



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DEL NUSINERSEN Y
ONASEMNOGENE COMO TRATAMIENTOS PARA LA ATROFIA
MUSCULAR ESPINAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR:

ANGELA FERNANDA FERNANDEZ TADAY

JHON FERNANDO SUQUINAGUA ORTIZ

DIRECTOR: DR FREDDY DAMIÁN CASTILLO SOLANO

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DEL NUSINERSEN Y
ONASEMNOGENE COMO TRATAMIENTOS PARA LA ATROFIA
MUSCULAR ESPINAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR:

ANGELA FERNANDA FERNANDEZ TADAY

JHON FERNANDO SUQUINAGUA ORTIZ

DIRECTOR: DR FREDDY DAMIÁN CASTILLO SOLANO

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Yo, Jhon Fernando Suquinagua Ortiz portador de la cédula de ciudadanía No. 1752042018 y Angela Fernanda Fernández Taday portador de la cédula de ciudadanía No. 1104955909 Declaramos ser los autores de la obra: “Seguridad y tolerabilidad del nusinersen y onasemnogene como tratamientos para la atrofia muscular espinal: revisión sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 14 de mayo de 2026

F:

Jhon Fernando Suquinagua Ortiz
C.I. 1752042018

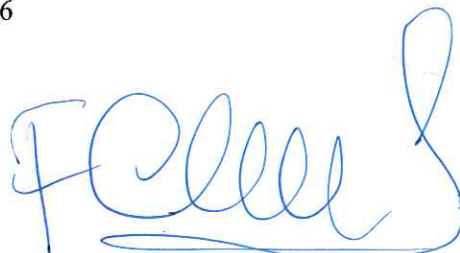
F:

Angela Fernanda Fernández Taday
C.I. 1104955909

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **“Seguridad y tolerabilidad del nusinersen y onasemnogene como tratamientos para la atrofia muscular espinal: revisión sistemática”**, realizado por **Jhon Fernando Suquinagua Ortiz** con documento de identidad No. **1752042018** y por **Angela Fernanda Fernández Taday** con documento de identidad No. **1104955909** previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 14 de mayo de 2026



F:

Dr. Freddy Damián Castillo Solano

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Dedico a mis padres que, con amor, esfuerzo me guiaron en cada paso de este camino. A mis hermanas por ser mi motivación de superación de cada día que con sus palabras de apoyo y acciones me enseñaron a luchar por mis sueños. Además de que todo el esfuerzo realizado tiene su recompensa.

-Angela Fernandez.

Durante el trayecto educativo las primeras reacciones gratas y de satisfacción se las debo a Dios, la entrometida felicidad durante mis logros han sido fruto del esfuerzo y de la labor forjada por mis padres. Del conocimiento me enardece distinguir a mis docentes, quienes han estructurado las bases fundamentales para un trayecto extenuante y excitante. Dedico esta aventura a todos los incluidos y referidos en este texto.

-Jhon Suquinagua

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios en primer lugar por ponerme en este camino, que fue lleno de emociones que me enseñaron varias versiones de la vida y sobre todo la manera de enfrentarlas, Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional a pesar de la distancia por estar presente en cada momento que los necesitaba y agradezco a mi misma por nunca rendirme y dar lo mejor de mí.

-Angela Fernandez

Por el sinfín conglomerante de teoría alcanzada y las fuerzas otorgadas agradezco a Dios, por el gran incentivo y los consejos invaluable a mis padres, y por las pautas encaminadas y las bases estructuradas a mis docentes.

-Jhon Suquinagua

RESUMEN

Introducción: La atrofia muscular espinal es una enfermedad autosómica recesiva causada por una deleción en el exón 7 del gen SMN1 del cromosoma 5q13. Esta alteración provoca una disminución de la proteína SMN, misma que es esencial para el funcionamiento de las neuronas motoras. El grupo etario más afectado son los niños, presentando características clínicas como astenia, atrofia, parálisis y casos graves insuficiencia respiratoria. Por esta razón, es fundamental analizar la seguridad y tolerabilidad de terapias como nusinersen y onasemnogene en el tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo general: Comparar la seguridad y tolerabilidad entre el nusinersen y onasemnogene como tratamientos para la atrofia muscular espinal.

Metodología: Revisión sistemática con búsqueda realizada en bases de datos como Scopus, PubMed y ProQuest, utilizando criterios de inclusión, exclusión, palabras claves según descriptores de la salud y operadores booleanos como “AND” y “OR “, los resultados se presentarán en tablas empleando el método PRISMA, además, la calidad metodológica será analizada con la escala Newcastle-Ottawa.

Resultados: Se encontraron 105 publicaciones de las cuales se seleccionaron 18 en idioma inglés, incluyendo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales retrospectivos.

Conclusiones: De acuerdo con la información recopilada, el Nusinersen es más seguro en comparación con Onasemnogene, los efectos secundarios son tratados en relación con la sintomatología de cada paciente. Específicamente, la tolerabilidad con onasemnogene es mayor en pacientes (lactantes) con AME tipo 1 y en pacientes con AME tipo 2 y 3 (preescolares y adultos) tratados con nusinersen.

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal, seguridad, tolerabilidad, nusinersen y onasemnogene.

ABSTRACT

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive disorder caused by a deletion in exon 7 of the SMN1 gene on chromosome 5q13. This alteration leads to a reduction in SMN protein, which is essential for the function of motor neurons. The most affected age group is children, who present clinical features such as asthenia, atrophy, paralysis, and, in severe cases, respiratory failure. For this reason, it is essential to analyze the safety and tolerability of therapies such as nusinersen and onasemnogene in treating this disease.

Objective: To compare the safety and tolerability between nusinersen and onasemnogene as treatments for spinal muscular atrophy.

Methodology: A systematic review was conducted through searches in databases such as Scopus, PubMed, and ProQuest, using inclusion and exclusion criteria, keywords based on health descriptors, and Boolean operators such as "AND" and "OR." The results will be presented in tables following the PRISMA method, and the methodological quality will be analyzed using the Newcastle-Ottawa Scale.

Results: A total of 105 publications were found, of which 18 in English were selected, including clinical trials, systematic reviews, and retrospective observational studies.

Conclusions: According to the collected data, nusinersen is safer than onasemnogene, with side effects managed according to each patient's symptomatology. Specifically, tolerability with onasemnogene is greater in patients (infants) with SMA type 1 and in patients with SMA type 2 and 3 (preschoolers and adults) treated with nusinersen.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy, safety, tolerability, nusinersen, and onasemnogene.

ÍNDICE	
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	9
METODOLOGÍA	12
a) Criterios de inclusión y exclusión	12
b) Estrategia de búsqueda.....	12
c) Proceso de selección	14
d) Proceso de extracción de los datos.....	14
e) Análisis de sesgo.....	14
RESULTADOS	16
a) Tabla de resultados:	17
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	29
GLOSARIO	36
ANEXOS	38

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una afección de tipo neurodegenerativa autosómica recesiva, en el cual se ha observado que existe una delección del exón 7 en el gen SMN1, localizado en el cromosoma 5q13^{1,2}. La alteración genética conlleva una disminución en la producción de la proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN)³. La deficiencia de SMN provoca una cascada de eventos moleculares que culminan en la muerte neuronal de la asta anterior de la medula espinal y la consiguiente pérdida de la función muscular⁴.

A nivel mundial esta patología posee una prevalencia de 1 en 6.000 o 1 en 10.000 nacidos vivos⁵. Del mismo modo, en Latinoamérica existen reportes en México se presenta una incidencia de 0,5 a 1 por cada 25.000 nacimientos⁶. Sin embargo; en Ecuador la información epidemiológica sobre la AME es limitada, debido a que existe una falta de estudios y escasos análisis⁷.

El defecto genético asociada a la AME, se sitúan en dos genes importantes SMN1 y SMN2⁸. De estos dos últimos el SMN1, desempeña un papel importante en la síntesis de la proteína SMN funcional y su deficiencia o ausencia es responsable del 95% de los casos de AME⁹. En cambio, el 5% restante puede atribuirse a pacientes con AME, son heterocigotos compuestos para una selección del SMN1 y una mutación puntual de SMN1¹⁰.

Se debe destacar que la diferencia del SMN1 y SMN2 es por una transición de citosina (C) a timina (T) en el exón 7, específicamente c.859 G>C, que da lugar a una alteración en la producción de proteínas SMN incompletas y de fácil degradación¹¹. Aunque, puede generar proteína SMN funcional aproximadamente el 10%, sus niveles son insuficientes

para compensar la deficiencia de SMN1, por esta razón, SMN2 se considera un gen modificador de la enfermedad, ya que el número de sus copias correlaciona con la gravedad de la AME¹².

Existe heterogeneidad clínica en cuanto a la sintomatología de esta enfermedad que va desde formas infantiles letales hasta formas adultas más leves, dando lugar a una clasificación que integra diferentes tipos de AME¹³. De esta manera, la AME tipo 0 también denominada atrofia muscular prenatal, es considerada la más grave y mortal¹⁴. Por otra parte, el tipo 1 o enfermedad de Werding-Hoffman, prevalece en niños < 6 meses¹⁵. Una característica en común en estos dos tipos de AME es la insuficiencia respiratoria que desarrollan los pacientes con el tiempo, lo que conduce a una baja esperanza de vida, por las complicaciones que resultan mortales^{14,15}.

Por otro lado, la AME tipo 2 se manifiesta de forma moderada, y generalmente se presenta durante la infancia¹⁶. Por el contrario, el tipo 3 o enfermedad de Kügelberg-Welander, se presentan en infantes y adolescentes, causando debilidad progresiva, con una moderada capacidad para caminar¹⁷. Por último, el tipo 4 es la forma más leve, aparece en la edad adulta, afectando las extremidades proximales causando una debilidad ligera y su esperanza de vida no se ve afectada¹⁸.

El diagnóstico se complementa con pruebas genéticas, mediante la identificación de la delección de SMN1 por medio de la PCR cuantitativa (qPCR) constituye el método diagnóstico con mayor rendimiento, precisión y un costo asequible¹⁹. Otra prueba importante es la cuantificación de los genes SMN1 y SMN2 mediante la técnica de Amplificación de Sondas Dependiente de Ligados Múltiples (MLPA) es altamente precisa pero no detecta mutaciones puntuales y sus resultados esperados son aproximadamente de 48 horas²⁰. Por otro lado, es de importancia recalcar que la

Transcripción inversa qPCR (RT-qPCR) permite realizar un seguimiento del tratamiento más que una diagnóstico debido a que nos permite cuantificar el número de proteínas de SMN1 y SMN2²¹.

En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos para la AME, con la finalidad de mejorar el cuadro clínico y calidad vida de los pacientes, con enfoques innovadores que buscan aumentar los niveles de SMN funcional.²² La FDA autorizó la terapia génica con onasemnogene abeparvovec (2019) y los oligonucleótidos antisentido como el nusinersen (2016)²³. A pesar de, que estos tratamientos ofrecen una esperanza para los pacientes, aún existen desafíos por analizar, la tolerabilidad y seguridad son razón de análisis durante la adherencia terapéutica que cursan los pacientes con esta enfermedad.

Por ello, esta revisión sistemática es de suma importancia, pues permite conocer de manera específica las terapias génicas para la atrofia muscular espinal, así como la respuesta terapéutica alcanzada por los pacientes, de esta manera, se plantea como objetivo del trabajo investigativo “Comparar la seguridad y tolerabilidad entre nusinersen y onasemnogene como tratamientos para la atrofia muscular espinal” ajustándose a las líneas de investigación de la Universidad Católica de Cuenca línea 12 “salud por ciclo de vida” y a la sublínea 11 “Genética, Biología molecular y Biotecnología”^{24,25}.

En la elaboración de esta revisión sistemática se establecieron preguntas de investigación basadas en el método PICO (patient, intervention, comparison, outcome) y al mismo tiempo en responderlas con la literatura investigada. Las cuales fueron: ¿Diferencias del nusinersen y onasemnogene como terapia para la atrofia muscular?, ¿Cuáles son los efectos adversos? ¿Seguridad y Tolerabilidad de la terapia en los diversos tipos de atrofia muscular? ¿Beneficios del onasemnogene o nusinersen?, ¿Ventajas y desventajas en las vías de administración? Posteriormente se establecieron términos de búsqueda en base de Descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) tanto en inglés como español que fueron: atrofia muscular espinal, nusinersen, onasemnogene, seguridad, tratamiento. Además, se determinó el periodo de búsqueda entre los años 2020 a 2024.

Criterios de inclusión y exclusión

La presente investigación sistemática se utilizó el Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) para la selección de artículos adecuados y óptimos. Se incluyeron artículos con un factor de impacto de Q1 a Q4, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y de literatura. Se excluyeron tesis de grado, cartas de lector, artículos incompletos, libros, revisiones bibliográficas. Además, se utilizó los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Estrategia de búsqueda**Tabla 1.** *Estrategia de Búsqueda*

Base de Datos	Estrategias de Búsqueda
Scopus	spinraza OR nusinersen AND safety AND adverse AND effects

<p style="text-align: center;">Onasemnogene Abeparvovec (19)</p>	<p>onasemnogene OR abeparvovec AND safety AND effects</p> <p>Filtros</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Limitar a: texto completo, artículos evaluados por expertos ● Tipo de fuente: Revistas científicas ● Año de publicación: 2020 – 2024 ● Tipo de documento: artículo principal ● Idioma: Inglés ● Título de publicación: The Lancet Neurology (6); Pharmaceuticals (5); Drug Safety (4); PLoS One (4)
---	--

Fuente: Autoría propia

Proceso de selección

Se basó en dos procesos: El primer proceso, se seleccionaron todos los estudios que cumplieran con los criterios de búsqueda. Subsecuentemente se revisaron los resúmenes de los documentos y se realizó una preselección de aquellos con información asociada al tema de interés.

En cambio, en el segundo proceso con los documentos preseleccionados se desglosó la información de cada artículo para posteriormente seleccionar la información adecuada y que responda a los objetivos de la investigación: La selección de los documentos fue realizada por dos investigadores quienes en con ayuda de un asesor se llegó a un consenso.

Proceso de extracción de los datos

La extracción de datos fue realizada por los 2 investigadores de forma independiente, la cual se utilizó un formulario que se realizó por los revisores que incluye: título, año, muestras, tipo de población, beneficios, efectividad, tiempo, efectos adversos, criterios de elegibilidad, diseños de estudios, métodos de evaluación de eficacia y conclusiones.

Análisis de sesgo

Se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa, que evalúa el riesgo de sesgo mediante nueve

ítems que al mismo tiempo se divide en tres dominios (selección, comparabilidad y resultados) que según la puntuación dado a los artículos seleccionados nos dará si es alto o bajo riesgo para ser utilizado en el estudio.

Tabla 2. Calidad metodológica evaluada con Newcastle-Ottawa

Referencia	SELECCIÓN			Resultado de interés	COMPARABILIDAD			RESULTADOS				
	Representatividad	Grupo control	Exposición		Factor principal	Factor adicional	Evaluación de resultados	Seguimiento/Producción resultados	Adecuación de seguimiento	#	Riesgo de sesgo	
Jiang Y, Shen Y, et, al. 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Ruggiero R, balzano N, et, al. 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Fernandes BD, Krug BC, et, al. 2024	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	5	Alto
Altawari A, Zakaria M, et, al. 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Kokaliaris C, Evans R, et, al. 2024	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	5	Alto
Li D, Yang J, et, al. 2024	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Belancic A, Strbad T, et, al. 2023	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Qiao Y, Chi Y, et, al. 2023	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	5	Alto
Pane M, Berti B, et, al. 2023	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Yang H, Tao Q, et, al. 2023	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Abbas KS, Eltaras M, et, al. 2022	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	5	Alto
Strauss K, Farrar M, et, al. 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Bajo
Strauss K, Farrar M, et, al. 2022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Bajo
Acsadi G, Crawford T, et, al. 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Bajo
Day J, Mendell J, et, al. 2021	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	5	Alto
Mirea A, Shelby E, et, al. 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7	Bajo
Mercuri E, Muntoni F, et, al. 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Bajo
Day J, Finkel R, et, al. 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8	Bajo

Fuente: Autoría propia

RESULTADOS

Entre los artículos recopilados de las bases de datos Scopus, PudMed y ProQuest identifique un total de 105 artículos, luego de eliminar duplicados, se analizaron 100, de estos 22 se excluyeron tras la revisión de títulos y resúmenes debido a que no cumplían con los criterios de inclusión que se requirió en nuestra investigación. Posteriormente se seleccionaron un total de 78 documentos para examinar de forma completa su texto. Tras una evaluación minuciosa se excluyeron 63 artículos debido a la falta de información, el tipo de población o tratamiento que no se tiene como objetivos de la investigación. Finalmente 18 estudios cumplieron los parámetros establecidos y al modo fueron utilizados para este estudio.

Figura 1: Identificación de nuevos estudios a través de bases de datos y registros por el método PRISMA.

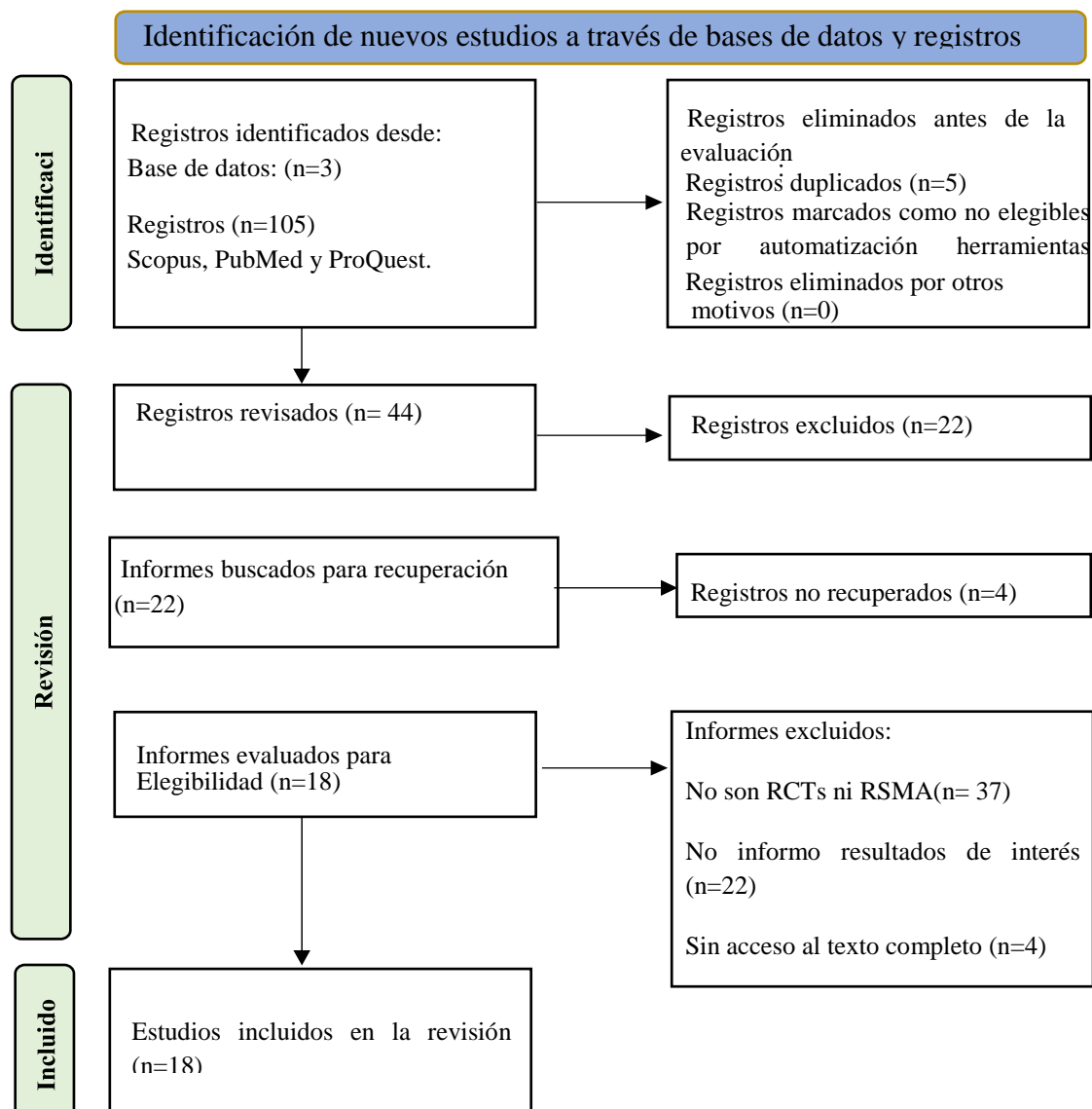


Tabla de resultados:

Autor (año)	Tema	Tipo de estudio	Participantes	Conclusiones
Jiang Y, et. al. 2024	Unveiling the adverse events of Nusinersen in spinal muscular atrophy management based on FAERS database	Estudio observacional de cohorte retrospectivo	5.772	El medicamento ha mostrado beneficios en varios tipos de SMA, incluyendo los tipos 1, 2 y 3, así como en pacientes asintomáticos. Los estudios como ENDEAR, CHERISH y NURTURE han confirmado la efectividad de Nusinersen en diversas poblaciones de pacientes, y con más efectividad si son tratados de manera temprana.
Ruggiero R, et al,2024	Real-World Safety Data of the Orphan Drug Onasemnogene	Estudio observacional de	661	Se observa un aumento constante en la cantidad de Informes de Casos de Seguridad Individual

	Abeparvovec (Zolgensma®) for the SMA Rare Disease: A Pharmacovigilance Study Based on the EMA Adverse Event Reporting System	cohorte retrospectivo		(ICSRs) relacionados con Zolgensma, siendo la mayoría de los reportes provenientes de pacientes en el grupo de edad de 2 meses a 2 años, lo que nos otorga una pauta para priorizar el tratamiento en qué grupo de edad con mayor eficacia.
Fernandes B, et al. 2024	Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis	Revisión sistemática	67	La conclusión del estudio es que, a pesar de las mejoras observadas en la supervivencia y en los resultados de función motora en pacientes con SMA tipo 1 tratados con onasemnogene abeparvovec, los estudios revisados no estaban diseñados para evaluar el efecto del tratamiento de manera comparativa y a largo plazo. Esto limita la capacidad de determinar el verdadero alcance de los beneficios del tratamiento. Se enfatiza la necesidad de un monitoreo continuo y una evaluación en el contexto de la práctica clínica para comprender mejor los efectos del tratamiento
Altawari A, et al.2024.	Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy:Retrospective Multicenter Study of Pediatric and Adult Patients in Kuwait	Estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo	38	Esta serie de casos demuestran que el nusinersen es generalmente bien tolerado en pacientes pediátricos y adultos con AME en Kuwait, La mayoría de los pacientes experimentaron una mejora clínicamente significativa en el rendimiento motor funcional después del inicio del tratamiento con beneficios sostenibles durante más de 4 años en ocho pacientes. Se justifica estudios a gran escala adicionales para confirmar los hallazgos informados
Kokaliaris C, et,al 2024.	Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Risdiplam and Nusinersen in Children with Type 1 Spinal Muscular Atrophy	Revisión sistemática	139	Es relevante la inclusión de otro fármaco para tratar la AME, tal es el caso de rislipidam, pues podemos tener en cuenta que Nusinersen no tiene tanta efectividad en comparación a Rislipidam el porcentaje de mejoría es inferior y los casos de ventilación son mayoritarios.
Li D, et al. 2024.	Analysis of the efficacy and adverse effects of nusinersen in the treatment of children	Estudio Retrospectivo	84	El estudio concluyó que nusinersen es clínicamente beneficioso para los niños con AME en China, mostrando mejoras significativas en la

	with spinal muscular atrophy in China			función motora sin efectos adversos graves que afecten el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Además, se observó que la edad del niño al inicio del tratamiento estaba negativamente correlacionada con la eficacia clínica, lo que sugiere que los pacientes más jóvenes tienden a responder mejor al tratamiento. En general, el estudio respalda el uso de nusinersen como una opción terapéutica efectiva para la AME en la población pediátrica.
Belancic A, et al. 2023.	Effectiveness of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Croatian Real-World Data	Estudio Retrospectivo	52	Las conclusiones del estudio sugieren que, aunque nusinersen es efectivo en mejorar la función motora en ciertos tipos de AME, se requieren más estudios prospectivos a largo plazo para evaluar su efectividad y costo-efectividad, especialmente en la subpoblación de AME tipo 3a. Además, se destacó la necesidad de una recolección continua de datos regionales y locales, así como redes de registro de enfermedades, para obtener información sobre la historia natural de las diferentes tipos de AME y la efectividad y seguridad de nusinersen en subpoblaciones de pacientes que no están bien representadas en ensayos clínicos
Qiao Y, et al. 2023.	Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Revisión Sistemática	679	Según la evidencia disponible actualmente en nuestro estudio sobre el tratamiento farmacológico, nusinersen y risdiplam fueron eficaces en el tratamiento de pacientes con AME y ambos grupos fueron similares en términos de efectos adversos graves en comparación con el grupo control. Sin embargo, no hay estudios específicos que hayan realizado una comparación entre los fármacos nusinersen y risdiplam. Se necesitan futuros ECA bien diseñados para considerar criterios de inclusión y exclusión más amplios e idénticos, periodo de seguimiento más largos y medidas de evaluación con más precisión, además se necesitan nuevos estudios poblacionales en el futuro para determinar mejor el

				uso óptimo de cada fármaco en pacientes con AME. También centrarnos en el desarrollo de nuevas terapias.
Pane M, et al.2023.	Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies	Estudio Observacional	67	En conclusión, nuestros resultados confirman la eficacia de OA en niños tratados a diferentes edades. También hemos proporcionado información adicional sobre la seguridad y la necesidad de extender el monitoreo de las enzimas hepáticas más allá de los primeros meses. Nuestros datos ofrecen evidencia adicional sobre la respuesta a OA cuando se administra a infantes mayores que ya han recibido otro tratamiento, indicando que la respuesta en estos pacientes puede ser variable y puede verse parcialmente según la edad al momento del tratamiento con OA y las puntuaciones basales de CHOP-INTEND.
Yang H, et al 2023.	Assessment of motor function and nutritional status in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen after loading period in Western China: a retrospective study	Estudio Retrospectivo	46	Nuestro estudio ofrece evidencia sobre la eficacia y seguridad del nusinersen, así como sobre el estado nutricional de los pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal (AME) tras el tratamiento en la fase de carga. La función motora de los pacientes mejoró después de 22 meses de tratamiento
Abbas K, et,al 2022.	The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Revisión Sistemática	274	El estudio concluyó que el tratamiento con Nusinersen es efectivo en el tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal (SMA) en infantes, mostrando mejoras en los hitos motores y asociándose con menos eventos adversos severos en comparación con el grupo de control. Sin embargo, se destacó que la meta-análisis fue limitada por la discrepancia en los diseños de los estudios seleccionados y la necesidad de más ensayos clínicos bien diseñados con criterios de inclusión y medidas de resultado idénticas para fortalecer las recomendaciones clínicas.

Strauss K, et al 2022.	Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial.	Ensayo Clínico	14	La conclusión del estudio fue que onasemnogene abeparvovec fue efectivo y bien tolerado en niños presintomáticos con AME tipo 1. Todos los niños tratados lograron sentarse de manera independiente y sobrevivieron sin necesidad de ventilación permanente. Además, la mayoría mantuvo su peso en el percentil adecuado sin soporte nutricional. Estos resultados subrayan la importancia de la detección temprana y el tratamiento de la AME para mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable
Strauss K, et al 2022.	Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial	Ensayo Clínico	15	Se destaca que el tratamiento ha mostrado resultados prometedores en términos de la capacidad de los pacientes para alcanzar hitos motores, como la capacidad de estar de pie de manera independiente y caminar. Además, se menciona la importancia de la intervención temprana y el seguimiento continuo para maximizar los beneficios del tratamiento
Acsadi G, et al.2021.	Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study	Ensayo Clínico	21	El estudio concluye que nusinersen es un tratamiento seguro y eficaz para la AME, con beneficios significativos en la función motora y un perfil de seguridad aceptable, lo que justifica su uso en una población más amplia de pacientes con esta enfermedad.
Day J, et al.2021.	Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy	Revisión sistemática	800	Los riesgos de la administración de onasemnogene abeparvovec pueden ser graves, los efectos adversos son relevantes y complicados
Mirea A. et al.2021.	Combination Therapy with Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy Type I	Estudio observacional retrospectivo de un solo centro	13	Nusinersen en criterios de efectividad es mayor en relación con onamsenogene
Mercuri E, et al.2021.	Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-	Ensayo Clínico	41	Un porcentaje considerable de pacientes tratados lograron hitos motores importantes, como la sedestación independiente, que

	label, single-arm, multicentre, phase 3 trial			rara vez se observan en la historia natural de la SMA1.
Day J, et al.2021.	Onasemnogene AAV vector gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial	Ensayo Clínico	32	El tratamiento condujo a mejoras significativas en la función motora, como lo demuestra el logro de hitos motores como sentarse de forma independiente y la capacidad de darse la vuelta. También mejoró la supervivencia y redujo la necesidad de asistencia respiratoria.

Fuente: Autoría propia

DISCUSIÓN

Mirea *et al.*²⁵, mencionan que las puntuaciones de CHOP-INTEND aumentan en mayor proporción 6 meses después de la terapia con Nusinersen (20 puntos), en comparación con el tratamiento dual Onasemnogene y Nursinersen (12 puntos), a pesar de que el tratamiento dual otorga menos efectos adversos, esa combinación no proporciona beneficios suplementarios para la función motora del niño. Por otro lado, Day *et al.*²⁶ indican que el tratamiento con Onasemnogene aumenta el CHOP-INTED en una cantidad de 6,9 puntos, pero en su estudio se evidenció 2 muertes indirectas al tratamiento, específicamente relacionadas a dificultad respiratoria. Mercuri *et al.*²⁷, concuerda con la puntuación CHOP-INTED mencionada por Day *et al.*²⁶, “un incremento de 6 puntos es posible con onasemnogene”.

Los hitos motores máximos se alcanzan a los 18 meses de edad con onasemnogene, sin embargo, una muerte inminente en el estudio también fue el caso de Mercuri *et al.*²⁷, la causa fue “daño cerebral hipóxico isquémico por infección del tracto respiratorio”. Por otro lado, Yang, *et al.*²⁸, indican que usar nusinersen es estadísticamente significativo para una función motora con incremento de 1 punto en la escala de mejoría, específicamente para AME tipo 1, por otro lado, se evidencia datos estadísticamente significativos en el rendimiento motor con las escalas RULM (1,8 puntos) y HFMSE (2,5 puntos) en los pacientes con AME tipo 2, además, durante el tratamiento en pacientes con AME tipo 3 se evidencia un incremento de 3.4 puntos en la escala RULM y de 3 puntos en la escala HFMSE, reflejando durante la práctica motora del niño un recorrido de 26,4 metros después de 4 dosis de tratamiento.

Abbas *et al.*²⁹, señalan que la edad es un parámetro predictivo significativo para una respuesta positiva al tratamiento, hay que resaltar que pequeñas proporciones de pacientes desarrollaron la capacidad de sentarse sin apoyo e incluso caminaron más de 15 pies independientemente, indicando que la mejoría de los hitos motores puede ser alcanzable “en una AME tipo 2, con paciente pre-sintomático y con un tratamiento temprano”. Este último apartado es compartido para el tratamiento de onasemnogene, pues Strauss *et al.*³⁰, indican que tratar la enfermedad antes de las 6 semanas de edad proporciona un incremento en los resultados de los hitos motores, con un CHOP-INTED de 49 (mediana) es posible incrementar la función motora a una puntuación máxima de 64 (mediana de 60) puntos durante los 3 meses iguales post-infusión.

Belancic *et al.*³¹, difiere con lo mencionado por Yang, *et al.*²⁸ y Abbas *et al.*²⁹, señalan que 14 pacientes con AME tipo 1 mejoraron después de 5 dosis de nusinersen, con un CHOP-INTED de más de 4 puntos. Además, 11 niños con AME tipo 3, mejoraron según HFMSE en un 81,8% su función motora en el momento de la 6^o inyección, pero resaltan que después de la 8^o dosis las mejoras no son significativas, además, en la AME tipo 2 después de la 5^o dosis se corre el riesgo de introducir al paciente a Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI).

Por ello, mencionar el estudio de Altawari *et al.*³², resaltan que la puntuación HFMSE aumenta más de 3 puntos en niños tratados con nusinersen, inclusive la evaluación RULM aumentó más de 2 puntos el rendimiento motor de los adultos con AME TIPO 2 y 3. Por el contrario, Li *et al.*³³ documentan que la mejoría con nusinersen se evidencia después de unas dosis de tratamiento comprobando esto con la puntuación HFMSE a medida que aumentaba la duración del tratamiento el paciente adquiere un incremento de 2 puntos en

la función motora (entre los 180 a 420 días), además, el 83,6% de los niños tuvieron una mejoría de más de 3 puntos en CHOP-INTED (a los 420 días), y un 66,6% de mejoría analizando RULM en los 420 días.

Los efectos adversos (EA) de nusinersen se han analizado en varios estudios. En una investigación denominada FAERS³⁴, de un total de aproximadamente 5,772 informes, se observó que la mayoría de los eventos adversos ocurrieron en pacientes pediátricos, debido a la vía de administración intratecal que se emplea con este fármaco. Entre EA más comunes en este grupo está el síndrome de pospunción lumbar, aumento de la presión de Líquido cefalorraquídeo (LCR) y aumento del recuento de glóbulos blancos en LCR.

En cambio, el estudio EMBRACE³⁵, enfocado en la población pediátrica, reportó que el efecto adverso más frecuente en las primeras 72 horas tras la administración de nusinersen fue el vómito, seguido del dolor de espalda y la cefalea, efectos secundarios típicos asociados a la punción lumbar. Kokaliaris *et al.*³⁶, analizan la supervivencia libre de eventos adversos (EA) con nusinersen, definiendo que el número de riesgos según los datos SHINE-ENDEAR “aumentan” a pesar de una mejoría CHOP-INTED mayor a 4 puntos.

Además, los estudios de Qian, *et al.*³⁷ junto con el respaldo de Li *et al.*³³, indicaron que en los ensayos clínicos analizados se destacaron efectos adversos como la fiebre, el estreñimiento y las infecciones del tracto respiratorio superior que son comunes dentro de las 72 horas de tratamiento según Acsadi *et al.*³⁵, se pueden dar en la fase de carga como de mantenimiento del tratamiento según Li *et al.*³⁸, estos datos sugieren la importancia de monitorear los efectos secundarios relacionados con la administración de nusinersen, especialmente en la población pediátrica que presenta mayor susceptibilidad.

En el estudio de Pane *et al.*³⁹, se observó que el 22.4% de los bebés tratados con Onasemnogene abeparvovec presentaron pirexia, y el 20% experimentaron vómitos o pérdida de apetito dentro de los primeros 7 días tras el tratamiento. Además, se detectó un aumento en las enzimas hepáticas (AST y ALT). En contraste, el estudio de Day *et al.*⁴⁰, en su ensayo STRIVE EA más complejos, incluyendo hepatotoxicidad, trombocitopenia, eventos cardíacos, ganglionopatía y microangiopatía trombótica (MAT). La MAT es un riesgo particularmente relevante ya que puede manifestarse entre 6 a 11 días después del tratamiento y según los hallazgos de Ruggiero *et al.*⁴¹, refuerzan la noción de que el hígado y el corazón son los principales órganos afectados por la toxicidad de onasemnogene por ellos justifica ciertos EA.

Las recomendaciones de Fernandes *et al.*⁴², en su revisión sistemática, proponen estrategias específicas de mitigación para cada categoría de riesgo. Por ejemplo, el uso de prednisolona para controlar las transaminasas hepáticas es una práctica estandarizada que permite prevenir la progresión hacia una hepatotoxicidad grave. Estas estrategias no solo ayudan a reducir los efectos adversos, sino que también proporcionan una seguridad del medicamento.

CONCLUSIONES

En referencia a los estudios analizados, la AME resulta ser una patología poco estudiada, por ende, la adherencia terapéutica y los mecanismos subyacentes, no han sido motivo de estudio ni razón de análisis, por ello, es necesario impulsar la investigación e integrar la biología molecular en el estudio de estas enfermedades.

En los artículos revisados se pueden evidenciar que el tratamiento puede direccionarse al uso de onasemnogene en pacientes sintomáticos, y nusinersen en pacientes presintomáticos, estas prioridades deben manejarse bajo la detección temprana de la enfermedad para obtener calidad en la mejoría del desarrollo motor, de preferencia, el tratamiento en pacientes con AME tipo 1 debe ser con onasemnogene (lactantes) y en pacientes con AME tipo 2 y 3 con nusinersen (preescolares y adultos), este esquema de tratamiento deberá respetar la detección temprana, el estado sintomático, la administración de dosis adecuadas y combinación necesaria.

Por otro lado, estos medicamentos tienen una buena tolerancia a pesar de la edad del paciente y a su vez se analizó que nusinersen mejora la clínica motora, desde la primera dosis administrada. En cambio, onasemnogene proporciona resultados favorables luego de 6 meses del tratamiento.

En cuanto a la seguridad a pesar de las diferentes formas de administración Onasemnogene una sola dosis durante una infusión de 60 minutos y nusinersen multidosis por vía intratecal (12 mg), los EA son muy similares, pero se destaca que el Onasemnogene tiene más prevalencia en provocar toxicidad en el hígado en comparación con el Nusinersen. Los EA para nusinersen son infección en el sitio de punción, pirexia, fatiga y vómitos, mientras que, onasemnogene son trombocitopenia, pirexia, inapetencia

y vómitos, pero se debe destacar que estos EA son tratables. Sin embargo, los dos están encaminados al riesgo de VMNI.

Como dato adicional de este primer acercamiento del manejo terapéutico de la AME nos estaría también indicando su asequibilidad, donde hasta el momento se conoce de acuerdo con la bibliografía y datos que tiene costos altos: Nusinersen \$375.000 anual; Onasemnogene \$2,1 millones única dosis. Además, esto nos permite tomar conciencia de los ingresos en países en vías de desarrollo con la finalidad de mejorar las políticas públicas de salud, con el objetivo de que las personas de escaso recursos tengan acceso a este tipo de medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kamusheva MS, Dimitrova MJ. Clinical and economic assessment of nusinersen: the Bulgarian perspective. Vol. 8, Expert Opinion on Orphan Drugs. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 403–15.
2. Nlm Citation :, Prior TW, Leach ME, Finanger E; L, Adam MP, Feldman J, et al. Spinal Muscular Atrophy. 2000.
3. Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN PEDIATRÍA. Peru; 2023 ene.
4. Vitale M, Roye B, Bloom Z, Kunes JA, Matsumoto H, Roye D, et al. Best Practices for the Orthopaedic Care of Children with Spinal Muscular Atrophy: A Consensus Statement from the European Neuromuscular Centre Standard of Care Orthopaedic Working Group. Journal of the Pediatric Orthopaedic Society of North America. febrero de 2022;4(1):296.
5. Vega P, Glisser C, Castiglioni C, Virginia Amézquita M, Quirola M, Barja S. Quality of life in children and adolescents with spinal muscular atrophy. Rev Chil Pediatr. 2020;91(4):512–20.
6. Cardona N, Ocampo SJ, Estrada JM, Isabe M, Mojica, Porras GL. Clinical-functional characterization of patients with spinal muscular atrophy in Central-Western Colombia. Biomedica. 2022;42:89–99.
7. César Paz-y-Miño. Genética y Ciencia [Internet]. [citado el 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.cesarpazymino.com/single-post/situaci%C3%B3n-de-la-ciencia-ecuatoriana-en-el-2023>

8. Monges DS, Fernanda D, Castro DE, Saure DC, Verna R, Leske DV, et al. Manejo de la Atrofia Muscular Espinal AUTORES: REVISORES INTERNOS
9. Lafuente-Hidalgo M, Angulo RR. Amiotrofia muscular espinal. Nuevo paradigma: el código AME [Internet]. Disponible en: www.fapap.es
10. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
11. Lapp HS, Freigang M, Hagenacker T, Weiler M, Wurster CD, Günther R. Biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy—a narrative review. Vol. 270, Journal of Neurology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 4157–78.
12. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: Mutations, testing, and clinical relevance. Vol. 14, Application of Clinical Genetics. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 11–25.
13. Sebastián Minchalo Gallegos A, José Márquez Viteri E, Muscular Espinal A, Afección Neuromotora U. Atrofia Muscular Espinal, Una Afección Neuromotora. 2022;71.
14. Chiriboga CA. Pharmacotherapy for Spinal Muscular Atrophy in Babies and Children: A Review of Approved and Experimental Therapies. Vol. 24, Pediatric Drugs. Adis; 2022. p. 585–602.
15. 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. Vol. 16, Drug Design, Development and Therapy. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 1865–83.

16. Aponte Ribero V, Martí Y, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N, et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy: Motor Function, Scoliosis, and Contractures. *Neurology*. el 21 de noviembre de 2023;101(21):E2103–13.
17. Salort-Campana E, Quijano-Roy S. *Archives de Pédiatrie* 27 (2020) 7S23-7S28 Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 3 (Kugelberg-Welander disease) [Internet]. 2020. Disponible en: www.sciencedirect.com
18. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, Espinosa García S, Fernández-Ramos JA, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia*. el 1 de abril de 2022;37(3):216–28.
19. Rovira-Moreno E, Abulí A, Muñoz-Cabello P, Codina-Solà M, Baillès E, de Lemus M, et al. The diagnosis communication process in spinal muscular atrophy: A cross-cutting view of the new challenges facing the therapeutic era. *Genetics in Medicine Open*. 2023;1(1):100825.
20. Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, Lombardi L, Babore A, Dell’Elice A, et al. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
21. Schroth M, Deans J, Arya K, Castro D, De Vivo DC, Gibbons MA, et al. Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices: Recommendations for Diagnosis Considerations. *Neurol Clin Pract*. el 24 de mayo de 2024;14(4).

22. Antonaci L, Pera MC, Mercuri E. New therapies for spinal muscular atrophy: where we stand and what is next. Vol. 182, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 2935–42.
23. García-Parra B, Guiu JM, Modamio P, Martínez-Yélamos A, Mariño-Hernández EL, Povedano M. Access to orphan drugs for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain. *Rev Neurol*. 2022;75(9):261–7.
24. Secretaria General Universidad Católica de Cuenca. Líneas de Investigación Institucionales. 2020 abr.
25. Mirea A, Shelby ES, Axente M, Badina M, Padure L, Leanca M, et al. Combination therapy with nusinersen and onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy type i. *J Clin Med*. el 1 de diciembre de 2021;10(23).
26. Day JW, Mendell JR, Mercuri E, Finkel RS, Strauss KA, Kleyn A, et al. Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Abeparvovec Therapy. *Drug Saf*. el 1 de octubre de 2021;44(10):1109–19.
27. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2020. p. 706–15.
28. Yang H, Tao Q, Li D, Yang J, Cai Q, Gan J, et al. Assessment of motor function and nutritional status in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen after loading period in Western China: a retrospective study. *BMC Neurol*. el 1 de diciembre de 2023;23(1).
29. 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 (Lithuania)*. el 1 de febrero de 2022;58(2).
30. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. el 1 de julio de 2022;28(7):1381–9.
 31. Belančić A, Strbad T, Kučan Štiglic M, Vitezić D. Effectiveness of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Croatian Real-World Data. *J Clin Med*. el 1 de abril de 2023;12(8).
 32. AlTawari A, Zakaria M, Kamel W, Shaalan N, Elghazawi GAI, Ali MEA, et al. Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy: Retrospective Multicenter Study of Pediatric and Adult Patients in Kuwait. *Neurol Int*. el 1 de junio de 2024;16(3):631–42.
 33. Li D, Yang J, Wang X, Yang L, Luo R, Huang S. Analysis of the efficacy and adverse effects of nusinersen in the treatment of children with spinal muscular atrophy in China. *Brain Behav*. el 1 de julio de 2024;14(7).
 34. Jiang Y, Shen Y, Zhou Q, Zhu H. Unveiling the adverse events of Nusinersen in spinal muscular atrophy management based on FAERS database. *Sci Rep*. el 1 de diciembre de 2024;14(1).
 35. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve*. el 1 de mayo de 2021;63(5):668–77.

36. Kokaliaris C, Evans R, Hawkins N, Mahajan A, Scott DA, Sutherland CS, et al. Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Risdiplam and Nusinersen in Children with Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther.* el 1 de junio de 2024;41(6):2414–34.
37. Qiao Y, Chi Y, Gu J, Ma Y. Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 13, *Brain Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
38. Li Q. Nusinersen as a therapeutic agent for spinal muscular atrophy. Vol. 61, *Yonsei Medical Journal*. Yonsei University College of Medicine; 2020. p. 273–83.
39. Pane M, Berti B, Capasso A, Coratti G, Varone A, D’Amico A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies. *EClinicalMedicine*. el 1 de mayo de 2023;59.
40. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* el 1 de abril de 2021;20(4):284–93.
41. Ruggiero R, Balzano N, Nicoletti MM, di Mauro G, Fraenza F, Campitiello MR, et al. Real-World Safety Data of the Orphan Drug Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma®) for the SMA Rare Disease: A Pharmacovigilance Study Based on the EMA Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals*. el 1 de marzo de 2024;17(3).
42. Fernandes BD, Krug BC, Rodrigues FDA, Cirilo HNC, Borges SS, Schwartz IVD, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with

spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis. PLoS One. el 1 de mayo de 2024;19(5 May).

GLOSARIO

- **AME:** Atrofia muscular espinal, enfermedad hereditaria neuromuscular caracterizada por la pérdida progresiva de fuerza muscular.
- **SMN:** Proteína de neurona motora de supervivencia
- **SMN1:** Gen de supervivencia de las neuronas motoras 1, que codifica la proteína SMN en humanos.
- **SMN2:** Gen de supervivencia de las neuronas motoras 1
- **Enfermedad de Werdnig-Hoffman:** es la forma más severa de las atrofas musculares espinales de la infancia.
- **Enfermedad de Kügelberg-Welander:** se presenta en infantes y adolescentes, causando debilidad progresiva, con una moderada capacidad para caminar.
- **PCR cuantitativa (qPCR):** técnica que permite detectar y cuantificar la cantidad de una secuencia de ADN específica en una muestra.
- **Amplificación de Sondas Dependiente de Ligados Múltiples (MLPA):** permite detectar variaciones en el número de copias de ADN en regiones genómicas específicas.
- **Transcripción inversa qPCR (RT-qPCR):** técnica de laboratorio que permite detectar y cuantificar el ARN.
- medicamento para terapia génica que expresa la proteína de

- **Onasemnogene abeparvovec:** supervivencia de las motoneuronas (SMN) humana. Es un vector basado en el virus adenoasociado, serotipo 9 (AAV9) recombinante.
- **Nusinersen:** también denominado Spinraza es un oligonucleótido modulador del "splicing alternativo del gen SMN2, para suplir el déficit del SMN1.
- **CHOP-INTEND:** The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders es una escala validada de 16 ítems con un rango de puntuación de 0 a 64. Evalúa la función motora de los niños con AME de inicio infantil.
- **RULM:** (Revised Upper Limb Module), escala que mide la fuerza y la función de las extremidades superiores.
- **HFMSE:** Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA es un instrumento validado para evaluar la capacidad motora de niños y adultos con AME tipo 2 y 3.
- **FAERS:** FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), es una base de datos que contiene información sobre informes de eventos adversos y errores de medicación enviados a la FDA.
- **SHINE-ENDEAR:** es un estudio de extensión de etiqueta abierta para pacientes que participaron previamente en los estudios ENDEAR, CHERISH, CS3A y CS12.
- **Microangiopatía trombótica (MAT):** Se caracteriza por la formación de trombos en estos vasos, lo que daña los glóbulos rojos y consume plaquetas.

Numero	Título	Año de publicación	Muestra	Tipo de población	Intervención	Subjetivo	Tiempo	Intervenciones	Uso de la evidencia	Calidad de evidencia	Método de evaluación	Conclusiones
02	Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Nivolumab and Durvalumab in Patients with Type 1 Spinal Muscular Atrophy	2024	195 pacientes	NIWA	NIWA	NIWA	36 meses	Con nivolumab se observa un mayor beneficio a largo plazo.	Se obtuvieron los datos de eficacia y seguridad de los grupos de tratamiento con nivolumab y durvalumab.	Revisión sistemática	Se evaluó la función motora con el cuestionario FIM-2 y el CHOP-INTERC (basado en el CHOP y FIM-2) en los meses 12, 24, 36, 48 y 60.	Se observó un beneficio a largo plazo con nivolumab en comparación con durvalumab en términos de función motora y supervivencia libre de eventos.
03	Analysis of the efficacy and adverse effects of nusinersen in the treatment of children with spinal muscular atrophy in China.	2024	94 pacientes	NIWA	NIWA	NIWA	6 meses	efectos secundarios como dolor de cabeza, fiebre, y náuseas en el sitio de inyección.	efectos con AINE específicamente evaluados en un diagnóstico genético confirmado de AINE tipo 2c. Se incluyeron pacientes con diferentes tipos de AINE (tipo 1, tipo 2 y tipo 3).	Estudio retrospectivo	NIHSE (Nusinersen Functional Motor Scale Expanded), FIM-2 (Functional Independence Measure), CHOP-INTERC (Childhood Health Assessment Test of Neuromuscular Disorders).	Se observó un beneficio significativo en la función motora en los niños con AINE en China, mostrando mejoras significativas en la función motora y efectos adversos graves que afectaron a la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Además, se observó que la edad de inicio del tratamiento afectó significativamente los resultados, con la edad de inicio de la terapia asociada a mejores resultados.
07	Effectiveness of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Chinese Real-World Data	2023	52 pacientes	NIWA y adultos	NIWA y adultos	NIWA y adultos	4 años	no se observaron especificamente los efectos adversos (EA) reportados en el documento.	Pacientes diagnosticados con diferentes tipos de AINE (tipo 1, tipo 2 y tipo 3). Pacientes que recibieron tratamiento con nusinersen y fueron reportados por el Centro de Seguridad de Salud de China (CSC).	Estudio retrospectivo	NIHSE (Nusinersen Functional Motor Scale Expanded)	Los resultados indican que nusinersen puede mejorar significativamente la función motora en pacientes con AINE tipo 1, tipo 2 y tipo 3 (pacientes que fueron tratados). Sin embargo, no se observó una mejora significativa en la función motora en pacientes con AINE tipo 3, donde solo se logró el mantenimiento de la función motora.

Numero	Título	Año de publicación	Muestra	Tipo de población	Intervención	Subjetivo	Tiempo	Intervenciones	Uso de la evidencia	Calidad de evidencia	Método de evaluación	Conclusiones
05	Safety and Efficacy of Nusinersen and Reslizumab in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	2023	277 pacientes con AINE tipo 1, 2 y 3. Los datos de eficacia y seguridad se basan en 173 pacientes en el grupo de tratamiento con nusinersen y 276 pacientes en el grupo de tratamiento con reslizumab.	NIWA	Nusinersen frente a placebo o a otros fármacos.	NIWA	NIWA	Reslizumab en el lugar de inyección.	Se obtuvieron los datos de eficacia y seguridad de los grupos de tratamiento con nusinersen y reslizumab.	Revisión Sistemática	NIHSE (Nusinersen Functional Motor Scale Expanded), FIM-2 (Functional Independence Measure), CHOP-INTERC (Childhood Health Assessment Test of Neuromuscular Disorders).	Nusinersen mejora la función motora y la supervivencia libre de eventos.
08	Discharge rate, compliance, and safety in adult patients with spinal muscular atrophy and their caregivers from China	2022	97 pacientes	NIWA	NIWA	NIWA	12 meses	Reslizumab en el lugar de inyección.	Se obtuvieron los datos de eficacia y seguridad de los grupos de tratamiento con nusinersen y reslizumab.	Estudio retrospectivo	CHOP-INTERC	Se observó un beneficio significativo en la función motora en los pacientes con AINE tipo 1, 2 y 3, mostrando mejoras significativas en la función motora y efectos adversos graves que afectaron a la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Además, se observó que la edad de inicio del tratamiento afectó significativamente los resultados, con la edad de inicio de la terapia asociada a mejores resultados.
10	Assessment of motor function and functional status in children with spinal muscular atrophy treated with nusinersen after being diagnosed in Western China: a retrospective study	2023	46	NIWA	NIWA	NIWA	NIWA	Reslizumab en el lugar de inyección.	Se obtuvieron los datos de eficacia y seguridad de los grupos de tratamiento con nusinersen y reslizumab.	Estudio retrospectivo	CHOP-INTERC y FIM-2	Nusinersen mejora la función motora y la supervivencia libre de eventos.

**AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL
REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

Jhon Fernando Suquinagua Ortiz portador de la cédula de ciudadanía N° **1752042018** y **Angela Fernanda Fernández Taday** portadora de la cédula de ciudadanía N° **1104955909**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Seguridad y tolerabilidad del nusinersen y onasemnogene como tratamientos para la atrofia muscular espinal: revisión sistemática**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de mayo de 2026

F:

Jhon Fernando Suquinagua Ortiz
C.I. **1752042018**

F:

Angela Fernanda Fernandez Taday
C.I. **1104955909**