



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

Aplicación del inventario PEDI-CAT en pacientes con atrofia muscular espinal

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

Neurología Pediátrica

PRESENTA:

Dr. Juan Pablo Rovira Gómez

TUTORES:

Dr. Juan Carlos García Beristain

Dr. Eduardo Javier Barragán Pérez



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

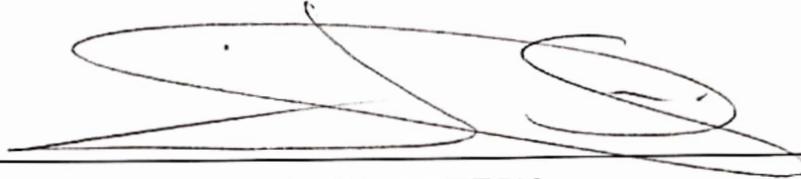
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

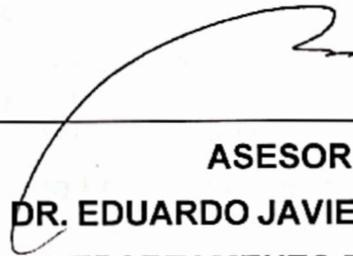
HOJA DE FIRMAS

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



TUTOR DE TESIS

DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESOR DE TESIS
DR. EDUARDO JAVIER BARRAGÁN PÉREZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



ASESOR METODOLÓGICO
DR. DANIEL EDUARDO ÁLVAREZ AMADO
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	2
<i>Epidemiología.....</i>	<i>2</i>
<i>Fisiopatología</i>	<i>2</i>
<i>Cuadro Clínico.....</i>	<i>3</i>
<i>Diagnóstico.....</i>	<i>4</i>
<i>Seguimiento de la enfermedad.....</i>	<i>5</i>
<i>Tratamiento.....</i>	<i>8</i>
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVO GENERAL	11
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
MÉTODOS (DISEÑO DEL ESTUDIO)	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
<i>Material.....</i>	<i>11</i>
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	12
VARIABLES DEL ESTUDIO	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN.....	14
CONCLUSIÓN	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	19
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	19
ANEXOS:.....	19

MARCO TEÓRICO

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular poco frecuente con herencia autosómica recesiva, por una mutación homocigota en el *gen de supervivencia de neurona motora* (SMN1) localizado en el cromosoma 5q13 en el 95% de los casos, lo cual lleva a degeneración neuronal a nivel de las astas anteriores de la médula espinal y núcleos motores del tallo cerebral. Lo anterior, producirá debilidad muscular progresiva y finalmente atrofia (1) La expresión clínica será variable dependiendo de la edad en la que inicien los síntomas, y principalmente, dependiendo del número de copias del gen SMN2, cuya proteína modificará el fenotipo, pronóstico funcional a largo plazo y sobrevida de la enfermedad.

Ante la sospecha clínica de AME se deberá confirmar mediante estudio molecular con el objetivo de clasificar adecuadamente al paciente e iniciar oportunamente terapias modificadoras de la enfermedad con las que se cuenta actualmente y que han demostrado mejorar el desempeño funcional y sobrevida de los pacientes con AME.

Existen diversas escalas de desempeño funcional las cuales nos permiten evaluar el impacto de la enfermedad en distintos contextos, y al mismo tiempo, nos facilitan medir de forma objetiva cambios en la funcionalidad de los pacientes a lo largo del tiempo y la respuesta a intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Una de estas, es el inventario PEDI-CAT, el cual ya ha sido validado en pacientes con atrofia muscular espinal demostrando ser una prueba válida y confiable para la toma de decisiones.

Epidemiología

De acuerdo con la literatura se estima una incidencia de todos los tipos de AME de 8-10 en 100,000 recién nacidos vivos y una prevalencia de 1-2 por cada 100,000 personas. Dichas estimaciones comenzaron a realizarse una vez que el diagnóstico molecular fue posible alrededor de los años 90. Si se consideran los distintos tipos de AME, el tipo I representa >50% de los casos, sin embargo, los estudios de prevalencia han reportado cifras muy bajas lo cual se explica por la severidad clínica y baja sobrevida (2). La literatura sobre la epidemiología de la AME es escasa debido a que los resultados sobre prevalencia e incidencia son variables de acuerdo con la población estudiada y metodología utilizada.

La Academia Americana de Neurología estima una incidencia de 1 por cada 10,000 personas con una frecuencia de portador del gen afectado de 1 en 50, considerándola como una de las enfermedades hereditarias recesivas más comunes y específicamente el tipo I es una de las principales causas genéticas de muerte en niños (3).

Fisiopatología

En el 95% de los casos la AME se debe a una delección homocigota en el gen *SMN1* localizado en el cromosoma 5q11.2-13.3, siendo la más común la delección del exón 7.

En los seres humanos, existen 2 formas de del gen *SMN* en cada alelo, una forma telomérica (*SMN1*) y otra centromérica (*SMN2*). La transcripción y posterior traducción

de *SMN1* llevará a la producción de una proteína del mismo nombre. A su vez, el gen *SMN2* está presente es idéntico a su homónimo en un 99% a excepción de una sustitución de citocina por tiamina en un sitio iniciador de splicing ocasionando pérdida del exón 7 durante la transcripción. Lo anterior se traducirá en una proteína defectuosa que es poco funcional y que se degrada rápidamente; un 10-15% de las transcripciones mRNA si incluyen al exón 7 llevando a una producción mínima de proteína funcional (4). Con lo anterior, se entiende que el fenotipo de la enfermedad dependerá del número de copias del gen *SMN2* cuya proteína sustituirá, al menos parcialmente, a la de *SMN1* aumentando la sobrevivencia de las neuronas motoras en una forma dosis dependiente.

Más del 95% de los pacientes tienen una delección homocigota del exón 7, la cual heredan de sus padres en la mayoría de los casos y solo el 2% tiene delecciones de novo en uno de los alelos. De acuerdo con algunos estudios el estado de portador varía de acuerdo con la población estudiada, siendo la población asiática la que tiene mayor frecuencia de portadores (5).

El mecanismo mediante el cual la proteína SMN favorece la sobrevivencia de neuronas motoras inferiores es desconocido, ya que, aunque se expresa en todas las células, las neuronas son las más afectadas en la enfermedad. Estudios realizados en modelos animales con ausencia completa de *SMN1* y *SMN2* se ha demostrado la letalidad fetal en todos los casos (6). La proteína SMN forma parte de un complejo que regula el splicing de mRNA, por lo que, en ausencia de esta, este proceso será aberrante llevando a cambios en la transcripción. También se la vinculado con funciones neuronales regulatorias del tráfico de proteínas de unión a RNA y traducción de mRNA (7).

Existe un número de atrofas musculares espinales aún más infrecuentes, constituyendo aproximadamente un 5% de los casos, con mutaciones no-5q con patrones de herencia y manifestaciones clínicas heterogéneas.

Cuadro Clínico

El síntoma común en la AME es la debilidad muscular progresiva que se presenta de forma variable, por lo que desde el reconocimiento de la enfermedad se realizó una clasificación fenotípica de los pacientes dependiendo de la edad de inicio de los síntomas, sin embargo, dicha clasificación se ha ido modificando a lo largo del tiempo para incluir otras variables como los hitos motores alcanzados y de forma más reciente el número de copias de *SMN2*. Dicha clasificación ha permitido diseñar estrategias de tratamiento más específicas de acuerdo con las características del paciente y también da información respecto al pronóstico, aunque este último punto ha cambiado con el advenimiento de terapias modificadoras de la enfermedad.

La clasificación actual reconoce 5 tipos de la enfermedad:

- AME tipo 0: Presentación prenatal o en la etapa neonatal con debilidad e hipotonía severas y antecedente de movimientos fetales disminuidos. Cursan con arreflexia, diplejía facial, defectos septales cardiacos y contracturas articulares. Los signos

de hipocinesia fetal son polihidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, anomalías esqueléticas e hipoplasia pulmonar (8). La muerte ocurre en los primeros 6 meses de vida frecuentemente por insuficiencia respiratoria.

- AME tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffman): Se presenta en los primeros 6 meses de vida, cursando con pobre sostén cefálico, ausencia de rodamiento, debilidad muscular de predominio proximal y reflejos de estiramiento muscular disminuidos o ausentes. Típicamente no logran la sedestación. A la exploración física adquieren posturas en “libro abierto” o “en rana” en decúbito supino; la debilidad de músculos intercostales produce deformación del tórax “en campana” con patrón respiratorio abdominal. Frecuentemente se acompaña de fasciculaciones linguales y trastorno de la deglución. La mayoría de los pacientes fallece antes de los 2 años por insuficiencia respiratoria. La mayoría cuenta con 2 copias de *SMN2* (3).
- AME tipo 2: Logran la sedestación, pero no la bipedestación, iniciando con síntomas entre los 6-18 meses. Al igual que en otros tipos, cursan con hipotonía y debilidad de predominio proximal en miembros inferiores. Presentan fasciculaciones linguales y temblor motor fino. Se observan complicaciones como deformaciones articulares, escoliosis progresiva e incluso anquilosis mandibular (4). La mayoría tiene 3 copias de *SMN2*.
- AME tipo 3 (enfermedad de Kugelberg-Welander): Inicia entre los 18 meses y 21 años. Son capaces de caminar sin apoyo. La debilidad continúa siendo de predominio en miembros inferiores llegando a requerir silla de ruedas durante su evolución. La mayoría no tiene complicaciones ortopédicas o respiratorias. La mayoría tiene entre 3-4 copias de *SMN2*.
- AME tipo 4: Representan menos del 5% de los casos, siendo la forma más leve de presentación. Son capaces de deambular con inicio de síntomas en la adultez, pero con una vida prácticamente normal. Tienen >4 copias de *SMN2*.

En un estudio realizado por Finkel et al., la expectativa de vida en pacientes con AME tipo I es de aproximadamente 1 año, mientras que en los tipos II más del 75% sobrevivirá más allá de los 20 años y será cercano a la población general en pacientes con AME tipo III (9)

Diagnóstico

El diagnóstico de AME se basa principalmente en la sospecha clínica en el contexto, en la mayoría de los casos, de un recién nacido o lactante con hipotonía y debilidad de causa desconocida, retraso en la adquisición de hitos motores esperados para la edad y signos clínicos sugestivos como debilidad de predominio proximal, hiporreflexia o arreflexia, fasciculaciones linguales y/o datos de atrofia muscular.

Anteriormente, el diagnóstico se confirmaba con el apoyo de estudios complementarios como la electromiografía donde se evidenciaba actividad espontánea anormal con fibrilaciones; y la biopsia muscular que demostraba grupos de fibras musculares tipo 1 y tipo 2 atróficas, intercaladas entre fascículos de fibras tipo 1 hipertrofiadas (10). Sin embargo, los hallazgos histológicos en recién nacidos eran más difíciles de identificar

debido a que en este grupo de edad no es posible encontrar datos de atrofia de forma temprana, requiriendo de nuevas biopsias musculares.

En la actualidad, el diagnóstico definitivo de AME se realiza mediante pruebas genéticas como es el caso de la amplificación de sondas de ligandos múltiples (MLPA, por sus siglas en inglés), la cual se considera el estándar de oro para el diagnóstico ya que permite identificar deleciones en el gen *SMN1* así como el número de copias del gen *SMN2* (11). Otras pruebas que permiten confirmar el diagnóstico con la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (qPCR) y los estudios de secuenciación.

Seguimiento de la enfermedad

En la práctica clínica se utilizan diversas escalas de función motora para evaluar el impacto y progreso de la enfermedad en diferentes edades y tipos de AME.

- Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE): Escala validada en pacientes con AME para evaluar progresión de la enfermedad en AME tipo 2 y 3. Tiene un total de 33 ítems con escala de 0-2. El resultado se reporta en un rango de 0-66, donde a mayor cantidad mejor función motora (12).
- Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2 (HINE-2): Se utiliza en pacientes con AME tipo 1, con un total de 8 ítems que se puntúa del 0-5 (13).
- Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND): Validada en pacientes con AME tipo 1 con 16 ítems graduados del 0-4 con un puntaje máximo de 64 (14).
- 6-minute walk test: Mide la distancia recorrida en metros durante 6 minutos, para pacientes con AME tipo 3.
- Revised Upper Limb Module (RULM): Validada en pacientes con AME tipo 2 y 3 con un total de 19 ítems.

Todas estas escalas son útiles para evaluar la capacidad funcional del paciente en un escenario clínico, sin embargo, no aportan información sobre el desempeño del paciente en su domicilio, escuela o comunidad.

El Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI, por sus siglas en inglés), se publicó en 1992 en la Universidad de Boston, siendo validada en niños de seis meses a 20 años y estandarizado en una muestra normativa de niños de la misma edad sin discapacidad lo cual permitió detectar cambios más sutiles, crear metas y desarrollar programas de rehabilitación individualizados (15). Posteriormente se realizó una revisión adaptada a computadora posteriormente (PEDI-CAT), la cual fue diseñada para evaluar capacidades y desempeño funcional en niños de 6 meses a 7.5 años en el entorno natural del paciente. La evaluación cuenta con 276 reactivos que se dividen en 4 dominios principales que son: actividades diarias, movilidad, social/cognitivo, y responsabilidad. La ventaja de PEDI-CAT es que se cuenta con una versión en inglés y en español, y que se puede aplicar por el personal médico, fisioterapeutas, educadores cercanos al paciente o incluso los padres/cuidadores del paciente mediante una entrevista o con

apoyo del juicio clínico. El resultado del inventario aporta información sobre el estado funcional actual del paciente y su evolución en el tiempo.

Algunas de las indicaciones en las que se puede utilizar, de acuerdo con el manual del inventario son:

- Detección e identificación de la extensión del retraso funcional.
- Evaluación y monitorización del progreso grupal en ensayos clínicos aleatorizados.
- Evaluación de cambios individuales en cada paciente.

Una vez aplicado el inventario se pueden obtener dos tipos de resultados; normativo y en escala. Los resultados normativos describen el desempeño del niño en comparación con niños de la misma edad y se representan como T-score (media de 50 con desviación estándar de 10), los cuales varían entre 30-70. A su vez, los resultados en escala no están relacionados con la edad y representan el estado actual del paciente de acuerdo con las funciones de cada dominio evaluado, lo cual permite medir cambios en el tiempo (16).

Algunas de las desventajas que presenta la prueba, siendo la principal de ella el tiempo que puede llevar aplicarla ya que ocupa gran parte de la valoración y no permite, en todos los casos, la cooperación del paciente y la familia; por lo que este inconveniente se ha intentado resolver utilizando una versión “rápida” de la prueba en la que únicamente se califican 5-15 puntos por dominio, mientras que la prueba completa analiza hasta 30 puntos por dominio con una duración de 15-20 minutos (17). Otra desventaja es que su valor discriminativo es más importante entre los 6 meses y los 7.5 años, sin embargo, el desarrollo motor del niño continúa todavía después de esta edad. Por último, los trastornos de la conducta también dificultan la adecuada aplicación del inventario (18).

Por todo lo mencionado anteriormente, este inventario ha sido utilizado en múltiples estudios cuyo objetivo es medir la función motora diaria en niños con diferentes tipos de discapacidad o patologías neurológicas y no neurológicas. En cada uno de los estudios en los que se ha empleado como instrumento de medición de la función motora a demostrado ser útil para medir cambios en el tiempo y con una adecuada implementación en diferentes patologías debido a que los ítems se pueden adaptar a las características del paciente. A continuación, se citan algunos de estos ejemplos (19–24):

Autores	Estudio	Conclusiones
Hernández-Mendoza N. y cols. (2016)	Evaluación de la capacidad funcional en pacientes con parálisis cerebral posterior a tratamiento con toxina botulínica A y tratamiento rehabilitador postquirúrgico	El inventario PEDI-CAT presentó una alta confiabilidad intraobservadora e interobservadora para evaluar cambios en la capacidad funcional en niños con parálisis cerebral.
Shore-B., J. y cols. (2018)	Measuring the reliability and construct validity of PEDI-CAT in children with cerebral palsy	El inventario PEDI-CAT es una medida de resultado que demuestra validez sólida y confiable en niños con parálisis cerebral.
Dumas-H., M. y cols. (2012)	A preliminary evaluation of the PEDI-CAT mobility item bank for children using walking aids and wheelchairs.	El dominio de movilidad de PEDI-CAT puede diferenciar el estado de función motora entre grupos de pacientes que usan un dispositivo para caminar o silla de ruedas y provee ítems específicos para medir funcionalidad con el uso de dispositivos para la marcha.
Cordeiro L. y cols. (2020)	Adaptive skills in fragile X syndrome: a review of the literature and evaluation of the PEDI-CAT to measure adaptive skills.	Los resultados sugieren que PEDI-CAT es eficiente, y se requiere mínima capacitación para su aplicación.
Lopes-Olivia y cols. (2022)	Functioning of children and adolescents with cancer	Los pacientes >8 años, con diferentes tipos de cáncer tuvieron mayor probabilidad de tener menor movilidad en comparación con sus pares de la misma edad. Permite guiar las intervenciones terapéuticas para mejorar la capacidad motriz y desempeño en pacientes con cáncer.
Kramer-J., M. y cols. (2011)	A new approach to the measurement of adaptive behavior: development of the PEDI-CAT for children and youth with autism spectrum disorders.	El inventario PEDI-CAT evalúa las actividades que permiten la autosuficiencia personal y social, así como la participación en comunidad de pacientes con autismo. Provee resultados significativos en la habilidad del paciente para desempeñar actividades que requieren autosuficiencia personal y social.
Mann-T., N. y cols. (2016)	HIV encephalopathy with bilateral lower limb spasticity: upper limb motor function and level of activity and participation	Utilizando el inventario PEDI-CAT se observó que existía diferencia en el desempeño motor de miembros inferiores en pacientes con encefalopatía con VIH en comparación con niños sanos.

El uso del inventario PEDI-CAT en pacientes con AME no ha sido excepción y ha sido validado en esta población con resultados prometedores. Un ejemplo importante para mencionar es el estudio publicado en 2021 por la Dra. Fragala-Pinkham y colaboradores en el Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine, donde se compararon las diferencias en el puntaje de PEDI-CAT de acuerdo con el subtipo de AME y el grado de clasificación motora; con una muestra de 96 pacientes a quienes se les aplicaron los dominios de movilidad y actividades diarias. Los resultados obtenidos en actividades diarias y movilidad mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los subtipos de AME y el grupo de clasificación motora; el 89.5% y 53.1% de los pacientes tuvieron

limitación en la movilidad y actividades diarias respectivamente demostrando concordancia con la historia natural de la enfermedad. Finalmente, este estudio comprobó que el inventario PEDI-CAR es una prueba válida, confiable y discriminativa en pacientes con AME (25).

Tratamiento

Desde el reconocimiento de la enfermedad, los consensos sobre el manejo de pacientes con AME ha evolucionado hasta un enfoque multidisciplinario para manejar las complicaciones multisistémicas que se desarrollan a lo largo de la historia natural de la enfermedad. Recientemente, el uso de fármacos modificadores de la enfermedad ha mejorado el pronóstico de sobrevida y calidad de vida.

- Pulmonar: Dado que las complicaciones respiratorias son la principal causa de muerte en pacientes con AME es de gran importancia la participación de neumólogos e intervenciones respiratorias. Inicialmente hay mayor afección de músculos espiratorios con preservación diafragmática. El uso de dispositivos de ventilación no invasiva como dispositivos bi-nivel, han demostrado mejorar la sobrevida y calidad de vida sobre todo en pacientes con AME tipo 1. Otras medidas imprescindibles son la monitorización de oximetría durante las noches, aspiración o succión frecuente de secreciones especialmente durante procesos infecciosos agudos, drenaje postural y terapias de rehabilitación pulmonar. En casos más avanzados suele requerirse colocación de traqueostomía y apoyo ventilatorio permanente (26).
- Gastrointestinal y nutricional: La debilidad bulbar y los trastornos de deglución ocasionan que los pacientes tengan tiempos de alimentación prolongados y fatigabilidad durante la alimentación, lo cual aumenta el riesgo de falla de medro y aspiración. Las intervenciones más apropiadas en este caso son el cambio en la consistencia de los alimentos (semisólidos y líquidos), y en aquellos pacientes con AME tipo 1, se disminuye el riesgo de aspiración mediante la colocación de gastrostomía y funduplicatura Nissen (27). Todo paciente requiere seguimiento individualizado por Nutriología para mantener la curva de crecimiento esperada y evitar malnutrición. En estos pacientes se sugiere también la suplementación con calcio y vitamina D para disminuir el riesgo de osteoporosis (28).
- Musculoesquelético: La debilidad e inmovilidad permanentes producen contracturas y deformidades como escoliosis progresiva, dislocación de cadera y deformidad torácica. La terapia física mejora las limitaciones funcionales y se considera el tratamiento de elección para evitar estas complicaciones, junto con el apoyo de férulas, ortesis y soportes para la sedestación (28).
- Terapia modificadora de la enfermedad: En el año 2016 surgió Nusinersen, como el primer fármaco capaz de mejorar la sobrevida de pacientes con AME el cual fue autorizado por la US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la enfermedad. Posteriormente, en mayo de 2019 apareció la primera terapia génica, onasemnogene abeparvovec, y en agosto de 2020 se comenzó a utilizar

risdiplam. Actualmente, el uso de estos fármacos previene la progresión de la enfermedad y modifican el fenotipo de esta.

Nusinersen: Se trata de un oligonucleótido antisentido que se une al ADN o ARN alterando su transcripción y traducción. Se une específicamente al pre-ARNm de *SMN2* para alterar la transcripción e incluir al exón 7 en la traducción (29). Dicho medicamento se puede administrar a cualquier edad, de forma inicial con 4 dosis intratecales de carga cada 2 semanas entre las primeras 3 dosis y 30 días entre la 3era y 4ta dosis; posteriormente se aplica una dosis cada 4 meses. Dentro de los principales efectos adversos se encuentran el incremento en infecciones respiratorias y constipación, siendo los más preocupantes la trombocitopenia y la toxicidad renal.

El estudio ENDEAR evaluó la eficacia y seguridad de Nusinersen en pacientes con AME, demostrando mejoría en el 50% de los pacientes tratados utilizando la escala HINE-2, comparado con el 0% del grupo control (30). Otros estudios han demostrado que el inicio temprano del tratamiento se traduce en mejores resultados clínicos y pronóstico a largo plazo.

Onasemnogene abeparvovec: Se considera la primera terapia génica en AME, ya que se inserta el gen *SMN1* mediante un vector viral asociado a adenovirus (AAV9). Se trata de una dosis única para pacientes menores de 24 meses (31). Para su uso es imprescindible que los pacientes no tengan anticuerpos contra adenovirus. Dentro de los efectos adversos más comunes se ha reportado elevación de enzimas hepáticas, vómito, fiebre y trombocitopenia.

El primer ensayo clínico incluyó a 12 lactantes con AME tipo 1 que recibieron el tratamiento antes de los 6 meses. Se comparó la respuesta al tratamiento comparándolos con una cohorte con evolución natural de la enfermedad. Dentro del grupo tratado, a los 2 meses de la intervención, el 92% logró la sedestación sin apoyo por 5 segundos, 75% logró la sedestación por 30 segundos o más, y la sobrevida libre de intervenciones respiratorias fue significativa en este grupo (32).

Risdiplam: Molécula modificadora de splicing cuyo efecto principal es sobre el pre-ARNm de *SMN2* para permitir la traducción del exón 7, con la ventaja de que su administración es por vía oral, siendo elegible a partir de los 2 meses de vida. Como efectos adversos se han reportado náusea, vómito y diarrea, y potencialmente riesgo de infertilidad en varones.

En un ensayo clínico que evaluó la eficacia de risdiplam demostró que de los niños con AME tipo 1, el 41% fue capaz de sentarse sin apoyo durante 5 segundos a los 12 meses del tratamiento. En pacientes con AME tipo 2 y 3 a 12 meses del tratamiento, presentaron mejoría en el desempeño motor grueso comparado contra placebo (3).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es indiscutible que los pacientes con AME presentarán deterioro funcional con el transcurso de la historia natural de la enfermedad, y que esta puede ser retrasada

mediante intervenciones oportunas y con el empleo de fármacos modificadores de la enfermedad. Nuestro hospital, al ser un centro de concentración, atiende a un número importante de pacientes con AME y ha sido el primer Instituto a nivel nacional en ofrecer tratamientos con distintos fármacos modificadores de la enfermedad por lo que resulta importante documentar nuestra experiencia y medir objetivamente el impacto de nuestras intervenciones.

El uso de escalas que valoran el desempeño funcional permite dar un seguimiento objetivo al paciente a lo largo del tiempo y de esta forma evaluar el desenlace de las intervenciones que llevamos a cabo para así justificar el diagnóstico, uso de tratamientos novedosos e investigación en una patología que se considerara rara y cuyo manejo es costoso.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué cambios se observarán en el puntaje del inventario PEDI-CAT en pacientes con AME en un periodo de seguimiento a 8 meses?

JUSTIFICACIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad rara cuyo diagnóstico requiere alta sospecha clínica e inicio de tratamiento farmacológico y no farmacológico en etapas tempranas para limitar de esta forma el daño funcional y el deterioro clínica, mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, e incrementar la sobrevida a largo plazo. De aquí nace la importancia de conocer las características clínicas del paciente al momento del diagnóstico y establecer objetivos reales mediante el apoyo de escalas de valoración funcional las cuales nos permiten establecer un panorama general del estado actual del paciente, las áreas en donde se requerirá mayor intervención, y finalmente el impacto que estas tuvieron sobre nuestro paciente.

Al ser una enfermedad principalmente neurológica, pero con involucro multisistémico y con potenciales complicaciones particularmente a nivel ventilatorio; el hecho de demostrar que las intervenciones impactan positivamente en detener la progresión de la enfermedad permite justificar el uso de tratamientos costosos y la participación de un equipo multidisciplinario en la atención de estos pacientes.

Gracias al mayor reconocimiento de la enfermedad por parte del personal de primer contacto y la posibilidad de realizar estudios genéticos, el diagnóstico de esta entidad será cada vez más frecuente y nos enfrentaremos a la necesidad de iniciar manejo de forma oportuna, los cuales deberán estar respaldados por la evidencia de su eficacia y seguridad.

HIPÓTESIS

Es posible que con el seguimiento, el puntaje del inventario PEDI-CAT sea menor en pacientes con AME sin tratamiento, particularmente en los dominios de movilidad y actividades diarias.

OBJETIVO GENERAL

Describir cambios en la función motora mediante los puntajes obtenidos en el inventario PEDI-CAT en pacientes con atrofia muscular espinal con distinto espectro de la enfermedad con o sin tratamiento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aplicar el inventario PEDI-CAT en la población de pacientes con atrofia muscular espinal atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Realizar mediciones en 2 momentos diferentes para determinar los cambios en los puntajes de las escalas.

MÉTODOS (DISEÑO DEL ESTUDIO)

Estudio descriptivo con las siguientes características:

- Descriptivo: únicamente se describieron las características demográficas y clínicas (edad, sexo, tipo de AME, copias de SMN2, tratamiento), así como resultados de cada dominio del inventario PEDI-CAT de pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal con o sin tratamiento.
- Longitudinal: se recabaron datos de cada paciente en un primer momento (t1) y 8 meses después (t2).
- Analítico: con los datos obtenidos se buscaron diferencias estadísticamente significativas entre los tiempos de medición analizando en dos momentos los puntajes obtenidos en la misma escala.

Población: Pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de marzo 2021 a marzo 2023.

Criterios de selección:

- Criterios de inclusión:
 - o Pacientes menores de 18 años.
 - o Diagnóstico confirmado de atrofia muscular espinal con o sin tratamiento.
- Criterios de exclusión:
 - o Pacientes que no pudieron completar el inventario.

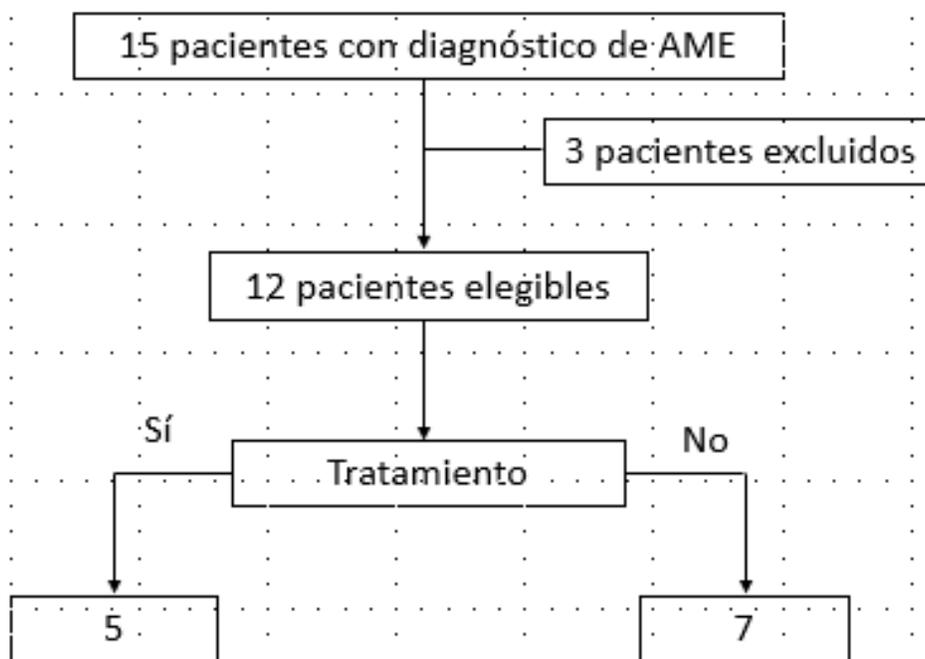
MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Inventario PEDI-CAT,
- Excel Microsoft Office 2016.
- Paquete estadístico R.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvo una muestra de 15 pacientes de los cuales 3 fueron excluidos, restando una muestra de 12 pacientes elegibles, de los cuales 5 habían recibido algún tipo de tratamiento y 7 no había recibido ninguno (anexo 1).



Se aplicó el inventario PEDI-CAT vía telefónica a los padres de cada paciente con AME, para la obtención del T-score para cada dominio en dos momentos diferentes. Posteriormente se realizó una comparación de la primera medición (t1) con una segunda ocho meses después (t2).

Se utilizó la prueba t de student pareada para realizar la comparación, considerando estadísticamente significativo los valores de $p < 0.05$.

VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se presenta el listado de variables con su respectiva definición conceptual u operacional correspondiente.

Variable	Definición conceptual/operacional	Tipo de variable	Unidad
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cualitativa policotómica	1 = 1-1.11 años 2 = 2-2.11 años 3 = 3-3.11 años 4 = 4-5.11 años 5 = <5 años
Género	Características fenotípicas que distinguen al hombre y la mujer	Cualitativa dicotómica	0 = Femenino 1 = Masculino
Tipo de AME	Clasificación de la severidad de la enfermedad de acuerdo con la edad de inicio y genotipo	Cualitativa policotómica	1 = AME tipo 1 2 = AME tipo 2 3 = AME tipo 3 4 = AME tipo 4
Copias SMN2	Cantidad del gen SMN2 en cada alelo, capaz de traducir proteína SMN parcialmente funcional	Cualitativa policotómica	1 = 1 copia 2 = 2 copias 3 = 3 copias 4 = >3 copias
Tratamiento	Nusinersen, onasemnogene abeparvovec, ninguno	Cualitativa policotómica	1 = Nusinersen 2 = Onasemnogene abeparvovec 3 = Ninguno
PEDI-CAT actividades diarias	T-score total del paciente en el dominio de actividades diarias	Cualitativa policotómica	1 = <30 2 = 30-50 3 = >50
PEDI-CAT movilidad	T-score total del paciente en el dominio de movilidad	Cuantitativa policotómica	1 = <30 2 = 30-50 3 = >50
PEDI-CAT cognitivo/social	T-score total del paciente en el dominio de cognitivo/social	Cuantitativa policotómica	1 = <30 2 = 30-50 3 = >50
PEDI-CAT responsabilidad	T-score total del paciente en el dominio de responsabilidad	Cuantitativa policotómica	1 = <30 2 = 30-50 3 = >50
Dispositivo de alimentación	Sonda nasogástrica	Cualitativa dicotómica	1 = Sí 2 = No
Dispositivo de ventilación	BIPAP nocturno, traqueostomía	Cualitativa dicotómica	1 = Sí 2 = No
Dispositivo de deambulación	Andadera, silla de ruedas	Cualitativa dicotómica	1 = Sí 2 = No

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que el estudio es únicamente descriptivo y no se realizó ningún tipo de intervención o cambio en el abordaje diagnóstico de los pacientes, ni se modificó el

tratamiento establecido, no representó ningún riesgo para el paciente y se consideró un estudio seguro. Los datos personales del paciente siempre permanecieron en el anonimato.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 12 pacientes con diagnóstico confirmado de atrofia muscular espinal, de los cuales 7 de ellos no recibieron ningún tipo de tratamiento, 3 fueron tratados con Nusinersen y 2 con Onasemnogene abeparvovec. La edad promedio de diagnóstico fue a los 6 meses y la edad promedio de inicio de tratamiento, en quienes lo recibieron, fue a los 12 meses de vida.

Las edades variaron entre 1 año hasta los 10 años, con la mayoría de la muestra entre 3-5 años, y con predominio masculino (66.6%).

El tipo de atrofia muscular que se encontró con mayor frecuencia fue tipo 2 (75%) seguido de tipo 1 (25%). El 16.6% tenía 1 copia de *SMN2*, el 25% tenía 2 copias de *SMN2*, y el 58.3% tenía 3 copias del gen *SMN2*.

Del total de pacientes, el 25% utilizaba algún dispositivo de ventilación nocturna, de los cuales, 2 utilizaban BiPAP nocturno y 1 de ellos era portador de traqueostomía, el 75% restante no utilizaba ninguno. En cuanto a dispositivos de alimentación, el 33.3% requería sonda nasogástrica; y para la deambulación el 83.3% requería algún tipo de dispositivo de asistencia, de los cuales, 8 de ellos utilizaban silla de ruedas y 2 pacientes utilizaban andadera. En el anexo 1 se muestran las características de la población.

En cuanto los T-score obtenidos con la aplicación de PEDI-CAT, se observó mayor puntaje en los dominios social y de actividades diarias tanto en t1 como en t2, con menor puntaje para el dominio de responsabilidad seguido del dominio de movilidad en ambos casos. En el anexo 2 se muestran los resultados de t-score por cada dominio de PEDI-CAT en 1 y t2. En los gráficos se muestra la dispersión de la muestra por cada dominio de PEDI-CAT en t1 y t2 (ver anexo 3 y 4).

Al comparar los valores de PEDI-CAT entre t1 y t2, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Se dividieron a los pacientes entre los tratados y no tratados sin que esto demostrara una diferencia en el puntaje que fuera estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

La posibilidad de estudiar una gran población de pacientes con atrofia muscular espinal se encuentra reducida al considerar que se trata de una enfermedad rara que requiere un alta sospecha diagnóstica y confirmación mediante estudios moleculares. A su vez, una vez establecido el diagnóstico los pacientes deben ser individualizados de acuerdo con su edad, características clínicas y perfil genético, para determinar y ofrecer la mejor opción terapéutica disponible. Todos estos factores, impiden el diagnóstico e inicio de

tratamiento de forma oportuna, teniendo en nuestra población pacientes con distintos espectros de la enfermedad y en distintas situaciones respecto al tratamiento. Por lo anterior, se puede entender que dependiendo del tipo de AME y momento de inicio del tratamiento puede existir variabilidad en la respuesta, y a su vez, esta variabilidad puede explicar la falta de diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones. Lo anterior se puede ejemplificar con un estudio realizado por Marika Pane y colaboradores, titulado “Nusinersen in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: Twelve-Month Real-World Data”, en donde se demostró que el inicio del tratamiento en etapas más tempranas de la enfermedad se asociaba a mayor puntaje en la escala de CHOP-INTEND con seguimiento a 12 meses.

El tiempo de seguimiento es otra variable que demostrado tener un impacto en el cambio de resultado en las pruebas motoras. En este caso, se realizaron dos mediciones con ocho meses de diferencia, demostrando que el seguimiento tan corto limita la posibilidad de medir cambios significativos.

Si bien no fue posible establecer diferencias estadísticamente significativas entre ambas mediciones, si se observó que no existió deterioro en la función motora de acuerdo con los T-score en el t2 de pacientes que recibieron cualquiera de los tratamientos disponibles. Este efecto se puede atribuir de forma directa a los fármacos que modifican la historia natural de la enfermedad. Como se citó previamente en el ensayo realizado por Eugenio Mercuri y colaboradores, “Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy”, se demostró de forma contundente la mejoría en el puntaje de las escalas Hammersmith y RULM en pacientes tratados con Nusinersen en comparación con en el grupo control a 15 meses de seguimiento.

Adicionalmente, se observó que los pacientes que recibieron algún tipo de tratamiento mantienen puntajes similares del inventario PEDI-CAT al de aquellos pacientes no tratados, pero de mayor edad, comportándose como un fenotipo menos severo con mayor número de copias del gen *SMN2*. Existen estudios en la literatura como el realizado por Sandra Modrzejewsk y colaboradores, titulado “Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy type 1 — results of expanded access programme in Poland”, en el se observó en una población de 26 pacientes con AME tipo I tratados con Nusinersen, que no hubo deterioro clínico durante el seguimiento, observando además mejorías en el puntaje CHOP-INTEND basal y mejor respuesta en pacientes con más copias del gen *SMN2*.

CONCLUSIÓN

Las escalas de valoración funcional y desempeño motor son un recurso indispensable al momento de evaluar a un paciente con AME, las cuales se deben de implementar desde el diagnóstico de la enfermedad, ya que de forma inicial establecen un punto de partida sobre las condiciones del paciente que orienta hacia el tipo de intervención óptimo, el tipo de tratamiento más elegible según sus condiciones, y permite priorizar recursos sobre todo en entornos donde estos son limitados. Durante el seguimiento de la

enfermedad podemos medir de forma objetiva la mejoría de los pacientes en cuanto a movilidad y calidad de vida o en su defecto, nos permiten, sobre todo en pacientes que no reciben tratamiento, medir la progresión de la enfermedad y tener parámetros tangibles de deterioro funcional.

La aplicación del inventario PEDI-CAT ha sido validado en innumerables condiciones que se acompañan de discapacidad motora, entre ellas, la atrofia muscular espinal, donde ya ha sido validada en diversos estudios y ha demostrado ser una prueba que aporta resultados confiables para identificar limitaciones y su evolución en el tiempo. No obstante, los resultados obtenidos en este estudio demuestran que se requiere mayor tiempo de seguimiento para identificar diferencias estadísticamente significativas entre las mediciones y entre grupos, además, es imprescindible replicar este tipo de estudios reclutando una muestra más grande de pacientes de tal forma que se obtengan resultados con mayor fortaleza estadística.

De acuerdo con las características clínicas, fenotipo y uso o no de tratamiento existe una gran variabilidad en la población, lo cual se ha acentuado con el uso de fármacos modificadores de la enfermedad que estabilizan la historia natural de esta y mantiene niveles de funcionamiento similares a pacientes con perfil genético más favorable.

Se deben incentivar esfuerzos para normar el uso de escalas funcionales dentro del protocolo de diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedades neuromusculares como la atrofia muscular espinal en nuestro país, que nos permita entender mejor el fenotipo en nuestra población, la historia natural y los cambios resultantes de la intervención farmacológica y no farmacológica ya que el acceso cada vez más frecuente a fármacos modificadores de la enfermedad y el involucro de diversos especialistas en la atención de estos niños obliga a desarrollar guías clínicas que impacten positivamente en la vida de pacientes que viven con esta condición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedman Ross L, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future Practice Gaps [Internet]. Available from: <http://neoreviews.aappublications.org/>
2. Verhaart IEC, 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. Vol. 12, Orphanet Journal of Rare Diseases. BioMed Central Ltd.; 2017.
3. Nance JR. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. 2020. Available from: <http://journals.lww.com/continuum>
4. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Vol. 33, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2015. p. 831–46.
5. Lefebvre S, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, et al. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy-Determining Gene. Vol. 80, Cell. 1995.

6. Monani UR, Sendtner M, Coover DD, Parsons DW, Andreassi C, Le TT, et al. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn*^{-/-} mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. Vol. 9, *Human Molecular Genetics*. 2000.
7. Magri F, Vanoli F, Corti S. miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy. Vol. 22, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 755–67.
8. González de Dios J, Martínez Frías M, Arroyo Carrera I, Fondevilla Saucí J, Sanchís Calvo A, Hernández Ramón F, et al. MEDICINA FETAL Y NEONATOLOGÍA ROLE OF SIGNS OF FETAL HYPOKINESIA IN THE DIAGNOSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY OF NEONATAL ONSET [Internet]. Vol. 56. 2002. Available from: <http://www.analesdepediatria.org>
9. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. 2014.
10. Fritz Buchthal B, Zander Olsen P. ELECTROMYOGRAPHY AND MUSCLE BIOPSY IN INFANTILE SPINAL MUSCULAR ATROPHY. Vol. 93, *Brain*. 1970.
11. Arkblad EL, Darin N, Berg K, Kimber E, Brandberg G, Lindberg C, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2006 Dec;16(12):830–8.
12. Glanzman AM, O'Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. In: *Journal of Child Neurology*. 2011. p. 1499–507.
13. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016 Nov 1;26(11):754–9.
14. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric Physical Therapy*. 2011;23(4):322–6.
15. Investigación en Discapacidad [Internet]. Available from: www.medigraphic.org.mx
16. Haley SM, Wendy Coster FJ, Helene Dumas PT FM, Maria Fragala-Pinkham PT MA, Richard Moed M, Kramer J, et al. Senior Authors Contributing Authors [Internet]. 2011. Available from: <http://www.pedicat.com>.
17. Baharudin NS, Harun D, Kadar M. An assessment of the movement and function of children with specific learning disabilities: A review of five standardised assessment tools. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2020;27(2):21–36.
18. Ketelaar M, Wassenberg-Severijnen J. Developments in measuring functional activities: Where do we go with the PEDI-CAT. Vol. 30, *Physical and Occupational Therapy in Pediatrics*. 2010. p. 185–9.
19. Lopes O, Frônio J, Bergmann A, Lemos R, Defilipo É, Chagas P. Functioning of Children and Adolescents with Cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 1;19(15).
20. Kramer JM, Coster WJ, Kao YC, Snow A, Orsmond GI. A new approach to the measurement of adaptive behavior: Development of the PEDI-CAT for children and

- youth with autism spectrum disorders. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2012 Feb;32(1):34–47.
21. Mann TN, Donald KA, Laughton B, Lamberts RP, Langerak NG. HIV encephalopathy with bilateral lower limb spasticity: upper limb motor function and level of activity and participation. *Dev Med Child Neurol*. 2017 Apr 1;59(4):412–9.
 22. Cordeiro L, Villagomez A, Swain D, Deklotz S, Tartaglia N. Adaptive skills in fxs: A review of the literature and evaluation of the pedi-computer adaptive test (pedi-cat) to measure adaptive skills. *Brain Sci*. 2020 Jun 1;10(6):1–19.
 23. Shore BJ, Allar BG, Miller PE, Matheney TH, Snyder BD, Fragala-Pinkham M. Measuring the Reliability and Construct Validity of the Pediatric Evaluation of Disability Inventory–Computer Adaptive Test (PEDI-CAT) in Children With Cerebral Palsy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019 Jan 1;100(1):45–51.
 24. Dumas HM, Fragala-Pinkham MA, Feng T, Haley SM. A preliminary evaluation of the PEDI-CAT Mobility item bank for children using walking aids and wheelchairs. *J Pediatr Rehabil Med*. 2012;5(1):29–35.
 25. Fragala-Pinkham M, Pasternak A, McDermott MP, Mirek E, Glanzman AM, Montes J, et al. Psychometric properties of the PEDI-CAT for children and youth with spinal muscular atrophy. *J Pediatr Rehabil Med*. 2021;14(3):451–61.
 26. Schroth MK. Special considerations in the respiratory management of spinal muscular atrophy. In: *Pediatrics*. 2009.
 27. Durkin ET, Schroth MK, Helin M, Shaaban AF. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J Pediatr Surg*. 2008 Nov;43(11):2031–7.
 28. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018 Feb 1;28(2):103–15.
 29. Cartwright MS, Upadhyaya S. Selecting disease-modifying medications in 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2021 Oct 1;64(4):404–12.
 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. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 2;377(18):1723–32.
 31. 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. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 2;377(18):1713–22.
 32. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol*. 2019 Sep 1;98:39–45.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	ACTIVIDAD
Elaboración de pregunta de investigación	Noviembre 2022 – enero 2023
Elaboración de marco teórico	Enero – febrero 2023
Diseño de protocolo	Febrero 2023
Aplicación de inventario PEDI-CAT vía telefónica	Abril 2023
Interpretación y análisis estadístico	Mayo 2023

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es que, al tratarse de una enfermedad rara, el tamaño de la muestra para estudio es baja lo que puede llevar a un sesgo de selección y sesgo de superviviente.

ANEXOS:

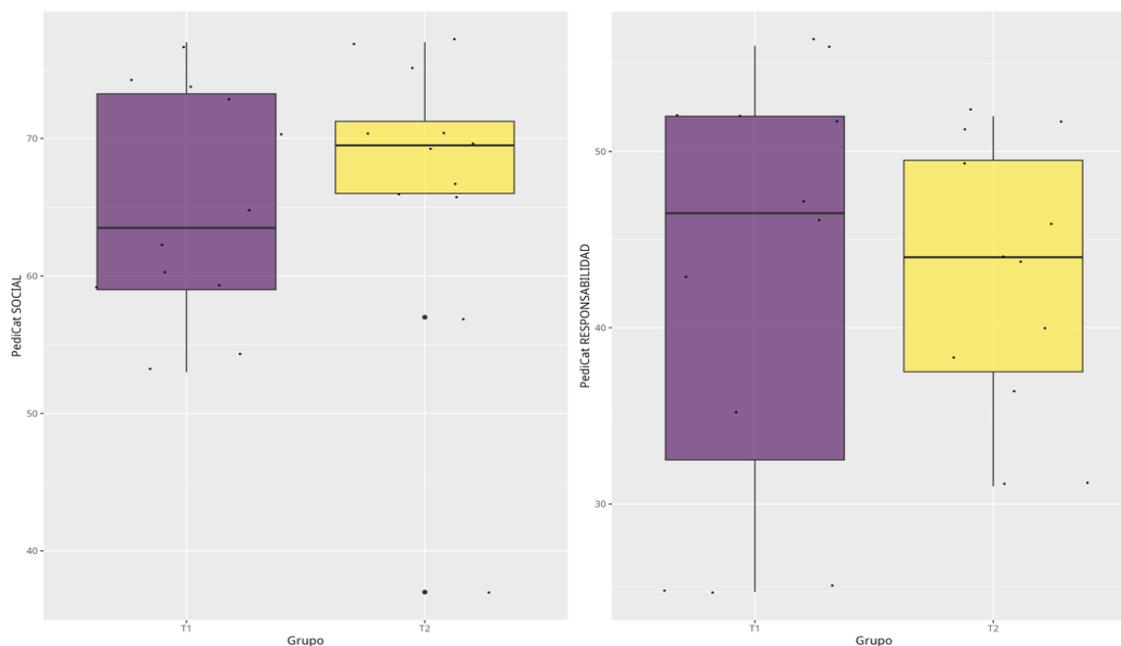
Anexo 1: Características de la población.

	NINGUNO	NUSINERSEN	ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC	p
n	7	3	2	
Edad (promedio (DE))	5.86 (2.73)	4.00 (1.00)	1.00 (0.00)	0.069
Tipo AME (promedio (DE))	2.00 (0.00)	1.67 (0.58)	1.00 (0.00)	0.004
Copias SMN2 (promedio (DE))	2.83 (0.41)	2.33 (0.58)	1.00 (0.00)	0.003
Edad al diagnóstico (promedio (DE))	0.87 (0.53)	0.67 (0.29)	0.50 (0.00)	0.572
Edad inicio tratamiento (promedio (DE))	2.71 (2.56)	0.98 (0.23)	1.00 (0.00)	0.41
DISPOSITIVOS DE ALIMENTACIÓN (%)	7 (100.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	0.195
DISPOSITIVOS DE VENTILACION (%)				0.104
BIPAP nocturno	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	
Traqueostomía	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.104
Ninguno	6 (85.7)	1 (33.3)	2 (100.0)	
DISPOSITIVOS DE DEAMBULACION (%)				
Andadera	1 (14.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	
Silla de ruedas	6 (85.7)	2 (66.7)	0 (0.0)	0.014
Ninguno	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	

Anexo 2: Resultados de PEDI-CAT en t1 y t2.

	NINGUNO	NUSINERSEN	ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC
PEDI-CAT			
PEDI-CAT Actividades Diarias 1 (promedio (DE))	51.86 (5.15)	48.33 (5.51)	48.50 (0.71)
PEDI-CAT Movilidad 1 (promedio (DE))	47.43 (7.44)	43.67 (10.50)	53.00 (15.56)
PEDI-CAT Social 1 (promedio (DE))	67.43 (7.85)	67.00 (6.24)	53.50 (0.71)
PEDI-CAT Responsabilidad 1 (promedio (DE))	45.43 (11.31)	48.67 (6.66)	25.00 (0.00)
PEDI-CAT Actividades Diarias 2 (promedio (DE))	52.00 (3.42)	53.67 (5.03)	48.50 (2.12)
PEDI-CAT Movilidad 2 (promedio (DE))	46.71 (7.04)	49.00 (10.54)	52.00 (14.14)
PEDI-CAT Social 2 (promedio (DE))	70.14 (4.38)	72.00 (4.36)	47.00 (14.14)
PEDI-CAT Responsabilidad 2 (promedio (DE))	44.71 (6.70)	46.33 (4.04)	31.00 (0.00)

Anexo 3. Diagrama de caja con la dispersión de datos en los dominios social y responsabilidad.



Anexo 4. Diagrama de caja con la dispersión de datos en los dominios actividades diarias y movilidad.

