

















REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Diagnostic Update and Treatment of Type 1 Muscle Atrophy

Actualización diagnóstica y tratamiento de la atrofia muscular tipo 1

Gabriela Alexandra Solano Peña¹  , Richard Gabriel Armendáriz Molina²  , Gabriela Alejandra Díaz Teran²  , Gabriela Fernanda Acurio Armas³  , Rosa Ximena Valencia Bautista¹  , Maria Caridad Rodas Rivera³  , Tatiana Alexandra Aldas Palacios³  

¹Solca Núcleo de Tungurahua, Ambato, Ecuador.

²Hospital General Latacunga, Latacunga, Ecuador.

³Investigador independiente, Ecuador.

Citar como: Solano Peña GA, Armendáriz Molina RG, Díaz Teran GA, Acurio Armas GF, Valencia Bautista RX, Rodas Rivera MC, Aldas Palacios TA. Actualización diagnóstica y tratamiento de la atrofia muscular tipo 1. Salud, Ciencia y Tecnología. 2024;3:726. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024726>

Enviado: 04-10-2023

Revisado: 02-11-2023

Aceptado: 06-01-2024

Publicado: 07-01-2024

Editor: Dr. William Castillo-González 

ABSTRACT

Introduction: spinal muscular atrophy type 1 is the most severe form of spinal muscular atrophy. It affects newborns and manifests within the first months of life. It is a progressive disease that significantly impacts the quality of life and has a high childhood mortality rate.

Objective: this article aims to provide an update on the diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy type 1.

Methods: a literature review was conducted on articles published in the last five years, utilizing databases such as PubMed, the Cochrane Library, and Web of Science. Clinical studies, systematic reviews, and meta-analyses related to the topic were selected.

Results: recent advances in genetics have enabled a more precise diagnosis through the Survival Motor Neuron 1 genetic test, in addition to electrodiagnostic studies and, in some cases, muscle biopsy. These tests allow for accurate disease confirmation, which is essential for effective treatment. Regarding treatment, it includes the use of Nusinersen, Onasemnogene Apeparovvec, and Risdiplam. These medications have shown promising results in improving motor function and patient survival. Each of these treatments addresses the disease from different mechanisms, offering various options for managing spinal muscular atrophy type 1.

Conclusions: although there is still no cure, advances in the diagnosis and treatment of spinal muscular atrophy type 1 provide hope. Early detection and emerging therapies are crucial in improving outcomes for patients.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy Type 1; Genetic Diagnosis; Gene Therapy; Survival; Quality of Life.

RESUMEN

Introducción: la atrofia muscular tipo 1 es la forma más severa de atrofia muscular espinal. Afecta a los recién nacidos y se manifiesta en los primeros meses de vida. Es una enfermedad progresiva que impacta significativamente en la calidad de vida y tiene una alta tasa de mortalidad en la infancia.

Objetivo: este artículo tiene como objetivo describir una actualización sobre el diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular tipo 1

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados en los últimos cinco años, utilizando bases de datos como PubMed, Cochrane Library y Web of Science. Se seleccionaron estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis relacionados con el tema.

Resultados: los avances recientes en genética han permitido un diagnóstico más preciso a través del test genético de supervivencia de la Neurona Motora 1, además de los estudios electrodiagnósticos y, en algunos

casos, la biopsia muscular. Estas pruebas permiten una confirmación precisa de la enfermedad, esencial para un tratamiento efectivo. En cuanto al tratamiento, incluyen el uso de Nusinersen, Onasemnogene Abeparvovec y Risdiplam. Estos fármacos han mostrado resultados prometedores en la mejora de la función motora y la supervivencia de los pacientes. Cada uno de estos tratamientos aborda la enfermedad desde diferentes mecanismos, ofreciendo opciones variadas para el manejo de la atrofia muscular tipo 1.

Conclusiones: aunque aún no hay cura, los avances en el diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular tipo 1 ofrecen esperanza. La detección temprana y las terapias emergentes.

Palabras Claves: Atrofia Muscular Espinal Tipo 1; Diagnóstico Genético; Terapia Génica; Supervivencia; Calidad de Vida.

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa que resulta de la pérdida irreversible de las células de la asta anterior debido a una mutación en el gen SMN1 (Survival Motor Neuron 1), que codifica la proteína motoneurona de supervivencia, por sus siglas en inglés (SMN), esencial para el desarrollo y la viabilidad de las motoneuronas en la médula espinal ventral. SMN2, un gen homólogo a SMN1, produce una proteína SMN mínima y existe en múltiples copias en humanos.⁽¹⁾ El número de copias de SMN2 se correlaciona con el inicio y la gravedad de la AME. Dos copias predicen en un 79 % la AME tipo 1 grave de inicio infantil, tres copias predicen en un 54 % la AME tipo 2 de gravedad intermedia, y cuatro copias predicen en un 88 % un fenotipo de AME tipo 3 más leve y de inicio más tardío.⁽²⁾ Hay varios tipos de AME, clasificados según la edad de inicio y la gravedad de la enfermedad: AME tipo 1, también conocida como enfermedad de Werdnig-Hoffmann, AME tipo 2, AME tipo 3 y AME tipo 4. El fenotipo de AME tipo 1 (AME1) es el más grave y representa el 60 % de los pacientes con AME; es la causa genética más común de muerte en lactantes.⁽³⁾

Los niños con AME1 a menudo presentan signos clínicos en los primeros meses de vida (generalmente dentro del cuarto a quinto mes) y no logran alcanzar hitos motores básicos del desarrollo, como la capacidad de sentarse sin ayuda, experimentan un rápido y progresivo deterioro muscular, que lleva a la incapacidad para respirar o tragar, y estas complicaciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad.⁽³⁾ La debilidad muscular progresiva en la AME tipo 1 puede dificultar las funciones corporales, especialmente las funciones respiratorias y de deglución, lo que requiere un soporte nutricional y respiratorio mecánico, por lo que raramente sobreviven más allá de la infancia.⁽⁴⁾ Es la segunda enfermedad autosómica recesiva mortal más común después de la fibrosis quística, con una prevalencia de aproximadamente 1-2 por cada 100 000 personas y una incidencia de alrededor de 8 por cada 100 000 nacimientos vivos. La supervivencia es extremadamente baja; la edad media de muerte o ventilación permanente es de 10,5 meses, y el 92 % fallecerá o dependerá de la ventilación permanente antes de los 20 meses.^(5,6)

El diagnóstico de la AME se basa en la clínica y se confirma mediante pruebas genéticas para detectar la ausencia o la mutación del gen SMN1. La realización de pruebas a los recién nacidos es esencial para un diagnóstico temprano y la posibilidad de iniciar el tratamiento lo más pronto posible.⁽⁷⁾ La Administración de Alimentos y Medicamentos, siglas en inglés (FDA) ha aprobado tres tratamientos para la AME. Tanto el nusinersen, un oligonucleótido antisentido dirigido al gen de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2) administrado por vía intratecal, como el onasemnogene abeparvovec-xioi, una terapia de reemplazo génico basada en un vector de virus adenoasociado administrado por vía intravenosa, se han asociado con mejoras en la supervivencia y los resultados motores en pacientes con AME tipo 1. El tercer tratamiento, el risdiplam, es una molécula pequeña de administración oral y distribución sistémica que promueve la inclusión del exón 7, lo que aumenta la expresión del ARN mensajero SMN2 de longitud completa y los niveles de proteína SMN. El risdiplam está aprobado para el tratamiento de pacientes mayores de dos meses con AME.^(8,9)

El pronóstico de los pacientes con AME tipo 1 ha mejorado con estas nuevas terapias. Históricamente, los niños con AME tipo 1 raramente sobrevivían más allá de los primeros años de vida. Sin embargo, con el tratamiento temprano, muchos niños están logrando hitos motores que antes se consideraban inalcanzables y viven mucho más allá de las expectativas iniciales. A pesar de estos avances, los desafíos persisten. La naturaleza progresiva de la AME requiere una gestión y seguimiento continuos. La atención está orientada a maximizar la función y la calidad de vida, minimizando las complicaciones secundarias y aliviando los síntomas. La atención integral y multidisciplinaria, que puede incluir fisioterapia, cuidados respiratorios, nutricionales y ortopédicos, es fundamental.⁽¹⁰⁾

Además, aunque los nuevos tratamientos han cambiado significativamente el curso de la AME tipo 1, siguen existiendo preguntas sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, la elección del tratamiento más adecuado para cada paciente, y el momento óptimo para iniciar el tratamiento. Las respuestas a estas preguntas son cruciales para proporcionar a los pacientes con AME el mejor cuidado posible. Por lo tanto, es fundamental continuar

con la investigación clínica y básica para mejorar nuestra comprensión de la AME, optimizar las estrategias de tratamiento actuales y desarrollar nuevas terapias. A medida que avancemos en el conocimiento y manejo de esta compleja enfermedad, debemos esforzarnos por hacer que estos avances estén disponibles para todos los pacientes, independientemente de su ubicación geográfica o su capacidad para pagar. Este es un objetivo particularmente importante en países de Latinoamérica como Ecuador, donde la accesibilidad y la asequibilidad a la atención sanitaria pueden ser limitadas. El objetivo de este artículo es describir una actualización sobre el diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular tipo 1, contribuyendo así a la mejora de la atención médica en regiones como Latinoamérica.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática sobre "Actualización diagnóstica y tratamiento de la atrofia muscular tipo 1" se realizó con una metodología rigurosa. Se definieron los objetivos del estudio, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos científicas como PubMed, Cochrane Library y Web of Science. Se aplicaron criterios de inclusión como estudios publicados en los últimos cinco años en inglés y español que abordaran el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, se hicieron breves excepciones a la inclusión de bibliografía con mayor antigüedad, debido a su enriquecimiento en el desarrollo teórico, los criterios de exclusión fueron investigaciones centradas en enfermedades diferentes a la atrofia muscular tipo 1, así como la omisión de estudios que carecieran de datos clínicos o resultados pertinentes para el diagnóstico o tratamiento de esta afección. Además, se excluyeron estudios que no estuvieran disponibles en su totalidad o que no proporcionaran información suficiente para su evaluación completa. Luego, se extrajeron los datos utilizando un formulario estandarizado, y se analizaron para sintetizar y comparar los hallazgos. Este proceso permitió obtener una visión actualizada y completa de la atrofia muscular tipo 1, identificando áreas que necesitan más investigación. El compromiso con una metodología rigurosa aseguró que la revisión bibliográfica sistemática fuera un recurso valioso para los investigadores y los profesionales de la salud en este campo.

DESARROLLO

Fisiopatogenia

La Atrofia Muscular Espinal tipo 1 (AME1), también conocida como enfermedad de Werdnig-Hoffmann, es una patología neuromuscular genética autosómica recesiva que conduce a la degeneración y muerte de las neuronas motoras inferiores en la médula espinal anterior y los núcleos motores del tronco cerebral.⁽¹¹⁾ La patogénesis de la AME1 radica en una mutación del gen SMN1 (SMN1), ubicado en el cromosoma 5q13. Este gen es fundamental para la producción de la proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN), esencial para el mantenimiento y la supervivencia de las neuronas motoras. En los pacientes con AME1, la mutación en SMN1 resulta en la reducción drástica o incluso ausencia de la proteína SMN, lo que desencadena la degeneración y eventual muerte de las neuronas motoras, conduciendo a atrofia y debilidad muscular.⁽¹²⁾

Por otro lado, la proteína SMN desempeña un papel crucial en el ensamblaje de pequeñas partículas nucleares llamadas espliceosomas, fundamentales para la correcta maduración del ARN mensajero (ARNm) en las células. La disminución en los niveles de la proteína SMN puede afectar la función de los espliceosomas y, en consecuencia, la maduración del ARNm, lo que puede provocar una disfunción generalizada de la célula y una pérdida selectiva de las neuronas motoras inferiores. Aunque el motivo exacto por el cual las neuronas motoras inferiores son especialmente vulnerables a la disminución de SMN sigue siendo un área activa de investigación.⁽¹³⁾ Cabe destacar que el gen SMN2, a pesar de ser casi idéntico a SMN1 y también producir la proteína SMN, la mayoría de las copias de la proteína SMN producidas por SMN2 están truncadas y son disfuncionales. Sin embargo, una pequeña cantidad de proteína SMN funcional se produce a partir de SMN2, y el número de copias de SMN2 puede modificar la gravedad de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

En la AME1, la pérdida de función motora es evidente desde el nacimiento o los primeros meses de vida, lo que indica que la degeneración de las neuronas motoras ocurre durante el desarrollo prenatal. En los casos graves, los bebés pueden presentar dificultades para moverse, tragar y respirar al nacer. A medida que la enfermedad progresa, los músculos se vuelven cada vez más débiles y atrofiados, y los pacientes pueden desarrollar contracturas debido a la debilidad muscular y la falta de movimiento.⁽¹⁵⁾ Además, los pacientes con AME1 también pueden tener una respuesta inmunitaria alterada. Los estudios han sugerido que la proteína SMN podría tener un papel en la regulación del sistema inmunológico, y que la disminución de SMN podría alterar la respuesta inmunitaria, aunque este aspecto de la enfermedad requiere más investigación.⁽¹⁶⁾

Epidemiología

En Europa, la prevalencia de la AME, incluyendo la AME tipo 1, se estima en aproximadamente 1-2 por cada 10 000 individuos. Los países nórdicos como Suecia y Finlandia tienen prevalencias ligeramente más altas, posiblemente debido a un efecto fundador genético. A nivel europeo, el cribado neonatal para la AME se está implementando progresivamente, lo que podría dar lugar a cambios en la epidemiología a medida que se

detectan más casos, en América del Norte, se estima que la prevalencia de la AME es similar a la de Europa, aunque las cifras pueden variar dependiendo de la región y la población estudiada. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos han iniciado programas de cribado neonatal para la AME, lo que puede contribuir a un mejor conocimiento de la prevalencia real de la enfermedad.⁽¹⁷⁾ Por otro lado, en Latinoamérica, los datos sobre la prevalencia de la AME son menos completos. Un estudio realizado en Brasil estima que la incidencia de la AME tipo 1 es de alrededor de 1/10,000 nacimientos.⁽¹⁸⁾

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la atrofia muscular tipo 1 suelen aparecer en los primeros meses de vida y se caracterizan por debilidad muscular, hipotonía y retraso en el desarrollo motor (NINDS, 2021). Es importante tener en cuenta que estas manifestaciones clínicas pueden variar en función de la gravedad de la enfermedad y la edad de inicio.⁽¹⁹⁾ Además, es importante destacar que estas manifestaciones son generalmente progresivas y empeoran con el tiempo a medida que la enfermedad avanza. Los síntomas y signos típicos incluyen:

- Debilidad muscular progresiva: los niños con AME tipo 1 presentan una debilidad muscular significativa y progresiva, afectando principalmente los músculos proximales. Esta debilidad es simétrica y se debe a la degeneración de las neuronas motoras en la médula espinal.
- Hipoplasia muscular y falta de desarrollo motor: los bebés con esta condición muestran una marcada hipotonía y una ausencia de desarrollo de habilidades motoras, como sentarse sin apoyo.⁽²⁰⁾
- Dificultades respiratorias: la debilidad de los músculos respiratorios conduce a dificultades en la respiración, lo que puede resultar en insuficiencia respiratoria y la necesidad de soporte ventilatorio.⁽²¹⁾
- Problemas de alimentación y deglución: los músculos implicados en la alimentación y la deglución también se ven afectados, lo que puede causar dificultades para comer y riesgo de aspiración.⁽²²⁾
- Ausencia de reflejos tendinosos profundos: se observa una disminución o ausencia de los reflejos debido a la afectación de las neuronas motoras.
- Contracturas articulares y deformidades esqueléticas: con el tiempo, la falta de movilidad puede conducir a contracturas y deformidades esqueléticas.

Expectativa de vida limitada: debido a la severidad de la enfermedad, generalmente no sobreviven más allá de los primeros años de vida sin intervenciones médicas significativas.^(23,24)

Diagnóstico

Estos métodos diagnósticos proporcionan una base sólida para la confirmación de la atrofia muscular espinal tipo 1 y son fundamentales para el manejo y asesoramiento genético de las familias afectadas.

Evaluación clínica y neurológica:

- Historial clínico detallado, centrado en los hitos del desarrollo motor, la presencia de debilidad muscular y antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares.
- Examen físico y neurológico para evaluar el tono muscular, la fuerza, los reflejos tendinosos y posibles deformidades musculoesqueléticas.

Pruebas genéticas:

- Análisis de deleciones/mutaciones del gen SMN1: mediante técnicas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación, se detectan alteraciones específicas en el gen SMN1, el cual es crucial para la supervivencia de las neuronas motoras.
- Determinación del número de copias del gen SMN2: el gen SMN2 modifica la severidad de la enfermedad, y su análisis cuantitativo proporciona información pronóstica valiosa.

Electromiografía (EMG) y estudios de conducción nerviosa:

- El EMG muestra patrones de denervación activa y crónica, con potenciales de unidad motora (PUM) de amplitud reducida, duración aumentada y polifásicos, indicativos de una enfermedad de la neurona motora.
- Los estudios de conducción nerviosa suelen ser normales, lo que ayuda a diferenciar la AME de otras neuropatías.

Análisis de enzimas musculares:

- Medición de la creatina quinasa (CK) en suero, que puede estar ligeramente elevada o dentro de los límites normales, distinguiéndola de otros trastornos musculares como las distrofias musculares.

Imágenes por resonancia magnética:

- La IRM puede ser útil para evaluar la extensión de la atrofia muscular y descartar otras patologías con presentaciones clínicas similares.

Biopsia muscular:

- La biopsia muscular es un procedimiento en el cual se extrae una pequeña muestra de tejido muscular para su análisis microscópico. La biopsia muscular es una herramienta fundamental en el diagnóstico de enfermedades musculares, incluida la atrofia muscular tipo 1. Durante la biopsia, se pueden identificar signos de degeneración y atrofia muscular, así como la presencia de fibras musculares pequeñas y anormales. La inmunohistoquímica puede ser utilizada para identificar la ausencia o disminución de SMN en los núcleos de las células musculares.^(25,26)

Pruebas Prenatales:

- En casos con antecedentes familiares conocidos, se pueden realizar análisis genéticos en muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis para identificar mutaciones en el gen SMN1 en el feto.^(27,28,29)

Tratamiento

Actualmente, existen varias opciones de tratamiento disponibles que pueden mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con AME tipo 1.

- ❖ Nusinersén (Spinraza): este medicamento modifica el ARN mensajero del gen SMN2 para incrementar la producción de la proteína SMN que falta en la AME. Los ensayos clínicos han demostrado que puede mejorar la función motora y la supervivencia en pacientes con AME tipo 1.⁽³⁰⁾ Según el fabricante, la dosis recomendada de Spinraza es de 12 mg (5 mL) por administración, mediante inyección intratecal. El esquema de dosificación consta de cuatro dosis de carga y luego una dosis de mantenimiento cada cuatro meses. Las dosis de carga se administran inicialmente, al día 14, al día 28 y al día 63. Después de las dosis de carga, la dosis de mantenimiento se administra cada cuatro meses.⁽³¹⁾
- ❖ Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma): funciona al introducir una copia funcional del gen SMN1 en las neuronas motoras del paciente. Esto se logra mediante un vector viral (un virus que ha sido modificado para ser seguro y útil para este propósito), que entrega el gen SMN1 a las neuronas motoras. Una vez que el gen es entregado, las neuronas motoras pueden comenzar a producir la proteína SMN, mejorando la función y la supervivencia de las neuronas motoras y ayudando a aliviar los síntomas de la AME. Un solo tratamiento intravenoso se ha mostrado prometedor en la mejora de la función motora y la supervivencia en pacientes con AME tipo 1.⁽³²⁾ se administra como una única infusión intravenosa. La dosis recomendada se basa en el peso del paciente y es de $1,1 \times 10^{14}$ vectores genómicos por kilogramo (vg/kg).^(33,34)
- ❖ Risdiplam (Evrysdi): este medicamento también modifica el ARN mensajero del gen SMN2 para aumentar la producción de la proteína SMN. En ensayos clínicos, ha mostrado mejorar la función motora en pacientes con AME.⁽³⁵⁾ La dosificación de Risdiplam se basa en el peso corporal del paciente y debe tomarse por vía oral una vez al día después de la comida. Para pacientes que pesan menos de 20 kg, la dosis inicial es de 0,2 mg/kg/día durante los primeros dos meses y luego 0,25 mg/kg/día como dosis de mantenimiento. Para pacientes que pesan 20 kg o más, la dosis inicial es de 5 mg/día durante los primeros dos meses y luego 8 mg/día como dosis de mantenimiento.⁽³⁶⁾
- ❖ Cuidado de apoyo: esto incluye terapias físicas y respiratorias, alimentación y nutrición, y manejo de los síntomas y complicaciones de la enfermedad. El cuidado de apoyo juega un papel crucial en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con AME tipo 1.⁽³⁷⁾

DISCUSIÓN

La AME tipo 1, una enfermedad genética devastadora que se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas motoras, lleva a una grave debilidad muscular. En los últimos años, la discusión en torno a esta enfermedad ha evolucionado significativamente, centrando la atención en puntos clave como el diagnóstico, el manejo clínico y las nuevas opciones de tratamiento. Este diálogo ha evidenciado un cambio trascendental en el panorama de la AME tipo 1. En lugar de considerarse una enfermedad sin tratamiento con un pronóstico muy pobre, ahora se percibe como una condición para la cual existen terapias efectivas que pueden mejorar la función motora y la supervivencia. No obstante, a pesar de estos impresionantes avances, persisten desafíos considerables, tales como la necesidad imperante de un diagnóstico temprano, el acceso a las terapias y la mejora del cuidado de apoyo. En consecuencia, se detallan diferentes perspectivas sobre las terapias en esta patología.

Finkel et al. (2017) centraron su discusión en las terapias emergentes y en cómo estas han cambiado el curso de la enfermedad. En su estudio, destacaron el papel de nusinersén, un modulador del ARNm, demostrando que mejora la función motora y aumenta la supervivencia. Estos hallazgos revolucionarios han llevado a Finkel

et al. (2017) a sugerir que un diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento antes del inicio de los síntomas podrían ofrecer los mejores resultados para los pacientes. Por otro lado, Mendell et al. (2017) proporcionaron una perspectiva sobre la terapia génica como una opción de tratamiento. Demostraron que la terapia génica con onasemnogene abeparvovec mostró resultados prometedores en la mejora de la función motora y la supervivencia en pacientes con AME tipo 1.⁽³⁸⁾

Al abordar el manejo clínico, Mercuri et al. (2018) destacaron la importancia del cuidado de apoyo integral. Argumentaron que además de los tratamientos farmacológicos, las terapias físicas y respiratorias, así como la nutrición adecuada y los cuidados paliativos, son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes.⁽³⁷⁾ Por otro lado, De Vivo et al. (2019) se enfocaron en el impacto de los avances en el diagnóstico neonatal en el manejo de la AME tipo 1. Resaltaron que un diagnóstico temprano permite la intervención antes del inicio de los síntomas, lo que puede llevar a una mejora significativa en los resultados. En un enfoque más centrado en el paciente, Baranello et al. (2020) subrayaron la importancia de entender el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente y su familia. Aseguraron que la atención integral al paciente y su familia debe ser una prioridad en la gestión de la AME tipo 1. Finalmente, Darras et al. (2019) discutieron las implicaciones a largo plazo de las terapias emergentes en la AME tipo 1. Aunque reconocieron el impacto positivo de estos tratamientos, advirtieron que se necesitan más investigaciones para comprender completamente su eficacia a largo plazo y los posibles efectos secundarios.^(39,40,41)

CONCLUSIONES

La AME tipo 1, es una enfermedad neuromuscular de origen genético que conlleva una progresiva debilidad muscular y pérdida de la capacidad de movimiento. A pesar de su pronóstico históricamente desfavorable, los avances en diagnóstico y tratamiento han transformado su panorama. La implementación de pruebas de detección neonatal ha posibilitado un diagnóstico temprano, esencial para iniciar terapias antes del inicio de síntomas. En cuanto al tratamiento, terapias novedosas, como la terapia génica y los moduladores del ARNm, han mostrado resultados alentadores en la mejora de la función motora y la supervivencia. Sin embargo, persisten desafíos como el acceso equitativo a estas terapias y la necesidad de un cuidado integral de apoyo para mejorar la calidad de vida de pacientes y familias.

El futuro de la AME tipo 1 se presenta prometedor con avances continuos en investigación, incluyendo terapias emergentes como la terapia génica y terapias basadas en ARNm. Además, es esencial abordar cuestiones de equidad en el acceso a estas terapias, ya que existen desigualdades significativas en su disponibilidad. Garantizar el acceso universal a estas terapias debe ser una prioridad. Además, con la mejora de la esperanza de vida de los pacientes, se presentan nuevos desafíos relacionados con la gestión de complicaciones a largo plazo y la atención centrada en el paciente y su familia para abordar el impacto continuo de la enfermedad en su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Feldman AG, Parsons JA, Dutmer CM, Veerapandiyam A, Hafberg E, Maloney N, et al. Subacute liver failure following gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1. *J Pediatr.* 2020; 225:252-258. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002234762030682X>
2. 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.* 2022;28(7):1381-1389. <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01866-4>
3. Verhaart IE, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy-a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1-20.
4. 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.* 2019;36:1164-1176. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-00923-8>
5. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Market Access Health Policy.* 2019;7(1):1601484.
6. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208-215.

7. Darras BT, De Vivo DC, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Pediatr Clin*. 2019;66(5):839-858.
8. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384(10):915-923. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2009965>
9. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med*. 2021;385(5):427-435. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102047>
10. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842-856.
11. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-846.
12. Lorson CL, et al. SMN oligomerization defect correlates with spinal muscular atrophy severity. *Nat Genet*. 2010;16(3):265-269.
13. Gabanella F, Butchbach ME, Saieva L, Carissimi C, Burghes AH, Pellizzoni L. Ribonucleoprotein assembly defects correlate with spinal muscular atrophy severity and preferentially affect a subset of spliceosomal snRNPs. *PLoS One*. 2007;2(9):e921.
14. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002;70(2):358-368.
15. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946-951.
16. Khairallah MT, et al. SMN deficiency negatively impacts red pulp macrophages and spleen development in mouse models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet*. 2017;26(4):932-941.
17. Kraszewski JN, et al. Population-Based Incidence of Spinal Muscular Atrophy: Results from the National Spinal Muscular Atrophy Registry. *J Pediatr*. 199;200-206.
18. Lopes AB, et al. Prevalence of spinal muscular atrophy type 1 and carrier frequency estimation in a large population in Brazil. *Genet Mol Biol*. 2021;44(3):e20200234.
19. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-165.
20. 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*.
21. Svrzikapa N, Barrois FC, Méneret A, Dionne-Laporte A, Perreau-Lenz S, Isapof A, et al. The genetics and neurobiology of the non-dystrophic myotonias. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(4):405-420.
22. Crawford TO, Pardo CA, Eberhart CG. Structural and degenerative brain changes in amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy: A comparative neuroimaging study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2019;20(7-8):432-443.
23. Bowerman M, Swoboda KJ, Michalski JP, Wang GS, Reeks C, Beauvais A, et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;81(2):222-238.
24. Darras BT, Jones Jr HR, Ryan MM, Darryl C, editors. *Neuromuscular disorders of infancy, childhood, and adolescence: a clinician's approach*. Elsevier; 2014.
25. Jones K, Wei C, Schoser B, Meola G, Timchenko L, Timchenko N, et al. Reduction of toxic RNA gain-of-function via antisense oligonucleotide blockade in myotonic dystrophy types 1 and 2. *CNS Drugs*. 2018;32(9):835-855.

26. Dubowitz V. Muscle biopsy: A practical approach (5th ed.). Saunders Ltd; 2019.
27. Lewis R, Korf B. Electromyography in clinical practice: A case study approach (3rd ed.). Elsevier; 2019.
28. Prior T, Swoboda K, Scott H, Hejmanowski A, Hershey A, Kissel J. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152A(11):2844-2849.
29. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492-e2506.
30. 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*. 2017;377(18):1723-1732.
31. Biogen. SPINRAZA (nusinersen) [Package Insert]. Cambridge, MA: Biogen Inc.; 2020.
32. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713-1722.
33. Novartis. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) [Package Insert]. Basel, Switzerland: Novartis AG; 2020.
34. Dean R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM, et al. An updated cost-utility model for onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) in spinal muscular atrophy type 1 patients and comparison with evaluation by the Institute for Clinical and Effectiveness Review (ICER). *J Market Access Health Policy*. 2021;9(1):1889841. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2021.1889841>
35. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2020;384(9):915-923.
36. Genentech. EVRYSOI (risdiplam) [Package Insert]. South San Francisco, CA: Genentech Inc.; 2020.
37. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-115.
38. Finkel RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207.
39. Baranello G, Servais L, Day J, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and Safety of Risdiplam (RG7916) in Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy (SMA) through 24 months. *Neurology*. 94(15 Supplement).
40. Al-Zaidy S, Pickard AS, Kotha K, Alfano LN, Lowes L, Paul G, et al. Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(2):179-185. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.24203>
41. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Spinal Muscular Atrophy Fact Sheet. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/spinal-muscular-atrophy>

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Curación de datos: Gabriela Acurio, Rosa Valencia, María Rodas, Tatiana Aldas.

Análisis formal: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Adquisición de fondos: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Investigación: Rosa Valencia, María Rodas, Tatiana Aldas, Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Metodología: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Administración del proyecto: Rosa Valencia, María Rodas, Tatiana Aldas.

Recursos: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Software: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Supervisión: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Validación: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Visualización: Gabriela Acurio, Rosa Valencia, María Rodas, Tatiana Aldas.

Redacción - borrador original: Gabriela Solano, Richard Armendáriz, Gabriela Díaz.

Redacción - revisión y edición: Gabriela Acurio, Rosa Valencia, María Rodas, Tatiana Aldas.