



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN EL SEGUIMIENTO
DE PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL
TRATADOS CON NUSINERSEN.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JESÚS ALFONSO ARMIJO GOMEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EDUARDO BARRAGAN PEREZ



Ciudad de México, Febrero 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DIRECTOR DE TESIS
DR. EDUARDO BARRAGAN PEREZ
JEFE DE DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**ASESOR DE TESIS
DR. JUAN CARLOS GARCIA BERISTAIN
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

1.MARCO TEORÍCO

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva, la cual se caracteriza por la pérdida de las neuronas motoras, localizadas en el asta anterior de la médula espinal y los núcleos del tronco encefálico. Esta pérdida de neuronas motoras culmina con la presencia de atrofia y debilidad muscular, de forma simétrica y progresiva.[1]

La pérdida de estas neuronas motoras del asta anterior esta condicionada a mutaciones bialélicas. Estas mutaciones permiten la pérdida de la función del gen de supervivencia de la motoneurona 1 (SMN1) que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q). Hasta en un 95% de los casos de AME, los pacientes portan una delección homocigótica del exón 7, lo que conduce la formación de una proteína SMN no funcional. En una proporción menor de casos (5%), ocurren mutaciones heterocigoto compuestas, incluidas mutaciones puntuales intragénicas combinadas con una delección del exón.

Para la fisiopatología del AME, es importante entender que además del gen SMN1, existe el gen SMN2, el cual es un segundo gen parálogo, que también codifica a la proteína SMN y además comparte un alto grado de homología con SMN1, pero difiere en una traslocación de C> T en el exón 7. Este cambio aparentemente minúsculo, tiene un alto impacto en la función de la proteína SMN2, debido a que interrumpe un potenciador de empalme exónico, lo que da como resultado la exclusión del exón 7, conduciendo a la formación de una proteína poco funcional. Al decir poco funcional, nos referimos a que solo del 10% -15% de las transcripciones de SMN2 retienen el exón 7 y producen SMN de longitud completa y por ende una proteína funcional. [2]

El número de copias de SMN2 es polimórfico en la población, sin embargo se reconoce que los números de copias más altos están inversamente correlacionados

con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, esta correlación no es absoluta, ya que también se han descrito mutaciones protectoras de SMN2 y polimorfismos en otros genes que podrían modificar el curso de la enfermedad.[3]

Epidemiología

La incidencia de la AME se estima en 1 de cada 6000 a 11.000 nacidos vivos o alrededor de 7,8 a 10 por 100.000 nacidos vivos, de estos se estima que 4,1 por cada 100.000 nacidos vivos tendrán AME tipo 1. La frecuencia de portadores de mutaciones en el gen SMN1 ha sido estimada en 1:38 a 1:70.[4] Por lo tanto AME tipo 1 representa el 60% de todos los casos, seguida de AME tipo 2 con un 30% de los casos y en cuanto al AME tipo 3 con el 10%. En México, de acuerdo a reportes aislados, la incidencia es de 0.5-1/25,000 nacimientos. [5]

Clasificación:

La clasificación de AME, tradicionalmente se basa en la edad donde ocurren las manifestaciones clínicas iniciales, así como el hito motor más alto alcanzado por el paciente, la importancia de éste último dato, el hecho de que se considera de importancia pronóstica. (ver Tabla 1).

AME tipo 0, de presentación prenatal. Son pacientes que requerirán soporte ventilatorio al nacimiento, fatal sin no cuentan con éste. Su muerte ocurre a las pocas semanas del diagnóstico.

AME tipo 1(Werding-Hoffman), es el fenotipo más frecuente, de inicio entre el nacimiento y los 6 meses de edad. En estos pacientes, en el examen físico encontraremos hipotonía axial, con presencia o no de fasciculaciones de la lengua, debilidad proximal y arreflexia. No logran la sedestación independiente, si llegan a lograrlo, es solo con apoyo. Presentan afectación respiratoria de forma universal, con una supervivencia promedio sin soporte ventilatorio que puede llegar a los 8-24 meses. [4-6]

En el AME tipo 2(Dubowitz); es por lo general menos grave, los pacientes tienen entre 6 a 18 meses de edad, la mayoría logra la sedestación de forma independiente. No logran marcha. AME tipo 3(Kugelber-Welander); de instauración posterior a los 18 meses de edad, incluye pacientes que caminan en algún momento de su vida , usualmente logran caminar 25 pasos de forma independiente. Pierden la marcha en la edad adulta. [4-6]

AME tipo 4 (pseudomiopática); se caracteriza por su aparición después de los 5 años, generalmente de inicio en la edad adulta, después de los 30 años. Logran marcha sin anormalidad, es de progresión lenta con afectación proximal o distal. Por lo tanto es la forma de presentación con mejor pronóstico. [4-6]

AME	Edad de inicio	Función máxima lograda	Supervivencia	Herencia	Gen
0	Prenatal	Requiere soporte ventilatorio al nacimiento	Fatal al nacimiento sin soporte ventilatorio	AR	SMN
1	Nacimiento a los 6 meses	Sedestación con apoyo	24 meses	AR	SMN
2	Antes de los 18 meses	Sedestación independiente	No logra marcha, llega a edad adulta	AR	SMN
3	Después de los 18 meses	Marcha independiente de 25 pasos.	Edad adulta	AR	SMN
4	Después de los 5 años	Marcha independiente	Progresión lenta	AR,AD, "esporadica"	SMN

Tabla 1. Tomado de: Jankovic, Md, J., Mazziotta, Md, Phd, J. And Pomeroy, Md, Phd, S., 2021. Bradley And Daroff's Neurology In Clinical Practice, 2-Volume Set. 8th Ed. New York: Elsevier - Health Science, Pp.1549-1550. AME: Atrofia muscular espinal; AR: autosómico recesivo;AD: Autosómico dominante SMN: proteína de supervivencia de neurona motora.

Fisiopatología:

El problema fundamental en el AME, es la ausencia del gen SMN1, localizado en el cromosoma 5q13. Su función es codificar la proteína SMN, al estar ausente, conduce a niveles insuficientes de proteína SMN lo que lleva a la muerte de las neuronas motoras, traduciéndose en debilidad progresiva y atrofia del músculo esquelético (Ver Fig.1).

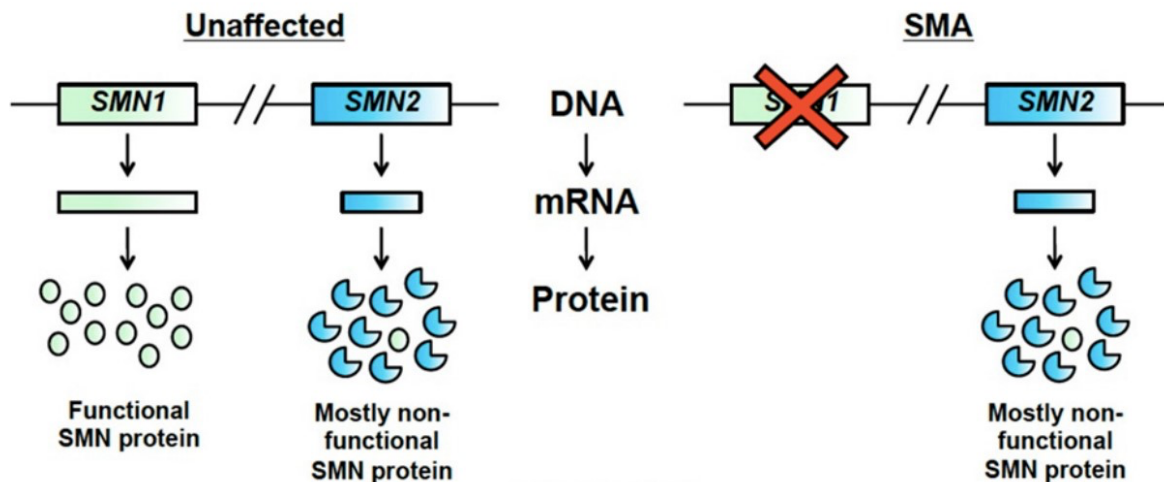


Figura 1. Tomado de: *Spinal Muscular Atrophy UK*; <https://smauk.org.uk/blog/treatmentsresearch/splicing-exons-and-the-smn2-back-up-gene>. Genes SMN1 y SMN2 y sus respectivas transcripciones de ARNm con sus productos proteicos. En este caso, la mayoría de las proteínas producidas por SMN2 son no funcionales.

Se cree que la función de la proteína SMN está implicada en el ensamblaje de complejos de proteína ribonuclear pequeña (SnRNP) que son necesarios para el empalme del ARNm. Cabe mencionar que se cuenta con un número variable de un gen SMN2 parálogo, cuya única diferencia recae en un cambio de C a T en la región de empalme del exón 7, este cambio minúsculo, se traduce en reducción de la eficiencia del empalme y da como resultado la exclusión del exón 7 en la mayoría de los casos. En una minoría de los casos, las transcripciones de ARNm de SMN2 incluyen el exón 7 y son capaces de producir una proteína normal. A final de cuentas la inclusión del exón 7 se puede traducir como la formación de una proteína SMN funcional y al contrario cuando esta se encuentra excluida, la proteína SMN formada, es anormal o disfuncional [7].

En general, el empalme se lleva a cabo mediante una máquina macromolecular compleja conocida como espliceosoma, que reconoce secuencias en las uniones exón / intrón llamadas sitios de empalme 5' y 3'. Además de estos sitios de empalme, el empalme está guiado por elementos cis auxiliares conocidos como potenciadores y silenciadores de empalme exónico e intrónico. Estos potenciadores y silenciadores son reconocidos por factores de transacción tales como proteínas ricas en arginina serina y ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas.

El transcrito completo de SMN está codificado por 9 exones (1, 2a, 2b, 3-8) y los exones 1-7 se traducen en proteína SMN. Se han propuesto dos modelos para explicar el efecto inhibitorio de la transición C → T en SMN2 sobre la inclusión del exón 7.[8]

En individuos sanos, el nivel de proteína de SMN que se requiere para mantener las neuronas motoras inferiores, se puede lograr con una copia del gen SMN2. Sin embargo en AME, ambas copias de SMN1 están ausentes, generalmente debido a una deleción, en un 5% de los casos se debe a una mutación puntual. Por lo que la supervivencia de las neuronas motoras se vuelve dependiente de una cantidad insuficiente proteína SMN que solo es producida por el número de copias de SMN2. De esta manera, los individuos con más copias de SMN2, tendrán una mayor producción de proteína SMN y por lo tanto un fenotipo más leve, con mejor pronóstico funcional. (Ver Fig.2) [8]

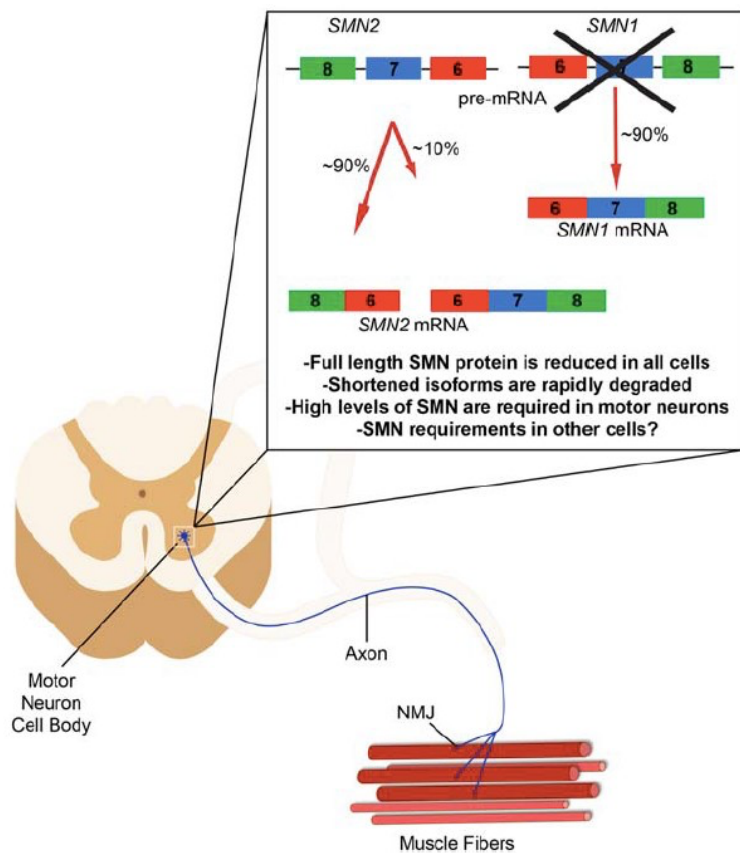


Figura 2 Obtenido de: Arnold, W. D., Kassar, D., & Kissel, J. T. (2014). Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle & Nerve*, 51(2), 157–167.

La atrofia muscular espinal es causada por la pérdida causada del gen SMN1 y la retención del gen SMN2, lo que lleva a niveles bajos de proteína SMN de longitud completa en todos los tipos de células. Se requieren altos niveles de proteína SMN de longitud completa en las neuronas motoras, pero quedan por determinar los otros tipos de células y tejidos que requieren altos niveles de SMN.

Además de la afectación de las neuronas motoras inferiores, también existe evidencia de afectación de otras células y tejidos sugiriendo que la AME puede tratarse de un trastorno multisistémico. Sabemos que el desarrollo del músculo esquelético y la supervivencia

de las neuronas motoras se encuentran relacionadas y dependen de su contacto continuo. Por lo que al existir una disfunción neuronal, se traduce en una afección muscular significativa, contribuyendo a la atrofia muscular. Se ha encontrado que los miofibrillos son de menor tamaño en el tejido del músculo esquelético de fetos con AME, lo que indica que hay un retraso en el crecimiento y la maduración muscular. También se ha demostrado que las células musculares en cultivos de pacientes con AME grave, tienen un desarrollo defectuoso y desorganizado. Existen otros defectos celulares en los mioblastos, como proliferación reducida, así como defectos de fusión. Otro de los sistemas afectados, es el cardiovascular, además este es independiente de la patología de la unidad motora y la parálisis muscular, presentando arritmias, bradicardia y miocardiopatía dilatada. [9]

Sospecha clínica y diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de AME, lo primero que salta a la vista son las características clínicas altamente sugestivas, particularmente en el lactante, que como ya vimos se trata de los pacientes más frecuentemente afectados. [10] Típicamente encontraremos un paciente con una expresión facial y atención buena, con debilidad que será por lo general distal, de forma simétrica y con mayor afectación de extremidades inferiores que de extremidades superiores. Así mismo otra característica clínica será la presencia de un patrón respiratorio diafragmático y la ausencia de reflejos de estiramiento muscular. [11]

El diagnóstico de AME se basa en pruebas genéticas moleculares. Las pruebas genéticas de SMN1 / SMN2 son altamente confiables y constituyen la primera línea de investigación. El “estándar de oro” es un análisis cuantitativo. Análisis de SMN1 y SMN2 utilizando amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA), reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa (qPCR) o secuenciación de próxima generación (NGS). Las deleciones homocigóticas de SMN1 también pueden identificarse mediante PCR seguida de digestión de restricción. Este método es más rápido y menos costoso, y a menudo está disponible en cualquier laboratorio, pero su desventaja radica en que no permite la cuantificación del número de copias SMN1 o SMN2. [12]

Electromiografía

La electromiografía (EMG) encontraremos características variables, como puede ser la pérdida axonal en forma de denervación activa y cambios compensatorios crónicos de re-inervación, así como ampliación del potencial de acción de la unidad motora. Actividad espontánea anormal en forma de los potenciales de fibrilación suelen ser evidentes. El electro diagnóstico permanece una importante herramienta de diagnóstico en casos atípicos y AME no relacionado con 5q para demostrar el

origen neurogénico de la enfermedad. Las velocidades de conducción nerviosa motora y sensorial (VCN) son normales. [12-13]

OTRAS VALORACIONES CHOP-INTEND

Escala desarrollada por centros en colaboración de Filadelfia, Roma y Londres, (The Childrens Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, por sus siglas en inglés). Aplicable en pacientes de los 0 a 24 meses de edad. Esta prueba consta de un total de 16 ítems, con un puntaje máximo de 64 puntos. La puntuación de cada ítem se revisó a una escala uniforme de 0 a 4: sin respuesta (0), nivel de respuesta mínimo (1), parcial (2), casi completo (3) y completo (4). Valora movimientos espontáneos tanto de extremidades superiores como inferiores, agarre, movimiento de cabeza en línea media con estimulación visual, aducción de caderas, entre otras . (Ver anexo 1). Tras la valoración de cada ítem se puntea de acuerdo al lado con mejor calificación, en caso de que sea dudoso, se puede repetir el ítem. Además esta escala si bien fue diseñada pensando en pacientes con AME, es útil en una variedad de trastornos musculares, por lo que puede ser aplicada tanto en pacientes con AME tipo 1 como AME tipo 2, permite además captar en el tiempo el aumento o la disminución de la función motora sin efecto de techo o piso en población con AME tipo 1.[14]

Escala HINE

La escala HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination, por sus siglas en inglés), se trata de un examen neurológico clínico, el cual esta estandarizado, además de ser punteable, breve y fácil de realizar para pacientes de entre 2 y 24 meses de edad. Es accesible para su administración y tiene adecuada confiabilidad interobservador. Este comprende una valoración compuesta por 26 ítems, que valorapares craneales, postura, calidad y cantidad de movimientos, tono muscular, reflejos y reacciones, con una putnación por elemento que va de 0 a 3, siendo 3 el

puntaje máximo por ítem. Con un score máximo final de 78 puntos. (Ver anexo 2) [14]

Escala HFMS

La escala funcional motora de Hammersmith (HFMS) se desarrolló originalmente para evaluar las capacidades físicas de los niños con atrofia muscular espinal no ambulante, fue desarrollada por Marion Main y sus colegas en el Hospital Hammersmith en 2003. Consta de 20 ítems que consideraron importante para medir el funcionamiento físico de aquellos con AME tipo 2 y aquellos que son AME tipo 3 que ya no tienen movilidad independiente, y se ordenó en el nivel de dificultad del ítem. El fisioterapeuta le pide a la persona con AME que realice una actividad específica como rodar y luego califica la calidad y ejecución de ese movimiento en una escala de 0 si no puede, 1 se realiza con alguna compensación y 2 sin ayuda. La puntuación total alcanzable en el HFMS original es 40. [15]

Escala HFMSE

La escala (Expanded Hammersmith Functional Motor Scale, por sus siglas en inglés) es una escala motora funcional diseñada para pacientes con atrofia muscular espinal tipo 2 y tipo 3, en particular aquellos con movilidad limitada, con el objetivo de brindar información confiable sobre la capacidad motora y la progresión clínica. La escala, que tiene un total de 33 actividades puntuadas, fue diseñada para ser autoexplicativa, rápida, fácil de usar, reproducible y confiable. Se recomienda no dar estrategias, permitir su repetición 3 veces, sin ortesis y con ropa cómoda. Calificada como 0; incapaz de lograrlo, 1; realiza la actividad de manera modificada, 2; realiza la actividad sin modificación. Con un puntaje que va de 0 a 66. (Ver anexo 3) [15]

Tratamiento Ortopédico

La mayoría de los pacientes con AME requieren tratamiento ortopédico para problemas de cadera y columna. Las fracturas son frecuentes en estos pacientes, especialmente en los no ambulatorios, siendo el fémur, el tobillo y el húmero los sitios más comunes. Además pueden ocurrir contracturas articulares, especialmente en las extremidades superiores, y tienden a empeorar con la edad. Los niños con AME

tipo I son marcadamente hipotónicos y generalmente mueren como resultado de la enfermedad a una edad temprana. En estos pacientes, no se justifica la reconstrucción ortopédica; sin embargo, los pacientes con AME tipo I pueden desarrollar fracturas que se curan rápidamente con la ferulización adecuada. Muchos niños con AME infantil nunca logran caminar incluso con aparatos ortopédicos, pero la mayoría de los pacientes con la forma juvenil pueden caminar durante muchos años. Los ejercicios suaves de rango de movimiento pasivo y las instrucciones de posicionamiento pueden ser beneficiosos al principio. Rara vez se requiere la liberación quirúrgica de las contracturas. Debido a la ausencia de movimiento y al soporte de peso, la deformidad de la coxa valga de la cadera es frecuente y puede ocurrir una subluxación unilateral o bilateral de la cadera. [16]

Pulmonar:

Como en toda enfermedad neuromuscular, las complicaciones pulmonares son causa importante de movilidad y mortalidad. Son más frecuentes en pacientes con diagnóstico de AME tipo 1 y tipo 2, con una menor frecuencia en pacientes con AME tipo 3. Estas incluyen síndrome aspirativo, disfagia, tos ineficaz, infecciones de vías respiratorias de repetición. Por lo tanto, esta recomendado realizar evaluaciones respiratorias en todo paciente con diagnóstico de AME. La cual debe de constar de una evaluación física .Las recomendaciones para la evaluación respiratoria incluyen examen físico, monitoreo del intercambio de gases y evaluación de la eficacia de la tos. El examen físico proporciona una evaluación importante del estado respiratorio, incluida la frecuencia respiratoria, el trabajo respiratorio, la presencia de respiración paradójica, la forma de la pared torácica y el color de la piel (cianosis o palidez). La monitorización del intercambio de gases, incluida la oximetría de pulso, se puede utilizar durante el día como un control puntual de la hipoxemia y como una guía para la limpieza directa de las vías respiratorias. Por ejemplo, si la saturación de oxígeno es inferior al 94%, se deben utilizar técnicas de limpieza de las vías respiratorias. La oximetría de pulso nocturna con registro gráfico se puede utilizar para detectar hipoxemia nocturna. La monitorización de rutina durante la noche mediante la oximetría de pulso puede ayudar a identificar eventos hipóxicos

insospechados, pero suele ser muy perjudicial para la familia del paciente debido a las frecuentes falsas alarmas. Actualmente no hay datos que respalden el uso de la monitorización continua de oximetría de rutina. La medición de dióxido de carbono al final de la espiración, dióxido de carbono transcutáneo y bicarbonato sérico también se ha identificado como herramientas de evaluación importantes. Sin embargo, el bicarbonato sérico puede dar una falsa sensación de tranquilidad ya que los valores pueden ser normales a pesar de un compromiso respiratorio significativo durante el sueño. [17]

Gastronutricio

Uno de los principales problemas a nivel gastrointestinal de los pacientes con diagnóstico de AME es la disfunción en la deglución, que se puede asociar a morbilidad pulmonar, los problemas de la deglución pueden llevar a microaspiraciones y por lo tanto a neumonías de repetición. Además el desgaste muscular progresivo y el deterioro en la capacidad funcional para la alimentación son factores importantes para desnutrición. Por ende es necesario la valoración de la capacidad de la deglución y detección de trastorno de la misma. Si el paciente tiene la capacidad de deglutir, se puede continuar la alimentación vía oral, pero se recomienda alimentos espesados. Si se evidencia una pobre ingesta o una pérdida de peso con riesgo de presentar desnutrición, la colocación de una gastrostomía es el manejo apropiado. [18]

Tratamientos disponibles para AME.

Esta clase de medicamentos, aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento de AME(Ver Fig.3):

1. Nusinersen, de nombre comercial Spinraza, fabricado por laboratorios Biogen; es un tratamiento administrado de forma intratecal. Este es un nucleótido antisentido que se une a un sitio específico (ISS-N1) en un punto del intrón del exon 7 en el pre mRNA de SMN2. Lo que resulta en que se evite la exención del exon 7 en el ARNm de SMN2, dando como resultado la

traducción de la proteína SMN de longitud completa. Tras su aplicación, se distribuye a las neuronas motoras, células endoteliales y células gliales en todo el sistema nervioso central (SNC), incluyendo a la médula espinal, con concentraciones mínimas medias en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que alcanzan niveles estables en periodo aproximado de 24 meses. Se aplica una dosis estándar de 12mg de forma intratecal, como una dosis de carga los días 0,14,28 y 63 continuando posteriormente con su aplicación cada 4 meses. (Sheridan M. Hoy). Una vez administrado de forma intratecal, su vida media es de del SNC es de 135 a 177 días. El peso corporal parece ser la única variable que puede afectar la farmacocinética de nusinersen; sin embargo, se recomienda una dosis fija porque no se ha demostrado la toxicidad relacionada con la dosis. La vía de eliminación del Nusinersen y sus metabolitos inactivos parece ser a través del riñón. [19]

2. Risdiplam, de nombre comercial Evrysdi; es un modificador de empalme de la supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2) fabricado por laboratorios Roche. Aumenta la inclusión del exón 7 en las transcripciones del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) SMN2 y la producción de proteína SMN de longitud completa. Lo que da como resultado una proteína SMN2 de mejor calidad, además puede causar un corte y empalme alternativo de genes adicionales, incluidos FOXM1 y MADD. Se cree que FOXM1 y MADD están involucrados en la regulación del ciclo celular y la apoptosis, respectivamente. [20]
3. Onasemnogene AORV001; anteriormente conocido con avxs-101 y de nombre comercial Zolgensma, fabricado por laboratorios Novartis. Es una terapia génica que está basada en vectores virales adenoasociados, diseñado para entregar una copia funcional del gen que codifica la proteína SMN humana de longitud completa a las células de la neurona motora de pacientes que padecen AME, específicamente para pacientes en edad pediátrica, menores a 2 años con mutaciones bialélicas en SMN1. Con una

dosis recomendada de onasemnogene abeparvovec es de $1,1 \times 10^{14}$ genomas del vector por kg de peso corporal (vg / kg), administrado como una dosis única en perfusión intravenosa durante 60 minutos. Su administración debe ser precedida por la toma de anticuerpos anti AAV9 para garantizar la eficacia del tratamiento, además se debe tomar troponina I basal y pruebas de función hepática basales, dado que uno de los principales efectos adversos reportados, es la elevación de las transaminasas así como la elevación de troponina I, que hasta el momento parece no tener significancia clínica.[21]

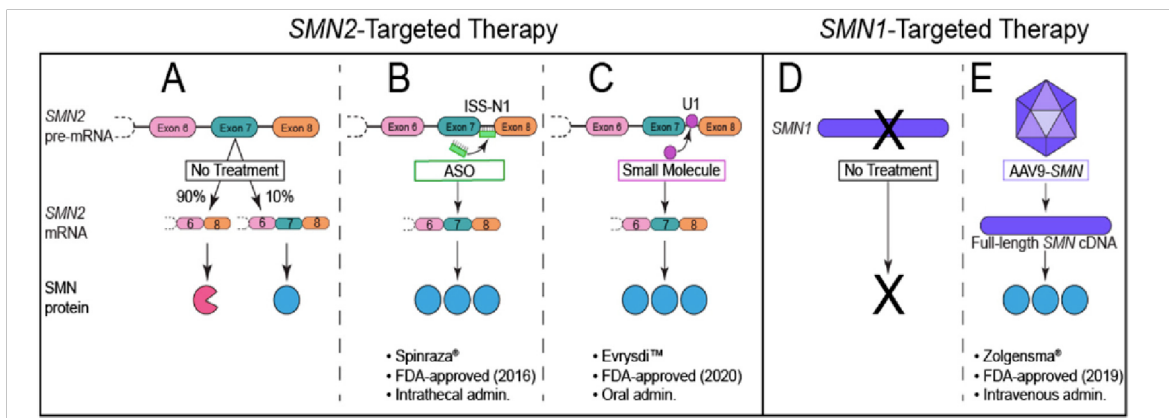


Figura 3. Tomado de: Ojala, K.S.; Reedich, E.J.; DiDonato, C.J.; Meriney, S.D. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy. Brain Sci. Tratamientos disponibles para AME (A). En ausencia de intervención terapéutica, el gen SMN2 produce predominantemente proteína SMN truncada (círculo rosa incompleto) y solo un porcentaje menor de proteína SMN de longitud completa (círculo azul completo) debido a la inclusión deficiente del exón 7 en las transcripciones de ARNm maduras. (B). La primera terapia aprobada por la FDA para la AME utiliza oligonucleótidos antisentido (ASO; icono verde; nombre de marca Spinraza®) para apuntar al silenciador de empalme intrónico N1 (ISS - N1), aumentando así la inclusión del exón 7 en las transcripciones de ARNm maduras. (C). La terapia más reciente aprobada por la FDA, risdiplam (círculo púrpura; nombre de marca Evrysdi™), mejora la asociación U1-pre-ARNm para promover la inclusión del exón 7 en las transcripciones de ARNm maduras. (D). AME es causada por la pérdida homocigótica de SMN1 funcional (por delección o conversión de genes), lo que resulta en una falta de proteína SMN derivada de este gen. E. Onasemnogene - xioi (nombre de marca Zolgensma®) hace que las células transducidas transcriban el cDNA de SMN de longitud completa.

2. Antecedentes

La calidad de vida es un concepto multidimensional y es una medida importante informada por el paciente en la investigación y la práctica clínica. Según la Organización Mundial de la Salud, la calidad de vida se define como “la percepción que tiene un individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura en la que vive y en relación con sus metas, expectativas, normas y preocupaciones”. [22] La importancia de realizar mediciones sobre la calidad de pacientes con enfermedades

neuromusculares incluyendo AME radica en la comprensión de las implicaciones clínicas y facilita el manejo médico óptimo. Esto se puede realizar con el uso de diversas escalas de calidad de vida. En una revisión sistemática de la literatura realizado por Landfelt, et al. se consideraron 15 publicaciones para su revisión, de estos en el 40% (6 de 15) de las publicaciones identificadas, la calidad de vida se midió utilizando el Inventario de calidad de vida pediátrica (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales (PedsQL GCS), además en el 40% (6 de 15) utilizando el módulo neuromuscular PedsQL 3.0 (PedsQL NMM).[23]

El módulo neuromuscular PedsQL 3.0 (PedsQL NMM) contiene 25 elementos incluye tres escalas: (1) Acerca de mi enfermedad neuromuscular o la de mi hijo (17 elementos que están relacionados con el proceso de la enfermedad y la sintomatología asociada), (2) Comunicación (tres elementos relacionados con la capacidad del paciente para comunicarse con los proveedores de atención médica y otros acerca de su enfermedad) y (3) Acerca de los recursos de nuestra familia (cinco puntos relacionados con los sistemas de apoyo financiero y social de la familia). Las escalas del módulo neuromuscular PedsQL se componen de formatos paralelos de autoinforme de niños y de informes de proxy de padres para niños de 5 a 18 años, y un formato de informe de proxy de padres para niños de 2 a 4 años. El formato, las instrucciones, la escala de respuesta Likert y la puntuación El método de clasificación para el módulo neuromuscular PedsQL 3.0 es idéntico a las escalas básicas genéricas de PedsQL 4.0, incluidos los formatos de autoinforme de los niños para las edades de 5 a 7, 8 a 12 y 13 a 18 años y los formatos de informes de proxy para padres para las edades de 2 a 4, 5–7, 8–12 y 13–18. El formulario para niños pequeños (de 5 a 7 años) no contiene las escalas de Comunicación y Acerca de los recursos de nuestra familia, ya que en la presente prueba de campo encontramos que los coeficientes alfa de Cronbach en estas dos escalas se encuentran en el rango inaceptable para los niños de 5 a 7 años. . Los ítems se transforman linealmente a una escala de 0 a 100 (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25 y 4 = 0) de modo que las puntuaciones más altas indiquen una mejor CVRS. Los puntajes de escala

se calculan como la suma de los ítems divididos por el número de ítems que fueron respondidos. [24]

3.Planteamiento del problema

La atrofia muscular espinal, como cualquier otra enfermedad neuromuscular, conlleva un desgaste físico, económico y emocional para los cuidadores. Sí bien ya se cuenta con tratamientos disponibles, estos no son accesible para todos los pacientes con diagnósticos de AME, diferentes factores como el costo y los requerimientos para su aplicación juegan un papel importante. Además como ya vimos la atrofia muscular espinal, es una patología que afecta a más de un sistema y por ende requiere de un manejo multidisciplinario, de eso dependerá el éxito de la atención del paciente, así como la menor incidencia en complicaciones secundarias a la misma patología.

La medición de la calidad de vida, permite valorar más de un aspecto de la vida del paciente, permite conocer la impresión que tienen los cuidadores sobre la enfermedad de su paciente, en este caso pacientes que reciben tratamiento con Nusinersen en comparación de pacientes que no reciben tratamiento alguno. Además de valorar e identificar las áreas con mayor afectación y en este caso la gestión de actividades o intervenciones adecuadas para su mejoría. Así como facilitar una idea general de las precepciones de los padres sobre su hijo o hija con AME y diseñar estrategias una mejor inclusión social.

Es importante recalcar, que si bien ya existen estudios sobre calidad de vida en pacientes con Atrofia Muscular Espinal, actualmente no existe ningún estudio sobre esto en nuestro país. Por lo que es de interés comprar la percepción de calidad de vida de nuestros pacientes con el resto de la población mundial.

4.Pregunta de investigación

¿El tratamiento con Nusinersen mejora la calidad de vida en pacientes mexicanos con AME comparados con pacientes de otras partes del mundo?

5.Justificación

La realización del presente estudio se pretende ante la necesidad de conocer la evolución de pacientes tratados con terapias modificadoras de la enfermedad de reciente uso en nuestro país. El Hospital Infantil de México ha sido pionero en nuestro país en el tratamiento de AME a través del uso de oligonucleótidos anti sentido, debido al apoyo de programas de expansión creados por la industria, lo cual ha permitido el acceso a estas terapias a algunos pacientes seleccionados para este estudio.

Nuestra unidad al ser el primer Instituto Nacional de Salud a través de los profesionales expertos en el manejo de pacientes con AME han determinado la necesidad no solo de contar con parámetros clínicos que reflejen sobre la mejoría en cuanto habilidades motoras de cada uno de los pacientes si no de poder conocer las mejorías en cuanto a calidad de vida dentro de un seguimiento más integral. Al ser una enfermedad aun denominada como rara, nuestro instituto cuenta con el grupo más amplio de pacientes tratados por el sistema de salud público en nuestro país.

Para esto, existe una herramienta específica para pacientes con AME, que mide las dimensiones de la CVRS en niño desde 2 años hasta los 18 años de edad. Este instrumento es un módulo neuromuscular PedsQL. [25] En nuestro país no existen publicaciones científicas que aborden mediciones de la calidad de vida en pacientes con AME , por ende estamos obligados a incluir en la valoración de nuestros pacientes la CVRS y aportar un primer reporte sobre estas mediciones, además este estudio no requiere del uso de recursos adicionales, dado que se trata de una encuesta aplicada durante las consultas de seguimiento en el servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

6.Hipótesis

Los pacientes mexicanos en tratamiento con Nusinersen para Atrofia Muscular Espinal del Hospital Infantil de México, tendrán un puntaje de calidad de vida valorado con PedsQL 3.0 NMM igual o mayor que pacientes de otros centros hospitalarios a nivel mundial.

7.Objetivos

Objetivo General

Describir la calidad de vida con la aplicación de encuesta PedsQL 3.0 NMM aplicada a los cuidadores principales de pacientes que reciben tratamiento para Atrofia medular espinal tipo 1 y tipo 2 con Nusinersen en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Objetivos Específicos

- Calidad de vida de acuerdo a encuesta PedsQL 3.0 NMM
- Describir las características demográficas.
- Características clínicas a través de CHOP INTEND y HINE2.
-

8.Metodología

Diseño de la investigación: Estudio observacional, descriptivo, transcriptivo y transversal.

Universo de estudio:

Pacientes con diagnóstico molecular de AME, del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de AME en tratamiento con Nusinersen, pertenecientes al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Periodo de estudio:

Noviembre del 2017 a Marzo 2021.

Tamaño de la muestra:

Muestra por conveniencia correspondiente a 5 pacientes, población que pertenece a pacientes que se encuentran en tratamiento con Nusinersen para AME tipo 1 y AME tipo 2 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico molecular de Atrofia muscular espinal que se encuentren en tratamiento con Nusinersen y los cuales han recibido dosis de carga de Nusinersen (4 dosis) y por lo menos 2 dosis de mantenimiento, sin importar edad o género.

Pacientes con expediente completo, con reporte de evaluaciones funcionales CHOP INTEND y HINE2.

Criterios de exclusión:

Paciente estén dados de baja en el sistema del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Pacientes que se retiraron del programa por decisión propia.

Criterios de Eliminación

Que no estén de acuerdo con realizar la encuesta o firmar consentimiento informado.

No completar el 50% de la encuesta.

Descripción de procedimientos

Durante la valoración previa aplicación de Nusinersen a pacientes con diagnóstico molecular de Atrofia Muscular Espinal tipo 1 y tipo 3, que cuentan con seguimiento por el servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se aplicará el modulo neuromuscular de PedsQL en su versión 3.0 en español, en este

caso debido al rango de edad de nuestros pacientes se utilizo la versión para padres de niños muy pequeños (edades 2 a 4 años). Además, se revisan los expedientes de los pacientes para contar con datos sobre su evolución clínica. Una vez se obtiene puntajes de dicho cuestionario, se procede a vaciar los datos en programa de Excel para su análisis posterior.

En cuanto al modulo neuromuscular PedsQL en su versión 3.0 en español, este cuenta con tres apartados; 1) conformado por 17 preguntas acerca de la enfermedad neuromuscular; 2) conformados por 3 preguntas dirigidas a la comunicación y 3) conformada por 5 preguntas dirigidas a la familia. Calificando de 0 a 4; en donde 0 significa casi nunca y 4 casi siempre. La puntuación final se obtiene a la inversa, en donde 0 = 100, 1=75, 2= 50, 3=25 y 4=0, con la suma total y la obtención del promedio entre el total de preguntas. Además de acuerdo con los lineamientos para su análisis, es necesario contar con al menos 50% del cuestionario lleno para poder realizar su puntuación, de lo contrario el paciente sería retirado del presente análisis.

9. Plan de análisis estadístico

Se realiza análisis estadístico descriptivo calculando medianas y rangos intercuantiles, debido a la cantidad reducida de pacientes incluido por lo raro de la enfermedad únicamente se utilizará descriptiva para este fin.

10. Definición de variables

CONCEPTO	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
EDAD	periodo en el que transcurre la vida de un ser vivo.	Cuantitativa ordinal discreta	Edad en meses de 30 días

SEXO	Condición orgánica que distingue a los seres humanos como hombre y mujer.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre o Mujer
PUNTAJE CUESTIONARIO PEDSQL NMM 3.0 ESPAÑOL	Puntaje de cuestionario sobre calidad de vida en enfermedades neuromusculares en números enteros de 0 a 100	Cuantitativa ordinal discreta	Números enteros

11.Resultados

En total se conto con la participación de cinco pacientes con diagnóstico molecular de AME. Se les aplico el cuestionario a los cuidadores principales de cada uno de ellos. Además se entrego la encuesta por escrito y se recibió consentimiento informado. El 100% de las encuestas fueron respondidas en su totalidad. Por lo tanto, ninguna de las encuestas fue excluida.

De los pacientes incluidos, 80% (n=4) de ellos cuentan con diagnóstico de AME tipo 1 mientras que el 10% (n=1) de ellos con diagnóstico de AME tipo 3. Sus características clínicas se encuentran descritas en la Tabla 2. La mediana de la edad de los pacientes incluidos fue de 3.55 años (Rango intercuantil 3.5 a 4.11 años). De los cuales 60% son Hombres (n=3) y 40% Mujeres (n=2). El 100% de los pacientes se encuentran actualmente recibiendo tratamiento con Nusinersen (Spinraza®) en su dosis habitual 12mg/5ml, vía intratecal.

Pacientes		n	%
Masculino		3	60
Femenino		2	40
Confirmación genética	Sí	5	100
	No	0	0

Tipo de AME	Tipo 1	4	80
	Tipo3	1	20
Apoyo ventilatorio	VMNI parcial	1	20
	No	4	80
Numero de Copias de SMN2	2	1	20
	3	4	80
En tratamiento con Nusinersen	Sí	5	100
	No	0	0
Tabla 3. AME; Atrofia muscular espinal; SMN2; proteína de supervivencia de neuronamotora 2; VMNI; Ventilación mecánica no invasiva.			

La mediana sobre el puntaje final obtenido fue de 44.5 sobre un valor máximo de 100 (rango intercuantil de 43 puntos a 88.16 puntos). La mediana por cada apartado valorado se analiza en la tabla 4 pre aplicación de tratamiento y Tabla 5 post aplicación de tratamiento.

Paciente		AME	Acerca de la enfermedad NMM	Comunicación	Sobre la familia		
	Sexo	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana
1	M	1	23.52	0	0	15	0
2	M	1	51.4	75	0	25	25
3	H	1	47.05	0	16.66	20	0
4	H	1	58.82	50	0	70	50
5	H	3	69.11	100	100	100	100

Tabla 4. PEDSQL NMM Pre tratamiento AME; atrofia muscular espinal; NMM: neuro muscular.
M: Mujer H: Hombre

Paciente	AME Acerca de la Comunicación Sobre la familia enfermedad NMM							
	Sexo		Promedio	Mediana	Promedio	Mediana	Promedio	Mediana
1	M	1	58.82	50	0	0	70	75
2	M	1	76.47	100	8.3	0	25	25
3	H	1	47.05	50	33.3	25	45	50
4	H	1	58.8	50	0	0	70	50
5	H	3	100	100	100	100	100	100
Tabla 5. PEDSQL NMM Post tratamiento AME; atrofia muscular espinal; NMM: neuro muscular. M: Mujer H: Hombre								

En cuanto a los resultados de la escala de calidad de vida , la puntuación total media previo al tratamiento fue de 32.88 (DE 31.19 IC -5.85 -71.61) , siendo la puntuación total media posterior a iniciado el tratamiento de 57.63 (DE 19.7 IC 33.14-82.11) con una diferencia por no paramétrica de Wilcoxon $p. 0.04$ lo cual resulta significativo entre la escala inicial y la final en cuanto a puntuación total.

Dentro de la escala y en cuanto a la percepción de calidad de vida acerca del estado de la enfermedad donde se incluyen parámetros tales como dificultad para respirar, facilidad para enfermarse, dolor en extremidades, cansancio, etc. La media de puntaje previo a tratamiento fue de 44.09 (DE 22.46 IC 16.2-71.9) , posterior al tratamiento con Nusinersen la media de puntaje en este rubro fue de 64.44 (DE 13.5 IC 47.2-80.88) con una diferencia estadística de $p 0.05$ lo cual resulta en un incremento significativo en el puntaje de mejora de calidad de vida respecto al estado de la enfermedad .

En el apartado de comunicación, este se encontró sin cambios, se mantuvo con un puntaje medio de 0, lo cual podría sugerir que este parámetro no está bien medido en pacientes con AME, considerando que muchos de ellos cuentan con limitaciones como traqueotomía, sin embargo esto no limita su capacidad de comunicarse.

Respecto a la percepción de calidad de vida de la familia de inicio se contó con un puntaje medio de 42 (DE 35.1 IC -1.5 – 85.5) previo al tratamiento con Nusinersen,

la evaluación posterior a tratamiento arrojó un puntaje medio de 62 (DE 28.4 IC 26.797.2) con una diferencia estadística de p 0.08 lo cual interesantemente **NO** resulta significativo .

12.Discusión

Como hemos visto hasta el momento el diagnóstico y manejo del paciente con AME exige la colaboración de un equipo multidisciplinario, conviene hacer énfasis que dentro del abordaje y tratamiento es necesario no dejar a un lado la importancia de la calidad de vida y la percepción que tienen los cuidadores sobre la misma. *Vega et al*, aplicaron este mismo cuestionario en pacientes con AME en el país de Chile, en el que incluyeron a 38 padres de pacientes con AME, los cuales contaban con diagnóstico molecular y con una edad media de 8 años, ellos consideraron un puntaje >60 como CV buena, 30-60 regular y < 30 , deficiente. Reportaron que el puntaje obtenido total fue $51,92 \pm 17$, correspondiendo 31% a CV buena, 55% regular y 14% baja. En AME 1 fue $46,5 \pm 15,2$ y en AME 2-3, $56,3 \pm 17,4$ ($p = 0,071$). Para el ámbito de Enfermedad fue $53,83 \pm 18,1$, de Familia $48,6 \pm 23,14$ y Comunicación $33,3$ (RIC: 0,0-83,33). Además encontraron que no existe siempre una relación lineal entre la enfermedad neuromuscular y la CV, pacientes con limitaciones consideradas como mayores pueden presentar una buena CV, si cuentan con el apoyo necesario para desarrollar sus capacidades. [26]

Otro trabajo realizado en China por Mei Yao et. al, reclutaron 101 pacientes entre 0 a 17 años con diagnóstico de AME y aplicaron PedsQL NMM a pacientes y cuidadores, en donde encontraron que los cuidadores de pacientes con AME tipo 3 reportaron un mayor puntaje global que los pacientes con AME tipo 1. (64.89 vs. 43.63, $p < 0.001$, $d = 1.08$; 65.32 vs. 40.53, $p < 0.001$, $d = 1.23$; and 58.68 vs. 38.75, $p = 0.006$, $d = 0.74$). Además que las características secundarias como movilidad limitada, alteraciones óseas, etc estaban asociadas con un mejor puntaje global. La rehabilitación y el uso de Nusinersen se asociaron con mayores puntajes en PedsQL NMM (<0.05).

Comparando nuestros resultados con los obtenidos por el trabajo de de Vega et al, obtuvimos un mejor puntaje para pacientes con AME tipo 1 post tratamiento con 64.44 vs. $46,5 \pm 15,2$. Al compararlo con los hallazgos de *Mei Yao et al*, encontramos también un mayor puntaje en la calificación total de CV con 64.44 vs 43.63. Sin embargo es de destacar que nuestra muestra es más reducida, con la participación de únicamente 5 pacientes, aunque no por ello debemos hacer un lado el hecho de la diferencia significativa encontrada en nuestros pacientes bajo tratamiento con Nusinersen.

13.Conclusión:

En este estudio debido al rango de edad de nuestros pacientes se decidió aplicar el cuestionario dirigido a los cuidadores principales. Será importante la evaluación continua de la CV a lo largo del tiempo, con el fin de garantizar un tratamiento integral para cada paciente con AME, así mismo será importante aplicar este cuestionario a cada paciente que inicie tratamiento y llevar el mismo procedimiento, aplicando el cuestionario a padres hasta que el paciente cuente con una edad mayor a 4 años y pueda ser aplicado a ellos directamente.

Los hallazgos hablan del impacto que tiene el tratamiento en la calidad de vida de nuestros pacientes, pues encontramos una diferencia significativa en el cuestionario pre aplicación de tratamiento y post aplicación del mismo.

14. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES 2020-2021	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Diseño del protocolo									
Definición de variables									
Revisión bibliográfica									
Análisis de datos									
Presentación de resultados									
Presentación de tesis									

15. Referencias

1. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: Past, present, and future. *Neoreviews*. 2019;20(8):e437–51.
2. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol* [Internet]. 2021;37:100878. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100878>
3. Baranello G, Gorni K, Daigl M, Kotzeva A, Evans R, Hawkins N, et al. Prognostic factors and treatment-effect modifiers in spinal muscular atrophy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021.
4. Swaiman, K., 2018. *Swaiman's Pediatric Neurology (Sixth Edition)*. 6th ed. New York: Elsevier, pp.1068-1073.
5. Garza-Alatorre AG, Rodríguez-Bonito R, López-Espinoza JA, NietoSanjuanero A. Atrofia muscular espinal tipo I. Reporte de un caso atípico. *Rev Mex Pediatr* 2001;68:69-71.
6. Jankovic, Md, J., Mazziotta, Md, Phd, J. And Pomeroy, Md, Phd, S., 2021. *Bradley And Daroff's Neurology In Clinical Practice, 2-Volume Set*. 8th Ed. New York: Elsevier - Health Science, Pp.1549-1550.
7. *Continuum (Minneapolis)* 2020;26(5, Peripheral Nerve And Motor Neuron Disorders): 1348–1368.
8. Sumner, C. J. (2007). *Molecular Mechanisms of Spinal Muscular Atrophy*. *Journal of Child Neurology*, 22(8), 979–989. doi:10.1177/0883073807305787
9. Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: Going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med* [Internet]. 2013;19(1):40–50.

10. <http://www.smafoundation.org/wp-content/uploads/2012/03/SMAOverview.pdf>. Consultado en junio 2019.
11. Aicardi, J., Arzimanoglou, A., O'Hare, A., Johnston, M. and Ouvrier, R., 2018. *Aicardi's diseases of the nervous system in childhood*. 4th ed. London, pp.1181-1185.
12. 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):103–15.
13. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle and Nerve*. 2015;51(2):157–67.
14. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW. The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009;19(12):805–12.
15. Maitre NL, Chorna O, Romeo DM, Guzzetta A. Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Examination in a High-Risk Infant FollowUp Program. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016;65:31–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.09.010>
16. Azar, F., Beaty, J., Canale, S. and Campbell, W., 2021. *Campbell's operative orthopaedics*. 14th ed. Philadelphia, PA, pp.1459-1490.
17. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207
18. Yerushalmy-Feler A, Levy D, Sagi L, Fattal-Valevski A, Shiff YE, Brener A, et al. Nutritional Therapy in Children With Spinal Muscular Atrophy in the Era of Nusinersen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(6):e154–60.
19. Claborn MK, Stevens DL, Walker CK, Gildon BL. Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *Ann Pharmacother*. 2019;53(1):61–9.
20. Tang Z, Zhao J, Pearson ZJ, Boskovic Z V, Wang J. RNA-Targeting Splicing Modifiers: Drug Development and Screening Assays. 2021.
21. Hoy SM. Onasemnogene Apeparvovec: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2019;79(11):1255–62.
22. Bozorg Qomi S, Asghari A, Salmaninejad A, Mojarrad M. Spinal Muscular Atrophy and Common Therapeutic Advances. *Fetal Pediatr Pathol* [Internet]. 2019;38(3):226–38.
23. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(3):347–56.
24. Thongsing A, Suksangkarn Y, Sanmaneechai O. Reliability and validity of the Thai pediatric quality of life inventory™ 3.0 neuromuscular module. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):1–7.

25. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW. The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009;19(12):805–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.09.009>
26. 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.

16.Limitación del Estudio












El tamaño de nuestra muestra no permite un resultado estadísticamente significativo para México o para compararlo a nivel global. Al tratarse de un tratamiento de difícil acceso por el costo monetario se limita importantemente la cantidad de pacientes que pueden ser incluidos en este estudio.

17. Anexos Anexo 1 Prueba Chop Intend.

7 Rotación: provocada desde los brazos*	Decúbito supino (brazos a los costados) Mantenga el lado evaluado hacia arriba, gire en contra del lado evaluado	1. Sostenga al bebé por el codo, muévase hacia el hombro opuesto manteniendo la tracción en la extremidad y haga una pausa con los hombros en vertical para que el bebé desrote 2. Si la pelvis queda en posición vertical, siga aplicando tracción	Gira a decúbito prono con enderezamiento lateral de la cabeza	4	A D	Mejor puntuación:
			Gira a decúbito prono sin enderezamiento lateral de la cabeza; debe despejar el brazo que soporta el peso por completo para finalizar la rotación	3		
			Gira a un lado, pasa la pierna y realiza aducción con lo que la pelvis queda en posición vertical	2	A I	Estado
			La cabeza gira a un lado con el hombro y el tronco levantados de la superficie de apoyo	1		
			La cabeza gira a un lado; el cuerpo se mantiene flácido o el hombro se levanta pasivamente	0		
8 Flexión del hombro y flexión del codo y abducción horizontal	De costado con la parte superior del brazo a 30° de extensión del hombro y flexión del codo, apoyado en el cuerpo (sujetar la parte inferior del brazo si es necesario)	Incite a estirar el brazo para tomar un juguete mostrado a cierta distancia a nivel del hombro (se puede efectuar estimulación y observar movimientos espontáneos)	Levanta la mano de la superficie con movimiento del brazo contra la gravedad	4	I	Mejor puntuación:
			Puede flexionar el hombro a 45 grados sin movimiento del brazo contra la gravedad	3		
			Flexiona el codo después de que el brazo se despegue del cuerpo	2	D	Estado
			Puede despegar el brazo del cuerpo	1		
			No hay intentos	0		
9 Flexión del hombro y flexión del codo	Sentado sobre las piernas de alguien o sobre el tapete con sostén de la cabeza y el tronco (Inclinación de 20°)	Presente el estímulo en la línea media y a nivel del hombro a cierta distancia (se puede efectuar estimulación y observar movimientos espontáneos)	Abduce o flexiona el hombro a 60 grados	4	I	Mejor puntuación:
			Abduce o flexiona el hombro a 30 grados	3		
			Cualquier flexión o abducción del hombro	2	D	Estado
			Solamente flexiona el codo	1		
			No intenta levantar el brazo	0		
10 Extensión de la rodilla	Sentado sobre las piernas de alguien o sobre el borde del tapete con sostén de la cabeza y el tronco (Inclinación de 20°) con los muslos horizontales respecto del suelo	Haga cosquillas en la superficie plantar del pie o pellizque suavemente el dedo gordo	Extiende la rodilla a > 45 grados	4	I	Mejor puntuación:
			Extiende la rodilla entre 15 y 45 grados	2		
			Cualquier extensión visible de la rodilla	1	D	Estado
			Sin extensión visible de la rodilla	0		
11 Flexión de la cadera y dorsiflexión del pie	Sostenga al bebé contra su cuerpo con las piernas libres y mirando hacia afuera. Sostenga el abdomen con la cabeza del niño apoyada entre su brazo y tórax	Acaricie el pie o pellizque el dedo gordo	Flexión de cadera o flexión de rodilla > 30°	4	I	Mejor puntuación:
			Cualquier flexión de cadera o flexión de rodilla	3		
			Solo dorsiflexión de tobillo	2	D	Estado
			Ningún movimiento activo de la cadera, rodilla o tobillo	0		
12 Control de la cabeza*	Sentado con sostén en los hombros y tronco erecto	Coloque al bebé con las piernas formando un anillo, la cabeza erecta y con ayuda en los hombros (adelante y atrás) (se puede demorar la calificación de una puntuación de 1 y 4 hasta el final de la prueba)	Logra erguir la cabeza estando en flexión y gira la cabeza de un lado al otro	4	Mejor puntuación:	
			Mantiene la cabeza erguida durante > 15 segundos (por control de movimiento oscilante de la cabeza la puntuación es 2)	3		
			Mantiene la cabeza en la línea media durante > 5 segundos, con la cabeza inclinada hasta 30° de flexión o extensión hacia adelante	2		
			Levanta activamente la cabeza o la rota dos veces estando en flexión en un lapso de 15 segundos (no dar crédito si el movimiento coincide con la respiración)	1		
			Sin respuesta, cabeza colgando	0		
13 (Flexión del codo, calificar con el punto 14)	Decúbito supino	Respuesta de tracción: tirar para sentar, con los brazos extendidos en un ángulo de 45 grados hasta casi levantar la cabeza de la superficie	Flexiona el codo	4	I	Mejor puntuación:
			Contracción visible de los bíceps sin flexión del codo	2		
			Sin contracción visible	0	D	Estado

14 (Flexión del cuello, calificar con el punto 13)	Decúbito supino	Respuesta de tracción: sostener en posición neutra proximal a la muñeca con el hombro a 45°, hasta casi levantar la cabeza de la superficie	Levanta la cabeza de la cama	4	I D	Mejor puntuación: Estado
			Contracción muscular visible del ECM	2		
			Sin contracción muscular	0		
15 Extensión de la cabeza/cuello (Landau)	Suspensión ventral: Decúbito prono, sostenido con una mano sobre la parte superior del abdomen	Acaricie a lo largo de la columna, del cuello al sacro. El eje coronal de la cabeza cuando está paralelo a la superficie de la cama = 0 grados (horizontal)	Extiende la cabeza al plano horizontal o por encima de este	4	I D	Mejor puntuación: Estado
			Extiende la cabeza parcialmente, pero no al plano horizontal	2		
			Sin extensión de la cabeza	0		
16 Incurvación espinal (Galant)	Suspensión ventral: Decúbito prono, sostenido con una mano sobre la parte superior del abdomen	Acaricie de derecha a izquierda los músculos paraespinales toracolumbares o haga cosquillas en el abdomen o el pie, o incline al bebé hacia adentro con Galant integrado. En bebés de más de 10 kg, las rodillas y la cabeza pueden tocarse	Gira la pelvis hacia el estímulo alejándose del eje	4	I D	Mejor puntuación: Estado
			Contracción visible de los músculos paraespinales	2		
			Sin respuesta	0		
Puntuación total, mejor puntuación de cada lado para cada punto (máximo 64 puntos):						

Anexo 2 HINE

Control de la cabeza	Incapaz de mantener la cabeza erguida	Tambaleos	Mantiene la cabeza erguida			Observado:
	(normal < 3 meses)	(normal a los 4 meses)	(normal a los 5 meses)			Reportado (edad):
Sentarse	No puede sentarse	Sentarse con ayuda	Sentarse con accesorios	Sentarse estable	Pivota	Observado:
		 (normal a los 4 meses)	 (normal a los 6 meses)	 (normal a los 7 meses)	 (normal a los 10 meses)	Reportado (edad):
Agarre voluntario	Sin agarre	Utiliza la mano entera	Dedo índice y pulgar pero agarre inmaduro	Agarre de pinza		Observado:
						Reportado (edad):
Posibilidad de dar patadas (en decúbito supino)	Sin patadas	Las piernas no se elevan horizontalmente	Hacia arriba (verticalmente)	Se toca la pierna	Se toca los dedos del pie	Observado:
			 (normal a los 3 meses)	 (normal a los 4-5 meses)	 (normal a los 5-6 meses)	Reportado (edad):
Rodar	Sin rodar	Rodar a un lado	Decúbito prono a decúbito supino o decúbito supino a decúbito prono	Decúbito supino a decúbito prono y decúbito prono a decúbito supino		Observado:
		(normal a los 4 meses)	(normal a los 6 meses)	(normal a los 7 meses)		Reportado (edad):
Gatear	No levanta la cabeza	Con los codos	Con las manos abiertas	Arrastrándose plano con el abdomen	Gatear con manos y rodillas	Observado:
		 (normal a los 3 meses)	 (normal a los 4-5 meses)	 (normal a los 8 meses)	 (normal a los 10 meses)	Reportado (edad):
De pie	No soporta el peso	Soporta el peso	Se mantiene con ayuda	Se mantiene sin ayuda		Observado:
		(normal a los 4-5 meses)	(normal a los 8 meses)	(normal a los 12 meses)		Reportado (edad):
Andando	No camina	Se incorpora y se cae	Caminar con apoyo	Caminar independientemente		Observado:
		(normal a los 6 meses)	(normal a los 11 meses)	(normal a los 15 meses)		Reportado (edad):

Anexo 3

Ítem	Función evaluada	Ítem	Función evaluada
1	Sedestación en camilla/silla	17	Levantar la cabeza desde decúbito supino
2	Mantenerse sentado con rodillas estiradas	18	Bipedestación con apoyo
3	Una mano a la cabeza en sedestación	19	Bipedestación sin apoyo
4	Dos manos a la cabeza en sedestación	20	Marcha
5	De decúbito supino a decúbito lateral	21 y 22	Flexión de cadera derecha (21) e izquierda (22) en posición supina
6 y 7	Giro de decúbito prono a decúbito supino (a la derecha [6] y a la izquierda [7])	23 y 24	De rodillas a semiarrodillado sobre la rodilla derecha (23) o izquierda (24)
8 y 9	Giro de decúbito supino a decúbito prono (a la derecha [8] y a la izquierda [9])	25 y 26	De rodillas a bipedestación, empezando por la pierna izquierda (25) o derecha (26)
10	De sedestación a decúbito lateral	27	De bipedestación a sedestación en el suelo
11	Enderezarse apoyándose en los antebrazos	28	Ponerse en cuclillas
12	Levantar la cabeza desde decúbito prono	29	Saltar 30 cm hacia delante
13	Enderezarse con los brazos extendidos	30	Subir 4 escalones con barandilla
14	De tumbado a sentado	31	Bajar 4 escalones con barandilla
15	Cuadrupedia	32	Subir 4 escalones sin apoyar los brazos
16	Gateo	33	Bajar 4 escalones sin apoyar los brazos