maior taxa de mortalidade no mundo. Um diagnóstico precoce melhora significativamente o prognóstico do paciente e permite que seja tomada a decisão correta do tratamento, garantindo a eficácia do tratamento.

Palavras-chave: atrofia muscular espinhal, tratamento farmacológico, células-tronco.

1 INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una patología de origen genético autosómica recesiva, lo cual significa que se deben encontrar dos copias de un gen anormal para que el individuo adquiera la anomalía genética que desarrolla la enfermedad (1). El tipo 1 fue descrito por primera vez en el año 1891 por Guido Werdnig y Johann Hoffmann, el cual, representa el 50% de los tipos de AME tomando el primer lugar de mortalidad de pacientes pediátricos lactantes debido al alto índice de complicaciones respiratorias (2,3). El tipo 2, también conocido como atrofia muscular espinal juvenil, intermedia o enfermedad de Dubowitz en el que, los infantes carecen de no logran la capacidad para caminar por sí mismos. Mientras que el tipo 3 conocido como Wohlfart- Kugelberg-Welander suelen tener la esperanza de una vida relativamente normal. Y, por último, el tipo 4 también conocido como atrofia espinal del adulto que aparece en la forma adulta posterior a haberse desarrollado normalmente provocando problemas tardíos. Se menciona un tipo 0 que se presenta en la vida prenatal, siendo la más severa de todas ya que la sintomatología se observa en las 30 semanas de gestación y usualmente el paciente fallece entre los 2 y 6 meses de edad (4,5).

Es una enfermedad de difícil diagnóstico, debido a su sintomatología similar con otros trastornos, inespecificidad en cada infante y alta tasa de mortalidad. Su etiología se descubrió gracias a un gen llamado neurona motora de supervivencia (SMN), en el 95% de los casos conocidos por atrofia posee anomalías. Cuando existe afectación familiar, se deben realizar estudios previos a tener descendencia, pues si ambos padres son portadores, existe un 25% de probabilidad de adquirir la patología (3,6). Forman parte de un conjunto de neuropatías debido a que alteran a la neurona y el nervio periférico, por tanto, la sintomatología presente en el paciente se basará en la afectación de la vía motora (5).

Tomada como un grupo general, es considerada la segunda causa principal de enfermedades de origen neuromuscular. Es de suma importancia mencionar que dicha patología no posee cura, sin embargo, ciertas terapias farmacológicas que tienen como fin salvaguardar las condiciones vitales del paciente, actualmente, uno de los nuevos paradigmas terapéuticos se basa en el tratamiento con células madre y otros grupos farmacológicos de fácil acceso para los pacientes (7). Afecta a un paciente por cada diez mil nacimientos, teniendo una prevalencia del 0,1 al 0,2% (8,9). Su difusión en la comunidad profesional de la salud en Ecuador tiene una particularidad, debido a que se encuentra en el puesto 41 de 106 de las enfermedades raras o huérfanas (10).

La presente revisión bibliográfica, busca solventar las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuáles son los pros y contras de los tratamientos existentes para la atrofia muscular espinal? y ¿Qué aspectos clínicos y diagnósticos influyen en la elección de los mismos?

Con el fin de detallar los nuevos avances terapéuticos para el manejo de la atrofia muscular espinal y a su vez, determinar los aspectos clínicos describiendo a cabalidad su clasificación; establecer los nuevos paradigmas terapéuticos en correlación con las terapias farmacológicas previamente estudiadas; y definir la etiología, clínica, epidemiología, metodología diagnóstica precoz y pronóstico terapéutico de dichos pacientes.

2 METODOLOGÍA

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El presente estudio es una revisión de tipo Scoping review con metodología PRISMA (Figura 1) y estrategia de búsqueda PICO (Problema, intervención, comparación, resultados), utilizando la base de datos PUBMED a través de descriptores de las Ciencias de la Salud (DeCS), con la utilización de las palabras clave: “Atrofia Muscular Espinal”, “Tratamiento Farmacológico”, “Células Madre”; y MeSH (Medical Subject Headings): “Muscular Atrophy Spinal”, “Pharmacological Therapy”, “Stem Cells”. En la estrategia de búsqueda se empleó los términos elegidos con el operador booleano “AND” y “OR”.

2.2 CRITERIO DE ELEGIBILIDAD

2.2.1 Criterios de Inclusión

Artículos en inglés y español; Publicados en enero de 2018 hasta diciembre 2022; Artículos de libre acceso, cuya metodología y resultados sean claros; Revisiones Bibliográficas; y, Artículos de revisión.

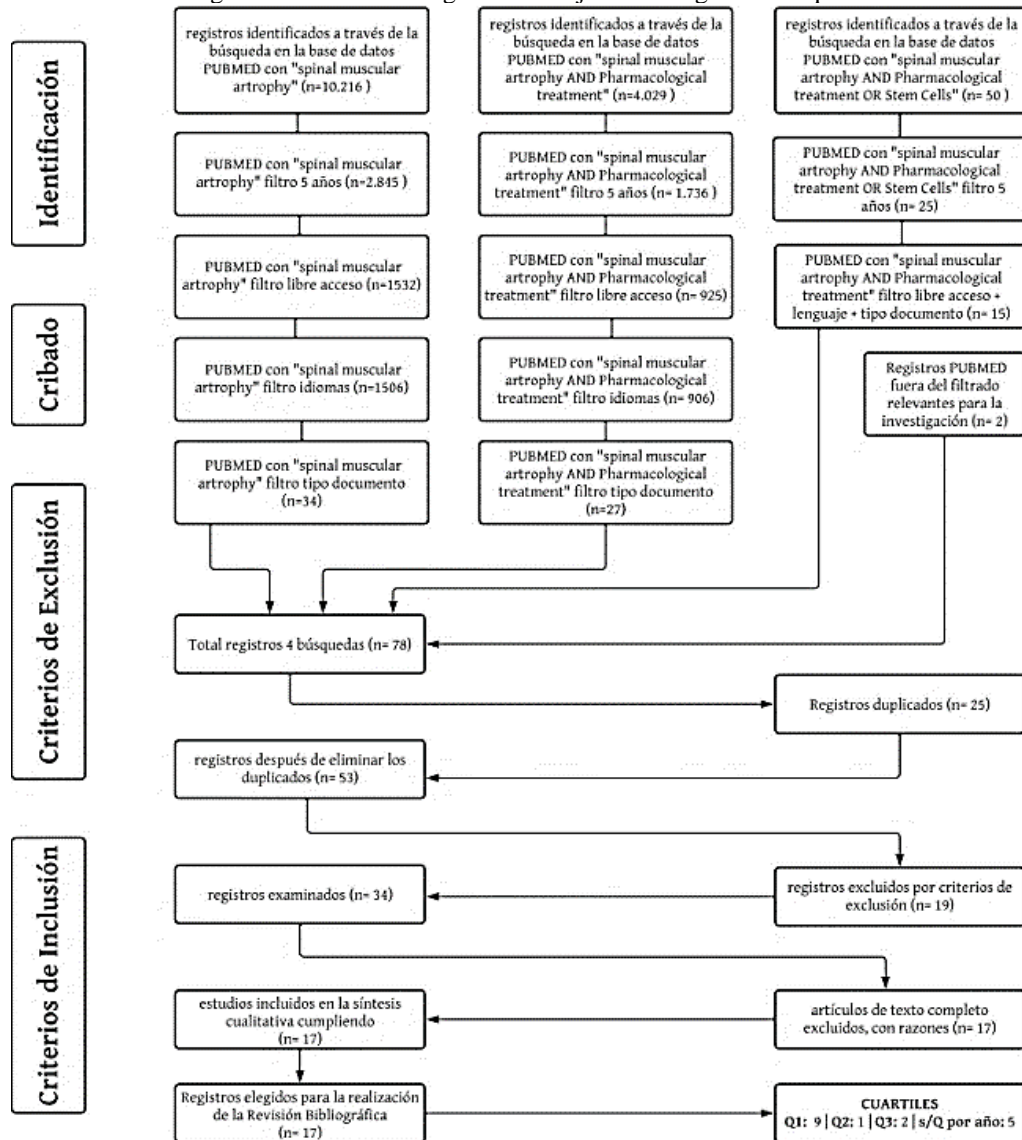
2.2.2 Criterios de Exclusión

Artículos con poca relevancia; Casos Clínicos; Cartas al editor; Tesis de grado; Artículos con acceso restringido o pago.

2.2.3 Lista de los datos

Se empleó la estrategia de búsqueda PICO: P: Pacientes: Pacientes pediátricos; I: Intervención: Atrofia Muscular Espinal; C: Comparación: Tratamiento farmacológico conservador y novedoso; O: Outcomes, resultados.

Figura 1. PRISMA: Diagrama de flujo - Estrategia de Búsqueda



Fuente: Elaborado por la Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa.

2.3 ASPECTOS ÉTICOS

Esta revisión bibliográfica no infringe los derechos de autor, acorde a las citas y referencias que se atribuyen. No se presentan aspectos éticos.

3 RESULTADOS

3.1 FUNDAMENTO TEÓRICO

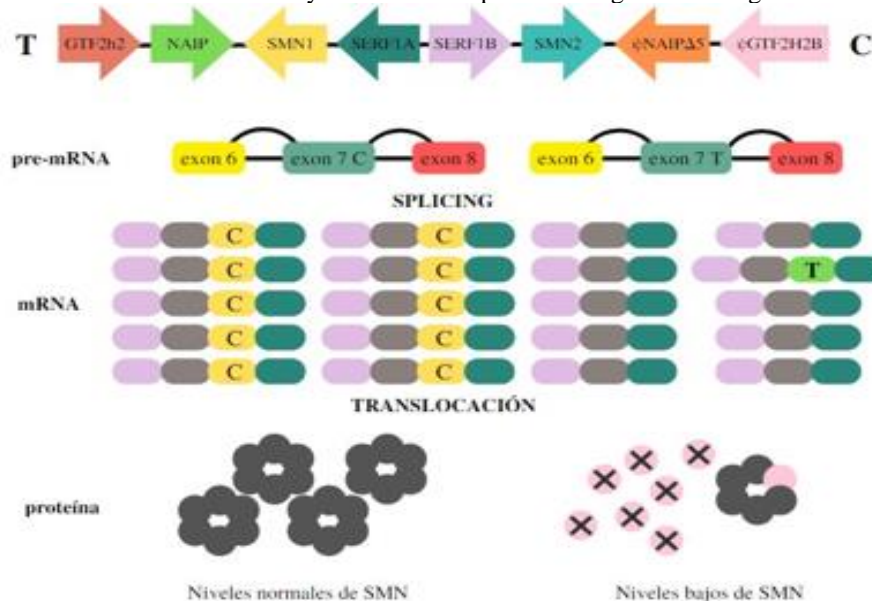
La atrofia muscular espinal (AME) es una neuropatía degenerativa de carácter autosómico de herencia recesiva. Afecta al cromosoma 5q13, específicamente al gen de neurona motora de supervivencia (SMN), el cual se encuentra constituido por un total de 294 aminoácidos. Su expresión en los tejidos somáticos se da tanto en el núcleo como en el citoplasma, siendo mayormente expresada en la médula espinal en sus neuronas motoras. Es la

primera causa de muerte en lactantes con enfermedades neuropáticas, debido a las dificultades respiratorias que presentan quienes la padecen (3,6).

La población en general tiene el gen SMN en dos copias, de las cuales SMN2 es, exclusivo de los humanos y pueden distinguirse por únicamente 5 nucleótidos. Estos contienen 9 exones, aquellos que son regiones codificantes del gen y 8 intrones, los que son regiones de ADN (ácido desoxirribonucleico) que no codifican. La marcada diferencia entre estos genes es el cambio de los nucleótidos, pasando de citosina a timina en la posición 840, como resultado, se desemboca un proceso conocido como splicing, de corte y empalme, generando una exclusión casi total del exón 7 en la transcripción del SMN2 y su parte restante continúa codificando la proteína de forma normal. Los pacientes con AME en un 90% se debe a la anomalía del gen SMN1, un 5% por su homólogo SMN2 y un 5% restante por mutaciones puntuales iatrogénicas. En ningún caso se ha observado ausencia de ambos genes, por lo cual, se considera que si se da es una forma letal en el periodo prenatal (7,11).

Dicho esto, la etiología de la AME es provocada por la pérdida de la proteína SMN. En el año 1995, se descubrió que el 95% de estos casos son deleciones del gen localizado en el brazo largo del cromosoma 5 del gen SMN1 y se retiene al gen SMN2. En los tipos más severos de AME, se involucran nuevas cadenas de genes dentro de la duplicación segmentaria, dentro de los cuales podemos mencionar la proteína inhibitoria neuronal de la apoptosis (NAIP), el factor general de transcripción (IIIH) y el gen de ordenación positiva de añadidura de proteínas amiloides (SERF1), este último no siempre se presenta (Figura 2) (7,11).

Figura 2. Organización genómica del AME asociado a la duplicación del cromosoma 5q13 y las diferencias funcionales entre el SMN1 y SMN2 con respecto a la regulación del gen SMN.



Fuente: R Butchbach ME. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (12).

Elaborado: Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa.

3.2 TIPOLOGÍA Y CLÍNICA

3.2.1 AME clásica asociada al cromosoma 5 5q

Esta alteración se encuentra relacionada a una mutación secundaria al SMN, misma que se encuentra ubicada en el cromosoma 5q11.2-q13.3. En más de un 90% de los pacientes existe una delección del exón 7 de manera homocigota y en el porcentaje restante de manera heterocigota (Tabla 1) (6).

Tabla 1. Tipología y Descripción Clínica de AME asociadas a cromosoma 5q.

Tipo	Tipo 0	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Nombre	Prenatal	Enfermedad de Werding Hoffman	Enfermedad de Dubowitz	Enfermedad de Kugelberg Welander	Atrofia Muscular del Adulto
Prevalencia	<1%.	45%	20%	30%	<5%
Edad de Aparición	30 – 32 semanas de gestación	0-6 meses	6 - 18 meses	Tipo A: 18 meses a 3 años – Tipo B: 3 a 30 años	> 30 años
Copias de SMN2	1	1 a 2	3	3 a 4	4 o más
Actividad Motora Adquirida	Pocos movimientos fetales, no logra sentarse ni mantiene control cefálico.	No logra sentarse	Se sienta de forma independiente, sin embargo, no logra caminar.	Deambula y realiza sus actividades motoras de forma independiente.	Deambula y realiza sus actividades motoras de forma independiente.
Características Clínicas	Debilidad muscular generalizada, hipotonía, insuficiencia respiratoria,	Debilidad proximal predominantemente, insuficiencia respiratoria, dificultad para	Debilidad proximal predominantemente, insuficiencia respiratoria, dificultad para	Debilidad predominante en musculatura proximal de las extremidades	Posterior a la aparición de la enfermedad el paciente no logra mantener la

	dificultad para alimentarse, contracturas musculares frecuentes.	alimentarse, fasciculaciones de la lengua.	alimentarse, fasciculaciones de la lengua.	inferiores con consiguiente marcha anormal.	capacidad para deambular.
Historia natural previa la terapia modificadora	Muerte a las pocas semanas previas al nacimiento.	Muerte a los 2 años de edad o antes.	Edad estimada 25 años, sin embargo, se ha visto que llegan a edades adultas.	Vida útil normal.	Vida útil normal.

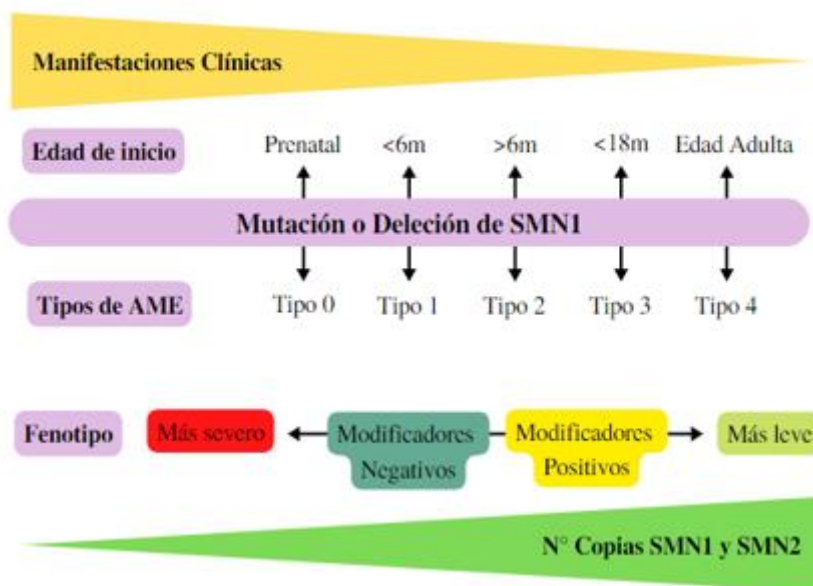
Fuente: Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. Dovepress (14).

Elaborado: Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa.

3.2.2 Descripción Clínica

A continuación (Figura 3), se explica las manifestaciones clínicas de la patología según el número de duplicados de SMN, iniciando desde la clasificación más grave a la más leve (12).

Figura 3. Espectro clínico continuo del fenotipo de la AME, principales formas clínicas y relación con factores modificadores.



Fuente: R Butchbach ME. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (12).

Elaborado: Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa.

3.3 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

3.3.1 Clínico

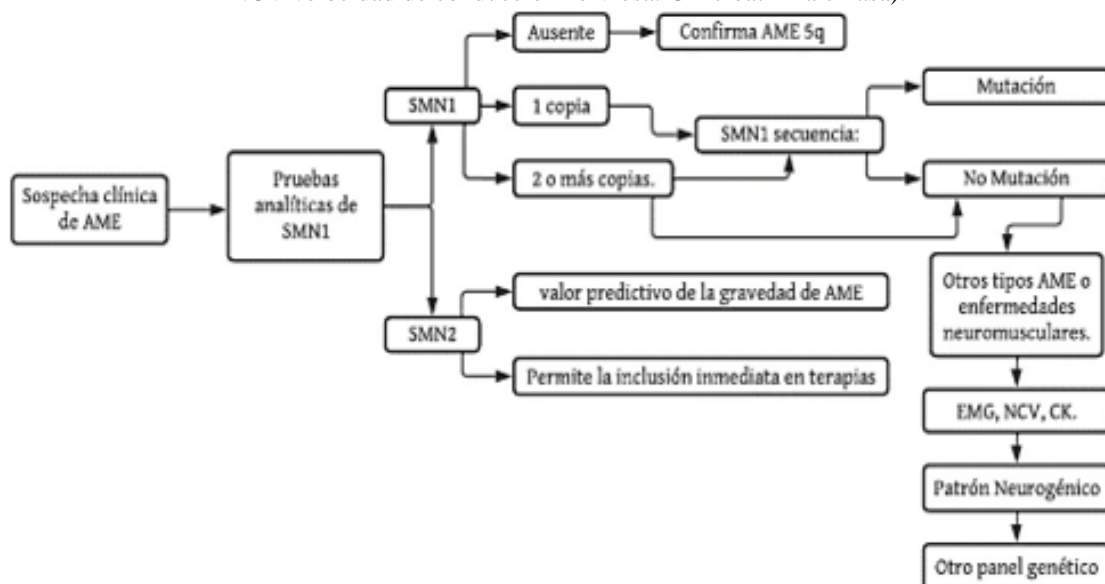
El principal signo diagnóstico es la debilidad muscular de forma simétrica, mayormente distal en miembros inferiores, siendo un signo que se relaciona directamente con la funcionalidad motora y la edad en la cual aparece la enfermedad. En base al tipo de AME, la percepción inicial de la enfermedad es diferente, cuando la misma es tipo 0, la madre percibe

disminución de los movimientos fetales alrededor de las 30 semanas de gestación. No obstante, en los tipos 1, 2 y 3 los familiares perciben real interés cuando el paciente presenta flacidez, no controla sus movimientos cefálicos, no logra gatear o incluso caminar y, en otros escenarios, una vez adquiridas todas estas destrezas empiezan a desaparecer en la adultez. La sensibilidad se mantiene de forma normal y la normalidad de los reflejos depende de la edad de inicio de la enfermedad, la duración y la evolución (10,13).

3.3.2 Molecular

Las pruebas genéticas moleculares son fidedignas y confirman el diagnóstico. Se debe buscar la relación con el gen SMN1. La ausencia de exón 7 sería un diagnóstico confirmatorio, asimismo, cerca del 90% presentan también una delección del exón 8. La sensibilidad de estas pruebas es de hasta un 95% y su especificidad hasta del 100%. Sin embargo, en los casos que la misma es negativa se valora el número de genes de SMN1 presentes. Es de suma importancia, realizar un estudio de portadores a los padres para así proporcionar el diagnóstico (10,13). Por lo tanto, una vez confirmada la sospecha clínica, se debe seguir el algoritmo diagnóstico (Figura 4).

Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la Atrofia Muscular Espinal (AME).
(SMN 1 y 2 neurona motora de supervivencia; NMD enfermedades neuromusculares; EMG electromiografía; NCV velocidad de conducción nerviosa; CK creatinina cinasa).



Fuente: Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1 and 2: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* (7,11).

Elaborado: Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa.

3.3.3 Electromiografía y Biopsia Muscular

Anteriormente, el diagnóstico se realizaba por electromiografía más una biopsia muscular. La primera, permite observar los signos de denervación en casos graves con la disminución de las amplitudes motoras, no obstante, la velocidad de conducción tanto sensitiva como motora, no se altera. Por otro lado, la biopsia muscular permite evidenciar los cambios patológicos, sobre todo las grandes alteraciones de los grupos de fibras musculares adyacentes a fibras hipertrofiadas. Al no existir homogeneidad en la afectación muscular, una muestra de tejido muy pequeña podría brindar un falso negativo (8,9).

3.3.4 Bioquímica

El Gold estándar es un análisis de tipo cuantitativo de la proteína SMN tanto 1 como 2, aplicando la técnica de MLPA, PCR y NGS. A pesar de ser un método diagnóstico eficaz, su desventaja se evidencia al no poder obtener el número de copias presentes de la proteína, misma que es de suma importancia para optar por un enfoque tratamiento acorde al tipo de AME y el pronóstico de vida (13).

3.3.5 Prenatal

Este tipo de diagnóstico se realiza generalmente cuando existe historia familiar de esta enfermedad, incrementando el riesgo si la persona se encuentra con otro portador, por lo tanto, uno de cuatro embarazos (25%) puede presentar AME. Si esta prueba diagnóstica no se realiza a tiempo, se obtiene la muestra del ADN del feto a través de una biopsia de vellosidades coriónicas en la décima semana de gestación, por amniocentesis en la semana 14 o 16 y por toma de muestra sanguínea del cordón umbilical a la dieciochoava semana de gestación (13,14).

3.4 TRATAMIENTO

Una vez obtenido el diagnóstico genético confirmatorio de la enfermedad, se realiza una evaluación clínica para analizar la función motora alcanzada por el individuo y así establecer el tipo de AME. Para el tratamiento adecuado de estos pacientes es indispensable contar con un equipo multidisciplinario que brinde un seguimiento continuo a lo largo de la vida del paciente. A pesar de no existir terapia curativa, el tratamiento tiene como fin mejorar la calidad de vida, y en caso de ser diagnosticada de forma tardía, a brindar los mejores cuidados paliativos (11,15).

3.4.1 Evaluación neuromuscular y musculoesquelética

Para evaluar las deficiencias funcionales del sistema musculoesquelético, se deben utilizar medios que analicen fuerza y rango de movimiento articular mediante escalas funcionales, pues de esta manera se logra monitorear las actividades que adquiere o no el individuo. Además, permite un control posterior a la elección terapéutica corroborando la eficacia de la misma (11).

Existen múltiples escalas, dentro de las cuales podemos mencionar para AME tipo 1 el CHOP-INTEND y el HINE-2; tipos 2 y 3 la MFM32, HFMS/HFSME y ULM/RULM, constan de diversos índices y evalúan respuestas musculares y neurológicas de paciente (Tabla 2) (11).

Tabla 2. Escalas de valoración funcional en Atrofia Muscular Espinal.

Prueba	Siglas	Descripción
Prueba infantil de trastornos neuromusculares del Children's Hospital of Philadelphia	CHOP-INTEND	Es un test sumamente confiable y bien tolerada por los pacientes, la misma consta de 16 evaluaciones que determinan la movilidad y la respuesta motora, teniendo una escala entre cero y cuatro, donde cero es sin respuesta y cuatro una respuesta completa. Se considera una escala específica para atrofia muscular espinal.
Examen neurológico infantil de Hammersmith	HINE-2	Prueba neurológica especialmente utilizada en lactantes, suele ser un examen corto para evitar fatiga y proporciona información sobre el desarrollo motor normal acorde a la edad del paciente.
Medida de Función Motora	MFM32	Es una escala específica para valoración funcional neuromuscular, incluye aspectos estáticos y dinámicos valorando un total de 32 aspectos, valorando posiciones en decúbito, sedestación o bipedestación.
Escala Motora Funcional de Hammersmith	HFMS	Dicho estudio se encuentra realizado para analizar actividades como sentarse, gatear, caminar o girar. Está constituida por 20 ítems cada uno evaluado de cero a dos, siendo el primero incapaz, el uno con apoyo y el dos completamente independiente. Se realiza en un corto tiempo y es confiable.
Escala Motora Funcional de Hammersmith (extendida)	HFMSE	A diferencia de su homóloga anterior, esta permite una discriminación entre funcionalidad de un infante con AME tipo 2 y tipo 3, incorporando un total de 13 ítems adicionales.
Test de Marcha de 6 Minutos	TM6M	Es sumamente útil para evaluar la eficacia terapéutica. Se evalúa la distancia que el paciente es capaz de caminar en un tiempo de 6 minutos. Es una prueba bien tolerada que requiere de poco instrumental por lo cual, es fácil de efectuar.
Módulo Miembro Superior Revisado	ULM/RULM	El ULM tiene un tiempo de aplicación de 10 minutos aproximadamente y se aplica para pacientes mayores a los 30 meses de edad. Es un test que incluye actividades más complejas, por ejemplo, rasgar papel. Permite evaluar la función adquirida por los miembros superiores. Cuenta con una versión mejorada conocida como RULM.

Fuente: Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1 and 2: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* (7,11).

Elaborado: Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa.

3.4.2 Terapia Génica

Es una nueva posibilidad de tratamiento que modifica la forma de expresión de los genes anómalos por el suministro de ADN. En esta patología se busca sustituir el gen SMN1, actualmente se han realizado ensayos en roedores con resultados alentadores (13,16).

3.4.3 Tratamiento Farmacológico

Aumentar la expresión de la proteína SMN es el objetivo de esta terapia, para así conseguir la transcripción del gen SMN2, esto a su vez, se puede realizar mediante la inclusión del exón 7 (Anexo 7) (16,17).

3.4.3.1 Nusinersen

El nusinersen, es un oligonucleótido antisentido que se dirige al empalme pre-mARN del gen SMN2 y acelera la producción debido a la falta de copias, siendo el tratamiento de primera elección para esta patología. Ha sido aprobado en distintos grupos de asociaciones científicas relevantes a nivel mundial como son la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) (16,18).

Se une a aquel sitio de silenciamiento de empalme intrónico en el exón 7 del ácido ribonucleico, permitiendo un nivel más alto de traducción de la proteína, mejorando la supervivencia. Se administra de forma intratecal, es decir, el fármaco al espacio subaracnoideo evitando así la barrera hematoencefálica o por punción lumbar. Las dosis se dividen en cuatro durante los primeros dos meses para cubrir la carga inicial y cada cuatro meses en el periodo de mantenimiento (1,4).

En aquellos pacientes con atrofia muscular tipo 1, se ha evidenciado una mejora de la supervivencia sin la necesidad de asistencia respiratoria permanente, así como una mejora en el desarrollo motor. Por otra parte, en aquellos pacientes con AME tipo 2 y 3, permite un mejor desarrollo motor >3 años de edad. Es un fármaco efectivo para los primeros tres tipos de esta enfermedad, teniendo una sólida evidencia en pacientes pediátricos pequeños, mejorando la supervivencia posterior a la terapia (16,18).

Los recientes avances han cambiado el pronóstico de los pacientes diagnosticados con AME, pues el tiempo de desarrollo de la enfermedad se encuentra directamente relacionado con el tratamiento, es decir, mientras más corta sea la evolución y desarrollo hasta la terapia modificadora, mejor será el pronóstico para el paciente (19).

3.4.3.2 Risdiplam

Dentro del grupo farmacológico de moléculas pequeñas se encuentra el risdiplam. Modula el empalme del gen y se une al sitio de empalme 5 del intrón 7 y el potenciador de empalme exónico 2 del exón 7. Es un medicamento que ingresa al sistema nervioso central y al unísono, actúa en los órganos periféricos in vivo, conduciendo un aumento significativo de la proteína SMN en sangre, cerebro y músculos. Una de las grandes ventajas es su administración

por vía oral, siendo sumamente cómoda para los pacientes pediátricos mayores a dos meses, generalmente en los tipos 1, 2 y 3, con 1 a 4 copias de SMN2. Sigue estando bajo revisión en diversos estudios para obtener la aprobación de la FDA (1,20).

3.4.3.3 Onasemnogén Abeparvovec

El onasemnogén abeparvovec es aquella terapia que reemplaza al gen SMN1, a través de la cápsida del virus no replicante, como es el citomegalovirus y un promotor de beta-actina para aplicar de manera eficiente en neuronas, músculos y tejidos periféricos (21). El mismo logra atravesar a barrera hematoencefálica que aumenta la expresión de la proteína SMN aumentando por ende la supervivencia. Se administra de forma intravenosa con una mejora hasta del 100% de pacientes con atrofia tipo 1 tratados con el mismo. Los individuos logran mantener su desarrollo motor normal acorde a la edad posterior a la terapia, debido a esto, la FDA aprobó dicho medicamento para pacientes menores de dos años o hasta 21 kilogramos de peso, con mutaciones bialélicas del gen SMN1, incluso aquellos asintomáticos (1,14).

3.4.3.4 Moxifloxacino

A partir de estudios realizados en animales se demostró que el moxifloxacino permite el empalme de SMN2 en el exón 7 en aquellas células de pacientes con la enfermedad y, por ende, se aumente la concentración de la misma tanto en la médula espinal como en el músculo esquelético. Este fármaco cuenta con una excelente colaboración con el risdiplam, dando como resultado un aumento del umbral de supervivencia de las motoneuronas. Se encuentra en actual estudio con ratones, dentro de los cuales se han obtenido resultados alentadores frente a la inducción en células madre pluripotentes, sobre todo en los tipos de AME 1 y 2. Al posicionarse como posible tratamiento demuestra que se pueden descubrir nuevas terapias para enfermedades raras, enriqueciendo las opciones médicas, tanto como terapias independientes o para completar terapias que ya han sido usadas (22).

3.4.3.5 Terapia Celular

Las células madre son indispensables en todos los organismos vivos, pues poseen características como la autorrenovación y diferenciación. Para tratamientos genéticos se utilizan las células madre pluripotentes que pueden formar células de los tejidos embrionarios, endodermo, mesodermo y ectodermo. Existe un segundo tipo de pluripotente que nacen a partir de células somáticas. Su diferenciación es utilizada en enfermedades neurodegenerativas por medio de diferentes herramientas genéticas de edición como son ZFN, TALEN y CRISPR-

Cas9. A pesar de ser un enfoque terapéutico prometedor, presenta múltiples limitaciones como son las mutaciones no deseadas, la baja frecuencia de recombinación homóloga y las dificultades éticas asociadas (9).

3.5 TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 3. Determinar los aspectos clínicos de las atrofas musculares espinales describiendo a cabalidad su clasificación.

Autor Año Lugar	Título	Cuartil	Estudio	Muestra	Resultados y conclusiones
Rodríguez et al. 2018 Estados Unidos (27)	Blocking p62-dependent SMN degradation ameliorates spinal muscular atrophy disease phenotypes	Q1	Estudio observacional	Pruebas realizadas en animales	La autofagia regula los niveles de proteína SMN. Restaurar los niveles de proteína SMN por encima de cierto umbral es el enfoque más común para tratar la AME. Si bien los niveles de proteína SMN se controlan a nivel transcripcional y postranscripcional, en los últimos años, las estrategias terapéuticas se han centrado principalmente en la regulación transcripcional de SMN. Se cree que la degradación de SMN se produce principalmente a través del SAI. Sin embargo, dado que SMN es parte de grandes complejos multiproteicos, incluido el complejo SMN, formado por SMN y geminas (componentes clave de los spliceosomas), gránulos de estrés, y gránulos axonales involucrados en el transporte axonal, nos preguntamos si la degradación de SMN se produjo a granel como parte de estos grandes complejos de proteínas a través de la autofagia.
Butchbach et al. 2021 Estados Unidos (12)	Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development	Q2	Revisión Bibliográfica	Desconocida	La AME es causada por la pérdida de SMN1, pero la retención del número de copias de su parálogo SMN2 puede modular la gravedad de la enfermedad en la AME. El número de copias de SMN2 se está convirtiendo en un criterio de inclusión en muchos ensayos clínicos de AME. Además, el número de copia de SMN2 se puede usar para ayudar a guiar el tipo de atención que recibirán los pacientes con AME. Debido a esta relación, SMN2 es un objetivo principal para el desarrollo de tratamientos para la AME. Numerosos objetivos de la regulación del gen SMN2, incluida la activación del promotor, una mayor inclusión del exón 7 y la estabilización de proteínas, se están desarrollando actualmente para aumentar SMN2expresión. Dada la heterogeneidad genómica de SMN1 y SMN2, será muy importante evaluar exhaustivamente estos genes en pacientes individuales con AME, ya que algunos de ellos pueden albergar genes híbridos SMN1 - SMN2 o deleciones parciales de SMN1/2 que pueden afectar la eficacia terapéutica de ambos.
Chilcott et al. 2022 Reino Unido (28)	Systematic review and meta-analysis determining the benefits of in vivo genetic therapy in spinal muscular atrophy rodent	No por año	Revisión Sistemática y Metaanálisis	51 publicaciones que contienen 155 comparación individual	Los datos consistentes con el promedio prolongado de vida de los niños tratados con Spinraza y Zolgensma en la clínica. Juntos, estos resultados respaldan que la AME ha sido particularmente susceptible a los enfoques de terapia genética y destacan a la AME como pionera en el desarrollo terapéutico. Estos datos son consistentes con el promedio prolongado de vida de los niños tratados con Spinraza y Zolgensma en la clínica.

	models.				
Navarrete T et al. 2021 Reino Unido (23)	Molecular Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review.	Q3	Revisión Sistemática	23 artículos	Los biomarcadores relacionados con la supervivencia de las neuronas motoras (SMN) mostraron una importante variabilidad interpaciente y celular con una amplia superposición entre los fenotipos de AME y los controles sanos. Varios analitos de proteínas plasmáticas se correlacionaron con puntuaciones motoras; sin embargo, se necesitan estudios de validación para descartar falsos positivos. El análisis de metilación del ADN distinguió entre pacientes con AME leve/moderada y controles sanos. Los niveles de cadena pesada de neurofilamentos fosforilados en plasma (pNF-H) aumentaron con la gravedad de la enfermedad y disminuyeron considerablemente después del tratamiento con nusinersen.

Fuente. Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa

Tabla 5. Establecer los nuevos paradigmas terapéuticos en correlación con las terapias farmacológicas previamente estudiadas.

Autor Año Lugar	Título	Cuartil	Estudio	Muestra	Resultados y conclusiones
Renske T et al. 2018 Estados Unidos (4)	Drug treatment for spinal muscular atrophy type I	Q1	Metaanálisis	2 ensayos controlados aleatorios	El nusinersen intratecal puede aumentar la supervivencia general y la supervivencia sin ventilador en bebés con AME tipo 1, según la evidencia limitada de los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente para la AME tipo 1. Es probable que una mayor proporción de bebés tratados con nusinersen que con nusinersen también lograron hitos motores con cirugía simulada y podrían clasificarse como respondedores al tratamiento en las evaluaciones clínicas (HINE-2 y CHOP INTEND). Sobre la base de evidencia de calidad moderada, la proporción de niños con eventos adversos y eventos adversos graves no fue mayor cuando se trató con Nusinersen que cuando se trató con cirugía simulada. Según la evidencia limitada disponible, no está claro si el riluzol es efectivo en pacientes con AME tipo I. Los estudios futuros pueden proporcionar evidencia de mayor calidad a más largo plazo para confirmar este hallazgo.
Renske et al. 2020 Estados Unidos (5)	Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III	Q1	Estudio Observacional	717 pacientes	Según evidencia de certeza moderada, Nusinersen mejora la función motora en la AME tipo II. Es poco probable que la creatina, la gabapentina, la hidroxiurea, el ácido fenilbutirato, el ácido valproico y las combinaciones de ácido valproico y LAC sean efectivos para el tipo II o III (o ambos) según la evidencia de baja calidad, al igual que el olisoma y la somatotropina. Hubo poca o ninguna efecto clínicamente significativo, pero la certeza de la evidencia fue muy baja. La función motora no se midió en el estudio TRH.
Giorgia et al. 2021 Italia (16)	Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen	Q1	Revisión Crítica y Metaanálisis	30 artículos para revisión	Nuestra revisión sugiere que Nusinersen proporciona un beneficio favorable en la función motora en una amplia gama de pacientes con AME tipo 2 y 3 durante un período de observación de 10 a 14 meses. Aunque no se puede realizar una comparación directa con los estudios que informan datos de pacientes no tratados, los cambios longitudinales en las cohortes tratadas (consistentemente positivos) difieren de los observados en las cohortes no tratadas (consistentemente negativos). La diferencia se pudo observar tanto en las cohortes globales como en grupos más pequeños subdivididos según edad, tipo o estado funcional.
Bartels et al. 2019 Dinamarca (30)	Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy	Q1	Estudio Observacional	14 pacientes con AME ambulatorios entre 10 y 48	No está claro si el entrenamiento con ejercicios aeróbicos y de fuerza combinados es beneficioso o perjudicial en los pacientes con AME tipo 3, ya que, la calidad de la evidencia es muy baja. Se necesitan estudios bien diseñados y con un poder estadístico adecuado que utilicen protocolos que cumplan con los estándares internacionales para el desarrollo de intervenciones de

				años de edad	entrenamiento, a fin de mejorar la comprensión de la respuesta al ejercicio en pacientes con AME tipo 3 y, finalmente, desarrollar guías de ejercicio para esta afección.
Sander T et al. 2020 Estados Unidos (18)	Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review.	Q3	Revisión Sistemática	13 artículos	Nusinersen aumentó la supervivencia sin soporte respiratorio permanente en AME tipo 1 y aumentó el desarrollo de la función motora en los tipos 1-3. El tratamiento con nusinersen antes de la aparición de los síntomas en niños con AME presintomática produjo un desarrollo motor casi normal. Hasta ahora, nusinersen solo tiene problemas de seguridad menores, principalmente relacionados con la punción lumbar. Nusinersen aumentó la supervivencia sin soporte ventilatorio permanente en niños con AME tipo 1. Las mejoras en AME tipo 2 y 3 fueron menos evidentes. Se observaron mejores resultados en niños pequeños con una enfermedad de corta duración, especialmente en niños que recibieron nusinersen antes de la aparición de los síntomas. La detección de AME en recién nacidos puede facilitar el tratamiento presintomático con modificación de empalme (nusinersen, risdiplam) o terapia de implantación génica (AVXS-101, zolgensma).
Aponte Tet al. 2022 Reino Unido (32)	How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison.	No por año	Revisión Sistemática	1000 estudios para análisis	En AME tipo 1, los estudios de risdiplam y nusinersen incluyeron poblaciones similares. Los resultados de la comparación indirecta encontraron una mejor supervivencia y función motora con risdiplam versus nusinersen. La comparación con el onasemnogén abeparvovec en la AME tipo 1 y con nusinersen en la AME tipo 2/3 fue un desafío debido a las diferencias sustanciales en las poblaciones de estudio; no se pudieron extraer conclusiones concretas de los análisis de comparación indirecta. Las comparaciones indirectas respaldan a risdiplam como una alternativa superior a nusinersen en la AME tipo 1.
Messina T et al. 2020 Italia (1)	New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges	Q1	Revisión Bibliográfica	3 ensayos controlados aleatorios	Los resultados alentadores de los ensayos clínicos de fase II y III han aumentado la esperanza de que otras opciones terapéuticas entren pronto en la práctica clínica. Sin embargo, la disponibilidad de enfoques efectivos ha planteado cuestiones éticas, médicas y financieras a las que se enfrenta habitualmente la comunidad de AME. Estamos ante una era apasionante con tres opciones terapéuticas disponibles en una enfermedad considerada incurable durante más de un siglo. El NBS que conduce a un tratamiento temprano es vital para brindar una atención óptima. Cada estrategia terapéutica tiene sus debilidades y fortalezas y los médicos deben conocerlas para optimizar la atención clínica.
Januel T et al. 2022 Francia (22)	Moxifloxacin rescues SMA phenotypes in patient-derived cells and animal model.	No por año	Estudio de tipo experimental	Pruebas realizadas en animales	Al validar la moxifloxacina como fármaco candidato para la AME, demostramos que el reposicionamiento de fármacos es una estrategia valiosa para descubrir nuevas terapias para enfermedades raras. En particular, los medicamentos reutilizados pueden llegar a los pacientes más rápido que las moléculas nuevas, y pueden atacar las vías de la enfermedad desde diferentes perspectivas, enriqueciendo así las opciones terapéuticas, ya sea como medicamentos independientes o para complementar terapias que ya han obtenido la autorización de uso humano.
Helgi Thor Hjartarson et al. 2022 Suecia (24)	Disease Modifying Therapies for the Management of Children	No por año	Revisión Sistemática	2 estudios clínicos multicéntricos aleatorizados	Los resultados alentadores sentaron las bases para tres estudios de fase 3: ENDEAR, CHERISH y NUTRIR. Los resultados de los primeros fueron la base sobre la cual se aprobó nusinersen como el primer tratamiento modificador de la enfermedad disponible para la AME. Los autores concluyen que la terapia génica con onasemnogén abeparvovec es segura y eficaz, siempre que se controle de cerca, para pacientes con AME de hasta 15 kg de peso

	with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence.				y hasta 24 meses de edad.
Kirellos et al. 2022 Estados Unidos (25)	The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	No por año	Revisión Sistemática y metaanálisis	3 ensayos controlados aleatorios con un total de 274 pacientes	Esta revisión aporta pruebas de que el tratamiento con nusinersen fue efectivo en el tratamiento de lactantes con AME y se asoció con menos eventos adversos graves en comparación con el grupo de control. Se necesitan ECA bien diseñados adicionales con criterios de inclusión y exclusión y medidas de evaluación idénticas y períodos de seguimiento más prolongados por parte de múltiples investigadores en diversos lugares antes de poder realizar una revisión sistemática y un metaanálisis definitivos. Sin embargo, los resultados iniciales de seguridad y eficacia de nusinersen son prometedores.
Shiori Ando et al. 2020 Japón (26)	Discovery of a CNS penetrant small molecule SMN2 splicing modulator with improved tolerability for spinal muscular atrophy.	Q1	Estudio de tipo experimental	Dos muestras independientes	En conclusión, estos hallazgos indican que TEC-1 tiene selectividad hacia el empalme de SMN2 en tres objetivos de empalme secundarios, lo que sugiere que TEC-1 es un fármaco modificador de la enfermedad con una ventana terapéutica potencialmente más alta en comparación con la serie SMN-C, incluido el risdiplam. Además, TEC-1 no inhibió la acción de nusinersen en un sistema de cultivo celular, lo que respalda la posibilidad de que TEC-1 pueda utilizarse de forma concomitante con este fármaco existente para la AME. La identificación de TEC-1 contribuye no solo al desarrollo de un tratamiento prometedor para la AME, sino también a la viabilidad del descubrimiento de fármacos de molécula pequeña dirigidos al ARN que garanticen la tolerabilidad clínica.

Fuente. Est. Rebeca Rodríguez Di Rosa

4 DISCUSIÓN

En forma general de resultados es importante aludir que la mayoría de nuestros autores mencionan que la atrofia muscular espinal es una enfermedad neurológica que degenera al paciente, caracterizada por una pérdida paulatina de las neuronas motoras debido al déficit de la proteína de la neurona motora de supervivencia (SMN) por deleciones en su gen, las cuales generalmente se presentan en el cromosoma 5q, sin embargo, se pueden presentar en menor grado fuera del mismo. En cifras medias se presenta en 1/10.000 nacidos vivos. Esta patología abarca un gran espectro de patologías, pues se divide en 5 subtipos empezando de cero a cuatro, mismas que inician desde la vida intrauterina en su tipo cero, en la vida posnatal hasta los seis meses de vida en el tipo uno, de inicio tardío entre siete y dieciocho meses de edad en los tipos

dos y tres, estos son caracterizados debido a que el paciente pediátrico no logra adquirir destrezas motoras como sentarse, caminar o mantener la rigidez de su tronco y cuello, por último, el tipo cuatro que puede presentarse durante la vida adulta, el cual se caracteriza por adquirir destreza motora y perderla paulatinamente (3,4,12,16,19,23–31,33).

Baranello et al. (31), en su estudio publicado en Reino Unido (2021), indican que, la evaluación del pronóstico para garantizar un tratamiento exitoso, se basa en la edad de inicio de la sintomatología, la terapia de apoyo y los criterios que se estudian como indicativos para así determinar la gravedad de la enfermedad. Asimismo, determina que la cantidad de SMN2 puede asociarse al pronóstico posterior a la terapia indicada. El principal objetivo es alterar el curso natural de la enfermedad con el fin de curar al paciente.

Bartels et al. (30) en su estudio realizado en Dinamarca (2019) analizó si el entrenamiento físico aeróbico influye funcionalmente en AME tipo tres o si los mismos representan un riesgo con efectos adversos no deseados para los pacientes. Dentro del estudio se demostró que en su mayoría los pacientes no consiguen el régimen de entrenamiento que se había previsto, sin cambios significativos a mediano plazo, ni mejora en la capacidad cardiopulmonar. Por lo cual, no tiene resultados relevantes en el bienestar vital, no obstante, no se produjeron efectos adversos. Teniendo como conclusión un efecto nulo en el paciente con la enfermedad.

Renske et al. (4) en su estudio realizado en Estados Unidos en el año 2018, evaluó la eficacia de los tratamientos farmacológicos para AME diseñados específicamente para interrumpir la progresión del padecimiento, en específico la AME tipo 1. En ensayos aleatorios se comparó el uso de nusinersen con placebo, en un total de 121 pacientes lactantes, de los cuales 73 pacientes recibieron el fármaco. De estos el 51% adquirieron destrezas motoras como sentarse independientemente, caminar, rodar y controlar su cabeza, todos estos sin la necesidad de asistencia de ventilación mecánica, prolongando de forma significativa la supervivencia. Por otro lado, Wadman et al. (5) en la continuación de esta investigación realizado dos años después, evaluó si estos tratamientos son eficaces en los tipos de AME dos y tres, y si la misma, es segura. En este estudio se buscaron ensayos aleatorizados con pacientes con mutaciones puntuales 5q11.2 ó 13.2. Al contrario del estudio anterior, este investigó el uso de creatina, gabapentina, hidroxiurea, olesoxima, fenilbutirato, somatotropina, ácido valproico y nusinersen, dando como resultado y concordando con el estudio ya mencionado que nusinersen mejora notablemente la función motora del paciente. Por otro lado, el resto de fármacos analizados no representan un efecto clínicamente relevante sobre la función motora de los pacientes con AME tipo uno y dos.

Aponte et al. (32) en el año 2022 en Reino Unido determinó en su investigación si el risdiplam impacta en AME tipo uno, dos y tres frente a otros tratamiento convencionales como nusinersen. Dentro de los resultados destacó que risdiplam representa una alternativa superior a nusinersen en AME tipo uno, debido a que, dentro de las poblaciones estudiadas en 64 estudios primarios se encontró una notable mejora en la motricidad adquirida, así como en la esperanza de vida, por otro lado, en AME tipo dos y tres las diferencias se mostraron de manera subjetiva siendo un impedimento para llegar a una conclusión concreta para comparación, pues los pacientes evolucionaron de forma sumamente análoga. Como segunda evaluación, se determinó la eficacia de risdiplam frente al onasemnogén abeparvovec, en los cuales, los resultados arrojaron que la supervivencia para onasemnogén abeparvovec fue del 91% y 93% para risdiplam, sin embargo, se presentaron múltiples limitaciones que pudieron alterar los resultados del estudio.

Una nueva investigación respecto al tratamiento farmacológico convencional de la AME es el estudio titulado “Moxifloxacin Rescues SMA Phenotypes in Patient- Derived Cells and Animal Model” realizado por Januel et al. (22) en Reino Unido durante el presente año. Esta investigación realizó pruebas en animales para demostrar los efectos del moxifloxacino, este es un fármaco que en la actualidad se utiliza como antibiótico, no obstante, tiene un alto potencial para tratar la atrofia muscular espinal. El moxifloxacino rescata los efectos moleculares y fenotípicos en los miocitos, mejorando de esta forma el empalme de la proteína SMN2. Se realizó mediante la administración diaria del medicamento subcutáneo, en modelo murino con AME de sintomatología grave, dando como resultado una notable reducción de neuroinflamación y un acrecentamiento de los niveles de SMN prolongando de esa forma la esperanza de vida del paciente. Este nuevo paradigma es de gran importancia para la investigación, pues se conoce el alto costo de los tratamientos convencionales para AME, siendo este uno que se encontraría dentro de las posibilidades de todas las personas.

Asimismo, existe otra puerta para los tratamientos de pacientes con AME, Karpe et al. (9) en su artículo publicado en el año 2021, analizó los tratamiento basados con células madre en patologías que afectan a las neuronas motoras. Se realiza una modificación genética en estas células para que se diferencien en subtipos neuronales específicos y de esta forma compensa lo que ocurre en la fisiopatología de la enfermedad. Esta es una terapia prometedora para patologías neurodegenerativas, por lo cual, al igual que el anterior estudio es importante seguir estudiando para así pasar a estudios en humanos.

Por último, Santana de Queiroz et al. (34) en su artículo respecto a los dispositivos ventilatorios para la AME tipo 1, indica que el uso de dispositivos ventilatorios no invasivos es

un método de tratamiento paliativo, teniendo como beneficio la conservación de las barreras naturales de defensa. Messina et al. (1) en su investigación publicada en Italia (2020) buscó plantear aquellos nuevos tratamientos que representan un reto en esta enfermedad. Esta al igual que *esta investigación* afirma que actualmente existen múltiples caminos terapéuticos para una enfermedad que se creía incurable y mortal, dentro de los cuales como ya se mencionaron, están los farmacológicos, genéticos y de células madre. Debido al diagnóstico tardío, es importante implementar enfoques combinados dirigidos a optimizar la SMN y sus efectos en el organismo, mejorando la motricidad y permitiendo la adquisición de la misma.

5 CONCLUSIONES

En conclusión, la AME es una de las enfermedades genéticas con más alta tasa de mortalidad alrededor del mundo. Se caracteriza por ser de aparición temprana que afecta con la pérdida de neuronas motoras, también conocidas como neuronas motoras inferiores, causada específicamente por niveles insuficientes de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras, dicha pérdida, se da por mutaciones en el gen SMN1 que generalmente se ubica en el cromosoma 5q. La función de las mismas recae en controlar movimientos de los miembros superiores e inferiores, rostro, tronco, cavidad bucal incluyendo lengua y garganta. Para la aparición de dicha patología, ambos progenitores deben ser portadores, pues de esta manera existe un 25% de probabilidad que un hijo la padezca. Existe un total de 5 tipos, 0, 1, 2, 3 y 4; de los cuales, el tipo 1 es el más grave, sin embargo, todos representan mortalidad para el paciente, pues diferencian en la actividad motora que adquieren a lo largo del pronóstico de vida. Conforme avanza la enfermedad se pierden o no se adquieren las funciones de estas neuronas, haciendo que hasta ese momento no sea evidente la enfermedad para las personas cercanas, dando como consecuencia un diagnóstico tardío y un pronóstico reservado.

Es importante recalcar que un diagnóstico a tiempo mejora notablemente el pronóstico del paciente y permite tomar la decisión adecuada frente al tratamiento. Existen distintos caminos terapéuticos desde fármacos curativos hasta cuidados paliativos para el paciente. Los fármacos tienen como objetivo aumentar la expresión de la proteína SMN para así obtener la expresión del gen SMN2, dentro de los cuales podemos mencionar, el nusinersen, risdiplam, onasemnogén abeparvovec, y, como último fármaco en estudio el moxifloxacino. Dentro de los nuevos paradigmas terapéuticos se mencionan a la terapia celular, debido a sus grandes características de renovación y diferenciación, no obstante, pueden presentar mutaciones no deseadas. Los factores pronósticos de la historia natural de la AME se basan en el número de copias del gen SMN2, la edad de diagnóstico, las funciones motoras adquiridas y a su vez, la

gravedad de la clínica. La edad del inicio del tratamiento es fundamental, pues la vida y la muerte del paciente.

REFERENCIAS

1. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med*. 2020 Jul 1;9(7):1–16.
2. Laureani Fierro A, Lara Aparicio SY, Morgado C, Beltrán L, García L, Hernández ME, et al. Trastornos de las neuronas motoras: causas, síntomas, factores de riesgo, diagnósticos y tratamientos. *Rev Neurobiol*. 2022;13:260.
3. Jimenez L, Gonzales P, Gómez JA. Atrofia muscular espinal: nuevos paradigmas terapéuticos. *RIECS*. 2020;5(1):82–5.
4. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 Dec 11;12(12).
5. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 6;2020(1).
6. Quilagüy N, Leon F, Vargas E, Martínez J, Quintero E, Monroy D, et al. Atrofia muscular espinal y bulbar: enfermedad de Kennedy. Artículo de revisión. *Cienc Lat Rev Científica Multidiscip*. 2022;6(4):898.
7. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, 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*. 2018 Mar 1;28(3):197–207.
8. Castiglioni C, Lozano-Arango A. Atrofias musculares espinales no asociadas a SMN1. *Rev Médica Clínica las Condes*. 2018 Nov 1;29(6):643–53.
9. Karpe Y, Chen Z, Li X-J, Phylactou A, Koutsoulidou A. Stem Cell Models and Gene Targeting for Human Motor Neuron Diseases. *Pharmaceuticals*. 2021;14.
10. Ministerio de Salud Pública. Información estadística y geográfica de salud – Ministerio de Salud Pública. 2020.
11. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb 1;28(2):103–15.
12. R Butchbach ME. Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes (SMN1 and SMN2): Implications for Spinal Muscular Atrophy Phenotype and Therapeutics Development Genomic Variability in the Survival Motor Neuron Genes. *Int J Mol Sci*. 2021;22.
13. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care. *J Neuromuscul Dis*. 2020; 7:1–13.

14. Coratti G, Cutrona C, Carmela Pera M, Bovis F, Ponzano M, Chieppa F, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16.
15. Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol.* 2021 Jul; 38:100899.
16. MacKenzie A. Genetic therapy for spinal muscular atrophy. *Nat Biotechnol* 2010 283. 2010 Mar;28(3):235–7.
17. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal Muscular atrophy-a systematic review. *Dan Med J.* 2020;67(9): A02200100.
18. Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020 Dec 15; 10:39-47.
19. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, et al. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs. *Mol Ther.* 2021 Feb 3;29(2):464–88.
20. Tizzano EF. Spinal muscular atrophy in the new therapeutic scenario. *Rev Médica Clínica las Condes.* 2018 Sep 1;29(5):512–20.
21. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Dovepress.* 2021; 14:11–25.
22. Januel C, Menduti G, Mamchaoui K, Martinat C, Artero R, Konieczny P, Boido M. Moxifloxacin rescues SMA phenotypes in patient-derived cells and animal model. *Cell Mol Life Sci.* 2022 Jul 22;79(8):441.
23. Baranello G, Gorni K, Daigl M, Kotzeva A, Evans R, Hawkins N, Scott DA, Mahajan A, Muntoni F, Servais L. Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Dec;110(6):1435-1454.
24. Bartels B, Montes J, van der Pol WL, de Groot JF. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 1;3(3):CD012120.
25. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res.* 2022 Apr 1;11(5):347–70.
26. Rodriguez-Muela N, Parkhitko A, Grass T, Gibbs RM, Norabuena EM, Perrimon N, Singh R, Rubin LL. Blocking p62-dependent SMN degradation ameliorates spinal muscular atrophy disease phenotypes. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):3008-3023.
27. Chilcott EM, Muiruri EW, Hirst TC, Yáñez-Muñoz RJ. Systematic review and meta-analysis determining the benefits of in vivo genetic therapy in spinal muscular atrophy rodent models. *Gene Ther.* 2022 Sep;29(9):498-512.

28. Navarrete-Opazo A, Garrison S, Waite M. Molecular Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. *Neurol Clin Pract.* 2021 Aug;11(4): e524-e536.
29. Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther.* 2022 Jun 16; 16:1865-1883.
30. Abbas KS, Eltaras MM, El-Shahat NA, Abdelazeem B, Shaqfeh M, Brašić JR. The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas).* 2022 Feb 1;58(2):213.
31. Ando S, Suzuki S, Okubo S, Ohuchi K, Takahashi K, Nakamura S, Shimazawa M, Fuji K, Hara H. Discovery of a CNS penetrant small molecule SMN2 splicing modulator with improved tolerability for spinal muscular atrophy. *Sci Rep.* 2020 Oct 15;10(1):17472.
32. Hor JH, Soh ES, Tan LY, Lim VJW, Santosa MM, Winanto, Ho BX, Fan Y, Soh BS, Ng SY. Cell cycle inhibitors protect motor neurons in an organoid model of Spinal Muscular Atrophy. *Cell Death Dis.* 2018 Oct 27;9(11):1100
33. Sousa Thomaz B., Viera dos Santos R., Ferreira de Melo W., Cruz Alcolumbre F. Atrofia muscular espinhal com desconforto respiratório tipo 1 (SMARD1), da admissão ao diagnóstico: um relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review.* 2022 Nov 30; 6 (5):23239-23247
34. Santana de Queiroz E., Freitas L., Assis Silvia D., Moura Leal P., Gomez G., Souza Campos P., Acioli Lins T. Dispositivos ventilatórios não invasivos em crianças portadoras de atrofia muscular espinhal tipo I. *Brazilian Journal of Health Review.* 2019 Oct 2019. 5 (2): 4824 – 4834.