

Tratamiento farmacológico y respiratorio en 3 pacientes con Atrofia Muscular Espinal tipo 1

Pharmacological and respiratory treatment in three patients with Spinal Muscular Atrophy type 1

Milena Villamil-Osorio^a, Edna Julieth Bobadilla-Quesada^a, Carlos Bolaños^a,
Doris Valencia^{a,b}, Yaqueline Ladino^{a,b}

^aFundación Hospital Pediátrico la Misericordia. Bogotá, Colombia.

^bUniversidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Recibido: 18 de noviembre de 2024; Aceptado: 20 de febrero de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

AME 1 es una enfermedad que en ausencia de tratamiento conduce a la muerte temprana de quienes la padecen. Sin embargo, con la llegada de fármacos modificadores de la enfermedad y cuidados respiratorios se ha evidenciado disminución significativa en la morbilidad y mortalidad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Este artículo presenta la experiencia en el manejo clínico de 3 pacientes con AME 1 que han logrado mejoras importantes en la supervivencia y evolución, mediante un manejo que permite modificar el curso de la enfermedad. Existen pocas publicaciones sobre este tema en países latinoamericanos. Nuestra casuística ayuda a enfocar el manejo de otros pacientes.

Resumen

La atrofia muscular espinal tipo 1 (AME 1) es una enfermedad neuromuscular progresiva con alta morbilidad y mortalidad, especialmente debido a complicaciones respiratorias y nutricionales. **Objetivo:** Presentar 3 pacientes que han logrado diferenciarse de la historia natural descrita para esta enfermedad gracias a la implementación de estándares de cuidado y terapia modificadoras de la enfermedad. **Caso Clínico:** Se reportan 3 pacientes de sexo femenino tratados en la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, HOMI, Colombia, portadoras de AME 1, con diagnóstico y tratamiento antes de los 6 meses de edad. Dos de ellas lograron superar falla respiratoria y las 3 se han mantenido sin soporte respiratorio invasivo y con alimentación por vía oral, sin gastrostomía. **Conclusiones:** Los pacientes pediátricos con AME 1 cursan con una enfermedad grave que los lleva a falla respiratoria y alta probabilidad de muerte temprana. La implementación de estrategias de manejo multidisciplinario permite preservar la función respiratoria, iniciar terapias específicas modificadoras de la enfermedad, mejorando su supervivencia y disminuyendo la morbilidad asociada.

Palabras clave:

Enfermedad de Werdnig-Hoffman; Atrofia Muscular Espinal; Nusinersen; Ventilación No Invasiva

Abstract

Spinal muscular atrophy type 1 (SMA 1) is a progressive neuromuscular disease with high morbidity and mortality, especially due to respiratory and nutritional complications. **Objective:** To present 3 patients who managed to diverge from the natural history described for this disease due to the implementation of standards of care and disease-modifying therapies. **Clinical Case:** We report three female patients with SMA 1 from the *Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia* (HOMI), Colombia, with diagnosis and treatment before 6 months of age. Two of them managed to overcome respiratory failure and all 3 have been maintained without invasive respiratory support and with oral feeding, without gastrostomy. **Conclusions:** Pediatric patients with SMA 1 have a serious disease that leads to respiratory failure and a high probability of early death. The implementation of multidisciplinary management strategies allows for preserving respiratory function, initiating specific disease-modifying therapies, improving their survival, and decreasing associated morbidity.

Keywords:

Werdnig-Hoffman Disease;
Noninvasive Ventilation;
Spinal Muscular Atrophy;
Nusinersen

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) 5q, OMIM #253300 es una enfermedad neuromuscular de origen genético, con herencia autosómica recesiva. Se caracteriza por la degeneración de las moto neuronas alfa en la médula espinal, lo que causa debilidad progresiva acompañada de compromiso motor, deglutorio y respiratorio secundario¹. A nivel mundial se ha reportado una incidencia estimada de 1 en 10.000 nacidos vivos². No contamos con datos de Colombia dado que los reportes son escasos³.

Se caracteriza por una alteración en la producción (pérdida o disfunción) de la proteína de sobrevida de la motoneurona, conocida como *SMN1* por sus siglas en inglés survival motor neuron 1; codificada por el gen *SMN1*. El gen *SMN2* es un gen parálogo de *SMN1*. El número de copias de *SMN2* afecta la presentación fenotípica porque este gen produce bajos niveles de proteína funcional, debido a un defecto en el proceso de empalme (splicing) de su ARN mensajero. Este defecto se debe a que en *SMN2*, en el exón 7 se omite con frecuencia durante el empalme, lo que resulta en una proteína no funcional que no logra compensar la falta de expresión del gen *SMN1*⁴. Por esta razón *SMN2* es un blanco para el tratamiento de pacientes con AME.

Históricamente se ha clasificado la enfermedad en 5 subtipos (0-4) según los hitos motores alcanzados al momento de presentación de la enfermedad¹. La atrofia muscular espinal tipo 1 (AME 1) es una forma grave que se manifiesta antes de los seis meses de edad y los pacientes nunca logran sentarse, evolucionan con falla respiratoria y muerte antes de los dos años si no reciben tratamiento integral⁵.

El curso natural de la enfermedad ha sido documentado tanto a nivel mundial⁶ como en Latinoamérica^{7,8}. Se debe resaltar que en la actualidad la sobrevida en los niños con AME 1 está asociada a la implementa-

ción temprana de intervenciones respiratorias no invasivas tras el diagnóstico⁹.

En el 2016 la agencia norteamericana FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) aprobó el primer tratamiento para la AME llamado Nusinersen. Su eficacia fue evidenciada en el estudio ENDEAR que incluyó 122 pacientes con AME tipo 1, sintomáticos, mostrando mejoría en las escalas motoras y un aceptable perfil de seguridad¹⁰. Nusinersen es un oligonucleótido antisentido sintético, aprobado para el manejo de AME en varios países del mundo. Este medicamento modifica el empalme dentro del intrón 7, lo que resulta en la inclusión del exón 7 en la transcripción del ARN mensajero pre-SMN. Como resultado, aumenta la producción de la proteína SMN funcional de longitud completa¹¹. Este medicamento se administra vía intratecal y ha mostrado mejoría clínicamente significativa en la función motora y en hitos motores hasta del 93% y tiene un perfil de riesgo beneficio favorable, con pocos efectos adversos¹¹. Su efectividad ha sido evaluada además en niños con AME de inicio tardío, después de los 6 meses de edad, encontrando mejoría en las escalas motoras comparado con el grupo control que no recibían el medicamento¹².

En Colombia hasta el año 2023, el Nusinersen era el único medicamento modificador de la AME avalado para su uso. Sin embargo, en el mundo existen otros dos medicamentos que han demostrado efectividad: Risdiplam y Onasemnogene abeparvovec. El Risdiplam, es el primer fármaco oral desarrollado para el tratamiento de AME, es de uso diario y es un modificador del empalme pre-ARNm de *SMN2* aumentando la producción de la proteína SMN de longitud completa¹³. Onasemnogene abeparvovec es una terapia génica de aplicación única, que favorece el remplazo del gen *SMN1* mediante un adenovirus modificado¹⁴.

El objetivo de este reporte es describir tres casos de pacientes con AME tipo 1 que recibieron manejo inte-

gral, incluyendo tratamiento modificador y cuidados respiratorios proactivos desde el diagnóstico, manteniéndose sin soporte ventilatorio invasivo ni gastrostomía. Estos pacientes fueron atendidos en la Fundación Hospital Pediátrico la Misericordia, HOMI, Bogotá, Colombia. A esta institución ingresan pacientes de todo el país dado que cuenta con todas las subespecialidades pediátricas.

Casos Clínicos

Caso 1

Paciente femenina, producto del cuarto embarazo de padres no consanguíneos. Tenía antecedente de hermano fallecido con AME tipo 1 y Síndrome de Down. A los 45 días de vida presentó pérdida de movimientos antigravitatorios de extremidades inferiores y pérdida del sostén cefálico. A los 3 meses fue evaluado por médico especialista en Neuropediatría identificando hipotonía y arreflexia. La amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (*multiplex ligation-dependent probe amplification* MLPA por sus siglas en inglés) confirmó ausencia de los exones 7 y 8 del gen *SMN1* en homocigosis y 2 copias de gen *SMN2*.

A los 4 meses de edad presentó signos de dificultad respiratoria, fiebre, rinorrea y respiración paradójica, por lo que fue remitida nuestra institución para tratamiento multidisciplinar.

Ingresó con respiración con disociación toracoabdominal, tórax acampanado, abundantes secreciones, tos casi nula, llanto débil, hipotonía severa, arreflexia y fasciculaciones linguales. En la Unidad de Cuidados Intermedios se inició oxigenoterapia y ventilación no invasiva (VNI) con presión positiva de dos niveles (Bilevel Positive Airway Pressure, BiPAP), y se implementó asistente mecánico de la tos. No se aisló virus en las secreciones respiratorias. Al tercer día de ingreso a nuestro hospital se encontraba estable, con oxigenoterapia de bajo flujo en vigilia y presión positiva durante el sueño nocturno. Se realizaron las escalas motoras The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)¹⁵ con puntaje 33/64 y Hammersmith Infant Neurological Examination part 2 (HINE 2)¹⁶ con puntaje de 2/26 (5%).

Al cuarto día del ingreso se identificó rinovirus/enterovirus y parainfluenza. La radiografía de tórax mostró opacidad apical derecha y requirió aumento en el tiempo de uso de la VNI. Tras presentar mejoría, se redujo nuevamente el tiempo de soporte con VNI y se dejó durante el sueño nocturno. No obstante, al día 15 del ingreso, nuevamente presenta falla respiratoria, fiebre y diarrea secundarios a infección por adenovirus. Se intensificó el apoyo con BiPAP y se alimentó por

sonda nasogástrica, logrando estabilidad y reducción progresiva del soporte ventilatorio que se mantuvo durante el sueño nocturno, así como reinicio de la alimentación por vía oral.

A los 5 meses de vida, se inició tratamiento modificador de su enfermedad con Nusinersen intratecal, siendo este el día 23 de su hospitalización. Actualmente, a los 24 meses de edad y con 7 dosis de Nusinersen, tiene deglución normal y no ha tenido nuevos episodios de falla respiratoria. Usa BiPAP durante el sueño y dispositivo para asistencia mecánica de la tos. A nivel motor tiene sostén cefálico, toma objetos con sus manos y cruza línea media, moviliza las 4 extremidades venciendo gravedad y logra sedente con apoyo. A nivel ortopédico, cursó con displasia de cadera bilateral, por lo que está en tratamiento con férula en flexión y abducción de la cadera y escoliosis en seguimiento.

Caso 2

Paciente femenina, hija de padres no consanguíneos, producto del cuarto embarazo. Su hermano falleció a los 5 meses con sospecha de atrofia muscular espinal sin confirmación. A los 40 días de vida la madre notó disminución de los movimientos en miembros inferiores y de la intensidad del llanto. A los 4 meses de edad, se confirmó diagnóstico de AME 1, por delección homocigota del exón 7 y 8 del gen *SMN1* con dos copias del gen *SMN2*. A los 4 meses de vida, tenía escala CHOP INTEND con puntaje de 13/64, ausencia del reflejo de la tos y tórax acampanado. Por lo anterior en consulta ambulatoria se indicó soporte con BiPAP y asistente mecánico de tos, los que no se implementaron. A los 4 meses y medio recibió su primera dosis de Nusinersen. Posterior a la segunda dosis de carga, cursó con infección por rinoenterovirus, falla respiratoria y requirió ingreso a unidad de cuidados intensivos, con soporte con BiPAP modo ST de manera continua. Al lograr su recuperación, el tiempo de uso del BiPAP se redujo progresivamente hasta dejar soporte únicamente durante el sueño nocturno.

Inicialmente no logró adaptarse al asistente mecánico de la tos, por lo que su uso fue suspendido. Debido a trastorno deglutorio, se inició alimentación por sonda nasogástrica y la paciente egresó del hospital 3 meses después con soporte ventilatorio durante el sueño y alimentación exclusiva por sonda.

A los 9 meses, presentó una nueva falla respiratoria secundaria a infección por rinovirus/enterovirus y atelectasia masiva del pulmón izquierdo, requiriendo hospitalización durante un mes. Se ajustó BiPAP, con buena respuesta, retomando manejo ambulatorio. La paciente tuvo nuevas hospitalizaciones a los 11, 13 y 14 meses de edad, todas por causas respiratorias.

Actualmente, a los 20 meses de edad, ha recibido 7 dosis de Nusinersen. Logra sostén cefálico parcial y

giro incompleto de prono a supino y de supino a prono. Ha iniciado alimentación vía oral y se continuó de manera mixta con la alimentación por sonda nasogástrica. Presenta displasia del desarrollo congénito de la cadera bilateral en tratamiento con férula en flexión y abducción de la cadera. Está pendiente el estudio de escoliosis. No ha vuelto a presentar ingresos por intercorrientes respiratorias y usa BiPAP durante el sueño nocturno y asistencia mecánica de la tos.

Caso 3

Paciente femenina, producto de embarazo múltiple, bicorial, biamniótico. Nació por cesárea a las 37 semanas de gestación, con peso y talla normal. Se trata del segundo embarazo de padres no consanguíneos. El primer hijo falleció a los 8 meses de edad por falla respiratoria y sospecha de AME tipo 1 sin confirmación genética.

Desde el nacimiento presentó movilización limitada de extremidades, retraso en el neurodesarrollo comparado con hermano gemelo, quien es sano. En la evaluación por Neuropediatría, se encontró hipotonía axial, hiporreflexia global y debilidad. Se realizó MLPA que confirmó AME tipo 1 con delección homocigota de exón 7 del gen *SMN1* y la presencia de dos copias del gen *SMN2* a los 3 meses y medio de edad.

A los 4 meses de edad fue hospitalizada por bronquiolitis leve. Se evidenció tórax acampanado y fasciculaciones linguales. Recibió tratamiento de síntomas respiratorios sin necesidad de oxigenoterapia. Se inició BiPAP durante el sueño como manejo precoz del compromiso respiratorio secundario a AME tipo 1. La evaluación de la deglución fue normal y se continuó alimentación por vía oral. Al día siguiente al ingreso se realizó CHOP INTEND con resultado 21/64 (39%). El día 27 del ingreso, teniendo 5 meses de edad inició tratamiento con Nusinersen. No se logró el inicio del mismo previamente por dificultades en la autorización por su seguridad social.

Actualmente tiene 16 meses de edad, ha recibido 6 dosis en total de Nusinersen, y no ha tenido nuevos ingresos por infecciones respiratorias. Continúa con soporte con BiPAP modo ST, asistencia mecánica de la tos diaria y alimentación por vía oral. A nivel motor, realiza giros de posición prono a supino y de supino a prono, además logra sedestación con apoyo.

Estas tres pacientes recibieron tratamiento con Nusinersen dado que, a la fecha de sus respectivas valoraciones, era el único tratamiento específico autorizado en Colombia. El manejo se ha realizado de forma conjunta con seguimiento multidisciplinario, acorde a las guías internacionales para tratamiento de pacientes con AME (17) (18), e incluyendo las diferentes especialidades que aparecen en la Figura 1. Los criterios para el inicio de VNI acorde a los criterios de Great Ormond

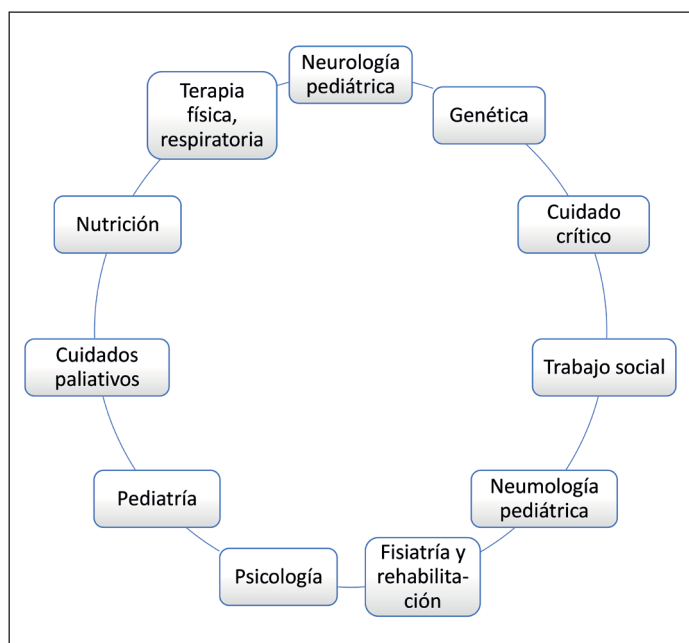


Figura 1. Especialidades involucradas en el manejo multidisciplinario de los pacientes con AME 1.

Street Hospital, GOSH (19), datos seguimiento nutricional y de las escalas motoras se muestra en la Tabla 1.

Discusión

La AME 1 es una enfermedad neuromuscular grave, que lleva a la muerte temprana de los lactantes que la presentan. Este desenlace está relacionado con la rápida aparición de falla respiratoria que es característica de la enfermedad²⁰. Presentamos los casos clínicos de 3 pacientes de 24, 20 y 16 meses de edad respectivamente, en quienes se logró aumentar su sobrevida y se han logrado mantener libres de ventilación invasiva, siguiendo los estándares de cuidado indicados en pacientes con AME. Resaltamos los beneficios del diagnóstico temprano, el tratamiento multidisciplinario, especialmente respiratorio, sumado al inicio de terapia modificadora de la enfermedad, en un país latinoamericano.

Los pacientes con AME tipo 1, la debilidad muscular predomina en las regiones proximal y axial, con un compromiso particular de los músculos intercostales mientras se preserva parcialmente la función diafragmática. Este desbalance entre la contractilidad del diafragma y la distensibilidad de la caja torácica explica la disociación toracoabdominal y la forma acampanada del tórax observada en las 3 pacientes.

A medida que la enfermedad progresa, el compromiso conlleva a ausencia del reflejo de la tos y aumen-

Tabla 1. Características clínicas de los niños reportados con AME 1

Variable	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Género	Femenino	Femenino	Femenino
Edad al ingreso a la institución, meses	4	4	4
Número de copias de SMN2	2	2	2
Edad a la primera aplicación de Nusinursen (meses)	5	4	5
Peso al momento de la aplicación kilogramos	6.8	Sin dato	7.06
Talla al momento de la aplicación centímetros	65		60.5
Criterios de GOSH al momento de ingreso			
Criterios mayores	presente	presente	presente
1. Exacerbación aguda	ausente	ausente	ausente
2. Infección torácica recurrente	presente	presente	presente
3. Aumento del trabajo para respirar/disnea	presente	presente	ausente
4. Se documentó falla respiratoria crónica o aguda			
Criterios de soporte			
1. Pobre ganancia de peso a pesar de optimizar alimentación	ausente	ausente	ausente
2. Deformidad del tórax	presente	presente	presente
Traqueostomía	No	No	No
Gastrostomía	No	No	No
Uso de VNI en el último control	Sí, durante el sueño	Sí, durante el sueño	Sí, durante el sueño
Videocindegglución	Normal	Trastorno de la deglución	Normal
Vía de alimentación	Oral	Oral y sonda nasogástrica	Oral
PSG			
IAH	1,4		14,20
IAC	0		1,07
IAO	0.6		0,47
Hipopneas	0.9		12,31
Escalas motoras al inicio del tratamiento			
CHOP Intend	33/64	13/64	21/64
HINE 2	2/26	Sin dato	3/26
Escalas seguimiento	7 dosis	7 dosis	4 dosis
CHOP Intend	49/64	60/64	52/64
HINE 2	10/26	10/26	10/26
Edad en el momento del reporte, meses	24	20	16
Peso durante último seguimiento kilogramos	7,9	8,3	8,8
Talla durante ultimo seguimiento centímetros	79	86	78

SMN2: survival motor neuron 2, GOSH: Great Ormond Street Hospital, VNI: ventilación no invasiva, PSG: polisomnograma, IAH: *índice* apnea hipopnea, IAC: *índice* apnea central, IAO: *índice* apnea obstructivo, CHOP Intend: The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders, HINE2: Hammersmith Infant Neurological Examination part 2.

to del espacio muerto con disminución del volumen corriente²⁰. Por estas características requieren soporte respiratorio temprano y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda debe ser diferente al ofrecido a pacientes cuyo compromiso es secundario a infección aguda y/o obstrucción bronquial en la que predomina la hipoxemia y no la hipercapnia como en los pacientes con AME. En los niños con AME 1, se debe priorizar el tratamiento de la hipoventilación y se debe individualizar la necesidad de oxigenoterapia, teniendo en cuenta que al aumentar la saturación de oxígeno se

puede empeorar la hipercapnia²¹. Las 3 pacientes cursaron con infección respiratoria y por la alteración en la fisiología respiratoria normal, se usó asistente mecánico de la tos y se trató de manera conjunta la hipoxemia y la hipoventilación. La mayor comprensión de la enfermedad nos ha llevado a un manejo preventivo y anticipatorio respiratorio de la AME cuyos objetivos se muestran en la Figura 2²⁰.

La sobrevida en los pacientes con AME 1 ha cambiado con la llegada de las terapias modificadoras de la enfermedad. Previamente se había documentado que

los niños con AME tipo 1 podían vivir hasta 2 a 3 años sólo con cuidados respiratorios, o sobrevivir más de 2 años con traqueostomía y/o soporte ventilatorio no invasivo con movilidad muy reducida⁵.

Las neumonías y atelectasias por infecciones bacterianas y/o virales y por broncoaspiración son complicaciones frecuentes en estos niños, generando un grave deterioro ventilatorio y hemodinámico¹⁸. El tratamiento debe ser intensivo para controlar la infección, mantener permeable la vía aérea y se debe priorizar el soporte con presión por VNI. No se recomienda el uso de cánula nasal de alto flujo ni la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) dado que no mejoran la mecánica respiratoria ni tratan la hipoventilación¹⁸. Los tres pacientes de este reporte cursaron con infección respiratoria aguda, que retrasó la aplicación del tratamiento modificador de la enfermedad.

El uso de VNI no sólo permite tratar las intercurencias respiratorias, sino también reduce el número hospitalizaciones de los pacientes. Además, esta modalidad de ventilación no genera limitación para que los pacientes puedan comunicarse, por lo cual hace parte de los protocolos y estándares de cuidado en pacientes con AME^{5,18}.

En este reporte, dos de las tres pacientes presentaron falla respiratoria, que se manejó exitosamente con VNI, sin requerir uso de la cánula nasal de alto flujo y tampoco ventilación mecánica invasiva. La tercera paciente, a pesar de no tener criterios de falla respiratoria, recibió manejo con VNI de manera anticipatoria, disminuyendo el impacto de la infección y la insuficiencia ventilatoria. Este tratamiento se ofreció dado que se ha demostrado que el uso de BiPAP durante el sueño permite manejar y/o prevenir el colapso pulmonar en pacientes con AME tipo 1 y se debe iniciar tempranamente ante la presencia de respiración paradójica, apneas obstructivas de sueño, trastornos respiratorios de sueño mixtos, infecciones agudas respiratorias a repetición y anomalías en la morfología del tórax, como tórax acampanado²⁰.

En las tres pacientes el soporte respiratorio se inició teniendo en cuenta los hallazgos al examen físico y no fue necesario tener polisomnograma, por los claros beneficios de la terapia sobre la mecánica respiratoria. El soporte se tituló siguiendo evolución clínica y paraclínica²². Los criterios de GOSH permiten estandarizar el inicio de VNI y pacientes con más de 1 criterio mayor con o sin un criterio de soporte, son candidatos al inicio de la terapia¹⁹, como fue el caso de nuestras pacientes, quienes cumplían criterios para inicio de VNI, tratamiento que se ha mantenido hasta la actualidad, logrando estabilidad de la mecánica respiratoria y mejoría en la morfología del tórax. Para el manejo de secreciones, se han descrito en la literatura diferentes métodos, sin tener disponibilidad en nuestro país de

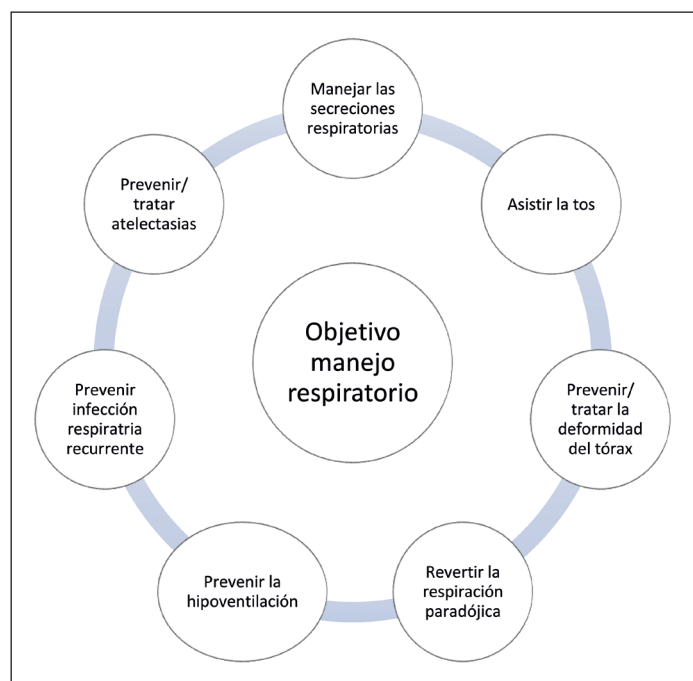


Figura 2. Objetivos del cuidado respiratorio en los pacientes con AME 1.

la mayoría de los dispositivos²³. En las 3 pacientes se inició asistencia mecánica de la tos de forma intrahospitalaria.

Sumado a las alteraciones respiratorias, los pacientes con AME tipo 1 presentan compromiso de la musculatura bulbar, con disfagia, mayor riesgo de broncoaspiración y desnutrición, por lo cual muchos requieren protección de la vía aérea mediante una vía de alimentación segura y soporte nutricional continuo para lograr un adecuado crecimiento¹⁷. Sólo en una de nuestras pacientes se evidenció alteración en la deglución que ha mejorado con el tratamiento integral ofrecido. Es de resaltar que, aunque el peso de nuestras pacientes es inferior para su edad, es similar a lo descrito por otros autores en niños con AME 1²⁴. Es de resaltar que las 3 pacientes tenían antecedente de un familiar de primer grado con sospecha o confirmación de AME 1, información familiar que se debe priorizar al evaluar niños con hipotonía para lograr diagnósticos y tratamientos oportunos⁸.

Las 3 pacientes han tenido mejoría en los hitos motores y estabilidad respiratoria, lo que es congruente con lo publicado en la literatura²⁵. En su seguimiento nos hemos enfrentado a los retos asociados al aumento de la esperanza de vida en los niños con AME tipo 1 y a los fenotipos emergentes con el uso de terapias modificadoras. Entre estos desafíos se incluyen la aparición de escoliosis temprana y su tratamiento y la individualización del soporte respiratorio a largo plazo²⁶.

Conclusión

La AME tipo 1 es una enfermedad genética grave que lleva a los niños a falla respiratoria y alta probabilidad de muerte temprana. Existen intervenciones que cambian la historia natural, entre ellas están el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad, el soporte respiratorio y nutricional. Implementar estas medidas de manera temprana y en un centro de atención integral pueden mejorar la sobrevida y disminuir la morbilidad de este grupo de pacientes.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran

que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a todos los profesionales de la Junta de Enfermedades Neuromusculares de HOMI por su trabajo en pro de la salud infantil y a las familias de los pacientes por aceptar la presentación de los casos.

Referencias

1. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71. doi: 10.1186/1750-1172-6-71. PMID: 22047105; PMCID: PMC3231874.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8. PMID: 28676062; PMCID: PMC5496354.
3. Cardona N, Ocampo SJ, Estrada JM, Mojica MI, Porras GL. Clinical-functional characterization of patients with spinal muscular atrophy in Central-Western Colombia. *Biomedica.* 2022;42(Sp. 1):89-99. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.6178. PMID: 35866733; PMCID: PMC9410705.
4. Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech.* 2017;1860(3):299-315. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.12.008. Epub 2017 Jan 15. PMID: 28095296; PMCID: PMC5325804.
5. Bach JR, Baird JS, Plosky D, Navado J, Weaver B. Spinal muscular atrophy type 1: management and outcomes. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(1):16-22. doi: 10.1002/ppul.10110. PMID: 12112792.
6. Madrid Rodríguez A, Martínez Martínez PL, Ramos Fernández JM, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Atrofia muscular espinal: revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años [Infantile spinal atrophy: our experience in the last 25 years]. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(3):159-65. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.06.021. Epub 2014 Aug 4. PMID: 25103837.
7. Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, et al. Atrofia muscular espinal: caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes [Clinical, electrophysiological and molecular study of 26 Chilean patients with spinal muscular atrophy]. *Rev Med Chil.* 2011;139(2):197-204. Spanish. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21773657.
8. Urrutia-Osorio ME, Ruiz-García M. Perfil demográfico y clínico de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 31 pacientes. *Acta Pediatr Mex.* 2020;41(2):47-57.
9. Lemoine TJ, Swoboda KJ, Bratton SL, Holubkov R, Mundorff M, Srivastava R. Spinal muscular atrophy type 1: are proactive respiratory interventions associated with longer survival? *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):e161-5. doi: 10.1097/PCC.0b013e3182388ad1. PMID: 22198810; PMCID: PMC4334579.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma). *Cureus.* 2023;15(3):e36197. doi: 10.7759/cureus.36197. PMID: 37065340; PMCID: PMC10104684.
15. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-61. doi: 10.1016/j.nmd.2009.11.014. Epub 2010 Jan 13. PMID: 20074952; PMCID: PMC3260046.
16. 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.
17. 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.
 18. 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.
 19. Edel L, Grime C, Robinson V, et al. A new respiratory scoring system for evaluation of respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy type1 (SMA1) on SMN enhancing drugs. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(4):300-9. doi: 10.1016/j.nmd.2021.01.008. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33752934.
 20. Palomino MA, Castiglioni C. Atrofia muscular espinal: Manejo respiratorio en la perspectiva de los recientes avances terapéuticos. *Rev Med Clin Condes*. 2017;28(1):119-30.
 21. Gimenez G, Prado F, Bersano C, et al. Cuidados respiratorios de los pacientes con atrofia muscular espinal. *Neumol Pediatr* 2021;16(1):23-9.
 22. Bach JR. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(1):45-50; quiz 50; discussion 55-6. doi: 10.1016/j.prrv.2007.11.003. Epub 2008 Feb 1. PMID: 18280979.
 23. Fauroux B, Griffon L, Amaddeo A, et al. Respiratory management of children with spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr*. 2020;27(7S):7S29-7S34. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30274-8. PMID: 33357594.
 24. De Amicis R, Baranello G, Foppiani A, et al. Growth patterns in children with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):375. doi: 10.1186/s13023-021-02015-9. PMID: 34481516; PMCID: PMC8418717.
 25. Łusakowska A, Wójcik A, Frączek A, et al. Long-term nusinersen treatment across a wide spectrum of spinal muscular atrophy severity: a real-world experience. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):230. doi: 10.1186/s13023-023-02769-4. PMID: 37542300; PMCID: PMC10401775.
 26. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J*. 2020;67(9):A02200100. PMID: 32800069.