

# Cribado neonatal en atrofia muscular espinal: un desafío para cambiar la historia natural

Javier Antonio Muntadas Rausei

## RESUMEN

**Introducción:** la atrofia muscular espinal (AME) es la primera causa de origen genético de muerte en la infancia. En los últimos 20 años han sido excepcionales los avances en el conocimiento de su base genética, de su historia natural y se han desarrollado estándares de cuidado y nuevas terapias. Este veloz aumento del conocimiento ha llevado al desarrollo de terapias eficaces para esta devastadora enfermedad, pero el tiempo son neuronas, y esa frase nos lleva a pensar la importancia del diagnóstico precoz y, por qué no, del diagnóstico presintomático mediante pesquisa neonatal.

**Métodos:** revisión de la bibliografía disponible, a través de búsqueda en PubMed y Google para trabajos no indexados o publicaciones de organismos de Salud.

**Resultados:** varios estudios clínicos han mostrado la mayor eficacia del tratamiento en pacientes presintomáticos, por lo que lograrlo en estos pacientes llevaría a cambiar radicalmente la historia de esta enfermedad.

**Conclusión:** es importante analizar y promover el desarrollo de pilotos para pesquisa neonatal en vistas a lograr experiencia para, a partir de ello, pensar en la posibilidad de incorporarlo a programas nacionales.

**Palabras clave:** atrofia muscular espinal, cribado neonatal, diagnóstico precoz, genes SMN1 y SMN2, enfoques terapéuticos, historia natural, estándar de cuidado.

## NEONATAL SCREENING IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY: A CHALLENGE TO CHANGE THE NATURAL HISTORY

### ABSTRACT

**Introduction:** spinal muscular atrophy (SMA) is the first cause of genetic origin of death in childhood. Throughout the last 20 years, we have witnessed exceptional advances in the knowledge of its genetic base, the history of its nature and several standards of care and new therapies have been developed. This rapid increase in knowledge has led to the development of effective therapies for this devastating disease. However, time is neurons, and that phrase reminds us of the importance of early diagnosis, and, why not, of pre-symptomatic diagnosis by means of neonatal screening.

**Methods:** review of scientific papers searching in Pubmed or Google for non-indexed articles or publications of Health organisms.

**Results:** several clinical studies have shown the greatest effectiveness of treatment in pre-symptomatic patients, so achieving the same in these patients would result in radically changing the history of this disease.

**Discussion:** it is important to analyze and promote the development of pilots for neonatal screening in order to gain experience, so from there on, to be able to think about the possibility of incorporating it into national programs.

**Key words:** spinal muscular atrophy, neonatal screening, early diagnosis, SMN1 y SMN2 genes, therapeutical approaches, Natural History, standards of care.

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(2): 71-78.

## INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno hereditario de las neuronas motoras espinales y bulbares que causan atrofia y debilidad musculares, usualmente de forma simétrica y proximal, con predominio de extremidades inferiores y estando respetada la musculatura facial y el nivel intelectual<sup>1</sup>. Es la principal causa de mortalidad de origen genético en la infancia con una incidencia de 1 en

6000 a 1 en 11 000 nacidos vivos según distintos estudios. El otro dato relevante es que la frecuencia de portadores es de 1/40 a 1/54 de la población general<sup>2-4</sup>.

La etiología es genética, monogénica, autosómica recesiva. El locus génico está situado en brazo largo del cromosoma 5 (5q 12.2 -13.3). La alteración más frecuente es la delección del gen SMN (eventualmente ampliada al gen vecino NAIP), siempre en situación de homocigosis (doble copia alterada)<sup>1,5,6</sup>. En el brazo largo del cromosoma 5 hay una zona duplicada que codifica para dos genes, el SMN1 (telomérico); su ausencia o mutación es determinante de la enfermedad, y la consecuencia es la no producción de una proteína funcionante. El otro gen es el SMN2 (centromérico), que actúa como un modificador del fenotipo

Recibido: 26/11/20

Aceptado: 11/3/21

Servicio de Neurología Infantil. Hospital Italiano de Buenos Aires. Especialización en Neurología Infantil, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: javier.muntadas@hospitalitaliano.org.ar

clínico de la enfermedad<sup>7,8</sup>. Este gen produce una proteína incompleta, no funcionante; esto se debe a que durante el empalme se cambia en el exón 7 una C por una T<sup>7,9</sup>. La proteína SMN es de fundamental importancia para la sobrevivencia de la célula procariota<sup>10</sup>. Con una destacada función como cofactor en el ensamblaje del spliceosoma<sup>11</sup>. La cantidad de copias del gen SMN2 va a ser relevante para determinar el fenotipo clínico del paciente, aunque no llega a ser absoluta ya que existen modificadores genéticos de la expresión del gen dando fenotipos más graves o menos graves que el esperado<sup>8</sup>. La forma más grave es la tipo 1: estos pacientes tienen en su gran mayoría 2 copias de SMN2, la forma tipo 2 tiene en general 3 copias y los pacientes tipo 3 entre 3 y 4 copias (Cuadro 1).

Los pacientes con AME 1, o forma grave, presentan inicio de los síntomas en los seis primeros meses de vida, nunca logran el sentado. La historia natural de esta es la progresión del compromiso y la muerte antes de los dos años<sup>1,12</sup>. Los pacientes con forma tipo 2, o forma intermedia, presentan una edad de inicio entre los 7 y los 18 meses y su mayor función es el logro del sentado, habitualmente tienen una mejor sobrevivencia<sup>1</sup>. Los pacientes con forma tipo 3 o forma moderada tienen una edad de inicio después del año y normalmente logran pararse de manera independiente, logran la deambulacion y una sobrevivencia cercana a lo normal<sup>1</sup>.

Si bien esta clasificación se usa ampliamente, no es tan útil al momento de pensar al paciente y más con las modificaciones que se generan en la clínica a partir del tratamiento farmacológico. Es por ello que se está repensando la clasificación, basándola en el mayor logro funcional (control cefálico, sentado o deambulacion).

Si hacemos un poco de historia, las descripciones iniciales fueron de Werdnig y Hoffmann en 1891 y 1893; en 1956, la descripción de Kugelberg y Welander; en 1991 la cla-

sificación en 3 tipos y en 2007 los primeros estándares de cuidados. El gen SMN1 se describe en 1995, y en 2001 se inicia el estudio de posibles tratamientos; rápidamente desde 2010 esto se hace una realidad, con la aparición de opciones terapéuticas para la atrofia espinal, lo que genera replantearse cómo será la nueva historia natural de la enfermedad, la aparición de nuevos fenotipos y si es posible modificar drásticamente la historia a través del diagnóstico por cribado neonatal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la bibliografía disponible en PubMed de los ensayos clínicos en atrofia espinal, se utilizaron todos los artículos con relación directa a los protocolos, con particular interés en los que se trataron pacientes presintomáticos, se realizaron búsquedas a través de Google y Google Académico para publicaciones de organismos de Salud en referencia a políticas de salud establecidas para cribado neonatal o el desarrollo de pilotos. Por ser una patología poco frecuente, y debido a lo innovador de las nuevas terapias, no se cuenta con revisiones sistemáticas. De la evidencia en relación con el tratamiento temprano y la evolución del paciente, se desprende la necesidad de plantear programas de cribado, se revisan la evidencia y las publicaciones disponibles al respecto y se plantea la necesidad de evaluar el cribado neonatal. Como hemos visto, la atrofia espinal es una enfermedad devastadora, siguiendo su historia natural<sup>2,12</sup>. En los últimos 20 años ha existido un enorme esfuerzo de los investigadores por encontrar opciones de tratamiento; de la mano del avance del conocimiento en AME surgen posibilidades terapéuticas. Estas han demostrado en protocolos de investigación que hay respuestas favorables y que la edad de inicio del tratamiento es fundamental para una mayor respuesta; han mostrado resultados sorprendentes

**Cuadro 1.** Clasificación de las atrofas 5q<sup>1,7,10,49</sup>

Tipo	Inicio	Máxima función	Evolución	Copias SMN2
1 A o 0	Prenatal	Ninguna	Muerte en pocas semanas	1
1B	< 3 meses	Control cefálico parcial	Deterioro progresivo, muerte entre el año y los 2 años	2
1C	>3 meses	Control cefálico	Deterioro progresivo, más estable que 1B	3
2A	> 6 meses	Sentado	Llegan a vida adulta, pero con complicaciones, escoliosis	3
2B	>12 meses	Sentado y bipedestación	Llegan a vida adulta, con menos complicaciones, escoliosis	3
3A	18 a 36 m	Deambulacion	Períodos de estabilidad, a edad temprana pierden la deambulacion, escoliosis	3
3B	>3 años	Deambulacion	Más estable que 3A, pierden deambulacion más tardíamente	3-4
4	2 años a 3 años	Desarrollo normal década de vida		4 o más

en los pacientes tratados en estadio asintomático, por ello la necesidad de pensar en el cribado neonatal.

Para obtener resultados beneficiosos en el tratamiento de AME 1, la ventana terapéutica es estrecha: el período de los primeros 3 meses es esencial para tener un impacto en el fenotipo de la enfermedad, el período entre 3 y 6 meses pareciera ser subóptimo para la intervención terapéutica. Es por ello que se busca que las terapias se inicien mucho antes de una pérdida marcada de motoneuronas. Los resultados actuales de los ensayos terapéuticos sugieren que la terapia debe administrarse antes del mes y sería ideal dentro de la primera semana después del nacimiento<sup>13</sup>.

Algunos estudios han revelado que la pérdida de las neuronas motoras y de las sinapsis en atrofia espinal se inicia durante el desarrollo fetal, lo que respalda el papel del SMN en el desarrollo de las neuronas motoras<sup>1</sup>. Pero esto podría ser modificado, como lo demuestran indirectamente los resultados preliminares de pacientes tratados durante la etapa presintomática (ensayo Nurture)<sup>14</sup>; el tratamiento temprano y lograr mayor nivel de SMN pueden detener la degeneración de la neurona motora.

Por ello es relevante, en el escenario actual, el desarrollo de programas piloto para la implementación del cribado neonatal a fin de poder cambiar el curso de esta devastadora enfermedad.

## RESULTADOS Y DESARROLLO

### Cambiando la historia natural

Los cuidados de los pacientes con atrofia espinal han avanzado en los últimos años y se establecieron criterios internacionales que han dado uniformidad a su seguimiento y atención. Desde 2007, con el primer Consenso de Estándares de Cuidado<sup>6</sup> y la actualización en 2018<sup>5,15</sup>, se crearon bases claras para un seguimiento centrado en medidas proactivas, fundamentado en la interdisciplina, buscando uniformidad en el seguimiento.

El avance del conocimiento de las bases moleculares de la AME permitió el desarrollo del campo terapéutico, fundamentado en la modulación del SMN2 o en el reemplazo del SMN1.

El Dr. Adrián Krainer y su equipo investigaron el efecto de distintos oligonucleótidos en el mecanismo de empalme del exón 7 del SMN2. Observaron la eficacia en modelos de ratón AME y vieron que uno de los oligonucleótidos (nusinersen) se unía específicamente a un sitio del intrón 7 (ISS-1). Este aumentaba la cantidad de proteína SMN y mejoraba la supervivencia y la debilidad muscular del ratón<sup>16</sup>. Se avanzó a estudios en seres humanos con este oligonucleótido, y se realizaron los primeros ensayos clínicos. El ensayo ENDEAR fase 3 multicéntrico en Estados Unidos, Europa y Asia<sup>17</sup>, en una población de pacientes afectados de AME 1 que tuvieran menos de 7 meses y dos copias de SMN2, tuvo la finalidad de comparar la evolución de los dos grupos en relación con morbilidad y desarrollo

motor. Se observó que los pacientes del grupo tratado versus los pacientes del grupo control presentaban mejoría en el tiempo de vida libre de eventos respiratorios o muerte, y que mejoraban sus pautas motoras, algo evidenciable en la mejoría en las escalas motoras. Los pacientes del grupo control que pasaron a fase abierta también presentaron mejoría, con menor cambio en las escalas motoras que el grupo tratado, por lo que quedó claro que el inicio temprano del tratamiento se asociaba a mayor respuesta. El estudio CHERISH, con un diseño similar en pacientes con formas tipo 2 no deambulantes, con edades comprendidas entre los 2 y 12 años, también mostró mejoría en las escalas motoras en el grupo tratado<sup>18</sup>.

Pero el estudio más relevante y revelador es el NURTURE<sup>19</sup>. En él se enrolaron 25 pacientes con diagnóstico confirmado de AME, 2 o 3 copias (2 copias n=15 y 3 copias n=10) de SMN2, con menos de 6 semanas de vida a la primera dosis y asintomáticos. El análisis interino, a febrero de 2020, se presentó en el American Academy of Neurology Annual Meeting y CureSMA. Ningún paciente discontinuó el tratamiento, con una media de edad de 3,8 años a la última visita; todos los pacientes estaban vivos, sin requerimiento de asistencia respiratoria mecánica; solo 4 (2 copias de SMN2) requirieron soporte respiratorio transitorio por eventos respiratorios; ninguno requirió soporte por más de 16 horas durante más de 21 días. En cuanto al desarrollo motor, los pacientes presentaron hitos cercanos al desarrollo normal, mayor en los pacientes con 3 copias, 25/25 se mantienen sentados solos, 24/25 caminan con apoyo, mientras que 22/25 caminan solos.

En diciembre de 2016 la Food and Drug Administration (FDA) y en junio de 2017 la European Medicines Agency (EMA) aprueban nusinersen. Los estudios continúan en la fase abierta en el ensayo llamado SHINE (NCT02594124), con pacientes que provienen de los estudios ENDEAR, CHERISH, CS3A, CS12 y EMBRACE. Incluyendo los pacientes en uso clínico, suman hoy en el mundo más de 10 000 pacientes tratados.

Otra terapia disponible para AME es la terapia génica onasemnogene abeparvovec (AVXS-101). El tratamiento con AVXS-101 busca introducir la copia sana del gen SMN1 y por lo tanto restablecer la producción de proteína SMN funcional. Este reemplazo genético se realiza mediante la administración intravenosa por vez única del gen, vehiculizado por un vector viral, el virus adenoasociado serotipo 9 (AAV9)<sup>20, 21</sup>. El scAAV9 pasa la barrera hematoencefálica y es capaz de llegar a las neuronas motoras, generando un episoma intranuclear e iniciando la transcripción del gen SMN1. En el ratón AME mediante la aplicación temprana de la terapia se lograba una altísima supervivencia, con función motora conservada<sup>22</sup>. Lo interesante de esta terapia es la potencialidad de modificar la expresión del SMN en otros niveles, ya que se sabe que la AME es una enfermedad multisistémica<sup>23</sup>.

En un ensayo de fase I (AVXS-101), todos los participantes que recibieron una dosis intravenosa única de AVXS-101 lograron una supervivencia libre de ventilación permanente hasta los 24 meses de edad y más<sup>24,21</sup>; 11 de los 12 niños (92%) que recibieron la dosis terapéutica propuesta lograron y mantuvieron la capacidad de sentarse sin ayuda, y 2 pudieron pararse y caminar de forma independiente<sup>24,21</sup>. A partir del corte de datos del 7 de agosto de 2017, los 15 pacientes estaban vivos y sin eventos a los 20 meses de edad, en comparación con una tasa de supervivencia del 8% en una cohorte con historia natural de la enfermedad. En la cohorte de dosis alta se evidenció un rápido aumento desde el inicio en la puntuación de la escala CHOP INTEND, y se mantuvo en el tiempo, con un aumento de 9,8 puntos al mes y 15,4 puntos a los 3 meses, en comparación con una disminución de esta puntuación según historia natural. De los 12 pacientes que habían recibido la dosis alta, 11 se sentaron sin ayuda, 9 rolaron, 11 se alimentaron por vía oral y podían hablar y 2 caminaron de forma independiente. Como efectos adversos se produjo elevación de las enzimas hepáticas de forma transitoria en 4 pacientes, lo que requirió para prevención la administración de corticoides (prednisolona)<sup>24, 21</sup>.

Se están iniciando ensayos clínicos con onasemnogene abeparvovec en pacientes sintomáticos, presintomáticos y en pacientes de más peso (utilizando la vía intratecal) en Estados Unidos y Europa ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). En la conferencia de la Muscular Dystrophy Association 2020 se presentaron resultados del estudio STRIVE, en el cual 20 de los 22 pacientes estaban libres de ventilación permanente a los 14 y a los 18 meses de edad y la mayoría de los pacientes lograron el sentado independiente<sup>26</sup>. En la misma conferencia se presentaron resultados del estudio Fase 3 SPRINT en pacientes presintomáticos (14 pacientes con 2 copias de SMN2 y 15 con 3 copias de SMN2), en el corte en diciembre de 2019; los pacientes siguieron cumpliendo los criterios de valoración primarios<sup>27</sup>.

La terapia génica basada en AAV9 fue aprobada por la FDA en mayo de 2019 para el tratamiento de pacientes menores de 2 años, y fue aprobado por la EMA en marzo de 2020. Algunos interrogantes existen en relación con la duración del efecto de la terapia génica, pero no se plantea dar una repetición de la dosis por ahora, dadas las reacciones inmunológicas que podrían producirse; por otro lado, algunos estudios en animales hacen suponer que el efecto es duradero. Otra molécula disponible es risdiplam (Evrysdi™) y funciona como un modificador del empalme de ARN administrado por vía oral que está siendo desarrollado por Roche, PTC Therapeutics Inc y la Fundación SMA para el tratamiento de la AME. El fármaco aumenta la capacidad del gen SMN2 para producir proteína SMN funcional y de longitud completa, con una distribución amplia por ser vía oral<sup>28</sup>. En agosto de 2020, Evrysdi™ (risdiplam) recibió su primera aprobación en los Estados Unidos para el tratamiento de

la atrofia muscular espinal en pacientes de 2 meses de edad o más. Se encuentra actualmente en pruebas de fase III en pacientes con AME 1 (FIREFISH: NCT02913482) y en pacientes con AME 2 (SUNFISH: NCT02908685), en fase II JEWELFISH (NCT03032172; BP39054; 2016-004,184-39) y está reclutando para el ensayo en pacientes presintomáticos (RAINBOWFISH: NCT03779334)<sup>29</sup>.

### **Puntos clave de los ensayos publicados, ¿antes es mejor?**

¿Qué podemos aprender de estos ensayos y de la experiencia de numerosos trabajos publicados? Lo fundamental es que, cuanto antes se administra la medicación, la respuesta es mayor; la eficacia del tratamiento mejora cuando los pacientes son tratados poco después o antes del inicio de los síntomas. El tratamiento temprano también debe entenderse como el manejo precoz, incluido el seguimiento de la atención multidisciplinaria y el cumplimiento de los estándares de cuidado. La evidencia para esta afirmación se obtuvo con estudios doble ciego, aleatorizados y controlados, y de otros estudios abiertos. Algunos de los datos se publican en revistas revisadas por pares; algunos se han presentado en Congresos y están disponibles solo como resúmenes, por lo que la solidez de los datos es muy heterogénea, pero todos los datos sugieren que la eficacia es óptima cuando el tratamiento se inicia antes o poco después de la aparición de los síntomas<sup>7, 25</sup>.

Al pensar en la AME como una enfermedad neurodegenerativa en la que la degeneración y la pérdida de motoneuronas son continuas y progresivas desde el nacimiento, es clara y lógica la suposición general de que, cuanto antes se inicie la terapia, mayor será la ventaja. No se ha definido una ventana terapéutica precisa, pero –como mencionamos previamente en la AME tipo I– se puede plantear la hipótesis de que la ventana terapéutica se ubica dentro del mes de edad o, incluso mejor, dentro de la primera semana del nacimiento. La terapia debe aplicarse cuando las motoneuronas aún están vivas y debe tener como objetivo preservar o modificar la expresión del gen SMN durante el desarrollo celular y la elaboración de las sinapsis neuromusculares<sup>13, 10</sup>.

Los enfoques terapéuticos innovadores para el tratamiento de la atrofia muscular espinal han cambiado la historia de los pacientes con esta enfermedad, generalmente fatal sobre la base de su historia natural. Independientemente del modo de acción, los datos sugieren que los tratamientos disponibles tienen una mayor eficacia cuando los pacientes son tratados presintomáticamente o poco después de que se observan los síntomas, en lugar de meses después del inicio de estos. Si pensamos en el escenario de medicamentos de alto costo, en enfermedades que generan un alto costo en salud por su historia natural y la grave discapacidad que conllevan, el cribado neonatal es posiblemente la mejor solución para optimizar el efecto de las terapias innovadoras que están cambiando el pronóstico de los pacientes con AME.

## DISCUSIÓN

Con la disponibilidad de nusinersen, onasemnogene abeparvovec y risdiplam, y una clara evidencia de mejores resultados con el tratamiento en el período neonatal, surge el desafío de identificar a los pacientes lo antes posible.

Los resultados de los ensayos clínicos muestran que el diagnóstico temprano es de fundamental importancia. El cribado neonatal para AME cumple con los criterios modificados propuestos por Wilson y Jungner<sup>30-32</sup>, que se utilizan ampliamente para determinar si el cribado de una enfermedad debe incluirse en un panel de pesquisa neonatal. Estos criterios incluyen 10 elementos diferentes<sup>33</sup>:

1. La condición que se busca debe ser un problema de salud relevante.
2. Debe haber un tratamiento aceptado para pacientes con enfermedad diagnosticada.
3. Deben existir los medios y las instituciones para el diagnóstico y el tratamiento.
4. Debe haber una etapa presintomática o temprana reconocible.
5. Debe haber una prueba o examen adecuado para el diagnóstico.
6. La prueba debe ser aceptable para la población.
7. Deben comprenderse adecuadamente la historia natural de la enfermedad y su evolución.
8. Debe haber un consenso adecuado y aceptado sobre a qué pacientes se debe tratar.
9. El costo de la pesquisa (incluido el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes diagnosticados) debe estar equilibrado económicamente en relación con los posibles gastos de atención médica en su conjunto de la enfermedad.
10. La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto.

En relación con los criterios expuestos, la AME es una patología devastadora y primera causa de muerte de causa genética en la infancia, por lo que es relevante como problema de salud, si bien su frecuencia no es alta. Resulta claro que hay opciones de tratamiento y que el tratamiento presintomático es fundamental para cambiar realmente la historia de la enfermedad. De la mano del desarrollo de pilotos será de importancia establecer programas nacionales para el registro, seguimiento y estandarización de cuidados de estos pacientes, buscando avanzar hacia la incorporación en los programas de pesquisa neonatal. El cribado se basa en el estudio del gen SMN1 (mediante técnicas de bajo costo, por lo que no diferencia el fenotipo probable del paciente y a los pacientes con cribado positivo se les debe realizar el conteo de copias del gen SMN2. Hay distintos consensos que buscan establecer a qué pacientes se los debe tratar tempranamente. En 2018, Cure SMA convocó a un grupo de médicos y científicos expertos para desarrollar un algoritmo de tratamiento para bebés diagnosticados con AME a través de cribado neonatal.

Los hallazgos y recomendaciones de este grupo se publicaron en 2018, 2019 y se actualizaron en 2020<sup>34,35</sup>. Todos los recién nacidos con 2, 3 o 4 copias de SMN2, en particular aquellos en los que se espera un fenotipo de AME tipo 1 o tipo 2, deben recibir terapia a la brevedad con onasemnogene abeparvovec o nusinersen. En pacientes con 5 o más copias, en los que se espera que desarrollen un fenotipo de AME tipo 4, el tratamiento se puede diferir pero se debe mantener una monitorización cercana del paciente ya que no siempre se correlaciona el genotipo con el fenotipo<sup>8,34,36</sup>.

### Desarrollo de pilotos: situación actual

En 2019, un total de 19 participantes (médicos, especialistas en cribado neonatal, economistas, genetistas, pacientes asociaciones de pacientes y representantes de la industria) se reunieron en Hoofddorp, Países Bajos, para el 244.º Taller Internacional ENMC. En él se trabajó en la temática del cribado neonatal para la atrofia espinal. Los asistentes concluyeron que, sobre la base de la evidencia disponible, es relevante avanzar en el cribado en AME, que se ha iniciado en varios países europeos. Se buscó ver las perspectivas científicas, económicas, psicológicas y éticas del cribado en AME y definir una metodología de trabajo para avanzar en cuestiones críticas al respecto<sup>33</sup>.

En Estados Unidos el Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) agregó en 2018 la AME, lo que implica que los estados están obligados a realizar pruebas de AME como parte de su evaluación para recién nacidos<sup>37,38</sup>. Por otro lado, en 2017, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomendó oficialmente que se ofrezca la detección de AME a todas las mujeres que estén embarazadas o que estén considerando un embarazo<sup>39</sup>.

Ha aumentado el número de estudios que buscan evaluar la indicación del cribado y la relación costo/efectividad. En un estudio donde se evalúan los datos de protocolos disponibles y de costos, se apoya la recomendación de incorporar al Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) la detección universal de AME en el recién nacido, en todos los estados. En él se analiza la dificultad de evaluación de costos en los estudios de enfermedades raras, como la AME, debido a la falta de datos de alta calidad sobre costos y resultados, pero concluyen una reducción de costos con la dupla cribado+tratamiento, destacando que es necesario un seguimiento continuo de los pacientes tratados para validar evaluaciones económicas adicionales<sup>40</sup>. En Bélgica se desarrolla un piloto, publicado en 2019, utilizando técnicas de qPCR. Este se llevará a cabo durante tres años, después del cual se someterá a la evaluación de las autoridades sanitarias donde se determinará si continuarán las pruebas de AME como parte de las pruebas de detección en el recién nacido<sup>41</sup>.

En Alemania, el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) publicó en 2020 un informe donde

concluyen que hay un beneficio del cribado neonatal para la AME en comparación con ningún cribado, como desarrollamos previamente; este resultado se basa en datos sobre la respuesta al tratamiento farmacológico de pacientes presintomáticos, con síntomas tempranos y síntomas tardíos de niños con AME. Los datos incluidos muestran que un inicio más temprano del tratamiento se asocia con mejores resultados de este. Se destaca la importancia de la idoneidad de los métodos de prueba de diagnóstico, para lograr la oportunidad de un diagnóstico y un tratamiento más temprano mediante el cribado neonatal. Se plantea también el manejo de pacientes con formas de inicio tardío ( $\geq 4$  copias de SMN2) diagnosticados por cribado. No queda claro si se beneficiarían de un inicio de tratamiento presintomático; será fundamental considerar cómo manejar adecuadamente a estos niños y a sus familias, incluida la opción de dejarles decidir si desean o no conocer el diagnóstico de una forma de inicio tardío<sup>42</sup>.

En Alemania se realizó un proyecto piloto de cribado de AME, entre enero de 2018 y febrero de 2019. Los resultados preliminares mostraron que la detección de recién nacidos deriva en un tratamiento presintomático, y esto puede mejorar la evolución de la enfermedad y restaurar parcialmente la función de la neurona motora. En la conclusión sugieren que el cribado neonatal de AME debe introducirse en países con tratamiento médico disponible y, como en otros estudios, advierten que se necesitan datos a largo plazo a fin de establecer el tratamiento más adecuado para pacientes con 4 o más copias de SMN2<sup>43</sup>.

¿Cuál es la situación en otros países? (Cuadro 2). En España, Reino Unido, Países Bajos, Suiza, Austria hay desa-

rollo de pilotos pero no se han implementado; Noruega lo está implementando dentro de la pesquisa ampliada; Italia desarrolla un piloto en Lazio y Toscana; Canadá desarrolla un piloto<sup>44</sup>; Taiwán lo tiene implementado<sup>45</sup>; Japón está implementando pilotos<sup>46</sup>; Australia también desarrolla un piloto que hace referencia a la necesidad de la igualdad de acceso a la pesquisa en todo su territorio<sup>47</sup> y en Israel se ha implementado un programa de detección de portadores; se espera que el cribado de AME detecte a la mayoría de las parejas en riesgo. Esto puede proporcionar opciones reproductivas a las parejas, como el diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético preimplantacional<sup>48</sup>.

En los estados y países en los que estas terapias están aprobadas y el cribado neonatal se halla generalizado, se espera que la población de pacientes sintomáticos no tratados disminuya.

### CONCLUSIONES

En el transcurso de aproximadamente 20 años se descubrió la base molecular de la AME, la principal causa genética de muerte en niños, se comprendió su historia natural y su evolución, se mejoró el conocimiento de su fisiopatología y se desarrollaron estándares de cuidado y fármacos. El progreso científico ha impulsado el desarrollo de terapias innovadoras que han mostrado cambiar la vida de los pacientes presintomáticos. Se han desarrollado estudios piloto de pesquisa neonatal para establecer la fiabilidad técnica y la viabilidad operativa de los programas de pesquisa en el contexto de los programas de salud pública, y se ha demostrado que estos programas son esenciales desde la perspec-

**Cuadro 2.** Estado actual de la Pesquisa Neonatal en el mundo

País	Piloto/Implementación	Región
Bélgica	Cribado activo	Wollonie
Alemania	Cribado activo	Bavaria y Norte de Westfalia
Italia	Cribado activo	Lazio y Toscana
España	Validación/Piloto planeado	Valencia y Cataluña
Reino Unido	Validación/Piloto planeado	Londres
Noruega	Implementado	Nacional
Países Bajos	Validación/Piloto	
Suiza	Piloto/Implementación	Nacional
Austria	Piloto	Nacional
Israel	Programa de portadores	Nacional
Taiwán	Implementado	Nacional
Japón	Piloto	
Estados Unidos	Implementado/Piloto	7 estados/17 estados pruebas piloto
Canadá	Piloto	

tiva de un tratamiento presintomático efectivo. Dichos estudios piloto proporcionarán la información necesaria para la revisión basada en evidencia, de los programas de cribado neonatal, y plantearán la necesidad de la inclusión de la AME en los paneles de pesquisa de

rutina. A medida que avanzan los ensayos clínicos y se preparan los programas de salud pública, se hará realidad la visión de cambiar la historia natural de una enfermedad devastadora, hasta poder alejar la idea de muerte y discapacidad causada por la AME.

---

**Conflictos de interés:** El autor informa honorarios personales de Novartis durante la realización del presente artículo; honorarios personales de Biogen, Novartis, PTC y Sarepta fuera del trabajo enviado.

---

## REFERENCIAS

- Sumner CJ, Pauskin S, Ko CP. Spinal muscular atrophy: disease mechanisms and therapy. Amsterdam: Academic Press; 2016.
- Bartlett A, Kolb SJ, Kingsley A, et al. Recruitment & retention program for the NeuroNEXT SMA Biomarker Study: Super Babies for SMA! *Contemp Clin Trials Commun*. 2018;11:113-119.
- Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):27-32.
- López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):141.
- 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):103-115.
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027-1049.
- Tizzano EF. La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. *Rev Méd Clín Condes*. 2018;29(5):512-520.
- Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet*. 1999;8(7):1177-1183.
- Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther*. 2017;24(9):529-533.
- Gubitz AK. The SMN complex. *Exp Cell Res*. 2004;296(1):51-56.
- Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883-891.
- Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, et al. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6307-6318.
- Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. *Genet Med*. 2018;20(6):608-613.
- Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(3):197-207.
- Passini MA, Bu J, Richards AM, et al. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med*. 2011;3(72):72ra18.
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-1732.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-635.
- De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, 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):842-856.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1713-1722.
- Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparovect) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(3):307-317.
- Foust KD, Wang X, McGovern VL, et al. Rescue of the spinal muscular atrophy phenotype in a mouse model by early postnatal delivery of SMN. *Nat Biotechnol*. 2010;28(3):271-274.
- Hamilton G, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: going beyond the motor neuron. *Trends Mol Med*. 2013;19(1):40-50.
- Mendell J, Al-Zaidy S, Shell R, et al. AVXS-101 phase I gene replacement therapy clinical trial in SMA type I: continued event free survival and achievement of developmental milestones. *Neurology*. 2018;90(15 Suppl):S29.001.
- Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: current perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:1153-1161.
- Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, et al. Onasemnogene Apeparovect-xioi gene therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): phase 3 US study (STRIVE) update [Internet]. Chicago,IL: Muscular Dystrophy Association; 2020 [citado 2020 nov 16]. Disponible en: [https://avexis.medicalcongressposters.com/FileUpload/QRPDF/Day\\_1137547\\_AveXis\\_MDA\\_STRIVE\\_Update\\_Poster\\_04.21.20c\\_Final.pdf](https://avexis.medicalcongressposters.com/FileUpload/QRPDF/Day_1137547_AveXis_MDA_STRIVE_Update_Poster_04.21.20c_Final.pdf).
- Strauss KA, Farrar MA, Swoboda KJ, et al. Onasemnogene Apeparovect-xioi in presymptomatic spinal muscular atrophy: SPRINT study update as of 31 Dec 2019 [Internet]. Chicago,IL: Muscular Dystrophy Association; 2020 [citado 2020 nov 16]. Disponible en: [https://avexis.medicalcongressposters.com/FileUpload/QRPDF/Strauss\\_1137543\\_MDA20\\_SPRINT\\_Update\\_Poster\\_4.20.20\\_A\\_Final.pdf](https://avexis.medicalcongressposters.com/FileUpload/QRPDF/Strauss_1137543_MDA20_SPRINT_Update_Poster_4.20.20_A_Final.pdf).
- Poirier A, Weetall M, Heing K, et al. Risdiplam distributes and increases SMN protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(6):e00447.
- Dhillon S. Risdiplam: first approval. *Drugs*. 2020;80(17):1853-1858.
- Andermann A, Blancquaert I, Beauchamp S, et al. Revisiting Wilson and Jungner in the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bull World Health Organ*. 2008;86(4):317-319.
- Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1968;65(4):281-393.
- Serra-Juhe C, Tizzano EF. Perspectives in genetic counseling for spinal muscular atrophy in the new therapeutic era: early presymptomatic intervention and test in minors. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(12):1774-1782.
- Dangouloff T, Burghes A, Tizzano EF, et al. 244th ENMC International Workshop: newborn screening in spinal muscular atrophy May 10-12, 2019, Hoofddorp, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(1):93-103.
- Glascok J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal

- muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100.
35. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, et al. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-158.
36. López-Chacón M, Buehner AN, Rao VK. Spinal muscular atrophy diagnosed by newborn screening. *Pediatr Neurol Briefs.* 2019;33:5.
37. Cure SMA. Newborn screening for spinal muscular atrophy [Internet]. Elk Grove Village, IL: Cure SMA; 2019 [citado 2020 nov 6]. Disponible en: <https://www.curesma.org/newborn-screening-for-sma/>.
38. Baby's First Test. Newborn Screening. Conditions by State [Internet]. s.l.: BabysFirstTest.org; 2020 [citado 2020 nov 9]. Disponible en: <https://www.babysfirsttest.org/newborn-screening/rus-conditions#spinal-muscular-atrophy>.
39. Rink B, Romero S, Biggio JR, et al. Carrier screening for genetic conditions. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):e41-e55.
40. Jalali A, Rothwell E, Botkin JR, et al. Cost-effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for spinal muscular atrophy. *J Pediatr.* 2020;227:274-280.e2.
41. Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(5):343-349.
42. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Newborn screening for 5q-linked spinal muscular atrophy [Internet]. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2018 Dec 13 [citado 2020 nov 9]. Disponible en [https://www.iqwig.de/download/s18-02\\_newborn-screening-for-5q-linked-sma\\_extract-of-final-report\\_v1-0.pdf?rev=187046](https://www.iqwig.de/download/s18-02_newborn-screening-for-5q-linked-sma_extract-of-final-report_v1-0.pdf?rev=187046).
43. Vill K, Kölbl H, Schwartz O, et al. One year of newborn screening for SMA - Results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):503-515.
44. McMillan HJ, Kernohan KD, Yeh E, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: Ontario testing & follow-up recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020 Oct 16:1-8.
45. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr.* 2017;190:124-129.e1.
46. Shinohara M, Niba ET, Wijaya YO, et al. A novel system for spinal muscular atrophy screening in newborns: Japanese pilot study. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(4):1-13.
47. Kariyawasam DS, Russell JS, Wiley V, et al. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med.* 2020;22(3):557-565.
48. Ben-Shachar S, Orr-Urtreger A, Bardugo E, Shomrat R, Yaron Y. Large-scale population screening for spinal muscular atrophy: clinical implications. *Genet Med.* 2011;13(2):110-114.
49. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: a changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(10):883-889.