

Nusinersen en el tratamiento de la atrofia muscular espinal: experiencia inicial en Uruguay

Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy: first-time experience in Uruguay

Nusinersen no tratamento da atrofia muscular espinal: experiência inicial no Uruguai

Aroldo Morón¹, Graciela Barros², Santiago Mansilla³, Andrés Navarro¹, Victoria Ruiz⁴, Eugenia Chaibun⁴, Conrado Medici⁵

Resumen

Introducción: la atrofia muscular espinal (AME) 5q es una enfermedad genética que conlleva a una muerte precoz de motoneuronas del asta anterior, atrofia y debilidad muscular progresivas. En 2016, se aprobó el uso de nusinersen, que actúa sobre el gen SMN2 incrementando la cantidad de proteína funcionante. Uruguay inicia su uso en 2019.

Objetivos: describir la evolución clínica y las características de un grupo de pacientes con AME que iniciaron el tratamiento con nusinersen.

Metodología: estudio descriptivo, observacional, prospectivo, mediante recolección de datos de historia clínica. Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de AME 5q. Dos niños AME tipo 1, nueve niños AME tipo 2. Edad de inicio de nusinersen en AME tipo 1 fue 10 y 17 meses. En AME tipo 2, en cinco niños se inició antes de los 6 años y en cuatro después de dicha edad. En el seguimiento se aplicaron escalas motoras validadas: CHOP INTEND y HINE en los niños con AME tipo 1, y HFS-ME y RULM en los AME tipo 2, evaluando la progresión motora frente a la historia natural de la enfermedad. En AME tipo 1 se observó mejoría de la función motora; en la mayoría de AME tipo 2 se observó mejoría o estabilización.

Conclusiones: AME es una enfermedad rara, genética, con heterogeneidad de presentación clínica y respuesta al tratamiento. Los tratamientos modificadores de la enfermedad, como el nusinersen, sugieren resultados alentadores, con respuesta no lineal, observándose períodos de variabilidad y distribución heterogénea en los distintos grupos musculares.

Palabras clave: Atrofia Muscular Espinal

Niño

1. Posgrado Neuropediatría. Unidad Académica Neuropediatría. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Neuropediatra. ASSE. Coordinadora Unidad Enfermedades Neuromusculares. CHPR.

3. Asistente Titular. Depto. Métodos Cuantitativos. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Ex Asistente Neuropediatría. Unidad Académica Neuropediatría. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Agdo. Unidad Académica de Neuropediatría. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Unidad Academia de Neuropediatría. CHPR. Facultad de Medicina.

Trabajo inédito. Este trabajo no ha sido publicado previamente, ni ha sido enviado a otras revistas o medios de divulgación, tampoco ha sido sometido antes o simultáneamente a consideración de otras publicaciones.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Aprobación por parte del Comité de Ética de la Facultad de Medicina. UDELAR.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 19 febrero 2025.

Fecha aprobado: 26 agosto 2025.

Summary

Introduction: 5q Spinal muscular atrophy (SMA) is a genetic disease that leads to early death of anterior horn motor neurons, resulting in progressive muscle atrophy and weakness. In 2016, the use of Nusinersen was approved; it acts on the *SMN2* gene, increasing the amount of functional protein. In 2019, Uruguay began its use.

Objectives: describe the clinical evolution and characteristics of a group of patients with SMA who started treatment with Nusinersen.

Methodology: this is a descriptive, observational, prospective study, based on data collected from medical records. Eleven patients diagnosed with 5q SMA were included: two children with type 1 SMA and nine with type 2 SMA. The age at which Nusinersen was initiated in type 1 SMA was 10 and 17 months. In type 2 SMA, treatment began before age 6 in five children and after age 6 in four. Validated motor scales were used during follow-up: CHOP INTEND and HINE for type 1 SMA, and HFMSE and RULM for type 2 SMA, assessing motor progression compared to the natural history of the disease. In type 1 SMA, improvement in motor function was observed; in most cases of type 2 SMA, improvement or stabilization was noted.

Conclusions: SMA is a rare, genetic disease with heterogeneous clinical presentation and treatment response. Disease-modifying therapies such as Nusinersen show encouraging results, with a non-linear response pattern and periods of variability and heterogeneous distribution across different muscle groups.

Key words: Spinal Muscular Atrophy
Child

Resumo

Introdução: a Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q é uma doença genética que acarreta a morte precoce de neurónios motores do corno anterior, resultando em atrofia e fraqueza muscular progressivas. Em 2016, foi aprovado o uso de Nusinersen, que atua sobre o gene

SMN2, aumentando a quantidade de proteína funcional. O Uruguai iniciou seu uso em 2019.

Objetivos: descrever a evolução clínica e as características de um grupo de pacientes com AME que iniciaram o tratamento com Nusinersen.

Metodologia: estudo descritivo, observacional, prospectivo, mediante a recolha de dados de história clínica. Foram incluídos 11 pacientes com diagnóstico de AME 5q: duas crianças com AME tipo 1 e nove crianças com AME tipo 2. A idade de início do Nusinersen na AME tipo 1 foi de 10 e 17 meses. Na AME tipo 2, cinco crianças iniciaram antes dos 6 anos e quatro após essa idade. No seguimento, foram aplicadas escalas motoras validadas: CHOP INTEND e HINE nas crianças com AME tipo 1, e HFSME e RULM nas AME tipo 2, avaliando a progressão motora face à história natural da doença. Observou-se melhoria da função motora na AME tipo 1; na maioria dos pacientes com AME tipo 2 observou-se melhoria ou estabilização.

Conclusões: a AME é uma doença rara, genética, com heterogeneidade de apresentação clínica e resposta ao tratamento. Os tratamentos modificadores da doença, como o Nusinersen, sugerem resultados promissores, com resposta não linear, observando-se períodos de variabilidade e distribuição heterogênea nos diferentes grupos musculares.

Palavras chave: Atrofia Muscular espinal
Criança

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es un grupo de trastornos neuromusculares hereditarios caracterizados por degeneración de las neuronas motoras alfa del asta anterior de la médula espinal, lo que conlleva a atrofia muscular progresiva, debilidad y parálisis⁽¹⁾.

La forma más común, la AME tipo 5q, se debe a una alteración en el gen *SMN1*, ubicado en 5q11.2-q13.3⁽²⁾. En aproximadamente el 95% de los casos esta alteración corresponde a una deleción en homocigosis del exón 7 del gen; en el restante 5% se

detectan mutaciones puntuales. Por esta localización, se conoce como AME 5q^(3,4). El gen *SMN1* codifica la proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN), cuya ausencia o déficit conlleva a la apoptosis acelerada de las motoneuronas. Existe un gen homólogo, *SMN2*, que por un cambio en el sitio de *splicing* del exón 7 produce mayoritariamente una proteína trunca y no funcional. Sin embargo, entre un 10%-15% del ARNm de *SMN2* incluye el exón 7, permitiendo la síntesis parcial de proteína funcional⁽⁴⁻⁶⁾. Existe cierta correlación genotipo-fenotipo: menor número de copias de *SMN2* se asocia con formas más graves de la enfermedad^(3,4,7,8).

El diagnóstico se realiza mediante estudio genético. Ante la sospecha clínica, se recomienda inicialmente la técnica MLPA para detectar delección del exón 7 en *SMN1*; si es negativa, debe completarse con secuenciación completa del gen para descartar mutaciones puntuales⁽⁸⁻¹¹⁾.

Hasta el desarrollo de terapias modificadoras de la enfermedad, el tratamiento de la AME era puramente sintomático. El primer tratamiento específico aprobado fue nusinersen, autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2016 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2017⁽⁹⁻¹⁴⁾. En Uruguay, su uso comenzó en enero de 2019, inicialmente mediante recursos judiciales. En mayo de 2022 fue incorporado formalmente a través del Fondo Nacional de Recursos (FNR). La administración de nusinersen puede realizarse por punción lumbar convencional o, en casos con dificultad anatómica o posquirúrgica, a través de un reservorio intratecal adaptado (como el reservorio de Ommaya conectado al espacio subaracnoideo). La posología recomendada incluye cuatro dosis de carga (días 0, 14, 28 y 63), seguidas de una dosis de mantenimiento cada cuatro meses⁽¹⁵⁾.

En el seguimiento clínico se utilizan escalas funcionales validadas, las cuales permiten cuantificar la progresión motora en relación con la historia natural de la enfermedad. En AME tipo 1 se utilizan CHOP INTEND (rango 0-64 puntos) y HINE-2 (hasta 26 puntos), mientras que en AME tipo 2 se emplean HFSME (hasta 66 puntos) y RULM (hasta 37 puntos), donde mayores valores indican mejor desempeño motor.

El objetivo de este estudio es describir la evolución clínica y las características del primer grupo de pacientes en Uruguay que recibió tratamiento con nusinersen, marcando así el inicio de una nueva etapa terapéutica en el abordaje de la AME en el país.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y prospectivo. La población de estudio estuvo constituida

por el primer grupo de pacientes con AME evaluados en distintos servicios asistenciales del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) de Uruguay, que iniciaron tratamiento con nusinersen indicado por su neuropediatra tratante.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes con alteración del gen *SMN1* comprobada por estudio genético, diagnosticados con AME tipo 1 o 2 en el período comprendido entre enero de 2019 y junio de 2022 inclusive.
- Acceso completo a datos clínicos antes y después del inicio del tratamiento.
- Haber recibido al menos un año de tratamiento con nusinersen y haber cumplido con el protocolo de evaluación funcional: al inicio, a los seis meses y al año. Si se disponía de evaluación a los dos años, también fue incluida.
- Seguimiento periódico y regular por equipos interdisciplinarios del SNIS.

Se excluyeron los pacientes que no cumplieran el tiempo mínimo de tratamiento, no concurren a controles posteriores o no hubieran otorgado consentimiento/asentimiento informado. Se relevaron las siguientes variables: sexo, edad, edad de inicio de síntomas, síntoma inicial, edad al diagnóstico genético, tipo de estudio realizado, resultado genético, número de copias del gen *SMN2*, tipo de AME, máximo hito motor alcanzado (sostén cefálico, sedestación, bipedestación, deambulación), edad y fecha de inicio de tratamiento, número total de dosis de nusinersen, efectos adversos, tipo de soporte nutricional (vía oral, sonda nasogástrica, gastrostomía), soporte respiratorio (espontáneo, fisioterapia, asistencia respiratoria), complicaciones ortopédicas (escoliosis, cirugía, fisioterapia) y escalas de valoración funcional motora (CHOP INTEND, HINE-2, HFSME, RULM).

Los datos se recolectaron mediante revisión de historia clínica y se analizaron mediante planillas electrónicas. Las variables cuantitativas son representadas con medidas de tendencia central y su dispersión (media con su desvío estándar), y las variables cualitativas se expresan en frecuencias absolutas y relativas. Se exploraron asociaciones entre variables mediante razón de probabilidades (odds ratio, OR) y riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza de 95%.

Debido al tamaño reducido de la muestra, los análisis estadísticos realizados tienen un carácter exploratorio y descriptivo, sin intención inferencial. La comparación de medias entre grupos se realizó mediante test de t de Student, considerando un valor de $p < 0,05$ como indicativo de diferencia potencialmente significativa.

Resultados

Entre enero de 2019 y junio de 2022, 15 pacientes iniciaron tratamiento con nusinersen mediante recurso de amparo judicial, ya que en ese momento el fármaco no estaba incluido en el marco de prestaciones del SNIS. Se presentan aquí los resultados de 11 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión previamente establecidos. Los casos restantes fueron excluidos según dichos criterios.

Del total incluido, 6 (54,5%) eran de sexo femenino. La edad de aparición del primer síntoma presentó una mediana de 7 meses, con un rango de 6 a 12 meses. En todos los casos la presentación clínica inicial fue debilidad muscular. Todos los pacientes fueron sometidos a estudio genético mediante técnica MLPA. Nueve (81,8%) presentaron delección en homocigosis de los exones 7 y 8 del gen *SMN1*. Los dos restantes presentaron combinaciones atípicas: uno con delección en homocigosis del exón 5 del gen *NAIP* y en heterocigosis de los exones 1, 4, 6 y 8 del *SMN1*; el otro, delección en homocigosis del exón 7 del *SMN1*. Diez pacientes (90,9%) tenían tres copias del gen *SMN2*, y uno tenía dos copias. La edad de confirmación genética osciló entre los 6 meses y los 7 años.

Según la clasificación clínica, 2 pacientes (18,2%) fueron diagnosticados con AME tipo 1, y 9 (81,8%) con AME tipo 2. El hito motor máximo alcanzado en los pacientes con AME tipo 1 fue el sostén cefálico; en los pacientes con AME tipo 2, se alcanzó la bipedestación.

En cuanto al inicio del tratamiento, los dos pacientes con AME tipo 1 comenzaron la terapia a los 10 y 17 meses, respectivamente. En los pacientes con AME tipo 2, el inicio ocurrió entre 1 y 18 años. En algunos casos el tratamiento se demoró por razones administrativas o sanitarias. El paciente 1 fue el primero en recibir nusinersen en Uruguay, antes de su aprobación oficial, lo cual explica el retraso. En el caso del paciente 2, la pandemia por COVID-19 impactó en los tiempos de diagnóstico e inicio de tratamiento. Algunos de los pacientes, conocidos como “históricos”, habían sido diagnosticados años antes de la aprobación y comenzaron tratamiento una vez que el medicamento estuvo disponible a nivel nacional con el objetivo de evaluar la respuesta clínica (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes recibió nusinersen por vía habitual. Dos de ellos, debido a cirugía de columna, requirieron la colocación de un reservorio Ommaya para la infusión intratecal. Los efectos adversos reportados fueron leves: 4 pacientes (36,4%) presentaron cefalea pospunción y 1 (9%) mostró elevación transitoria de aminotransferasas sin otra causa identificable. Ningún paciente tratado por reservorio presentó

efectos secundarios.

En la tabla 2 se resumen las complicaciones observadas. En el grupo AME tipo 1, ambos pacientes iniciaron tratamiento con traqueotomía (TQT) y ventilación mecánica permanente; uno de ellos logró suspender la ventilación diurna. Ningún paciente con AME tipo 2 requirió TQT y solo uno usa ventilación nocturna. En cuanto al soporte nutricional, uno de los pacientes con AME tipo 1 recibió gastrostomía (GST). Ningún paciente tipo 2 la requirió. Con respecto a complicaciones ortopédicas, un paciente AME tipo 1, y siete pacientes AME tipo 2 (72,7%) desarrollaron escoliosis, de los cuales tres fueron intervenidos quirúrgicamente.

La evaluación funcional motora se realizó mediante escalas específicas según el tipo de AME: CHOP INTEND y HINE-2 para AME tipo 1; HFSME y RULM para AME tipo 2. Las figuras 1 y 2 ilustran la evolución de los pacientes AME tipo 1 en CHOP

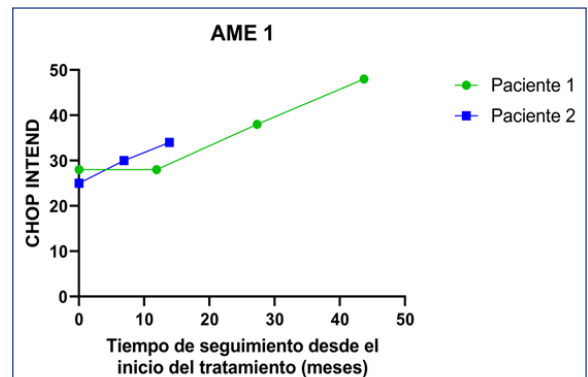


Figura 1. CHOP INTEND en relación con el tiempo de tratamiento.

Se presentan los valores de la escala CHOP INTEND para los pacientes AME 1.

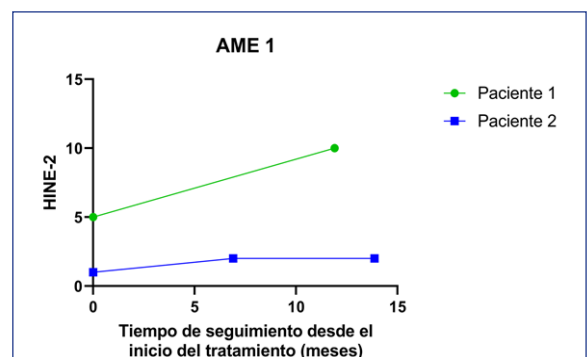


Figura 2. HINE-2 en relación con el tiempo de tratamiento.

Se presentan los valores de la escala HINE-2 para los pacientes AME 1.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y genéticas.

Paciente	Sexo	Fecha nacimiento	Edad síntoma inicial (meses)	Máx. hito motor alcanzado	Edad confirmación genética (meses)	Estudio genético	Número copias SMN2	Tipo de AME	Edad inicio tratamiento
1	M	16/8/17	6	Sostén cefálico (3 m)	6	MLPA / Delección en homocigosis exón 5 NAIP, delección en heterocigosis de exones 1,4,6 y 8 SMN1	3	1	1 a 5 m
2	F	11/5/20	5	Sostén cefálico (3 m)	7	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	2	1	10 m
3	F	16/6/08	6	Sedestación (6 m)	72	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	11 a
4	M	23/10/01	12	Bipedestación (10 m)	84	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	18 a
5	M	3/8/18	7	Sedestación (6 m)	11	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	12 m
6	F	3/10/16	6	Sedestación (5 m)	12	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	2 a 11 m
7	F	16/10/17	6	Sedestación (10 m)	15	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	24 m
8	M	17/4/12	10	Bipedestación (12 m)	47	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	7 a 7 m
9	F	13/4/13	8	Sedestación (8 m)	16	MLPA / Delección homocigosis exón 7 SMN1	3	2	6 a 7 m
10	M	24/3/16	7	Sedestación (6 m)	11	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	3 a 5 m
11	F	11/11/13	8	Sedestación (6 m)	22	MLPA / Delección homocigosis exones 7 y 8 SMN1	3	2	5 a 7 m

Tabla 2. Descripción de complicaciones en la evolución.

Paciente	AME 1		AME 2									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
TQT/VNI	Sí/ Nocturna	Sí/Sí	No/ Nocturna	No	No	No	No	No	No	No	No	No
GST	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
Escoliosis /Edad cirugía	Sí/No	No/No	Sí/8 a	Sí/11a	No	No	Sí/ Flexible	Sí/No	Sí/9 a	Sí/No	Sí/No	

TQT: traqueostomía; VNI: ventilación no invasiva; GST: gastrostomía.

Tabla 3. CHOP INTED observado en relación con esperado.

	Promedio	SD	Número de pacientes	IC (95%)
Total	8,85	1,04	2	-0,53; 18,16

Tabla 4. HFSME observado - HFSME esperado.

Edad de inicio de tratamiento	Promedio	SD	Número de pacientes	IC (95%)
Mayor a 6 años	2,26	1,95	4	-0,85; 5,37
Menor a 6 años	2,40	3,50	5	-3,16; 7,97
Total	2,33	2,63	9	0,14; 4,52

Tabla 5. RULM observado - RULM esperado.

Edad de inicio de tratamiento	Promedio	SD	Número de pacientes	IC (95%)
Mayor a 6 años	5,7	6,9	4	-5,23; 16,62
Menor a 6 años	-0,87	2,03	5	-4,11; 2,24
Total	2,41	5,86	9	-2,48; 7,30

INTEND y HINE-2, respectivamente, a lo largo del seguimiento. La figura 3 compara los valores observados de CHOP INTEND con la evolución esperada en la historia natural de la enfermedad (modelo de Finkel y colaboradores, 2014)⁽⁷⁾. En la tabla 3 se detallan las

diferencias individuales respecto a esa trayectoria. En los pacientes AME tipo 2, las figuras 4 y 5 muestran la evolución según HFSME y RULM. Las figuras 6 y 7 comparan las trayectorias observadas versus las estimadas para la evolución natural de la enfermedad,

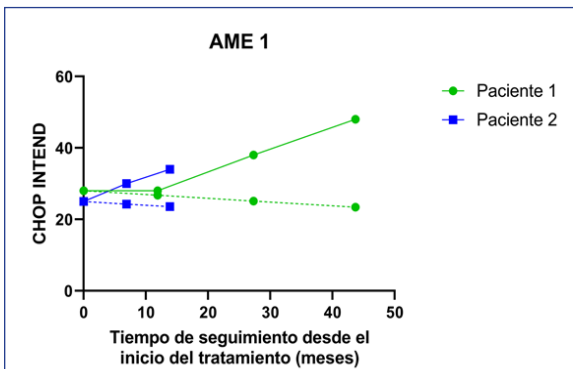


Figura 3. Trayectorias observadas y esperadas del CHOP INTEND en relación con el tiempo de tratamiento.

Se presentan los valores observados de la escala CHOP INTEND (línea continua) para los pacientes AME 1 y sus correspondientes valores esperados (línea discontinua) de acuerdo a lo que sería la progresión natural de la enfermedad.

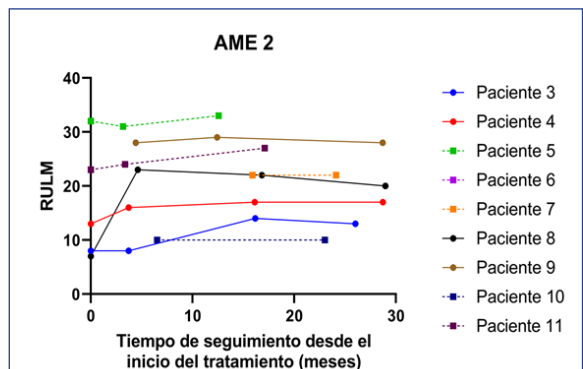


Figura 5. RULM en relación con el tiempo de tratamiento.

Se presentan los valores observados de la escala RULM para los pacientes AME 2. Se diferencian a los pacientes menores de 6 años al momento del inicio del tratamiento (línea discontinua y símbolo cuadrado) de los pacientes mayores de 6 años (línea continua y símbolo circular).

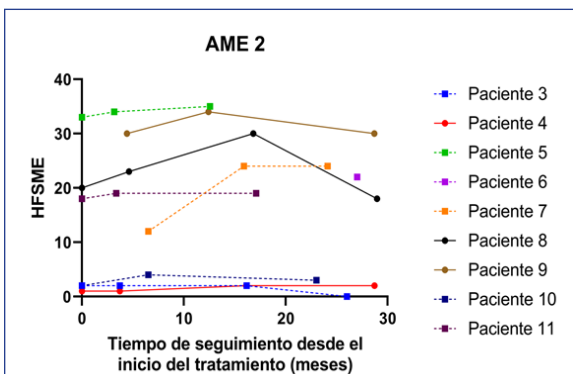


Figura 4. HFSME en relación con el tiempo de tratamiento.

Se presentan los valores observados de la escala HFSME para los pacientes AME 2. Se diferencia a los pacientes menores de 6 años al momento del inicio del tratamiento (línea discontinua y símbolo cuadrado) de los pacientes mayores de 6 años (línea continua y símbolo circular).

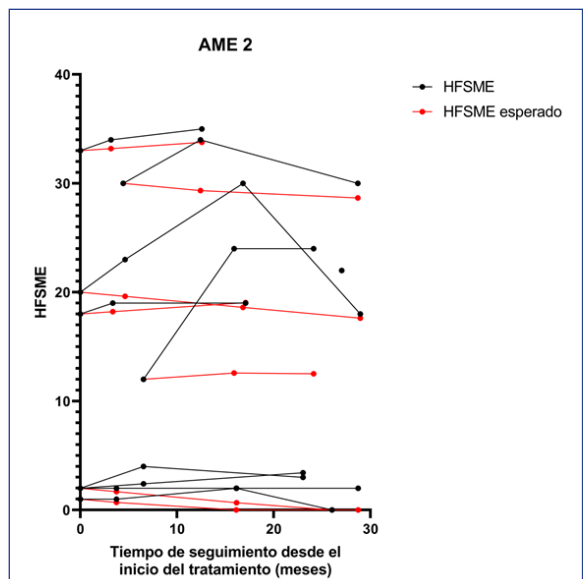


Figura 6. Trayectorias observadas y esperadas del HFSME en relación con el tiempo de tratamiento. Se presentan los valores observados de la escala HFSME (negro) para los pacientes AME 2 y sus correspondientes valores esperados (rojo) de acuerdo a lo que sería la progresión natural de la enfermedad.

ajustadas al tiempo de evolución individual⁽¹⁶⁾. Las tablas 4 y 5 resumen las medidas de tendencia central y dispersión para estas escalas.

Discusión

El presente estudio tiene como objetivo analizar la respuesta terapéutica de un grupo de pacientes con AME que iniciaron el tratamiento con nusinersen en Uruguay. Al ser el primer trabajo de este tipo realizado en el país, no contamos con datos comparativos previos para contextualizar los resultados obtenidos. Este estudio presenta algunas limitaciones metodológicas

derivadas de su diseño. En primer lugar, la muestra es no probabilística y se obtuvo por conveniencia. Además, no se profundizó en las razones detrás del retraso diagnóstico ni en los factores que incidieron en el cumplimiento del tratamiento. Por otro lado, al tratarse de una enfermedad rara, el tamaño de la muestra fue pequeño, lo que limita la posibilidad de extrapolar los resultados a poblaciones más amplias.

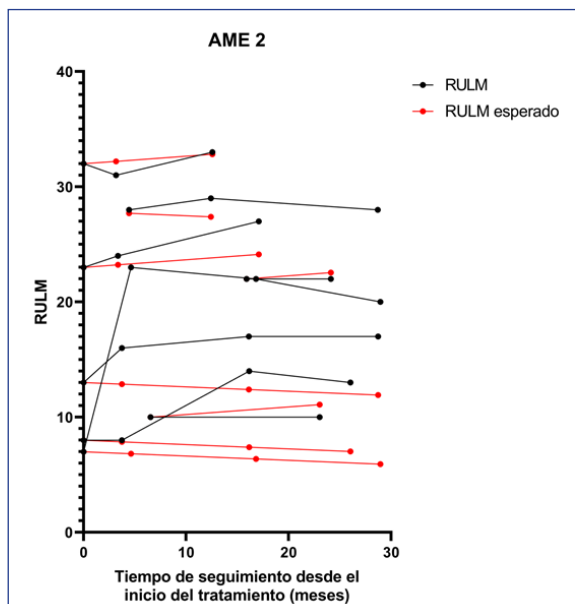


Figura 7. Trayectorias observadas y esperadas del RULM en relación con el tiempo de tratamiento. Se presentan los valores observados de la escala RULM (negro) para los pacientes AME 2 y sus correspondientes valores esperados (rojo) de acuerdo a lo que sería la progresión natural de la enfermedad.

En cuanto a las características de la población de estudio, esta muestra es homogénea en términos de sexo, con 5 niños y 6 niñas. Aunque se trata de una muestra pequeña, con solo 11 pacientes (2 diagnosticados con AME tipo 1, 18,2%, y 9 con AME tipo 2, 81,8%), los datos obtenidos muestran que la edad de presentación de los síntomas en los pacientes con AME tipo 1 fue antes de los 6 meses de vida, mientras que en los pacientes con AME tipo 2, los síntomas aparecieron antes de los 18 meses de edad. Además, los hitos motores alcanzados fueron el sostén cefálico en los pacientes con AME tipo 1 y la bipedestación en los pacientes con AME tipo 2. Estos resultados son consistentes con lo reportado en la bibliografía existente sobre la enfermedad^(1,6,8,10,11).

La edad de confirmación genética presentó una notable variabilidad en nuestra muestra, con una media de 27,5 meses y una moda de 11 meses. Llama particularmente la atención que dos pacientes con AME tipo 2 recibieron el diagnóstico de forma significativamente tardía, a los 84 y 72 meses de vida respectivamente. Esta situación pone de relieve la necesidad de fortalecer la sospecha clínica frente a signos neuromusculares sutiles, como la hipotonía persistente, la debilidad muscular axial o proximal de inicio temprano y la dificultad para alcanzar hitos motores esperados para la edad, como el sostén cefálico, la sedesta-

ción o la marcha⁽¹⁾. Resulta fundamental promover el acceso oportuno a estudios genéticos confirmatorios desde el primer nivel de atención, así como fomentar el conocimiento de estas patologías entre pediatras generales y médicos de familia, con el objetivo de reducir los tiempos diagnósticos.

En cuanto a la técnica utilizada, la confirmación genética de la enfermedad se realizó exclusivamente mediante MLPA. El hallazgo más frecuente fue la delección en homocigosis del exón 7 del gen *SMN1* (90,9%). Solo 1 paciente (9,1%) presentó una alteración diferente, consistente en una delección en homocigosis del exón 5 del gen *NAIP* y una delección en heterocigosis de los exones 1, 4, 6 y 8 del gen *SMN1*. Estos hallazgos son compatibles con los informes previos en la literatura⁽⁴⁻⁶⁾. En cuanto al número de copias del gen *SMN2*, un paciente con AME tipo 1 presenta dos copias, mientras que el otro tiene tres. Todos los pacientes con AME tipo 2 cuentan con tres copias del gen *SMN2*, lo que es coherente con la relación genotipo-fenotipo descrita en trabajos anteriores^(4,8).

En relación con las escalas de valoración motora, dividiremos a los pacientes según su diagnóstico de AME tipo 1 y AME tipo 2, tal como se presenta en los resultados. En nuestra muestra, los niños con AME tipo 1 que recibieron nusinersen muestran una mejoría en las evaluaciones motoras individuales y en comparación con las trayectorias esperadas para la evolución natural de la enfermedad⁽⁷⁾, a pesar de continuar requiriendo asistencia ventilatoria. Sin embargo, es importante señalar que estos resultados no tienen suficiente poder estadístico para detectar diferencias significativas que puedan replicarse en otras poblaciones debido al tamaño reducido de nuestra muestra (n=2). Estos hallazgos reflejan una respuesta clínica heterogénea al tratamiento, fenómeno ampliamente documentado en estudios internacionales. La variabilidad puede estar influida por factores como la edad de inicio del tratamiento, el número de copias del gen *SMN2*, el nivel de compromiso basal, así como por el acceso y adherencia a terapias de rehabilitación y apoyo psicosocial complementario⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

En los niños con AME tipo 2 se observó, en general, una evolución funcional estable o con discreta mejoría tras el tratamiento con nusinersen. Esta tendencia resulta especialmente relevante si se tiene en cuenta que la evolución natural de la enfermedad es a la pérdida de habilidades motoras. Al analizar las trayectorias de forma segmentada según la edad de inicio del tratamiento, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en la escala HFSME ni en la RULM. Sin embargo, al considerar el comportamiento global de la cohorte, los resultados sugieren un efecto clínicamente favorable, con pacientes que man-

tuvieron o incluso superaron levemente lo esperado en función de su estado inicial.

Este hallazgo cobra valor desde la práctica clínica, aun en ausencia de significación estadística, ya que la estabilidad funcional en una patología de curso progresivo, como la AME tipo 2, puede ser interpretada como una respuesta terapéutica beneficiosa. Es probable que el tamaño muestral reducido haya limitado la potencia del análisis para detectar diferencias formales entre subgrupos, pero los datos disponibles permiten plantear una interpretación positiva en términos de impacto funcional global.

Cabe destacar el caso del paciente 9, quien presentó una disminución abrupta en su puntuación motora. A diferencia del resto de la cohorte, su evolución parece haber estado condicionada por factores extraneurrológicos, como obesidad y síntomas depresivos, que interfirieron con la adherencia al tratamiento y al abordaje rehabilitador. Este caso subraya la importancia de considerar el contexto psicosocial y los factores de comorbilidad al interpretar los resultados funcionales individuales.

A partir de estos resultados, surge también la necesidad de reflexionar cuidadosamente sobre la indicación de nusinersen en pacientes con estadios avanzados, en particular aquellos que inician el tratamiento de forma tardía, como ocurre con la mayoría de los niños con AME tipo 2 incluidos en esta cohorte. Diversos estudios han demostrado que la eficacia del tratamiento es significativamente mayor cuando se administra en fases presintomáticas o en etapas muy tempranas de la enfermedad, lo que resalta la importancia del tiempo como factor determinante en la respuesta terapéutica. En este sentido, aunque se observen beneficios funcionales globales, es fundamental avanzar hacia estrategias que permitan identificar y tratar a los pacientes en forma más precoz⁽²⁰⁾. Desde una perspectiva bioética, esta situación plantea interrogantes sobre la proporcionalidad del tratamiento y la justicia distributiva, especialmente en contextos donde los recursos son limitados y el acceso a terapias de alto costo puede estar condicionado. Es fundamental considerar no solo la potencial eficacia individual, sino también los principios de equidad y uso racional de recursos sanitarios en la toma de decisiones clínicas y políticas⁽²¹⁾.

En la actualidad, además del nusinersen, Uruguay cuenta con acceso a otras estrategias terapéuticas, como risdiplam, un modulador oral del splicing del gen *SMN2*, aprobado para su uso en diversos tipos de AME. También se encuentra disponible la terapia génica con onasemnogene abeparvovec en algunos países. En paralelo, se han iniciado estudios que exploran la posibilidad de ajustar la posología de nusinersen en función de variables como la edad del paciente, la evo-

lución funcional o ciertos marcadores genéticos, con el objetivo de optimizar la eficacia del tratamiento en subgrupos específicos⁽²²⁾.

Conclusiones

La AME cromosoma 5q es una enfermedad genética rara, con una incidencia estimada de 1 en 10.000 nacidos vivos y una prevalencia de 1 a 2 por cada 10.000 personas. Es la causa monogénica más frecuente de mortalidad infantil⁽²²⁾ y se caracteriza por una notable heterogeneidad tanto en su presentación clínica como en la respuesta al tratamiento.

Los tratamientos modificadores de la enfermedad, como el nusinersen –fármaco objeto de este estudio– han demostrado resultados alentadores en múltiples cohortes clínicas, lo que subraya la importancia de un diagnóstico oportuno y un inicio precoz de la terapia para maximizar su efectividad.

En nuestra serie, se observa una variabilidad en la respuesta terapéutica, con mejorías en las escalas de evaluación motora, aunque sin alcanzar significancia estadística, probablemente debido al tamaño reducido de la muestra. Esta respuesta no es uniforme ni lineal: se evidencian fluctuaciones y una distribución heterogénea de los efectos según los grupos musculares. Si bien se documentan avances en la función motora, la persistencia de requerimientos ventilatorios sugiere que los músculos bulbares responden de manera diferente al tratamiento en comparación con los músculos axiales o de las extremidades.

Por otro lado, la mayoría de nuestros pacientes con AME tipo 2 iniciaron tratamiento en forma tardía, en el contexto de cohortes “históricas”. Esta situación refuerza la premisa de que los fármacos modificadores de la enfermedad detienen la pérdida de motoneuronas, pero no promueven su regeneración. En consecuencia, cuanto más temprano se inicia el tratamiento, mayor es el potencial de beneficio clínico. Además, el aumento en la expectativa de vida asociado al tratamiento ha dado lugar a un nuevo perfil fenotípico, con desafíos terapéuticos y sociales emergentes que merecen seguimiento continuo.

En este contexto, la inclusión de la AME en los programas de pesquisa neonatal adquiere un rol fundamental. La evidencia ha demostrado que los mejores resultados clínicos se alcanzan cuando el tratamiento se inicia en pacientes presintomáticos⁽²³⁾. Estados Unidos, Alemania y Australia ya han incorporado la pesquisa neonatal para AME dentro de sus paneles nacionales, basándose en criterios de costo-efectividad, carga de enfermedad y disponibilidad terapéutica^(24,25). Uruguay cuenta actualmente con cobertura del tratamiento a través del FNR, lo que facilita el acceso y

permitiría una implementación efectiva de un programa de pesquisa ampliada. Su incorporación también permitiría detectar casos antes del inicio de los síntomas y maximizar los beneficios del tratamiento.

Finalmente, se considera necesario ampliar este estudio a fin de evaluar en profundidad las complicaciones asociadas con la AME y su impacto en la calidad de vida, tanto de los niños como de sus familias, mediante el uso de herramientas validadas para este fin.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento al Centro de Rehabilitación Infantil Teleton por la realización de las escalas de función motora. Agradecemos especialmente a las Dras. Rosina Ríos, Alejandra Lado y María Meroni por su valiosa colaboración.

Agradecemos también a la Fundación Pérez Scremini por su disposición y apoyo para realizar la infusión de la medicación intratecal, especialmente a los Dres. Ney Castillo y Carolina Pagés, a la Lic. Leda Bernetche y a todo el equipo de enfermería, cuyo compromiso fue fundamental para llevar a cabo este proceso.

A Andrés Nascimento y Carlos Ortez, de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares del Hospital San Joan de Déu, de Barcelona, España. Por su generosidad, por estar siempre dispuestos a colaborar con nuestro equipo.

Referencias bibliográficas

- Mercuri E, Finkel R, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(2):103-15. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
- Talbot K, Tizzano E. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther* 2017; 24(9):529-33. doi: 10.1038/gt.2017.52.
- Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61(1):19-24. doi: 10.1111/dmcn.14027.
- Tizzano E. La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. *Rev Med Clin Condes* 2018; 29(5):512-20. doi: 10.1016/j.rmcl.2018.08.001.
- Groen E, Talbot K, Gillingwater T. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat Rev Neurol* 2018; 14(4):214-24. doi: 10.1038/nrneuro.2018.4.
- Darras B. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(3):743-66. doi: 10.1016/j.pcl.2015.03.010.
- Finkel R, McDermott M, Kaufmann P, Darras B, Chung W, Sproule D, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; 83(9):810-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000741.
- Prior T, Leach M, Finanger E. Spinal muscular atrophy. En: Adam M, Bick S, Mirzaa G, Pagon R, Wallace S, Amemiya A. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington, 1993-2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>. [Consulta: 3 enero 2025].
- Tizzano E. Treating neonatal spinal muscular atrophy: a 21st century success story? *Early Hum Dev* 2019; 138:104851. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104851.
- Mercuri E, Darras B, Chiriboga C, Day J, Campbell C, Connolly A, et al. Nusinersen versus Sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.
- Finkel R, Mercuri E, Darras B, Connolly A, Kuntz N, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18):1723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
- Claborn M, Stevens D, Walker C, Gildon B. Nusinersen: a treatment for spinal muscular atrophy. *Ann Pharmacother* 2019; 53(1):61-9. doi: 10.1177/1060028018789956.
- Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg* 2019; 119(4):523-33. doi: 10.1007/s13760-019-01199-z.
- Domingos E, Aguiar A. O uso do Nusinersen no tratamento da atrofia muscular espinal: revisão da literatura. *Visão Acad* 2020; 21(1):50-9. doi: 10.5380/acd.v21i1.70574.
- Hoy S. Nusinersen: a review in 5q spinal muscular atrophy. *CNS Drugs* 2018; 32(7):689-96. doi: 10.1007/s40263-018-0545-1.
- Natera D, Vallejos M, Borrás A, Armas J, Frongia A, Itzep D, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3 in Spanish population. *Neuromuscul Disord* 2017; 27(2):S132. doi: 10.1016/j.nmd.2017.06.148.
- van Roest A, Van de Vel A, Lederer D, Ceulemans B. The clinical and genetic spectrum in infants with (an) unprovoked cluster(s) of focal seizures. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 24:148-53. doi: 10.1016/j.ejpn.2019.12.003.
- Hagenacker T, Wurster C, Günther R. Real-life experience with nusinersen in adults with spinal muscular atrophy. *J Neurol* 2020; 267(5):1239-48. doi: 10.1007/s00415-019-09633-3.
- Belter L, Cruz R, McDermott M. An overview of real-world evidence of nusinersen for spinal muscular atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2022; 15:17562864221078750. doi: 10.1177/17562864221078750.
- De Vivo D, Bertini E, Swoboda K, Hwu W, Crawford T, Finkel R, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(11):842-56. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007.
- Furlong E, Darrow J. Ethical considerations in the treatment of spinal muscular atrophy with gene therapy and other high-cost therapies. *Dev Med Child Neurol* 2021; 63(9):972-6. doi: 10.1111/dmcn.14823.
- Nance J. Spinal Muscular Atrophy. *Continuum (Minneapolis)* 2020; 26(5):1348-68. doi: 10.1212/CON.0000000000000918.
- Boemer F, Caberg J, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hilgsmann M, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(5):343-9. doi: 10.1016/j.nmd.2019.02.003.
- Kay D, Stevens C, Parker A, Saavedra C, Sack V, Chung W,

et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genet Med* 2020; 22(8):1296-302. doi: 10.1038/s41436-020-0824-3.

25. Vill K, Kölbel H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. One year of newborn screening for SMA: results

of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis* 2019; 6(4):503-15. doi: 10.3233/JND-190428.

Correspondencia: Dr. Aroldo Morón.

Correo electrónico: aroldo.moron@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores - CRediT

Aroldo Morón: Curación de datos; Investigación; Metodología; Recursos; Visualización; Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición.

Graciela Barros: Conceptualización; Curación de datos; Captación de fondos; Investigación; Metodología; Administración del proyecto; Recursos; Supervisión; Visualización; Redacción - revisión y edición.

Santiago Mansilla: Curación de datos; Análisis formal; Investigación; Metodología; Recursos; Software; Validación; Visualización; Redacción - revisión y edición.

Andrés Navarro: Curación de datos; Investigación; Metodología; Visualización; Redacción - borrador original; Redacción - revisión y edición.

Victoria Ruiz: Curación de datos; Investigación; Redacción - revisión y edición.

Eugenia Chaibun: Curación de datos; Investigación; Redacción - revisión y edición.

Conrado Medici: Conceptualización; Curación de datos; Captación de fondos; Investigación; Metodología; Administración del proyecto; Recursos; Supervisión; Validación; Visualización; Redacción - revisión y edición.

Aroldo Morón, ORCID 0009-0007-7582-1662.

Graciela Barros, ORCID 0009-0009-3809-4659.

Santiago Mansilla, ORCID 0000-0002-3208-9981.

Andrés Navarro, ORCID 0009-0005-5022-2466.

Victoria Ruiz, ORCID 0000-0002-5071-4234.

Eugenia Chaibun, ORCID 0000-0003-1631-236X.

Conrado Medici, ORCID 0000-0002-2533-2541.