



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Kinesiología y Fisiatría**

**MARZO 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Revisión de la eficacia de los nuevos
tratamientos en el desarrollo motor de
pacientes con AME tipo 1.**

**Review of the efficacy of new treatments in
the motor development of patients with SMA
type 1.**

Alumno:

Florencia Sol Palavecino Folla

florenciasol.palavecinofolla@alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Gómez Soledad

Soledad.Gomez@UAI.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Revisión de la eficacia de los nuevos tratamientos en el desarrollo motor de pacientes con AME tipo 1.

Review of the efficacy of new treatments in the motor development of patients with SMA type 1.

Autores: Palavecino Folla, Florencia Sol.

Resumen

Introducción: La atrofia muscular espinal infantil (AME) es una afección de origen genético autosómico recesivo que resulta en la degeneración de las neuronas motoras y que genera una reducción en los niveles de la proteína SMN. Los niños nacidos con esta condición presentan un tono muscular disminuido, debilidad muscular progresiva, problemas de alimentación y respiración. En los últimos años, se han aprobado tres tratamientos modificadores de la enfermedad para su uso en pacientes con AME, el avance de estos nuevos tratamientos como Spinraza (Nusinersen), Evrysdi (Risdiplam) y onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) ha demostrado beneficios significativos sobre la función motora en bebés y niños con AME. Lo cual representa una nueva esperanza y mejora en la calidad de vida para los pacientes diagnosticados con AME tipo I y sus familias. Esta revisión cubre los datos disponibles y los nuevos desafíos de las estrategias terapéuticas de la AME tipo I. **Objetivo:** El objetivo del estudio es revisar la eficacia de los nuevos tratamientos en el desarrollo motor en niños con atrofia muscular espinal tipo I con el fin de establecer si conlleva cambios significativos en la atención kinésica. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva en los sitios públicos de MEDLINE, PubMed, Clinical Trials. El criterio de inclusión fue pacientes con AME tipo 1 que hayan recibido alguno de los 3 tratamientos aprobados actualmente (Nusinersen, Risdiplam y Zolgensma) y le hayan realizado un control del desarrollo motor. **Resultados:** Se obtuvieron 461 resultados inicialmente, de los cuales 7 ensayos clínicos y 3 estudios abiertos cumplieron los criterios de inclusión y se incluyeron en el presente análisis. **Conclusión:** El análisis realizado evidencia mejoras significativas en términos de hitos motores alcanzados, mejora de la función motora (puntuación CHOP-INTEND) e independencia de la ventilación asistida permanente. Además, la probabilidad de prevenir la muerte de estos pacientes.

Palabras Clave: AME, SMA1, tratamiento para atrofia muscular espinal, SPINRAZA, NUSINERSEN, Risdiplam, Zolgensma, onasemnogene abeparvovec, desarrollo motor.

Abstract

Background: Infantile spinal muscular atrophy (SMA) is a condition of autosomal recessive genetic origin that results in the degeneration of motor neurons and that generates a reduction in the levels of the SMN protein. Children born with this condition have decreased muscle tone, progressive muscle weakness, feeding and breathing problems. In recent years, three disease-modifying treatments have been approved for use in patients with SMA, the advancement of these new treatments such as Spinraza (Nusinersen), Evrysdi (Risdiplam), and onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) have shown significant benefits on the motor function in infants and children with SMA. Which represents a new hope and improvement in the quality of life for patients diagnosed with SMA type I and their families. This review covers the available data and the new challenges of the therapeutic strategies of SMA type I. **Objective:** The objective of the study is to review the efficacy of the new treatments in motor development in children with spinal muscular atrophy type I in order to establish if it entails significant changes in kinesiology attention. **Material and methods:** An exhaustive search was carried out in the public sites of MEDLINE, PubMed, Clinical Trials. The inclusion criteria were patients with SMA type 1 who have received any of the 3 currently approved treatments (Nusinersen, Risdiplam and Zolgensma) and have undergone motor development control. **Results:** 461 results were initially obtained, of which 7 clinical trials and 3 open studies met the inclusion criteria and were included in the present analysis. **Conclusion:** The analysis carried out shows significant improvements in terms of motor milestones reached, improvement in motor function (CHOPINTEND score) and independence from permanent assisted ventilation. In addition, the probability of preventing the death of these patients.

Keywords: SMA, Muscular Atrophy, Spinal, SMA1, Treatment for Spinal Muscular Atrophy, motor development, motor function, SPINRAZA, NUSINERSEN, Risdiplam, Zolgensma, onasemnogene abeparvovec.

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal infantil (AME) es una afección de origen genético autosómico recesivo que resulta en la degeneración de las neuronas motoras en la medula espinal y el tronco encefálico. A medida que la enfermedad avanza los músculos comienzan a debilitarse y atrofiarse. [1-6]

Es causada por una delección homocigota o una mutación en el gen de supervivencia de la neurona motora 1 (SMN1), lo que genera una reducción en los niveles de la proteína SMN y degeneración de las neuronas motoras en las células de la asta anterior de la medula espinal y el tronco encefálico. El gen homólogo SMN2 también codifica esta proteína, pero no logra compensar completamente la pérdida del gen SMN1, lo que resulta de cantidades insuficientes de proteína SMN. La proteína SMN es necesaria para el mantenimiento de las neuronas motoras, pero es deficiente en pacientes con AME [13]

Hay diferentes tipos de atrofia muscular espinal que se basan en la gravedad de la enfermedad y cuando comienzan los síntomas. [2] En este caso solo nos enfocaremos en el tipo 1 o llamada también enfermedad de Werdnig Hoffmann, que es el tipo más severo de la atrofia muscular espinal.

Los síntomas en la enfermedad de Werdnig Hoffmann se notan cuando el niño tiene 6 meses de edad o antes, e incluyen un empeoramiento de la debilidad y un tono muscular pobre (hipotonía). Los niños nacidos con esta condición presentan un tono muscular disminuido, debilidad muscular progresiva, problemas de alimentación y respiración, como respiración paradójica abdominal e insuficiencia respiratoria. [2] También presentan debilidad de las extremidades y el cuello, arreflexia y fasciculaciones de la lengua. [13] Las personas con esta afección nunca se sientan de forma independiente, bipedestar y mucho menos caminar, requieren de cuidados más intensivos y de apoyo que aquellos con formas menos graves de AME. Por lo general la expectativa de vida en la atrofia muscular espinal tipo 1 rara vez es mayor de 2 a 3 años. [14]

La incidencia mundial de AME al nacer es de alrededor de 1 en 10.000, con una tasa de portadores entre 1/35 y 1/50, por lo tanto, se clasifica como una enfermedad poco frecuente, la sobrevida de la forma con mayor incidencia (AME tipo I) varía entre el 30 a 70% al año de vida. [18] Siendo la principal causa genética de mortalidad infantil en la cual hoy se encuentran identificados aproximadamente 260 pacientes con AME en la Argentina y se estima que hay 31 casos nuevos por año de los cuales el 55% tiene AME tipo 1, es que esta investigación se va a centrar en su tratamiento y evolución.

En 2004, una Conferencia Internacional estableció un comité de expertos en AME para crear una declaración de consenso sobre el estándar de atención de la AME [3]. Se establecieron diferentes grupos de trabajo, abordando diferentes aspectos del diagnóstico y manejo, enfocándose en rehabilitación y cuidados ortopédicos, pulmonares, nutricionales y paliativos; publicándose en 2007 un informe de la declaración de consenso de SMA SOC, donde los principales objetivos de rehabilitación para pacientes con AME TIPO I incluyen: optimización de la función, minimización del deterioro y optimización de la tolerancia a varias posiciones. También el uso de órtesis y férulas, técnicas pasivas y de asistencia activa. Las ortesis torácicas se utilizan para la estabilización postural y para promover la función. Los aparatos ortopédicos cervicales se utilizan a menudo para apoyar la cabeza, ya que el control cefálico a menudo está ausente y hay que minimizar el riesgo de asfixia en posición vertical. [2] Sin embargo, este consenso de SMA SOC solo se trata de cuidados paliativos mientras la enfermedad sigue avanzando en estos pacientes. [12]

Por eso la aprobación del primer fármaco para la AME en diciembre de 2016 y los resultados prometedores de otros ensayos clínicos han cambiado la perspectiva de los médicos y las familias. [2]

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para AME y sólo se dispone de tratamiento sintomático para retrasar la progresión de la enfermedad y sus efectos incapacitantes, así como el tratamiento de sostén nutricional, ventilatorio y neuromuscular para mitigar sus complicaciones.

Nusinersen (Marca: Spinraza) Fabricado por Biogen, Inc se convirtió en la primera terapia aprobada por la US Food and Administración de Medicamentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de AME de todos los tipos en 2017, es un oligonucleótido antisentido modificado que se une a SMN2, se aplica por vía intratecal para dirigirse específicamente al sistema nervioso central (SNC) esto promueve una mayor producción de proteína SMN de longitud completa [1-14]

Nusinersen se diluye a una concentración de 1,2 mg/ml (dosis equivalente a 6 mg) o 2,4 mg/ml (dosis equivalente a 12 mg) con líquido cefalorraquídeo artificial (LCR). La dosis administrada se ajusta en función de la edad, de modo que cada paciente reciba una dosis equivalente escalada (4-5 ml) en función de su volumen de LCR proyectado. El régimen de dosis utilizado se diseñó en función de la vida media del tejido de la médula espinal demostrado en estudios clínicos, para proporcionar un período de carga de dosificación durante los primeros 3 meses para lograr una concentración del fármaco en la médula espinal, y luego, después de 6 meses, dosificación crónica una vez cada 4 meses para mantener la concentración tisular. La dosificación intratecal se realiza

mediante punción lumbar con anestesia tópica utilizando técnicas estándar para lactantes. [17]

En los últimos años, se han aprobado tres tratamientos modificadores de la enfermedad para su uso en pacientes con AME. Nusinersen (Spinraza®), mencionado anteriormente, la terapia génica con asemnogén abeparvovec (Zolgensma®) también fue aprobada por ambas agencias en 2020, es una única dosis, sin embargo, las indicaciones aprobadas difieren: la EMA la aprobó para pacientes con mutaciones hereditarias que afectan el gen SMN1, que han sido diagnosticados con AME tipo 1 o tienen hasta tres copias del gen SMN2, mientras que la FDA lo aprobó para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de dos años con AME con mutaciones bialélicas en el gen SMN1. Risdiplam (Evrysdi®), la última terapia aprobada por la EMA, es una toma diaria vía oral, está indicada para el tratamiento de AME 5q en pacientes de dos meses de edad y mayores, con diagnóstico clínico de AME tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o con uno a cuatro Copias SMN2. Las aprobaciones se basaron en dos ensayos fundamentales para Nusinersen y risdiplam y en tres ensayos fundamentales para onasemnogene abeparvovec. [16]

En nuestro país SPINRAZA (NUSINERSEN) está aprobado para AME tipo I y II sin restricciones, aunque en casi todo el mundo, su aprobación es para todos los tipos y edades. ZOLGENSMA (ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC) en nuestro país está aprobado para pacientes menores a dos años de edad, y EVRYSDI (RISDIPLAM) en Argentina, concluyó su proceso de registro, siendo aprobado para todos los tipos de AME, sin restricciones.

El pronóstico para los pacientes con AME tipo I sin tratamiento suele desmejorar en forma progresiva o rápidamente. Distintos estudios han observado y estimado una sobrevivencia de entre 30 al 73% al año de seguimiento, siendo las causas de muerte más frecuentes la infección pulmonar aguda, la obstrucción de las vías respiratorias y el paro bradicárdico. [9] La prueba validada de CHOP INTEND (Anexo I) es utilizada en el seguimiento de estos pacientes y varía de 0 a 64, con puntuaciones más altas que indican una mejor función motora, siendo una herramienta sensible a cambios menores en la función motora, como los movimientos anti gravitatorios de las extremidades. [18]

La escala CHOP-INTEND (ANEXO 1) es una escala específica para AME y ha demostrado ser una prueba confiable, tolerable y fácil de aplicar. Consta de 16 ítems donde se evalúa la movilidad espontánea e inducida y la respuesta motora es categorizada de 0 a 4, donde 0 es sin respuesta, 1 respuesta mínima, 2 responde parcialmente, 3 casi completa y 4 respuesta completa. Además de esta escala se utiliza la escala HINE-2 que permite registrar los avances en el desarrollo motor, proporciona información sobre la progresión del lactante hacia un hito motor y, además, permite comparar el logro con el desarrollo motor típico del lactante.

Por lo tanto, Nusinersen, onasemnogene abeparvovec y risdiplam se identificaron como tres nuevas terapias que dan como resultado una supervivencia prolongada, un mayor logro de hitos motores y una mejor función motora en bebés con inicio de síntomas de AME a los 6 meses de edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática y de metaanálisis.

Estrategia de búsqueda

Se elaboró una búsqueda y análisis bibliográfico de revisiones, artículos primarios y ensayos clínicos de tipo experimental entre febrero de 2017 hasta la actualidad, ya que algunos ensayos clínicos se encuentran en curso hasta la fecha, sobre el desarrollo motor en pacientes con AME TIPO 1 a los que se les aplique alguna de las 3 terapias aprobadas para la AME (Zolgensma, Nusinersen y Risdiplam). También se incluyó la información de prescripción de los fabricantes y bibliografías de artículos para materiales adicionales. Se buscó en la base de datos de PubMed y Medline con las palabras claves AME OR SMA OR SMA 1 lo que arrojó 463 resultados, tras aplicar filtros de últimos 5 años y ensayos clínicos, de estos se seleccionaron 7 artículos para ser tenidos en cuenta. Todos los estudios registrados en ClinicalTrials.gov se incluyeron en los datos revisados con los siguientes criterios de inclusión.

Criterios de elegibilidad

CRITERIOS DE INCLUSION
• Pacientes con AME tipo 1 que hayan recibido el medicamento Spinraza, Risdiplam y onasemnogene abeparvovec
• Control del desarrollo motor >12 meses
• Idioma español o inglés

Tabla 1 –Criterios de inclusión

Para evaluar el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se analizaron los títulos, los resúmenes y parte de la sección discusión de los artículos que resultaron de haber aplicado la estrategia de dicha búsqueda.

Criterios de exclusión

No se tomaron en cuenta estudios realizados en adultos o en pacientes con AME tipo II, III y IV

Datos recolectados

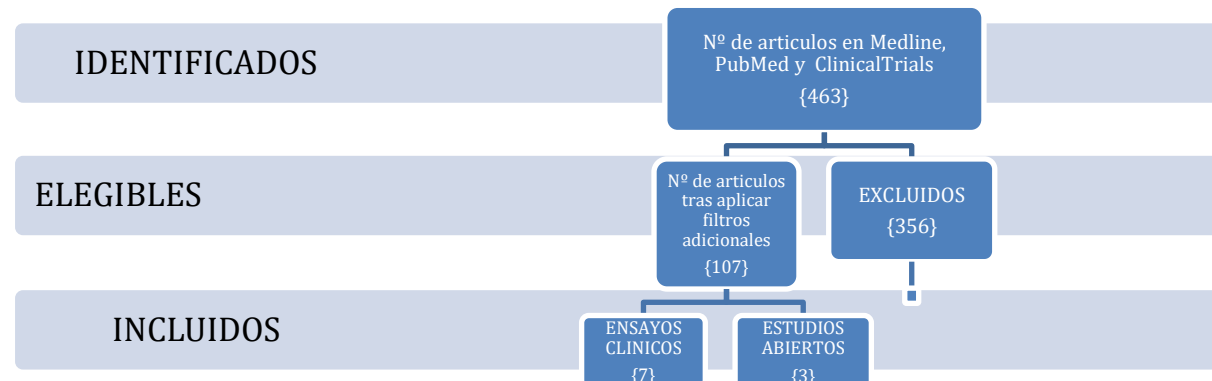
Todos los datos fueron extraídos de forma manual e incorporados a una planilla de cálculos con múltiples

solapas para simplificar la visualización y el cálculo de diferencias y similitudes

Los datos que encontramos en la comparación de la Tabla 2. son los datos al inicio de los estudios, estos son cantidad de participantes, sexo, edad en la que iniciaron los síntomas, edad al diagnóstico, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que empezaron el tratamiento farmacológico, puntuación HINE-2, puntuación CHOP-INTEND, cuantos pacientes presentan hipotonía, retraso del desarrollo motor, neumonía o síntomas respiratorios,

debilidad de las extremidades, dificultad para alimentarse o tragar, uso de soporte ventilatorio, uso de tubo gastrointestinal y amplitud CMAP. Los cuales se encuentran divididos por nombre del estudio y el fármaco que se utilizó. En la Tabla 3. se encuentra la comparación de los resultados finales de los estudios más relevantes para esta investigación, estos son la respuesta al hito motor, cuantos siguieron con vida, la respuesta de CHOP-INTEND, cuantos no utilizan ventilación asistida permanente y la respuesta CMAP.

Flujograma de búsqueda



CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES AL INICIO								
ESTUDIO	NURTURE SPINRAZA	ENDEAR SPINRAZA	EMBRACE SPINRAZA	AVXS-101 ZOLGENSMA	START ZOLGENSMA	SPRINT ZOLGENSMA	FIREFISH RISDIPLAM	
PARTICIPANTES	20	80	14	12	13	14	41	
MASCULINO	12	37	9	5	6	4	19	
FEMENINO	8	43	5	7	7	10	22	
EDAD DE INICIO DE SÍNTOMAS	2 MESES	4 MESES	5,5 MESES	1,4 MESES	25,4 MESES	AL NACIMIENTO	N/D	
EDAD AL DIAGNÓSTICO	2,5 MESES	2,8 MESES	10 MESES	2 MESES	N/D	1 MES	N/D	
TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS HASTA LA INSCRIPCIÓN	2,6 MESES	5,3 MESES	16,7 MESES	3,4 MESES	8,5 MESES	1,2 MESES	5,2 MESES	
PUNTUACIÓN HINE-2	1,46	1,29	0,79	N/D	N/D	N/D	N/D	
PUNTUACIÓN CHOP-INTEND	30	26,6	N/D	28,2	32,5	49	56,1	
HIPOTONIA	19 (96%)	80 (100%)	14 (100%)	12 (100%)	N/D	14 (100%)	N/D	
RETRASO DEL DESARROLLO MOTOR	17 (85%)	71 (89%)	13	N/D	N/D	3	N/D	
NEUMONÍA O SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	9 (45%)	28 (35%)	3 (21%)	N/D	7 (54%)	0	N/D	
DEBILIDAD DE LAS EXTREMIDADES	19 (95%)	79 (99%)	8 (57%)	11 (91,7%)	N/D	3	N/D	
DIFICULTAD PARA ALIMENTARSE O TRAGAR	9 (45%)	41 (51%)	N/D	5 (41,7%)	5 (38%)	0	28 (68,3%)	
USO DE SOPORTE VENTILATORIO	11 (69%)	21 (26%)	3 (21%)	2 (16,7%)	4 (24%)	0	2	
USO DE TUBO GASTROINTESTINAL	10 (63%)	7 (9%)	N/D	5 (41,7%)	N/D	0	N/D	
AMPLITUD DE CMAP	N/D	0,371mV	N/D	N/D	N/D	3,9mV	N/D	

*N/D= NO DISPONIBLE

Tabla 2. Características basales de los estudios

PUNTOS FINALES								
RESPUESTA AL HITO MOTOR	16/20 (80%)	37/73 (51%)	N/D	11 (79%)	N/D	9 (64%)	34 (85%)	
NO MUERTE	15 (75%)	67/80 (84%)	12 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	14 (100%)	38 (97%)	
RESPUESTA DE CHOP INTEND	13 (62%)	52/73 (71%)	12 (100%)	N/D	N/D	14 (100%)	31 (90%)	
SIN USO DE VENTILACIÓN ASISTIDA PERMANENTE	11 (55%)	62/80 (78%)	12 (100%)	14 (100%)	13 (100%)	14 (100%)	38 (92%)	
RESPUESTA CMAP	N/D	26/73 (36%)	N/D	N/D	N/D	4,5mV	N/D	

Tabla 3. Resumen de los resultados

RESULTADOS

Como se mencionó antes hoy en día hay 3 terapias aprobadas para la AME. Dos aumentan la producción de proteína SMN intacta de cada copia de SMN, pero requieren dosis repetidas por vía intratecal (Nusinersen) u oral (risdiplam). El onasemnogene abeparvovec es un vector del virus adenoasociado tipo 9 (AAV9) modificado genéticamente diseñado para expresar la proteína SMN

en los tejidos después de una infusión intravenosa única. De los estudios identificados se los dividió por fármaco utilizado el nombre de los estudios y el fármaco utilizado para identificarlos fácilmente. Por lo tanto, para Nusinersen se encontraron los estudios "NURTURE", "ENDEAR" y "EMBRACE", para Zolgensma los estudios "AVXS-101", "START" y "SPR1NT", y para Risdiplam solamente se encontró publicado el estudio "FIREFISH".

En el estudio ENDEAR (multicéntrico aleatorizado, en 121 pacientes AME I tratados con Spinraza® vs placebo en seguimiento por 13 meses) se definió como respuesta adecuada al tratamiento un aumento de al menos 4 puntos desde el inicio en la puntuación de CHOP INTEND en la visita de finalización del ensayo. Se evaluó la seguridad y la eficacia clínica de Nusinersen en 121 bebés con AME de inicio infantil y menores de siete meses. En el análisis intermedio, los bebés tratados con Nusinersen tuvieron una mayor mejora en las categorías de hitos motores del examen neurológico infantil de Hammersmith (HINE) que los controles (41 % frente a 0 %, $p < 0,001$). Además, el grupo de Nusinersen demostró un tiempo prolongado hasta la muerte o la necesidad de ventilación permanente en comparación con los controles y seis de los 73 pacientes tratados lograron sentarse de forma independiente durante un período de tratamiento de un año.

Los resultados provisionales del estudio abierto NURTURE (ClinicalTrials.gov identificador: NCT02386553, iniciado en 2017 y en curso) enfatizó la importancia del tratamiento proactivo con Nusinersen tan pronto como se alcanzó el diagnóstico genético en bebés presintomáticos. Este estudio involucró a 14 bebés con AME presintomáticos de menos de seis semanas de edad y, después de una mediana de 2,9 años de seguimiento, los efectos del Nusinersen fueron muy alentadores. A una edad media de 34,8 (25,7-45,4) meses de edad, el 100 % de los pacientes estaban vivos, el 92 % lograba caminar con ayuda y el 88 % de forma independiente.

En el estudio EMBRACE (estudio de fase 2 abierto, multicéntrico y de escala de dosis. Registrado en ClinicalTrials.gov NCT01839656) se inscribieron 20 bebés con AME, en la población evaluable de eficacia por protocolo, 12 (63%) de 19 participantes cumplieron el criterio principal de valoración al tener una mejora incremental en los hitos del desarrollo motor HINE-2 en la última visita en relación con el valor inicial. La mediana de tiempo para alcanzar un hito motor en la población evaluable de eficacia total fue de 11,6 meses. 8 (42%) de 19 participantes tenían control completo de la cabeza y podían sentarse en la última visita (3 podían sentarse de manera estable y 5 podían pivotar), 7 (37%) podían rodar, 2 (11%) podían gatear, 4 (21%) podían estar de pie (3 con apoyo y 1 sin ayuda). La proporción que tuvo una mejora en el logro del hito motor fue 12 (60%) en 20 participantes en la población de seguridad. La puntuación total media de CHOP-INTEND aumento de 29,7 al inicio a 48,3 en la última visita del estudio para los 13 participantes supervivientes, una mejora relativa de 17,3 puntos. Al cierre del estudio, 15 (75%) de los 20 participantes que recibieron Nusinersen en la población de seguridad estaban vivos, aunque 2 participantes se habían retirado voluntariamente.

Los estudios han mostrado que el tratamiento continuo con Nusinersen aumenta la función motora y ralentiza la

progresión de los síntomas. En general, el uso del medicamento disminuye los problemas respiratorios, los problemas de nutrición y la necesidad de ingresos hospitalarios. Muchos bebés y niños pequeños con tipo 1 tratados con este medicamento pueden alcanzar los hitos del desarrollo y mantenerlos a lo largo del tiempo. Los estudios médicos a largo plazo en curso cumplen reportando mejoras.

Cuatro ensayos de fase II en curso están evaluando la seguridad y la eficacia de risdiplam en diferentes tipos de AME. Los resultados de estos estudios se han presentado en varias conferencias, pero aún no se han publicado.

FIREFISH (ClinicalTrials.gov) identificador: NCT02913482) es un ensayo abierto que prueba la eficacia en pacientes con AME I entre uno y siete meses de edad con dos copias de SMN2. La Parte 1 de FIREFISH ha probado durante un año el fármaco en dos dosis diferentes, mientras que la Parte 2 evalúa la eficacia en la dosis más alta seleccionada. La Parte 1 involucró a 21 pacientes: cuatro recibieron la dosis más baja y 17 la dosis más alta que se usa actualmente en la Parte 2 del ensayo. Después de recibir risdiplam durante 12 meses, el 90,5 % de los lactantes estaban vivos sin ventilación permanente, el 33 % de toda la cohorte y el 41 % de los lactantes tratados con la dosis más alta pudieron sentarse sin apoyo durante al menos 5 seg y el 86 % de todos los bebés mostraron una mejora de ≥ 4 puntos en la puntuación de CHOP-INTEND desde el inicio. Además, el 94,7 % de los lactantes pueden alimentarse por vía oral o en combinación con una sonda de alimentación y ningún lactante ha perdido la capacidad de tragar. En el punto de corte después de 16 meses de tratamiento, la mediana del cambio desde el inicio en la puntuación de CHOP-INTEND fue de 19 sobre 64 de la puntuación máxima y el 5 % de los bebés pudo ponerse de pie soportando su peso y el 10 % pudo rebotar. Recientemente se han presentado los resultados finales preliminares de la Parte 2.

AVXS-101-CL-101 (ClinicalTrials.gov) identificador: NCT02122952, años 2014–2017) es un estudio abierto de 15 casos de AME tipo I con mutaciones bialélicas en SMN1 (deleción o mutaciones puntuales) y dos copias de SMN2. El onasemnogene abeparvovec se administró como inyección intravenosa única en dos dosis diferentes: Doce pacientes recibieron $2,0 \times 10^{14}$ genomas del vector (vg) por kg y tres recibieron $6,7 \times 10^{13}$ vg por kg. En el grupo de dosis alta, las puntuaciones de CHOP-INTEND mostraron un rápido aumento de 9,8 puntos después de un mes y 15,4 puntos después de tres meses, en comparación con la disminución observada en la historia natural de la AME tipo I. Recientemente, una comparación con pacientes no tratados con AME tipo I del estudio NeuroNEXT (NN101) (ClinicalTrials.gov identificador: NCT01736553, iniciado en 2017) mostró que después de 24 meses de seguimiento, la tasa de supervivencia fue del 100 % en los lactantes tratados con AVXS-101 y del 38 % en la cohorte del estudio NN101.J.

puntuación inicial media de CHOP-INTEND fue de 28,2, mejorando a 56,5 en el grupo tratado, en comparación con 20,3 con una disminución a 5,3 en los controles. Además, 11 (92 %) de los bebés tratados con AVXS-101 pudieron sentarse sin ayuda durante ≥ 5 s, 10 (83 %) durante ≥ 10 s, nueve (75 %) durante ≥ 30 s y dos (17 %) podían ponerse de pie y caminar de forma independiente. Las puntuaciones de CHOP-INTEND sugirieron que los pacientes de la cohorte NN101 no alcanzaron ningún hito motor. Un análisis posterior demostró que los mejores predictores de la mejora funcional eran la edad inferior a los tres meses y las puntuaciones altas de CHOP-INTEND al inicio del estudio.

El ensayo clínico completo, START (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT02122952, 2018–2020), inscribió a 13 pacientes con AME de inicio infantil, 10 en una dosis alta y tres en una dosis baja.

A los 24 meses de la infusión, ninguno de los pacientes de la cohorte de dosis alta requirió ventilación permanente. Los pacientes de la cohorte de dosis baja no alcanzaron la capacidad de sentarse sin apoyo; en la cohorte de

dosis alta, siete de 10 pacientes (75 %) alcanzaron la capacidad de sentarse sin apoyo durante ≥ 30 seg y dos pacientes (17 %) se pusieron de pie y caminaron de forma independiente. Estos resultados mostraron una relación dosis-respuesta. De los 10 pacientes de la cohorte 2 (dosis alta de START) que se inscribieron en LTFU, todos están libres de ventilación permanente. No se han informado cambios en los hitos alcanzados anteriormente durante el período de seguimiento. Dos pacientes han alcanzado la capacidad de ponerse de pie, con ayuda (ninguno de los cuales ha recibido tratamiento con Nusinersen) durante el período de seguimiento.

El ensayo de fase 3 SPR1NT (NCT03505099) para niños presintomáticos con mutaciones en SMN1 tratados a las 6 semanas de vida. Se inscribieron 14 bebés de los cuales, 14 se sentaron de forma independiente dura 30 seg, 11 dentro de la ventana de desarrollo normal. Todos sobrevivieron sin ventilación permanente a los 14 meses según protocolo. Ningún niño uso soporte nutricional o respiratorio.

PRINCIPALES HITOS DEL DESARROLLO MOTOR ALCANZADOS	FIREFISH	EMBRACE	AVXS-101
Número total de participantes analizados	41	20	12
CONTROL CEFALICO	19,5	8	11
SENTADO SIN APOYO	24.4	8	11
Usa toda la mano (agarre voluntario) en el mes 24 *	4.9	N/D	12
Patea horizontalmente; las piernas no se levantan (Capacidad para patear [supino]) en el mes 24 *	31.7	2	N/D
Hacia arriba (verticalmente) (capacidad de patear [supino]) en el mes 24 *	9.8	2	N/D
Rolar hacia un lado	29.3	7	9
Gatear sobre manos y rodillas (Grastrar) en el Mes 24 *	4.9	2	1
SE MANTIENE DE PIE SOLO	0	2	2
CAMINANDO	0	2	2

Tabla 4. Principales hitos del desarrollo alcanzados durante los estudios de seguimiento a largo plazo de FIREFISH (Risdiplam), EMBRACE (Nusinersen) y AVXS-101 (Zolgensma).

DISCUSIÓN

Independientemente del enfoque, los estudios presentados demostraron una mayor eficacia en niños con AME presintomáticos o con la duración más corta de la enfermedad. Esto es consecuencia del rápido proceso de denervación que se produce en los primeros seis meses de vida y el objetivo del tratamiento presintomático es el rescate precoz de las motoneuronas. Sin embargo, recientemente han demostrado que la edad media en el momento del diagnóstico es de 4,70 meses ($DE \pm 2,82$) en AME tipo I. La decisión de cómo manejar a los recién nacidos que dan positivo en el tamizaje es crucial.

Solo un estudio informó los resultados de un análisis del número necesario a tratar que comparó la eficacia de Nusinersen y onasemnogene abeparvovec en varios

resultados utilizando datos de los estudios AVXS-101 y ENDEAR en lactantes con AME tipo I sintomática. Los autores demostraron una ventaja de eficacia del onasemnogene abeparvovec en términos de hitos motores alcanzados, mejora de la función motora (puntuación CHOP-INTEND) e independencia de la ventilación asistida permanente. Además, la probabilidad de prevenir la muerte fue un 20 % mayor en el grupo tratado con onasemnogene abeparvovec. Todos los estudios hasta ahora se han realizado en pacientes seguidos en centros de referencia terciarios con los estándares de atención recomendados y esto probablemente contribuyó a los resultados positivos de los ensayos. Hoy en día, las familias cuentan con diferentes opciones terapéuticas, pero se debe resaltar que la eficacia de estos nuevos compuestos está significativamente relacionada con la adherencia a un cuidadoso manejo multidisciplinario de los cuidados.

Además, el aumento de la fuerza muscular, la adquisición de nuevos hitos y el aumento de la supervivencia están llamando la atención positivamente. Los pacientes tratados con AME tipo I también pueden sentarse sin apoyo y, por lo tanto, con el efecto de la gravedad, presentan una mayor tasa de escoliosis con cifoescoliosis a menudo severa en los primeros años de vida. Con una radiografía y seguimiento clínico, el uso de aparatos ortopédicos y eventualmente la opción quirúrgica con “varillas de crecimiento” son cruciales.

Además, el aumento de la fuerza muscular favorece el empeoramiento de las contracturas, por lo que se deben evitar los estiramientos intensivos y el uso de bipedestadores o de ortesis de rodilla-tobillo-pie cuando sea posible.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

ANEXO I. Prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital de Niños de Filadelfia (CHOP INTEND).⁹

CHOP INTEND					
CHILDREN'S HOSPITAL of PHILADELPHIA INFANT TEST OF NEUROMUSCULAR DISORDERS					
Name:		Diagnosis:			
MR:		Gestational age:			
DOE:		Time of evaluation:		Time since last feeding:	
DOB:		Current health: URI ☐ Gtube ☐ BIPAP ☐ HRS/Day		HRS off BIPAP at testing	
Item	Position	Test Procedure	Graded Response	Score	
1 Spontaneous movement (Upper extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity shoulder movement (achieves elbow off surface)	4	L
			Antigravity elbow movement (achieves hand and forearm off surface)	3	R
			Wrist movement	2	
			Finger movement	1	
			No movement of limbs	0	
2 Spontaneous movement (Lower extremity)	Supine	Observe throughout testing May unweight limb or stimulate infant to facilitate response	Antigravity hip movement (achieves feet and knees off surface)	4	L
			Antigravity hip adduction/internal rotation (knees off surface)	3	R
			Active gravity eliminated knee movement	2	
			Ankle movement	1	
			No movement of limbs	0	
3 Hand grip	Supine	Grip strength: place finger in palm and lift until shoulder comes off surface observe when infant loses grasp May use toy of similar diameter for older children	Maintains hand grip with shoulder off bed	4	L
			Maintains grip with elbow off surface (shoulders on surface)	3	R
			Maintains grip with forearm off surface (elbow supported on surface)	2	
			Maintains grip only with no traction	1	
			No attempt to maintain grasp	0	
4 Head in midline with visual stimulation*	Supine head midline	Visual stimulation is given with toy. <i>If head is maintained in midline for 5 seconds:</i> Place head in maximum available rotation and provide visual stimulation to encourage midline	Rotates from maximum rotation to midline	4	L>R
			Turns head part way back to midline	3	R>L
			Maintains midline for 5 or more seconds	2	
			Maintains midline, less than 5 seconds	1	
			Head falls to side, no attempts to regain midline	0	
5 Hip adductors	Supine, no diaper	Hips flexed and adducted Feet hip width apart and thighs parallel, knees slightly apart	Keeps knee off surface of bed > 5 sec or lifts foot off surface	4	L
			Keeps knees off surface of bed 1-5 sec	2	R
			No attempt to maintain knees off surface	0	
6 Rolling: elicited from legs*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Holding infant's lower thigh, flex hip and knee and adduct across midline bringing pelvis vertical maintain traction and <i>pause in this position</i> . 2. If infant rolls to side apply traction at a 45° diagonal to body and pause to allow infant to attempt to derotate body	When traction is applied at the end of the maneuver, rolls to prone with lateral head righting	4	To R
			Rolls through side lying into prone without lateral head righting, clears weight-bearing arm to complete roll	3	To L
			Pelvis, trunk and arm lift from support surface, head turns and rolls onto side, arm comes thru to front of body	2	
			Pelvis and trunk lift from support surface and head turns to side. Arm remains behind trunk	1	
			Pelvis lifted passively off support surface.	0	
7 Rolling: elicited from arms*	Supine (arms at side) Keep side tested up roll away from the Side tested	1. Hold infant at the elbow move toward opposite shoulder maintain traction on limb and <i>pause with the shoulders vertical</i> allow infant to derotate 2. If the pelvis achieves vertical continue to provide traction	Rolls to prone with lateral head righting	4	To R
			Rolls into prone without lateral head righting; must clear weight-bearing arm completely to finish roll	3	To L
			Rolls onto side, leg comes thru and adducts, bringing the pelvis vertical	2	
			Head turns to side and shoulder and trunk lift from surface	1	
			Head turns to side; body remains limp or shoulder lifts passively	0	

8 Shoulder and elbow flexion And horizontal abduction	Side-lying with upper arm at 30° of shoulder extension and elbow flexion and supported on body (restrain lower arm if needed)	Prompt reach for a toy presented at arms length at shoulder level (may provide stimulation and <i>observe spontaneous movement</i>)	Clears hand from surface with antigravity arm movement	4	L	Best side:
			Able to flex shoulder to 45 degrees, without antigravity arm movement	3		
			Flexes elbow after arm comes off body	2		
			Able to get arm off body	1	R	State:
			No attempt	0		
9 Shoulder flexion & Elbow flexion	Sitting in lap or on mat with head and trunk support (20° recline)	Present stimulus at midline and at shoulder level at arms length (may provide stimulation and <i>observe spontaneous movement</i>)	Abducts or flexes shoulder to 60 degrees	4	L	Best side:
			Abducts or flexes shoulder to 30 degrees	3		
			Any shoulder flexion or abduction	2		
			Flexes elbow only	1	R	State:
			No attempt to lift arm	0		
10 Knee extension	Sitting in lap or over edge of mat with head and trunk support (20° recline) thigh horizontal to ground	Tickle plantar surface of foot Or gently pinch toe	Extends knee to > 45 degrees	4	L	Best side:
			Extends knee 15 to 45 degrees	2		
			Any visible knee extension	1		
			No visible knee extension	0	R	State:
11 Hip flexion and foot dorsiflexion	Hold infant against your body with legs free, facing outward. Support at the abdomen with the child's head resting between your arm and thorax.	Stroke the foot or pinch the toe	Hip flexion or knee flexion > 30°	4	L	Best side:
			Any hip flexion or knee flexion	3		
			Ankle dorsiflexion only	2		
			No active hip, knee or ankle motion	0	R	State:
12 Head control*	Sitting with support at the shoulders and trunk erect	Place the infant in ring sit with head erect and assistance given at the shoulders (front and back). (may delay scoring a grade of 1 and 4 until end of test)	Attains head upright from flexion and turns head side to side	4		Score:
			Maintains head upright for >15 sec (for bobbing head control score a 2)	3		
			Maintains head in midline for >5 sec. with the head tipped in up to 30° of forward flexion or extension	2		
			Actively lifts or rotates head twice from flexion within 15 seconds (do not credit if movement is in time with breathing)	1		State:
			No response, head hangs	0		
13 Elbow flexion Score with item 14	Supine	Traction response: pull to sit extend arms at 45 degree angle, to point of nearly lifting head off surface	Flexes elbow	4	L	Best side:
			Visible biceps contraction without elbow flexion	2		
			No visible contraction	0		
14 Neck Flexion Score with item 13	Supine	Traction response: hold in neutral proximal to wrist and shoulder at 45°, to point of nearly lifting head off surface	Lifts head off bed	4		Score:
			Visible muscle contraction of SCM	2		
			No muscle contraction	0		
15 Head/Neck Extension (Landau)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stoke along spine from neck to sacrum. The coronal axis of the head when parallel to the bed surface = 0 degrees (horizontal)	Extends head to horizontal plane or above	4		Score:
			Extends head partially, but not to horizontal	2		
			No head extension	0		
16 Spinal Incubation (Galant)	Ventral suspension: Prone, held in one hand upper abdomen	Stroke Right then Left thoracolumbar paraspinals or tickle abdomen or foot or tilt in infants with integrated Galant. For infant over 10 kg knees and head may touch	Twists pelvis towards stimulus off axis	4	L	Best side:
			Visible paraspinal muscle contraction	2		
			No response	0		
Total score, best score on each side for each item (maximum 64 points):						

* Adapted from the Test of Infant Motor Performance, Campbell, SK; et al. 2001.

Contractures:

L ☐ R ☐ Knee flexion

L ☐ R ☐ Ankle plantar flexion

(Present < 20 degrees knee extended)

L ☐ R ☐ Hip adductor L ☐ R ☐ ITB contracture

(Note if leg cannot abduct and ext. rot. to contact surface in supine)

L ☐ R ☐ Shoulder protraction

L ☐ R ☐ Elbow flexion

L ☐ R ☐ Neck rotation

L ☐ R ☐ Neck lateral flexion

☐ Plagiocephaly

☐ Fixed spinal curve

Behavioral State: (Brazelton, TB Neonatal Behavioral Assessment Scale, 2nd ed., 1984)

State 1 Deep sleep

State 3 Drowsy or semi-doing

State 5 Eyes open, considerable activity

State 2 Light sleep

State 4 Alert, with bright look

State 6 Crying

Testing environment:

Ideally test first thing in the AM or same time of day about 1 hour after feeding

Test on a firm padded mat

Diaper /onesie only unless the infant is cold

Test with red wool ball on ring to encourage participation

May use pacifier only if needed to maintain state 4 or 5 (see definition).

Mark as CNT (could not test) if patient could not be tested DO NOT MARK 0

BIBLIOGRAFÍA

1. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother.* enero de 2019;53(1):61-9.
2. 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. *Neuromuscular Disorders.* febrero de 2018;28(2):103-15.

3. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol.* agosto de 2007;22(8):1027-49.

4. Meyer T, Maier A, Uzelac Z, Hagenacker T, Günther R, Schreiber-Katz O, et al. Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving Nusinersen. *Euro J of Neurology*. agosto de 2021;28(8):2582-95.
5. Palomino MA, Castiglioni C. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: Cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas. *Rev chil pediatr*. 2018;(ahead):0-0.
6. Tizzano EF. Terapias avanzadas en enfermedades raras: la atrofia muscular espinal como ejemplo. *Medicina Clínica*. octubre de 2018;151(7):275-7.
7. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *JCM*. 13 de julio de 2020;9(7):2222.
8. Messina S. New Directions for SMA Therapy. *JCM*. 31 de agosto de 2018;7(9):251.
9. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, Sanctis RD, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscular Disorders*. junio de 2011;21(6):406-12.
10. Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *Paediatric Respiratory Reviews*. septiembre de 2018; 28:3-10.
11. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. enero de 2019;61(1):19-24.
12. 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. *Neuromuscular Disorders*. marzo de 2018;28(3):197-207.
13. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with Nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*. diciembre de 2016;388(10063):3017-26.
14. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs*. septiembre de 2019;33(9):919-32.
15. Albrechtsen SS. Tratamiento Nusinersen de la atrofia muscular espinal: una revisión sistemática. :12.
16. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with Nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *European Journal of Paediatric Neurology*. julio de 2022; 39:1-10.
17. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, Ramírez-Schrempf D, et al. Tratamiento de la atrofia muscular espinal de inicio en la infancia con Nusinersen: informe final de un estudio de fase 2, abierto, multicéntrico y de escalada de dosis. 2021;5:10.
18. Coordinación General - Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud / CONETEC. INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS N° 1: Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en atrofia muscular espinal. Ministerio de salud argentina. Enero de 2021
19. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2 de noviembre de 2017;377(18):1723-32.
20. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther*. mayo de 2019;36(5):1164-76.