

Recomendaciones para el uso de terapia génica y modificadora de enfermedad en niños, niñas y adolescentes con Atrofia Muscular Espinal

Recommendations of gene therapy and disease-modifying therapies in children and adolescents with spinal muscular atrophy

Daniela Avila-Smirnow^{a,b}, Claudia Amarales Osorio^{c,d}, María de los Ángeles Beytía Reyes^{a,b}, Rocío Cortés Zepeda^{e,f}, Ricardo Erazo Torricelli^{g,h}, Carlos Jaque Almendrasⁱ, Patricio Lacaux Uribe^j, Susana Lara Mora^{k,l}, Bernardita Suárez Squadrito^{m,n}

^aSección de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^cEscuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

^dUnidad de Pediatría, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

^eUnidad de Neurología, Hospital de niños Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^fDepartamento de Pediatría y Cirugía infantil Norte, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^gUnidad de Neurología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^hEscuela de Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

ⁱServicio de Neurología, Hospital Clínico Herminda Martín. Chillán, Chile.

^jHospital de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

^kServicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

^lDepartamento de Pediatría y Cirugía infantil Centro, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^mInstituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda. Santiago, Chile.

ⁿClínica Meds. Santiago, Chile.

Grupo de estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad de Neurología y Psiquiatría de la infancia y adolescencia para el uso de terapia génica y modificadora de enfermedad en pacientes con Atrofia Muscular Espinal.

Recibido: 5 de agosto de 2024; Aceptado: 28 de noviembre de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Las nuevas terapias modificadoras de enfermedad (nusinersen y risdiplam) y la terapia génica (onasemnogene abeparvovec), están cambiando la historia natural de la Atrofia Muscular Espinal (AME). Su alto costo y dilemas éticos son motivo de controversia en nuestro país.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Un grupo de expertos revisó la evidencia científica de terapias modificadoras de enfermedad en AME. Estas terapias, utilizadas precozmente o en fase pre-sintomática e implementado los estándares de cuidado, prolongan la supervivencia y estabilizan o mejoran significativamente la función motora y respiratoria, en la mayoría de los pacientes. No se encontró evidencia que sustente el uso de terapias combinadas o en etapas avanzadas.

Correspondencia:
Daniela Avila-Smirnow
davila@uc.cl

Editado por:
Carolina Heresi Venegas

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2025;96(1):125-137. DOI: 10.32641/andespediatr.v96i1.5407

Resumen

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una grave enfermedad neurológica autosómica recesiva (1-2/100,000 personas). Se clasifica en tres tipos según la edad de inicio y los hitos motores alcanzados. Es causada por variantes patogénicas en el gen Survival of Motor Neuron 1 (*SMN1*), y modificada por el número de copias del gen *SMN2*. Existen tres fármacos modificadores de la historia natural de la enfermedad, aprobados por entes reguladores: nusinersen, risdiplam y onasemnogene abeparvovec. **Objetivo:** Establecer recomendaciones para el uso de terapia génica y modificadora de enfermedad para AME. **Método:** Un panel de 9 neurólogos pediátricos expertos revisó la evidencia disponible y consensuó recomendaciones para el uso de estos fármacos en pacientes con AME. **Resultados:** Se revisaron 21 estudios. Todos los pacientes mantuvieron el estándar de cuidado respiratorio y nutricional. Las tres terapias se asociaron a un mejor pronóstico motor, ventilatorio y sobrevida comparados con placebo o con la historia natural de la enfermedad en pacientes presintomáticos (2-3 copias de *SMN2*), con AME I (<6 meses y sin ventilación mecánica permanente (VMP)), AME II y III (sin VMP). No se encontraron estudios de alta calidad que demuestren la eficacia de las terapias combinadas, en etapas avanzadas de la enfermedad ni con 0-1 copia de *SMN2*. **Conclusiones:** Se recomienda el uso de los tres fármacos en pacientes presintomáticos, con AME I < 6 meses, AME II y AME III, excepto en aquellos con VMP, etapas avanzadas o 0-1 copias de *SMN2*. El uso de estos fármacos en pacientes que no cumplan estos criterios debe ser evaluado individualmente por expertos.

Palabras clave:

Oligonucleótidos
Antisentido;
Nusinersen;
Risdiplam;
Onasemnogene;
Abeparvovec;
Atrofia Muscular
Espinal Infantil;
Terapia Génica

Abstract

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a severe autosomal recessive neurological disease that affects 1-2 out of every 100,000 people and is classified into three types based on the age at the onset and motor milestones achieved. It is caused by pathogenic variants in the Survival of Motor Neuron 1 (*SMN1*) gene and modified by the number of copies of the *SMN2* gene. There are three disease-modifying drugs approved by regulatory agencies: nusinersen, risdiplam, and onasemnogene abeparvovec. **Objective:** To establish recommendations for the use of gene and disease-modifying therapy for SMA. **Method:** A panel of 9 expert pediatric neurologists reviewed the available evidence and agreed on recommendations for the use of these drugs in patients with SMA. **Results:** 21 studies were reviewed. All patients maintained the standard of respiratory and nutritional care. All three therapies were associated with improved motor, ventilatory, and survival prognosis compared to placebo or the natural history of the disease in presymptomatic patients (2-3 copies of *SMN2*), with SMA I (<6 months and without permanent mechanical ventilation (PMV), SMA II and III (without PMV). No high-quality studies were found demonstrating the efficacy of combination therapies, in advanced disease stages or with 0-1 copy of the *SMN2* gene. **Conclusions:** All three drugs are recommended for use in presymptomatic patients, with SMA I <6 months, SMA II, and SMA III, except in those with PMV, advanced stages, or 0-1 copies of *SMN2*. The use of these drugs in patients who do not meet these criteria must be evaluated individually by experts.

Keywords:

Antisense
Oligonucleotides;
Nusinersen;
Risdiplam;
Onasemnogene
Abeparvovec;
Infantile Spinal
Muscular Atrophies;
Gene Therapy

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a 1-2/100.000 habitantes¹. Se clasifica en AME tipo I, AME tipo II y AME tipo III según la edad de inicio y el máximo hito motor alcanzado. El máximo hito motor en los pacientes con AME tipo I es el control cefálico, en los con AME tipo II es la sedestación y en los con AME tipo III la marcha independiente². La historia natural de los pacientes con AME tipo I sin terapia de soporte y no tratada, se caracteriza por severa hipotonía y debilidad muscular severa desde los primeros meses de vida, y la mayoría de los pacientes desarrolla insuficiencia respiratoria y

curso fatal antes de los 2 años de vida^{3,4}. Los pacientes con AME tipo II sin tratamiento, debutan entre los 6 y 18 meses de vida, con severa hipotonía y falta de fuerza; logran sentarse, pero no adquieren marcha independiente. Los pacientes con AME tipo III tienen una presentación más variable, todos alcanzan la marcha independiente y pueden sobrevivir hasta la edad adulta, pero muchos pierden la marcha y desarrollan severa escoliosis⁵.

AME es una enfermedad que se hereda en forma autosómica recesiva y que se produce por deleciones homocigotas en el exón 7 u 8 del gen Survival of Motor Neuron (SMN) 1 (*SMN1*) en el 95% de los pacientes. El 5% restante son heterocigotos compuestos, en los

que un alelo de *SMN1* presenta la delección descrita y el otro alelo presenta una variante patogénica sin sentido⁶. *SMN1* codifica la proteína SMN, la que es fundamental para la preservación de la segunda motoneurona ubicada en el asta anterior de la médula espinal⁷. Un segundo gen, SMN 2 (*SMN2*), codifica una proteína SMN parcialmente funcional, y según su número de copias, se determina la severidad fenotípica de los pacientes con AME. En la mayoría de los casos, los pacientes con AME tipo I tienen 2 copias de *SMN2*, los con AME tipo II presentan 3 copias y los con AME tipo III tienen 3, 4 o más copias⁸.

Históricamente, el tratamiento de la AME fue sólo sintomático, tratando las complicaciones a medida que se desarrollaban, pero el significativo avance en el entendimiento de la genética y fisiopatología de AME en los últimos 20 años, ha llevado al desarrollo de nuevas terapias y en los últimos años, a la aprobación hasta la fecha, de 3 fármacos modificadores de la historia natural de la enfermedad⁹. Los pacientes portadores de AME tipo I pueden incluso lograr una marcha independiente si son tratados precozmente¹⁰. En el mejor de los escenarios, con el uso pre-sintomático de estas terapias, se logra que en muchos pacientes la enfermedad no tenga expresión fenotípica y que adquieran un desarrollo psicomotor normal. Gracias al tamizaje neonatal que se ha implementado en países desarrollados, el tratamiento se administra cada vez más precozmente, desde los primeros días de vida postnatal¹¹.

En la actualidad existen tres fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y por el Instituto de Salud Pública (ISP) en Chile: nusinersen, risdiplam y onasemnogene abeparvovec.

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido que se administra vía intratecal, que bloquea un sitio de epillaje en el RNA pre-mensajero de *SMN2*, permitiendo la inclusión del exón 7 del gen y aumentando la disponibilidad de *SMN2*, logrando detener la progresión de la enfermedad o incluso rescatar motoneuronas en penumbra. Se utilizan esquemas que actúan mediante dosis de carga y luego dosis de mantención en forma permanente¹². La dosis recomendada es de 12 mg por administración y se administra bajo condiciones similares a las de cualquier otro fármaco intratecal. Los principales efectos adversos son los relacionados a la punción lumbar, como cefalea, náuseas, o eventualmente al uso de sedación. Su administración en pacientes con escoliosis o con artrodesis no contraindica su uso, pero es un factor a considerar al indicar este tratamiento^{13,14}.

Risdiplam es una molécula pequeña de alta biodisponibilidad oral que modifica el empalme del pre-ARNm de *SMN2*, lo que permite su administración oral una vez al día, en forma permanente. El mecanismo de

acción exacto de risdiplam aún no se comprende completamente, se uniría al potenciador de empalme exónico 2 y al sitio de empalme 5 del intrón 7 potenciando el empalme del exón 7 en el pre-ARNm de *SMN2*, permitiendo la inclusión del exón 7 y luego la expresión de una proteína funcional. La dosificación depende de la edad y el peso corporal. Los adultos y niños mayores de 2 años y que pesen ≥ 20 kg toman 5 mg de risdiplam, una vez al día. Para niños ≥ 2 años que pesan < 20 kg, la dosis se basa en el peso corporal, normalmente 0,25 mg/kg una vez al día¹⁵. Su perfil de farmacocinética y farmacodinamia es compatible con la administración en una dosis diaria oral, logrando aumentar al doble los niveles de proteína SMN. Los eventos adversos más frecuentemente reportados son leves tales como infecciones del tracto respiratorio alto, fiebre, diarrea, vómitos, constipación y erupciones cutáneas. Dentro de los efectos adversos graves, se describen neumonía y con poca frecuencia neutropenia¹⁵.

La terapia génica (onasemnogene abeparvovec) permite la expresión de un gen análogo a *SMN1* a través de un vector adenoviral que se administra vía infusión intravenosa una sola vez en la vida, recomendándose una dosis de $1,1 \times 10^{14}$ genomas de vectores (gv)/kg^{16,17}. Está contraindicado en casos de tasas de anticuerpos anti vector adenoviral mayores a 1/50 y requiere tratamiento concomitante con corticosteroides para evitar el rechazo y reacciones de hipersensibilidad hepática¹⁶.

En Chile no existen guías clínicas ni recomendaciones para el uso de ninguna de estas terapias, a diferencia de otros países. Sin embargo, estas terapias han sido aprobadas por el ISP y se están utilizando de manera cada vez más precoz y más amplia en nuestro medio. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la seguridad y efectividad de las terapias génica y modificadora de enfermedad en la expectativa de vida, función motora y respiratoria, mediante una revisión de la evidencia, a fin de elaborar recomendaciones que puedan ser utilizadas por los clínicos y tomadores de decisiones a nivel nacional o regional. Además, se incluyó una sección de recomendaciones para la suspensión de las terapias.

Material y Método

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Scielo. En PubMed se buscaron ensayos clínicos, desde enero 2010 a diciembre 2023. Se decidió incluir ensayos clínicos debido a que se consideró que eran los de mayor calidad disponible en este campo. Se usaron los términos MeSH nusinersen, risdiplam, onasemnogene abeparvovec. En Scielo se buscaron todos los artículos con los términos MeSH mencionados. Se revisaron todos los resúmenes de los artículos, a fin

de incluir o excluir los artículos encontrados, según los tópicos tratados. Se adjunta un listado de los artículos excluidos y la justificación de la exclusión (tabla 1, figura 1).

La sección de recomendaciones para la suspensión de las terapias, está basada en consensos internacio-

nales. Se realizó una búsqueda en las bases de datos mencionadas, utilizando en inglés los términos MeSH Muscular Atrophy, Spinal y Consensus, y en español los términos atrofia muscular espinal y consenso.

Un panel de 9 expertos nacionales pertenecientes al grupo de estudio de enfermedades neuromuscula-

Tabla 1. Artículos excluidos y justificación de la exclusión

Artículo	Justificación de la exclusión
<i>Búsqueda en PubMed con término Nusinersen</i>	
Radiation dose reduction for CT-guided intrathecal nusinersen administration in adult patients with spinal muscular atrophy(13)	Tópico: técnica de inyección intratecal
Pharmacological and clinical profile of spinal muscular atrophy (SMA) therapeutic drug nusinersen (Spinraza®) (22)	Idioma en japonés
Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience	Tópico: técnica de inyección intratecal
Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammer-smith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study	Tópico: escala motora HINE2
Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis	Meta-análisis
The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Meta-análisis
<i>Búsqueda en Scielo con término Nusinersen</i>	
COVID-19 en paciente con atrofia muscular espinal: a propósito de un caso	Caso clínico
Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery	Tópico: inyección intratecal
A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil	Tópico: incorporación de Nusinersen al sistema de salud brasileño
Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: Cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas	Tópico: manejo respiratorio
Spinal muscular atrophy 5Q – Treatment with nusinersen	Tópico: recomendación de la sociedad médica de Brazil
Evaluación positiva de medicamentos: marzo, abril y mayo 2017	Tópico: reseña de medicamentos aprobados por Agencia Española de Medicamentos
<i>Búsqueda en PubMed con término Risdiplam</i>	
Risdiplam in non-sitter patients aged 16 years and older with 5q spinal muscular atrophy.	Estudio observacional
Effect of mild or moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of risdiplam.	Estudio de farmacocinética en voluntarios sanos
A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier	Estudio de farmacocinética y farmacodinámica en voluntarios sanos
<i>Búsqueda en Scielo con término Risdiplam</i>	
No se encontraron estudios publicados	
<i>Búsqueda en PubMed Onasemnogene Abeparvovec PubMed</i>	
Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy.	Estudio retrospectivo de hepatotoxicidad
Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue	Estudio retrospectivo de bio-distribución
<i>Búsqueda en Scielo con término Onasemnogene Abeparvovec</i>	
No se encontraron estudios publicados	

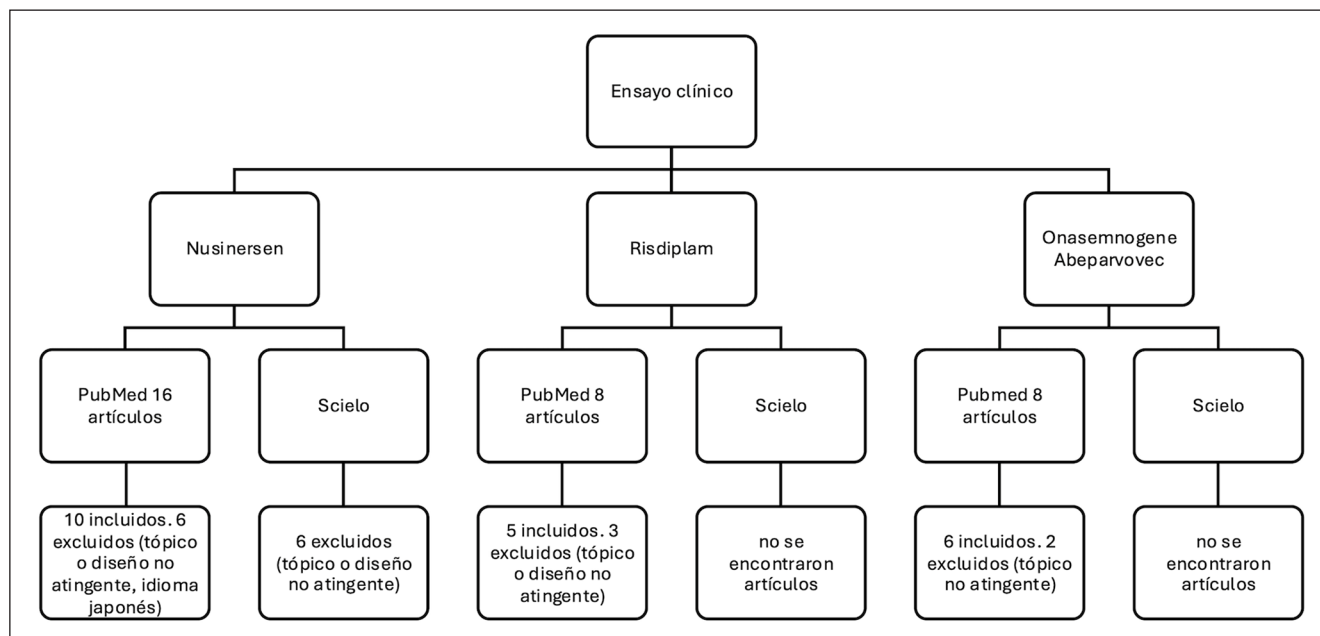


Figura 1. Flujograma de artículos incluidos y excluidos. Se realizó una búsqueda en PubMed y Scielo con los términos MeSH nusinersen, risdiplam y onasemnogene abeparovvec. Se encontraron 22 artículos de nusinersen y se incluyeron 10, 8 artículos de risdiplam y se incluyeron 5, 8 artículos de onasemnogene abeparovvec y se incluyeron 6 (tabla 1).

res de la Sociedad de Neurología y Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA) revisó y analizó los artículos y emitió una recomendación para su uso. El grupo estuvo integrado por neurólogos pediátricos con formación y/o experiencia prolongada en enfermedades neuromusculares pediátricas (años de experiencia promedio = 13). Se elaboró una síntesis de cada estudio en una base de datos, en la que se incluyeron la identificación del estudio, fase del estudio, población (edad de inicio de los síntomas, edad de inicio del tratamiento), número de copias de *SMN2*, fármaco, uso de apoyo ventilatorio previo a la inclusión, escalas de función motora, efectividad en sobrevida, en función respiratoria y efectos adversos observados. Se constituyeron tres sub-grupos de revisores, cada uno dedicado a revisar uno de los fármacos. Cada autor revisó los artículos en forma individual, y luego presentó sus hallazgos al sub-grupo donde se evaluó la evidencia obtenida. Finalmente se reunieron los 3 grupos y se sintetizó y discutió la evidencia con la totalidad de los autores.

Resultados

Se seleccionó un total de 21 estudios y se excluyeron 17 (ver detalles en la figura 1). En todos los estudios seleccionados se señala un adecuado uso de los estándares de cuidado general, en especial el respirato-

rio y el nutricional tanto previo al inicio de las terapias como durante su administración.

Los estándares de cuidado se basan en un enfoque multidisciplinario, que se debe adecuar al nivel de avance de la enfermedad de cada paciente (tabla 1). Desde el punto de vista de la rehabilitación, los objetivos son mantener y optimizar la función motora, favorecer el posicionamiento y movilidad, realizar terapia kinsésica, uso de órtesis y de ayudas técnicas¹⁸. El manejo nutricional tiene como objetivo mantener una deglución segura, evitando el riesgo de aspiración, y mantener un estado nutricional apropiado mediante aporte calórico individualizado y uso de soporte como sonda de alimentación o gastrostomía en caso necesario, en especial en AME tipos I y II¹⁸. El manejo respiratorio requiere de una monitorización estrecha a fin de mantener una vía aérea despejada y de evitar la hipoventilación, a través de técnicas para la facilitación de la tos y apoyo ventilatorio, también en especial en pacientes con AME tipos I y II^{19,20}. En caso de intercurencia aguda, se debe prever la necesidad de hidratación, aporte calórico, mayor soporte ventilatorio y la indicación de adecuaciones del esfuerzo terapéutico¹⁹.

Nusinersen

Se encontraron 16 artículos de nusinersen en PubMed y 6 artículos en Scielo. Se excluyeron 12 artículos (tabla 2, figura 1) debido a que no correspondieron

Tabla 2. Estándares de cuidado en pacientes con Atrofia Muscular Espinal. Se describen de acuerdo al máximo hito motor alcanzado, ya que la terapia modifica el curso natural de la enfermedad

<i>Rehabilitación</i>	
AME tipo I	Posicionamiento, órtesis, elongaciones, promover función motora y movilidad
AME tipo II	Posicionamiento, órtesis, elongaciones, promover función motora y movilidad
AME tipo III	Promover función motora y movilidad, elongaciones y órtesis.
<i>Nutrición</i>	
AME tipo I	Estudio de video deglución inmediato luego del diagnóstico. Terapia y adecuación nutricional si no hay riesgo de aspiración. Sonda nasोजejunal, gastrostomía y Nissen en caso de signos de aspiración. Ajustar porte calórico.
AME tipo II	Estudio de video deglución en caso de sospecha clínica de aspiración. Terapia y adecuación nutricional. Sonda nasोजejunal, gastrostomía y Nissen en caso de signos de aspiración. Ajustar porte calórico. Evitar el sobrepeso y obesidad. Evaluación clínica de reflujo gastroesofágico.
AME tipo III	Evaluación y adecuación nutricional para evitar sobrepeso o desnutrición. Evaluación clínica de reflujo gastroesofágico.
<i>Respiratorio</i>	
AME tipo I	Evaluación clínica, poligrafía, polisomnograma inmediatamente después del diagnóstico, luego cada 1-3 meses, luego cada 6 meses. Soporte para despejar vía aérea (kinesioterapia respiratoria, aspiración, facilitación de la tos). Uso de soporte ventilatorio no invasivo en caso de paciente sintomático y/o con hipoventilación. Vacunación contra influenza, neumococo.
AME tipo II	Evaluación clínica, inmediatamente después del diagnóstico, luego cada 3-6 meses. Poligrafía, polisomnograma, espirometría (si coopera) en paciente sintomático. Soporte para despejar vía aérea (kinesioterapia respiratoria, facilitación de la tos). Uso de soporte ventilatorio no invasivo en caso de paciente sintomático y/o con hipoventilación. Vacunación contra influenza, neumococo.
AME tipo III	Evaluación clínica cada 6 meses (infecciones recurrentes, tos débil, sospecha de hipoventilación nocturna). Derivar a especialista en pacientes sintomáticos, para soporte en caso necesario. Vacunación contra influenza, neumococo.

AME: Atrofia Muscular Espinal.

a un ensayo clínico del tratamiento con nusinersen y uno por encontrarse en idioma japonés^{13,14,20-29}.

Incluimos 10 publicaciones de ensayos clínicos del uso de nusinersen en pacientes con AME.

Nusinersen en pacientes con AME tipo I

Incluimos un estudio de fase 2^{12,30}, dos de fase 3^{31,32} y uno observacional en pacientes ventilados portadores de AME tipo I³³.

El estudio abierto de fase 2 evaluó la seguridad, eficacia, farmacocinética y farmacodinamia de nusinersen intratecal. Los resultados interinos del estudio fueron publicados inicialmente¹², y posteriormente se publicaron los finales³⁰. Se incluyeron 20 pacientes con diagnóstico de AME tipo I de inicio previo a los 6 meses de edad, con 2 a 3 copias de SMN2. Los pacientes eran menores de 7 meses al enrolarse y no requerían ventilación mecánica (VM) no invasiva (VMNI), ni VM invasiva (VMI). Se separaron en 2 cohortes, la primera con una dosis de 6 a 12 mg de nusinersen intratecal y la segunda con una dosis de 12 mg. El análisis interino¹² que evaluó la seguridad del fármaco, no mostró efectos adversos graves relacionados al fármaco y sólo se observaron efectos adversos leves en 2 niños (neutropenia transitoria asintomática y vómitos leves). En el reporte final de este estudio³⁰, en el que se evaluó la

eficacia luego de un tiempo se seguimiento de 36 meses, se observó aumento en la escala Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders scores (CHOP INTEND, puntaje máximo 64), en el 100% de los pacientes y en Hammersmith Infant Neurological Examination, parte 2 (HINE 2, puntaje máximo 26) en el 63%. Además, se observó que la sobrevida fue de 75% y la necesidad de VM permanente definida como uso del ventilador por más de 16 horas durante al menos 2 semanas, fue de 25% al final del estudio, siendo mejor la eficacia en el grupo de 12 mg.

Luego, el estudio fase 3 denominado Study to Assess the Efficacy and Safety of Nusinersen in Infants With Spinal Muscular Atrophy (ENDEAR), comparó el uso de nusinersen con placebo en pacientes con AME tipo I³¹, de inicio previo a los 6 meses y reclutados antes de los 7 meses de vida, sin requerimientos de VM permanente definida como menos de 6 horas al día. Se administró nusinersen 12 mg, observando un cociente de riesgo de 0,53 en el uso de VM y de 0,37 en la mortalidad de los tratados con nusinersen en comparación a los que utilizaron placebo.

El estudio fase 3 denominado Study to Assess the Safety and Tolerability of nusinersen in Participants With Spinal Muscular Atrophy (EMBRACE), evaluó pacientes con AME de inicio infantil o tardío. Este in-

cluyó pacientes con AME no elegibles para el estudio ENDEAR, ni para el Study to Assess the Efficacy and Safety of nusinersen in Participants With Later-onset Spinal Muscular Atrophy (CHERISH)³². EMBRACE evaluó 21 pacientes con AME tipo I y II (2 a 3 copias de *SMN2*) tratados con nusinersen comparado con placebo, randomizados 2:1, reclutados entre los 15 y 53 meses de edad³². Luego de 2 años de tratamiento ninguno falleció ni requirió VMI. Luego de 2 años de tratamiento se observó ganancia en la función motora en 2/7 controles y en 11/14 tratados en la escala HINE 2.

Un estudio observacional evaluó el uso de nusinersen en pacientes con AME tipo I mayores de 7 meses³³ en un seguimiento a 6 meses. Se observó leve mejoría en lo motor en algunos pacientes, y empeoramiento en otros en la escala de CHOP INTEND. No se observó relación entre el número de copias de *SMN2* y la evolución de los pacientes. No hubo muertes durante el tiempo del estudio.

Nusinersen en pacientes con AME tipo II y III

En pacientes con AME de inicio tardío, incluimos un estudio de fase 1/2³⁴, un estudio de fase 1³⁵, dos fase 3 correspondientes a los estudios CHERISH³⁶ y EMBRACE³², y un estudio observacional.

Un estudio de fase 1³⁵ con dosis crecientes de nusinersen, en AME tipo II, III y IV, con 3 a 5 copias de *SMN2*, incluyó 28 pacientes, de entre 2 a 14 años, seguidos por un periodo de 14 meses. Las dosis de 1, 3 y 6 mg no demostraron eficacia. Se observó que con la dosis de 9 mg (N = 8), la escala de Expanded Hammersmith functional motor scale (HFMSE) (puntaje máximo 66) aumentó entre 1 a 14 puntos. En el seguimiento a largo plazo, el cambio medio en la puntuación de HFMSE desde el inicio hasta los 14 meses fue de 5,8 puntos (aumento del 32,8%; p = 0,008; n = 8). Se observó que 6 de 8 participantes tuvieron un aumento de ≥ 3 puntos. Ningún participante en la cohorte de 9 mg disminuyó en la puntuación HFMSE, sin diferencias por número de copias ni edad. Se observaron reacciones adversas leves. La evaluación farmacocinética, demostró niveles plasmáticos terapéuticos del medicamento hasta 4 meses posterior a la administración y no se desarrollaron anticuerpos.

Un segundo estudio de fase 1/2 en 28 niños portadores de AME tipo II y AME tipo III, realizó un seguimiento a 3 años. Se observó un aumento de 10 puntos en la escala HFMSE en pacientes con AME tipo II y de 1,8 puntos en los pacientes con AME tipo III³⁴.

El estudio CHERISH de fase 3, realizado en 126 pacientes portadores de AME de inicio posterior a los 6 meses de vida, incluyó pacientes de 2 a 12 años de edad, con un puntaje de 10 a 54 en la HFMSE, sedentarios, pero no ambulantes, excluyendo pacientes con

VM³⁶ mayor a 6 horas diarias, con uso de gastrostomía, escoliosis y/o contracturas severas. En el análisis interino a los 15 meses de seguimiento se observó un aumento de 4 puntos en el grupo tratado y una disminución de 1,9 puntos en el grupo control en la HFMSE. Estos resultados conllevaron al término anticipado del estudio y aprobación de la FDA.

El estudio EMBRACE fue descrito en la sección nusinersen en pacientes con AME tipo I.

Un estudio observacional realizó un análisis post hoc para examinar los cambios en la prueba de caminata de 6 minutos (TM6M), y fatiga en niños y adolescentes con AME tipo II (1 paciente) y III ambulantes (13 pacientes), que recibieron nusinersen en un estudio abierto de fase 1/2 denominado CS2 y en su estudio de extensión, denominado CS12³⁷. El estudio CS2 incluyó dosis de 3,6, 9 y 12 mg de nusinersen. El estudio CS12 incluyó una dosis de 12 mg de nusinersen para todos los pacientes. Catorce niños de 2 a 15 años realizaron el TM6M. La distancia media caminada aumentó con el tiempo en 98,0 metros (rango intercuartil (IQR) = 62,0, 135,0) en el día 1.050, mientras que la fatiga mediana cambió en un -3,8% (IQR = -19,7%, 1,4%).

Nusinersen en pacientes pre-sintomáticos

Incluimos el estudio de fase 2 abierta, conocido como Nusinersen in Pre-symptomatic Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE) en pacientes en fase pre-sintomática¹⁰. Se evaluó el uso de nusinersen en pacientes menores de 42 días de vida durante 2,9 años en promedio observando que todos mejoraron en la escala CHOP INTEND, ninguno falleció y 92% no requirió VM permanente al finalizar el seguimiento. No se observaron efectos adversos significativos relacionados al fármaco¹⁰.

Risdiplam

Se encontraron ocho publicaciones referentes al uso de risdiplam en PubMed, se incluyeron cinco y se excluyeron dos estudios de fase 1 realizados en voluntarios sanos, y una serie clínica que no correspondía a un ensayo³⁸⁻⁴⁰. Estas publicaciones reportan los siguientes tres ensayos clínicos en este grupo: Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH) para AME tipo I, A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Participants (SUNFISH) para AME tipo II y III, y A Study of Risdiplam in Infants With Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (RAINBOWFISH) para AME pre-sintomático. No se encontraron publicaciones en Scielo.

Risdiplam en pacientes con AME tipo I

En el ensayo FIREFISH parte 1, en 21 pacientes portadores de AME tipo I, se demostró que el grupo con dosis de risdiplam (0,2 mg/kg/d), lograban el hito de sentarse por al menos 5 segundos luego de 12 meses de tratamiento, versus ningún paciente del grupo con menor dosis^{41,42}. En la parte 2 del ensayo se enrolaron 41 pacientes con AME tipo I con 2 copias del gen *SMN2* (edad 1-7 meses), y se comparó con la historia natural de la enfermedad. Luego de 12 meses de tratamiento, 12 pacientes (29%) lograron sentarse sin apoyo al menos 5 segundos, a los 24 meses 18 pacientes (44%) lograron sedente sin apoyo por al menos 30 segundos, hitos no observados en la historia natural de la enfermedad^{41,43}.

Risdiplam en pacientes con AME tipo II y III

En el ensayo de fase 3 SUNFISH se evaluó el uso de risdiplam en pacientes portadores de AME tipo II y III. Se incluyeron 180 pacientes con AME tipo II y tipo III no ambulantes, entre 2 y 25 años de edad, que fueron randomizados (2:1) para recibir risdiplam oral versus placebo. Luego de 12 meses de tratamiento, el grupo tratado con risdiplam mostró mejoras (> 3 puntos desde puntaje basal) en la escala motora motor function measure 32 (MFM32, puntaje máximo = 32), 1,55 puntos mayor que el grupo con placebo. Un estudio de extensión de 24 meses ha demostrado perfil de seguridad y mantención y estabilización de resultados en la función motora⁴⁴. En el análisis de subgrupos los mejores resultados se han visto en pacientes de menor edad y estabilización de pacientes mayores⁴⁵.

Risdiplam en pacientes pre-sintomáticos

El ensayo RAINBOWFISH en curso se encuentra evaluando la eficacia y seguridad de risdiplam en pacientes pre-sintomáticos con diagnóstico genético de AME, desde recién nacidos hasta 6 semanas de vida, independiente del número de copias del gen *SMN2*. En reportes interinos de los primeros 18 pacientes enrolados, se mostró que la mayoría de los pacientes alcanzaron un desarrollo motor dentro de la ventana esperada para niños sanos. Todos los lactantes tratados por más de 12 meses han sobrevivido sin requerimiento de apoyo ventilatorio permanente, mantienen su capacidad de deglución y alimentación oral, y no han requerido hospitalizaciones⁴⁶.

Onasemnogene Abeparvovec

Se encontraron ocho estudios en PubMed y ninguno en Scielo. Se incluyeron seis ensayos clínicos y se excluyó un estudio de biodistribución y un análisis de hepatotoxicidad⁴⁷.

Onasemnogene Abeparvovec en pacientes con AME tipo I

Un estudio de fase 1/2 en 12 pacientes con AME tipo I tratados con onasemnogene abeparvovec, en un seguimiento a 24 meses, observó que la función motora en la escala de CHOP INTEND aumentaba en 35 puntos en los pacientes tratados precozmente (< 3 meses de vida) con baja función motora basal (< 20), 23 puntos en los pacientes con alta función motora basal tratados tardíamente, y 26 puntos en los con alta función motora basal tratados precozmente⁴⁸.

El estudio fase 3, Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START), en 15 pacientes con 2 copias de *SMN2* (cohorte 1 en 3 pacientes con dosis bajas y cohorte 2 en 12 pacientes con dosis altas)⁴⁹, evaluó la seguridad y tiempo transcurrido hasta la muerte o VMI permanente. Adicionalmente, se evaluó la escala motora CHOP INTEND. Al haber alcanzado al menos 20 meses de edad, ninguno falleció ni requirió VM permanente (versus 92% en la cohorte histórica). Respecto a hitos motores, todos aumentaron puntuación al ser evaluados por la escala CHOP INTEND. A la fecha de corte del estudio, los pacientes de la cohorte 1 aumentaron en promedio 7,7 puntos de un basal promedio de 16,3 puntos. Los pacientes de la cohorte 2 aumentaron en promedio 24,6 puntos de un basal promedio de 28,2 puntos. Se concluye que el uso de onasemnogene abeparvovec es seguro, mejora la supervivencia y la adquisición de hitos motores. La extensión de este estudio a 5 años⁴⁹, demuestra que la seguridad y supervivencia se mantienen, así como también la mantención y adquisición de nuevos hitos motores.

La seguridad y eficacia demostradas en el estudio START fueron confirmadas por dos estudios fase 3, Gene Replacement Therapy Clinical Trial for Participants With Spinal Muscular Atrophy Type 1 realizado en Estados Unidos (Str1ve US)¹⁶ y su contraparte europea (Str1ve EU)¹⁷.

En el estudio Str1ve US¹⁶, 22 pacientes sintomáticos con AME tipo I, menores de 6 meses con 2 copias *SMN2*, recibieron terapia génica, siendo excluidos pacientes con traqueostomía (TQT) o VMNI con un promedio mayor o igual a 6 hrs/día o con necesidad de soporte para la alimentación. Los resultados fueron comparados con una cohorte histórica de pacientes con AME tipo I no tratados. Un 59% de los pacientes tratados logró sedestación independiente por al menos 30 segundos a los 18 meses de edad versus 0% en la cohorte histórica. Además hubo un 91% de supervivencia sin VM permanente TQT o VMNI > 16 hrs/día a los 14 meses en los tratados, versus un 26% en la cohorte histórica.

El estudio Str1ve EU¹⁷ tuvo criterios de inclusión similares a los de Str1ve US. Sin embargo, permitió la inclusión de pacientes con soporte para la alimenta-

ción y con VMNI de hasta 12 hrs/día. Los resultados fueron comparados con una cohorte histórica no tratada. En este estudio en 33 pacientes que recibieron terapia génica se observó que el 44% de los pacientes tratados lograron sedestación independiente al menos 10 segundos a los 18 meses de edad versus 0% en la cohorte histórica. Además, hubo un 97 % de supervivencia sin VM permanente a los 14 meses en el grupo tratado, versus 26% en la cohorte histórica.

Onasemnogene abeparvovec en pacientes con AME tipo II y III

No encontramos estudios en pacientes con clínica AME tipo II y III, pero si hay estudios con pacientes pre-sintomáticos con 3 copias de *SMN2*⁵⁰. Pensamos que esto se explica porque los pacientes con una presentación clínica de AME tipo II y III por definición debutan después de los 6 meses, con un peso mayor, que requeriría de altas dosis del fármaco, con potenciales efectos adversos asociados^{51,52}.

Onasemnogene abeparvovec en pacientes pre-sintomáticos:

Se incluyeron dos reportes correspondientes al estudio randomizado, el Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of *SMN2* (SPRINT)) de cohorte histórica en pacientes pre-sintomáticos, menores a seis semanas de vida, que evaluó dos grupos, con 2 y 3 copias del gen *SMN2*^{50,53}. En uno de los grupos se incluyeron 14 pacientes con 2 copias del gen *SMN2*, evaluados a los 18 meses. Ninguno requirió soporte respiratorio permanente ni apoyo nutricional, 11 de ellos lograron bipedestación, y nueve pacientes lograron marcha. En el segundo grupo se incluyeron 15 pacientes con 3 copias del gen *SMN2* evaluados a los 24 meses. Ninguno requirió soporte respiratorio permanente ni apoyo nutricional, los 15 pacientes lograron bipedestación y también marcha.

Recomendaciones generales

El primer paso en el manejo de un paciente con AME es iniciar y mantener los estándares de cuidado general (tabla 1) señalados en las guías clínicas internacionales^{18,19}. Todos los tratamientos son más efectivos si se utilizan en fase pre-sintomática (figura 2) y la precocidad del tratamiento es clave para un buen resultado.

En pacientes pre-sintomáticos con 2 a 3 copias de *SMN2* se recomienda el uso de onasemnogene abeparvovec como primera línea y de nusinersen como segunda línea (figura 2).

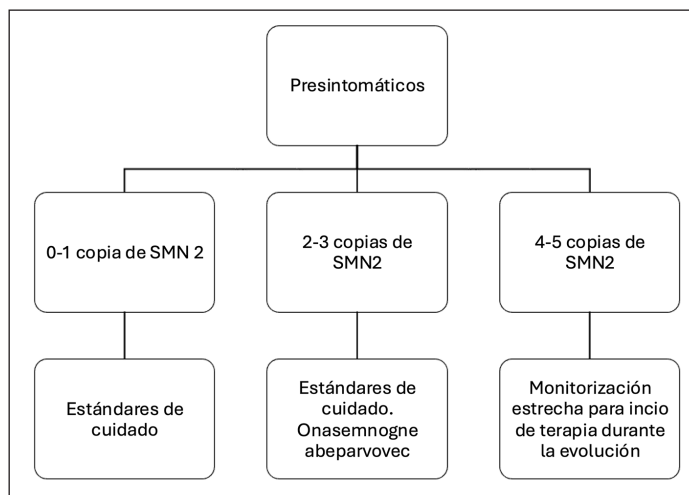


Figura 2. Tratamiento en pacientes presintomáticos. En los pacientes presintomáticos con 2 a 3 copias de *SMN2* se recomienda el uso de onasemnogene abeparvovec como primera línea y de nusinersen como segunda línea. Se recomienda el uso exclusivo de estándares de cuidado en pacientes con 0 o 1 copia de *SMN2*. En pacientes con 4 copias de *SMN2* se sugiere mantener estrecha observación clínica, para iniciar el tratamiento precozmente en fase sintomática. En todos los casos los estándares de cuidado deben continuar junto con el tratamiento farmacológico.

En pacientes con AME tipo I (con 2 o 3 copias de *SMN2*) sintomáticos menores de 7 meses de vida con o sin VMNI se recomienda el uso de cualquiera de los 3 fármacos (onasemnogene abeparvovec o nusinersen como primera línea, risdiplam como segunda línea, figura 3). Se sugiere evaluar por un equipo experto a pacientes mayores de 7 meses sin criterios de exclusión (ver sección “casos especiales”).

En pacientes con AME tipo II se recomienda el uso de nusinersen o risdiplam. En los pacientes en etapas más avanzadas recomendamos el uso de nusinersen por la mayor evidencia científica disponible y en pacientes con escoliosis severa priorizar el uso de risdiplam por la dificultad en la administración de inyecciones intratecales.

En pacientes con AME tipo III se recomienda el uso de risdiplam como primera línea o nusinersen como segunda línea (figura 4).

Casos especiales

No hay evidencia que actualmente avale el uso de terapias combinadas.

Se debe evaluar caso a caso por equipo especializado el cambio a otro fármaco, en caso de eventos adversos severos o que impidan la continuidad del tratamiento.

Se recomienda excluir de cualquiera de los 3 tratamientos a pacientes con AME tipo 0, o con 0 a 1 copias *SMN2*, o cuadro clínico muy avanzado, irreversible, o con uso de TQT, o VMNI de más de 16 horas no rever-

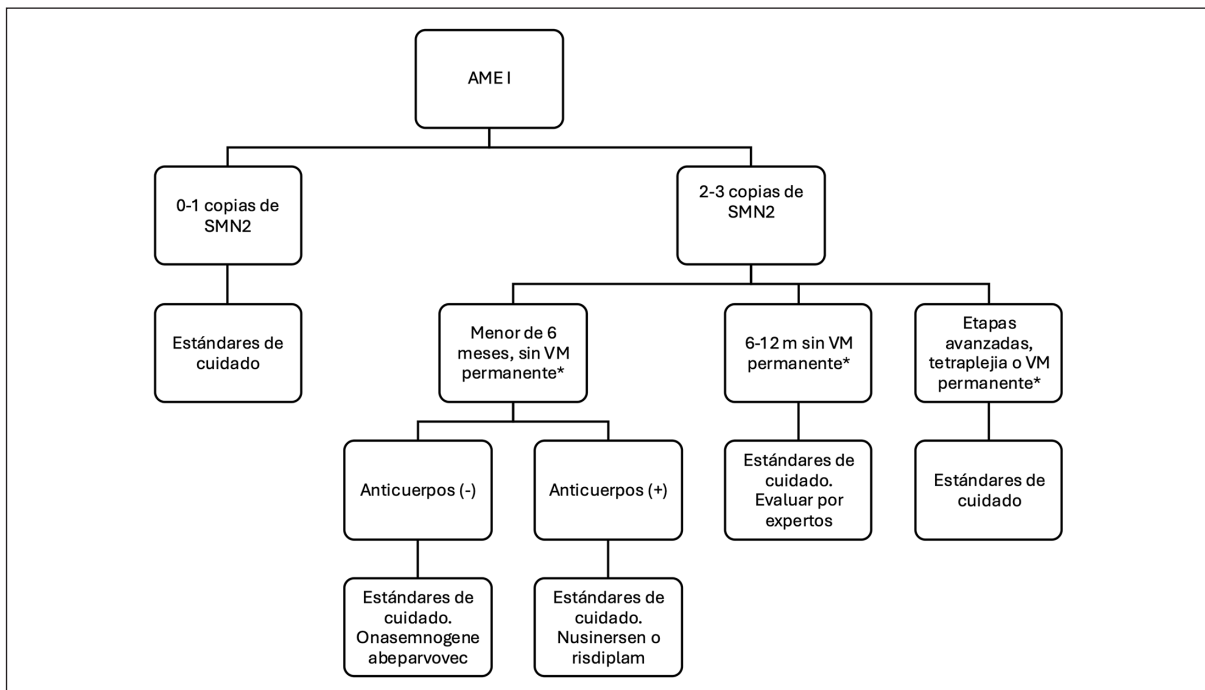


Figura 3. Tratamiento en pacientes portadores de AME tipo I. En pacientes con AME tipo I (con 2 o 3 copias de *SMN2*) menores de 7 meses de vida se recomienda el uso de onasemnogene aberparvovec o nusinersen como primera línea y risdiplam como segunda línea. En pacientes en etapas avanzadas se recomienda el uso exclusivo de estándares de cuidado. VM, ventilación mecánica. *Ventilación mecánica no invasiva mayor a 16 horas diarias o traqueostomía. En todos los casos los estándares de cuidado deben continuar junto con el tratamiento farmacológico.

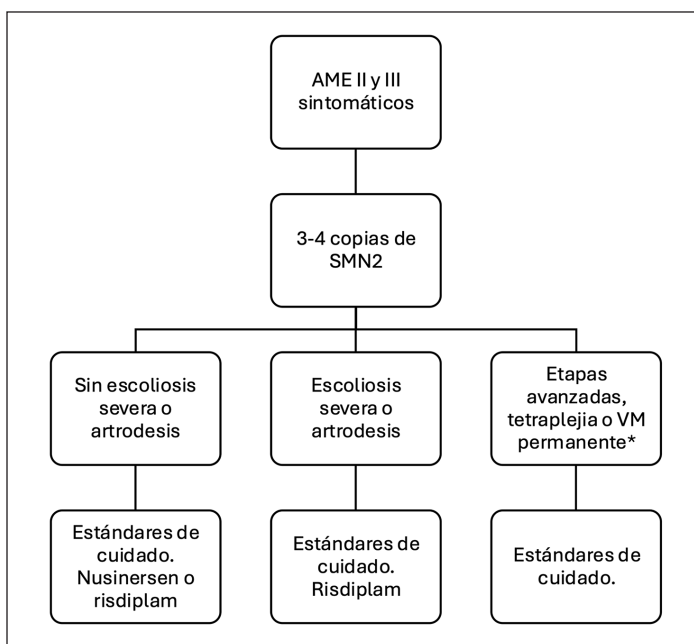


Figura 4. Tratamiento en pacientes portadores de AME tipo II y III. En pacientes con AME tipo II y III se recomienda el uso de nusinersen o risdiplam. Los pacientes en etapas más avanzadas recomendamos uso de nusinersen y en pacientes con escoliosis severa priorizar el uso de risdiplam por la dificultad en la administración de inyecciones intratecales. VM, ventilación mecánica. *Ventilación mecánica no invasiva mayor a 16 horas diarias o traqueostomía. En todos los casos estándares de cuidado deben continuar junto con el tratamiento farmacológico.

sible, dado que no encontramos evidencia que avale el uso de estos fármacos en estos grupos.

En caso de pacientes en fase pre-sintomática con 4 copias de *SMN2* se sugiere mantener estrecha observación clínica, seguimiento con escalas y equipo especializado para iniciar el tratamiento precozmente en fase sintomática, según la evidencia actualmente disponible.

El inicio del tamizaje neonatal en búsqueda de AME, es el único método que nos permitirá contar con un máximo impacto del tratamiento.

Suspensión de la terapia modificadora de enfermedad

Se encontraron 18 artículos en PubMed y uno en Scielo. Seleccionamos uno que trataba el tópico suspensión de la terapia y los demás no fueron revisados pues no trataban directamente el tópico mencionado.

Consideramos relevante el seguimiento clínico estricto de todos los pacientes, evaluando su respuesta mediante mediciones objetivas y posibles efectos colaterales. Dada la historia natural, se sugiere evaluar la continuidad de tratamiento al cabo de al menos 1 año de terapia para pacientes AME tipo I y al menos 2 años para pacientes AME tipo II y tipo III. La continuidad de cada tratamiento debe cumplir con los objetivos terapéuticos establecidos para cada paciente⁵⁴.

Se sugiere interrupción del tratamiento en las siguientes situaciones:

- El paciente no muestre mejorías respecto a lo que se esperaría por la historia natural de la enfermedad, tenga una pérdida sostenida y consistente de la puntuación medida mediante escalas validadas, y/o pérdida del hito motor adquirido. Se debe medir la funcionalidad con una escala motora elegida para el seguimiento, como CHOP INTEND, HINE 2, o MFM2 en lactantes y preescolares. En pacientes escolares o adolescentes y con mejor funcionalidad, se debe evaluar por medio de escalas como HMFSE, revised upper limb (RULM) y 6MWT. Asimismo la evaluación respiratoria es imprescindible en el seguimiento en todos los pacientes.
- El médico tratante considera que el paciente carece de un beneficio clínico relevante para el paciente.
- Se produce un deterioro clínico general del paciente.
- El paciente presenta reacciones severas al tratamiento o su condición clínica impide la administración del mismo.

Conclusiones

El tratamiento con terapias modificadoras de enfermedad y terapia génica en pacientes con AME tipos

I, II o III dentro de las ventanas de oportunidad terapéutica señaladas y en ausencia de contraindicaciones, logra en la mayoría de los casos mejorar significativamente la supervivencia, la función motora y respiratoria. Es imprescindible considerar que los estándares de cuidado son el pilar del tratamiento en todos los pacientes portadores de AME, independiente del uso de terapias modificadoras. Al indicar el tratamiento de un paciente con AME, es fundamental considerar la evidencia científica, la calidad de vida y los principios éticos de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia. Existe un riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados de estas recomendaciones, que debe ser considerado debido a que podría tener un impacto en la atención clínica o en política de salud. Estas recomendaciones cuentan con la evidencia científica revisada hasta diciembre 2023 y requerirá de modificaciones en caso de surgir nueva evidencia.

Conflictos de interés

PLU participó en el ensayo clínico DEVOTE de Biogen, fue auspiciado por Biogen como asistente a un curso en Buenos Aires (Argentina) en 2023, y por Roche como asistente a un curso en Gante (Bélgica) en 2024. BSS participó en el ensayo clínico DEVOTE de Biogen y actualmente lo hace en el ensayo clínico ONWARD de Biogen.

Referencias

1. Kariyawasam DST, Russell JS, Wiley V, et al. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med*. 2020;22(3):557-65. doi: 10.1038/s41436-019-0673-0. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31607747.
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, 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. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.
3. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883-91. doi: 10.1002/ana.25101. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29149772; PMCID: PMC5776712.
4. Pane M, Palermo C, Messina S, et al; Italian EAP Working Group. An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology*. 2018;91(8):e696-e703. doi: 10.1212/WNL.0000000000006050. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30045959; PMCID: PMC6107268.
5. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:71. doi: 10.1186/1750-1172-6-71. PMID: 22047105; PMCID: PMC3231874.
6. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat*. 2000;15(3):8-37. doi: 10.1002/(SICI)1098-1004(200003)15:3<228::AID-HUMU3>3.0.CO;2-9. PMID: 10679938.
7. Gubitzi AK, Feng W, Dreyfuss G. The SMN complex. *Exp Cell Res*. 2004;296(1):51-6. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.03.022. PMID: 15120993.
8. Coratti G, Ricci M, Capasso A, et al; ITASMAC working group. Prevalence of Spinal Muscular Atrophy in the Era of Disease-Modifying Therapies: An Italian Nationwide Survey. *Neurology*. 2023;100(11):522-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000201654. Epub 2022 Dec 2. PMID: 36460469; PMCID: PMC10074458.
9. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11939. doi: 10.3390/ijms241511939. PMID: 37569314; PMCID: PMC10418635.
10. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842-56. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31704158; PMCID: PMC7127286.
11. Kariyawasam DS, D'Silva AM, Sampaio H, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):159-70. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00342-X. Epub 2023 Jan 17. PMID: 36669516.
12. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal

- muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016;388(10063):3017-26. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27939059.
13. Cordts I, Deschauer M, Lingor P, et al. Radiation dose reduction for CT-guided intrathecal nusinersen administration in adult patients with spinal muscular atrophy. *Sci Rep*. 2020;10(1):3406. doi: 10.1038/s41598-020-60240-x. PMID: 32099042; PMCID: PMC7042284.
 14. Mendonça RH, Fernandes HDS, Pinto RBS, et al. Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq Neuropsiquiatr*. 2021;79(2):127-32. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0200. PMID: 33759979.
 15. Markati T, Fisher G, Ramdas S, et al. Risdiplam: an investigational survival motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier for spinal muscular atrophy (SMA). *Expert Opin Investig Drugs*. 2022;31(5):451-61. doi: 10.1080/13543784.2022.2056836. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35316106.
 16. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene aberparovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):284-93. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33743238.
 17. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, et al; STRIVE-EU study group. Onasemnogene aberparovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):832-41. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9. PMID: 34536405.
 18. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(2):103-15. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.
 19. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al; SMA Care group. 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. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.
 20. Palomino MA, Castiglioni C. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: Cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas [Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era]. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89(6):685-93. Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062018005001208. PMID: 30725056.
 21. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 2016;31(7):899-906. doi: 10.1177/0883073815627882. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26823478; PMCID: PMC4871174.
 22. Ohmura T, Saeki S, Ogiwara K, et al. Pharmacological and clinical profile of spinal muscular atrophy (SMA) therapeutic drug nusinersen (Spinraza®). *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2018;152(3):147-59. doi: 10.1254/fpj.152.147.
 23. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam-Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*. 2018;57(1):142-6. doi: 10.1002/mus.25705. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28556387.
 24. Coratti G, Cutrona C, Pera MC, et al. Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):430. doi: 10.1186/s13023-021-02065-z. PMID: 34645478; PMCID: PMC8515709.
 25. Abbas KS, Eltaras MM, El-Shahat NA, et al. The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(2):213. doi: 10.3390/medicina58020213. PMID: 35208537; PMCID: PMC8874456.
 26. Calle Riaguas BDLA, Lázaro CB, Espinosa GP, et al. COVID-19 en paciente con atrofia muscular espinal: a propósito de un caso. *Revista de la OFIL*. 2022;32:397-9. doi: 10.4321/S1699-714X20220004000014.
 27. Aparicio Hernández R, Puerro Vicente M, Cabanes Mariscal MA, et al. Evaluación positiva de medicamentos: marzo, abril y mayo 2017. *Sanid mil*. 2017;73:162-72. doi: 10.4321/S1887-85712017000300005.
 28. Silvinato A, Bernardo WM. Spinal muscular atrophy 5Q - Treatment with nusinersen. *Rev Assoc Med Bras. Associacao Medica Brasileira*; 2018;484-91. 10.1590/1806-9282.64.06.484.
 29. Caetano R, Hauagen RC, Osorio de-Castro CGS. A incorporação do nusinersen no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil [The incorporation of nusinersen by the Brazilian Unified National Health System: critical thoughts on the institutionalization of health technology assessment in Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2019;35(8):e00099619. Portuguese. doi: 10.1590/0102-311X00099619. PMID: 31483045.
 30. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: final report of a phase 2, open-label, multicentre, dose-escalation study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(7):491-500. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00100-0. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34089650.
 31. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.
 32. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve*. 2021;63(5):668-77. doi: 10.1002/mus.27187. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33501671; PMCID: PMC8248061.
 33. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*. 2018;91(14):e1312-e1318. doi: 10.1212/WNL.0000000000006281. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30158155.
 34. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al; ISIS-396443-CS2/ISIS-396443-CS12 Study Groups. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492-e2506. doi: 10.1212/WNL.0000000000007527. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31019106; PMCID: PMC6541434.
 35. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Results from a phase I study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016;86(10):890-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000002445. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26865511; PMCID: PMC4782111.
 36. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.
 37. Montes J, Dunaway Young S, et al; CS2

- and CS12 Study Groups. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2019;60(4):409-14. doi: 10.1002/mus.26633. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31298747; PMCID: PMC6771553.
38. Nungo Garzón NC, Pitarch Castellano I, Sevilla T, et al. Risdiplam in non-sitter patients aged 16 years and older with 5q spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2023;67(5):407-411. doi: 10.1002/mus.27804. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36815750.
 39. Sturm S, Günther A, Jaber B, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):181-93. doi: 10.1111/bcp.13786. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30302786; PMCID: PMC6303280.
 40. Kletzl H, Ajmi H, Antys I, et al. Effect of mild or moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of risdiplam. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(8):3749-59. doi: 10.1111/bcp.15319. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35301746; PMCID: PMC9546347.
 41. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al; FIREFISH Working Group. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384(10):915-23. doi: 10.1056/NEJMoa2009965. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626251.
 42. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzi ska M, et al; FIREFISH Working Group. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021;385(5):427-35. doi: 10.1056/NEJMoa2102047. PMID: 34320287.
 43. Masson R, Mazurkiewicz-Beldzi ska M, Rose K, et al; FIREFISH Study Group. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(12):1110-9. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244364.
 44. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, et al; SUNFISH Working Group. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol*. 2023;270(5):2531-46. doi: 10.1007/s00415-023-11560-1. Epub 2023 Feb 3. Erratum in: *J Neurol*. 2023 May;270(5):2547-9. doi: 10.1007/s00415-023-11658-6. PMID: 36735057; PMCID: PMC9897618.
 45. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al; SUNFISH Study Group. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):42-52. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00367-7. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022;21(2):e2. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00006-0. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022;21(3):e3. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00038-2. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2022;21(5):e5. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00141-7. PMID: 34942136.
 46. FDA approves Roche's Evrysdi for use in babies under two months with spinal muscular atrophy (SMA). Roche; mayo 2022. Disponible en: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2022-05-31>.
 47. Chand D, Mohr F, McMillan H, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol*. 2021;74(3):560-6. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.001. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33186633.
 48. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, 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;98:39-45. doi: 10.1016/j.pediatrneuro.2019.05.005. Epub 2019 May 13. PMID: 31277975.
 49. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):834-41. doi: 10.1001/jamaneuro.2021.1272. PMID: 33999158; PMCID: PMC8129901.
 50. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1390-1397. doi: 10.1038/s41591-022-01867-3. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35715567; PMCID: PMC9205287.
 51. Chand DH, Sun R, Diab KA, et al. Review of cardiac safety in onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy: translation from preclinical to clinical findings. *Gene Ther*. 2023;30(9):685-97. doi: 10.1038/s41434-023-00401-5. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37095320; PMCID: PMC10125853.
 52. Finnegan R, Manzur A, Munot P, et al. Risk-benefit profile of onasemnogene abeparvovec in older and heavier children with spinal muscular atrophy type 1. *Neuromuscul Disord*. 2024;42:22-6. doi: 10.1016/j.nmd.2024.07.004. Epub 2024 Jul 11. PMID: 39111255.
 53. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1381-9. doi: 10.1038/s41591-022-01866-4. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35715566; PMCID: PMC9205281.
 54. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37(3):216-28. doi: 10.1016/j.nrleng.2021.07.002. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35241415.