

Uso de las terapias modificadoras en atrofia muscular espinal 5q en México

Use of disease-modifying therapies in
spinal muscular atrophy 5q in Mexico

María Elena Meza-Cano^{1a}, Carlos Molina-Castillo^{2b}

Resumen

La atrofia muscular espinal 5q (AME) es una enfermedad de motoneurona, autosómica recesiva que causa debilidad en las extremidades, el tronco, el diafragma y en músculos bulbares; sin tratamiento puede llevar a discapacidad motora severa e incluso a la muerte. La *Food and Drug Administration* (FDA) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) aprobaron 3 terapias para aumentar la producción de proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN) y mejorar la fuerza muscular y la calidad de vida de los pacientes: nusinersen, onasemnogene abeparvovec xioi y risdiplam. A pesar de que estas terapias han demostrado eficacia, al momento no es posible establecer cuál de ellas es superior en comparación con las otras. Lo más importante es establecer el diagnóstico de la enfermedad e iniciar cualquiera de los tratamientos disponibles para evitar mayor discapacidad funcional y prevenir la muerte. Los 3 tratamientos tienen diferentes mecanismos de acción y distintos efectos adversos y el uso de cada uno de ellos deberá individualizarse de acuerdo con el perfil del paciente.

Abstract

5q Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an autosomal recessive motor neuron disease that causes weakness in the limbs, trunk, diaphragm, and bulbar muscles; without treatment it can lead to severe motor disability and even death. The Food and Drug administration (FDA) and COFEPRIS (Mexico's Federal Committee for Protection against Sanitary Risks) have approved 3 therapies to increase the production of survival motor neuron (SMN) protein and improve muscle strength and quality of life in patients: nusinersen, onasemnogene abeparvovec xioi, and risdiplam. Despite the fact that these therapies have shown efficacy, at the moment it is not possible to establish which of them is superior compared to the others. The most important thing is to establish the diagnosis of the disease and start any of the available treatments to avoid further functional disability and prevent death. The 3 treatments have different mechanisms of action and different adverse effects, and the use of each of them must be individualized according to the patient's profile.

¹Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Departamento de Medicina Interna, Neurología. Monterrey, Nuevo León, México

²Universidad La Salle México, Facultad Mexicana de Medicina, Departamento de Investigación. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-1237-3843](https://orcid.org/0000-0003-1237-3843)^a, [0009-0000-9015-1117](https://orcid.org/0009-0000-9015-1117)^b

Palabras clave

Atrofia Muscular Espinal
Oligonucleótidos Antisentido
Enfermedad de la Neurona Motora

Keywords

Muscular Atrophy, Spinal
Oligonucleotides, Antisense
Motor Neuron Disease

Fecha de recibido: 19/08/2023

Fecha de aceptado: 10/06/2024

Comunicación con:

Carlos Molina Castillo

 carlosm.5@hotmail.com

 55 1082 6831

.....
Cómo citar este artículo: Meza-Cano ME, Molina-Castillo C. Uso de las terapias modificadoras en atrofia muscular espinal 5q en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2024;62(5):e5611. doi: 10.5281/zenodo.12668159

Introducción

La atrofia muscular espinal 5q (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria que causa debilidad muscular progresiva y puede ser mortal. Su causa principal es la deleción del gen *SMN1*, que produce una proteína esencial para la función de las neuronas motoras. La variante *SMN2*, aunque similar, produce una proteína disfuncional debido a la exclusión de un exón. La cantidad de proteína SMN influye en la gravedad de la AME; para aumentar la proteína funcional se utilizan oligonucleótidos antisentido (ASO) y moléculas pequeñas para modificar la expresión del gen *SMN2* y producir una proteína completa. Estas terapias buscan corregir la causa subyacente de la enfermedad y ofrecen esperanza para mejorar la calidad de vida de los pacientes con AME.¹

La investigación alrededor de la enfermedad ha llevado a la aprobación de 3 terapias por la *Food and Drug Administration* (FDA): nusinersen, onasemnogene abeparvovec xioi y risdiplam. Estas terapias actúan para aumentar la producción de proteína SMN mediante diferentes mecanismos, incluida la modificación de ARNm del gen *SMN2* y la administración directa de una copia del gen *SMN1* al utilizar un vector viral. Cada uno de estos tratamientos ha demostrado eficacia clínica en diferentes poblaciones de pacientes con AME, lo que indica que la terapia dirigida a la proteína SMN es un enfoque sólido para el tratamiento de la AME 5q.²

Nusinersen

El nusinersen, un oligonucleótido antisentido, ha revolucionado el tratamiento de la AME al abordar una causa fundamental de la enfermedad. Funciona al promover la inclusión del exón 7 en el gen *SMN2* del ARN mensajero (ARNm), contrarresta su exclusión y aumenta la producción de la proteína SMN completa.³ Aprobado por la FDA en 2016, el nusinersen se convirtió en la primera terapia específica para la AME, aplicable en pacientes pediátricos y adultos, respaldado por resultados notables en ensayos clínicos.^{2,4,5} Después de ella fueron aprobadas en los siguientes 3 años otras 2 terapias modificadoras de la enfermedad: el risdiplam y el onasemnogene.

La administración del nusinersen es intratecal, con una dosis de 12 mg (5 mL) que comienza con un régimen de dosis de carga y luego una terapia de mantenimiento cada 4 meses de forma indefinida.⁶ El estudio ENDEAR evaluó su eficacia en pacientes menores de 6 meses con AME infantil y demostró mejoras significativas en hitos motores, supervivencia y menor necesidad de ventilación permanente.²

El ensayo CHERISH involucró a niños con AME de

inicio tardío y mostró un aumento promedio de 4 puntos en la Escala *Hammersmith* extendida de función motora (HF MSE) en el grupo tratado con nusinersen, en comparación con una disminución en el grupo de control.⁷ Este estudio también concluyó prematuramente debido a resultados positivos.

Todos los participantes de ENDEAR y CHERISH se unieron al estudio de extensión SHINE, que administra nusinersen cada 4 meses. Datos de 2018 mostraron mejoras significativas en la función motora y destacó la importancia de comenzar el tratamiento de manera temprana.^{4,8}

Resultados de adultos jóvenes con AME tipos 2 y 3 que iniciaron el tratamiento con nusinersen en edades de 13 y 15 años resaltaron su eficacia en una amplia gama de pacientes.⁹ Además, el nusinersen se evalúa en el estudio NURTURE en recién nacidos presintomáticos con AME, con resultados alentadores en la función motora y la supervivencia.^{5,10}

El estudio NURTURE se ha ampliado hasta 2025 para evaluar la eficacia a largo plazo del nusinersen.^{11,12} En conjunto, estos hallazgos respaldan la revolución en el tratamiento de la AME por medio del nusinersen y la importancia de la detección temprana y el tratamiento en esta enfermedad.

Onasemnogene abeparvovec-xioi

El onasemnogene abeparvovec, una terapia génica que utiliza un vector viral adeno-asociado tipo 9 (AAV9) para reemplazar el gen *SMN1* en la AME en niños con mutaciones bialélicas en el gen *SMN1*, fue aprobada por la FDA en mayo de 2019.¹³ La dosis aprobada fue de 1.1 x 10¹⁴ vectores de genoma por kilogramo de peso administrados por vía intravenosa durante 60 minutos.¹⁴

El ensayo de fase 1 START incluyó 15 lactantes con AME tipo 1 que mostraron mejoras notables en la función motora y una reducción significativa en la necesidad de ventilación mecánica.^{15,16}

El estudio NeuroNEXT comparó pacientes tratados con onasemnogene con los que no se trataron con ese medicamento y mostró una tasa de supervivencia del 100% en los que lo usaron, en comparación con el 38% en la cohorte sin tratamiento, además de mejoras en la función motora, con un 92% de los pacientes capaces de sentarse de forma independiente durante 5 segundos o más, y el 17% podía ponerse de pie y caminar sin ayuda.¹⁷

Los resultados del ensayo STRIVE-US en pacientes sin-

tomáticos con AME tipo 1 fueron alentadores, con un alto porcentaje de pacientes que lograron mejoras en la función motora y sin necesidad de ventilación no invasiva.^{18,19} Adicionalmente, en el estudio SPR1NT se evaluó el onasemnogene en pacientes presintomáticos y mostró mejoras en la función motora y efectos adversos leves.²⁰

El estudio de seguimiento START LTFU demostró que los pacientes que recibieron onasemnogene en el ensayo inicial continuaron mostrando mejoras y no requirieron ventilación permanente.^{21,22}

A pesar de lo anterior, se han reportado casos de insuficiencia hepática transitoria, trombocitopenia y cambios en la frecuencia cardiaca en algunos pacientes.^{23,24} Se recomienda la monitorización de la función hepática y la frecuencia cardiaca en pacientes que reciben este tratamiento.

Risdiplam

El risdiplam es un novedoso modificador oral del corte-empalme SMN2, diseñado para aumentar la proteína SMN funcional en pacientes con AME.²⁵ Este medicamento es líquido y se administra por vía oral o mediante una sonda de alimentación; se ajusta según el peso y la edad del paciente. Se presenta en botellas de vidrio ámbar para protegerlo de la luz, con una concentración de 0.75 mg/mL.²⁶ En agosto de 2020, la FDA lo aprobó para tratar la AME en pacientes mayores de 2 meses.

La aprobación se basó en los resultados de 2 estudios clave: FIREFISH y SUNFISH. El FIREFISH, dividido en 2 partes, evaluó la dosis y la seguridad en pacientes de AME tipo 1 de 1 a 7 meses, y se observaron mejoras notables en hitos motores tras un año de tratamiento con risdiplam. En la parte 2, el 41.2% pudo sentarse independientemente durante al menos 5 segundos, con pocos efectos secundarios, como alergias, diarrea, náuseas o fiebre hasta en un 54% de los pacientes, pero ninguno de ellos requirió suspender el tratamiento.²⁷

El SUNFISH, un estudio de extensión de fase 2/3, investigó la seguridad y eficacia del risdiplam en AME tipo 2 y 3 en pacientes de 2 a 25 años que no podían caminar. Se observaron aumentos significativos de la proteína SMN en sangre y mejoras en la función motora, especialmente en niños de 2 a 5 años y adultos de 18 a 25 años. Los efectos secundarios fueron en su mayoría leves hasta en un 5% de los pacientes: diarrea, infección de vías respiratorias superiores y fiebre, pero ningún paciente suspendió el tratamiento por dichos efectos, ya que fueron transitorios y no severos.^{28,29}

El estudio en curso RAINBOWFISH evalúa la eficacia y

seguridad del risdiplam en pacientes presintomáticos con AME diagnosticados genéticamente desde el nacimiento hasta las 6 semanas de edad. Se espera que arroje más luz sobre los beneficios y la seguridad del risdiplam en esta población.³⁰

Posteriormente se describen las indicaciones de uso y seguimiento recomendadas de las 3 terapias mencionadas.

Criterios para iniciar tratamiento modificador de la enfermedad

Se considera que hay que iniciar el tratamiento modificador de la enfermedad (TME) con los siguientes indicadores:

1. Confirmar la presencia de AME 5q mediante PCR o MLPA, sin importar el número de copias.
2. Confirmar la voluntad del paciente de comenzar la terapia.
3. Observar un deterioro en la función motora en los últimos 5 años. Si es un paciente presintomático, debe mostrar 2 o 3 copias del gen *SMN2* en la prueba de MLPA.
4. Si es mujer, se debe confirmar que la paciente no esté embarazada o si utiliza un método anticonceptivo, que aquel que sea de su elección sea efectivo.
5. Verificar la ausencia de comorbilidades graves que limiten la vida.

Discusión de objetivos del tratamiento

Se deberá discutir con el paciente de manera clara y realista los objetivos del TME. A pesar del tratamiento, es muy probable que un paciente en silla de ruedas no logre volver a deambular. Es importante hablar sobre la necesidad de una adecuada adherencia al tratamiento y las implicaciones de empezar a aplicarlo. Se requieren evaluaciones subsiguientes para definir la mejoría o estabilización de la enfermedad con respecto al tratamiento. También es relevante mencionar que estos medicamentos no son curativos y que los 3 pueden proporcionar un mayor beneficio al menos de 3 a 6 meses después de su inicio, pero se debe tomar en cuenta que incluso pueden tardar hasta 2 años en mostrar su máximo beneficio. Asimismo, se deben abordar los temas individuales que preocupen al paciente acerca del inicio del tratamiento y definir claramente sus expectativas en torno a este, todo de acuerdo con las características propias de cada paciente.^{29,30}

Nusinersen: uso en pacientes pediátricos y adultos

Perfil del paciente específico del nusinersen

1. Pacientes con AME tipo 1, 2 y 3.
2. Aceptación de la aplicación del medicamento intratecal.
3. La escoliosis no es una exclusión para el uso del medicamento: solo si la escoliosis impide la aplicación a ciegas del medicamento, entonces se deberá utilizar aplicación guiada por ultrasonido, fluoroscopia o tomografía según sean las disponibilidades del centro.
4. Si se trata de una paciente mujer no embarazada y si se encuentra en edad reproductiva deberá usar método anticonceptivo.
5. Revisión previa a la aplicación del medicamento de plaquetas, perfil de funcionamiento hepático, tiempos de coagulación, así como proteínas en orina de 24 horas.

Aplicación de nusinersen

El nusinersen es una terapia intratecal aprobada para pacientes con AME tipos 1, 2 y 3. La administración intratecal se inicia con 4 dosis de carga en los días 0, 14, 28 y 63, seguidas de inyecciones cada 4 meses de por vida. Esta aplicación se debe hacer en un centro neuromuscular por un experto en AME, especialmente para pacientes con dificultades respiratorias.

La inyección se efectúa en posición lateral, prono o sentado, entre la segunda y quinta vértebra lumbar, generalmente con agujas de pequeño calibre (25 o 27 G) para minimizar complicaciones de punción. El síndrome post-punción, observado en hasta 40% de los pacientes, es la complicación más común, principalmente en adultos, aunque no ha requerido la suspensión del tratamiento. No se han informado otras complicaciones graves con su aplicación.

Aunque se han registrado casos aislados de hidrocefalia asociada a la inyección, generalmente no afecta a adultos ni a niños con escoliosis severa. La sedación sistémica puede ser necesaria en adultos que no toleren el procedimiento, y la ventilación asistida rara vez se requiere, a menos que ya se necesite. La función respiratoria se monitorea y se mantiene una vigilancia continua de la oxigenación.

En casos de escoliosis severa, puede ser necesario el uso de punción lumbar guiada por fluoroscopia, ecografía o tomografía. En México, no se han documentado casos

de uso de reservorios de Omayá ni se recomienda debido a desafíos en la distribución del medicamento. Para pacientes que desean tener hijos y necesitan punciones guiadas por radiación, se debe evaluar la exposición acumulada a la radiación y discutir los posibles efectos secundarios a largo plazo, como malignidad, infertilidad y amenorrea, incluso con dosis bajas de radiación.

Nusinersen en mujeres embarazadas y en edad fértil³⁰

Aunque en los estudios de animales no se ha producido ninguna evidencia de toxicidad reproductiva o daño al feto, hay poca experiencia sobre su uso en mujeres embarazadas. Los expertos recomiendan el uso de una anticoncepción eficaz para pacientes en edad fértil tratadas con nusinersen. Si se produce un embarazo inesperado, debe suspenderse la terapia.

Seguimiento durante la terapia de nusinersen

Las evaluaciones se basan en escalas de función motora validadas, como la HFMSE, el Módulo revisado de miembros superiores (RULM), el Puntaje del Consejo de Investigación Médica (MRC-Score), la Escala Funcional de Esclerosis Lateral Amiotrófica revisada (ALS-FRS-R) o SMA-FRS, y la Prueba de marcha de 6 minutos (6MWT), dependiendo de la capacidad del paciente, ya sea para sentarse, no sentarse o caminar. La función pulmonar se evalúa mediante espirometría, que mide la capacidad vital y el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF₁), junto con otros parámetros, como la presión espiratoria máxima (MEP) y la presión inspiratoria máxima (MIP).

Además, según las necesidades individuales de los pacientes, se pueden hacer encuestas sobre la calidad de vida (por ejemplo, el cuestionario INQoL), evaluaciones de fatiga (como el *Fatigue Severity Score*, FSS) y evaluaciones de depresión (Inventario de Beck). Para un monitoreo más completo, las evaluaciones clínicas detalladas, como los estudios de neurofisiología o el uso de un dinamómetro manual, también pueden ser consideradas opcionalmente.³⁰

Criterios para interrumpir o suspender la terapia con nusinersen

El tratamiento a largo plazo de la AME con nusinersen no tiene una duración definida. El deterioro funcional no siempre implica la suspensión de la terapia, ya que cualquier retraso en la progresión se considera beneficioso. La estabilización de la enfermedad también es significativa.

Complicaciones graves o comorbilidades pueden llevar a la interrupción temporal del tratamiento, con la intención de reanudarlos una vez que sean controladas. El embarazo de una paciente en tratamiento con nusinersen es motivo de suspensión.

La decisión de suspender definitivamente la terapia es compleja y no está estandarizada. Puede considerarse si existe evidencia clara de falta de efectividad, es decir, un deterioro motor significativo causado por la AME y objetivado con evaluaciones específicas. Un seguimiento estandarizado antes y durante el tratamiento es esencial para evaluar sus efectos. Aunque en México no hay criterios específicos para la suspensión, la decisión se toma de manera individualizada en colaboración con la familia y en función de cada situación.

Risdiplam: uso en pacientes pediátricos y adultos

Perfil del paciente específico del risdiplam

1. Pacientes con AME tipo 1, 2 y 3.
2. Previo al uso del medicamento se deberá capacitar al familiar o al paciente para su uso correcto.
3. Paciente mujer no embarazada y si se encuentra en edad reproductiva deberá usar método anticonceptivo.
4. Los hombres deberán hacer recolección de espermatozoides previo a su uso o suspender la terapia por al menos 4 meses.
5. Revisión previa a la aplicación del medicamento de perfil de funcionamiento hepático.
6. Explicar previamente la posibilidad de efectos adversos durante las primeras semanas de uso.

Aplicación del risdiplam

El risdiplam está aprobado por la COFEPRIS y por la FDA para los pacientes con AME tipo 1, 2 y 3. Se administra de la siguiente manera:

- Adultos: 5 mg al día, vía oral.
- Pacientes menores de 2 meses: 0.15 mg/kg de peso, vía oral.
- Pacientes de 2 meses a 2 años: 0.20 mg/kg de peso, vía oral.

- Pacientes mayores de 2 años con peso < 20 kg: 0.25 mg/kg de peso, vía oral.
- Pacientes mayores de 2 años con peso > 20 kg: 5 mg al día vía oral.

El medicamento viene como solución oral en un frasco de 60 mg/80 mL y deberá administrarse en el mismo horario, de preferencia en la mañana, después del desayuno o en la toma de leche materna.

Onasemnogene abeparvovec xioi: uso en pacientes pediátricos

Perfil del paciente específico del onasemnogene

1. Pacientes con AME tipo 1.
2. Pacientes con AME tipo 2, menores de 2 años o con menos de 20 kg de peso.
3. Deberá aplicarse en un centro especializado con experiencia en su administración y manejo de complicaciones relacionadas con el medicamento.
4. Antes de la aplicación, se deberá hacer una revisión previa con exámenes paraclínicos específicos y posteriormente seguir las recomendaciones de periodicidad de los análisis de laboratorio según lo establecido en la guía de uso de esta terapia.
5. Es importante explicarle a la familia la posibilidad de la presencia de efectos adversos graves, principalmente de origen hepático.

Aplicación del onasemnogene

El onasemnogene aún no cuenta con la aprobación de COFEPRIS para su uso en México, sino que únicamente se encuentra aprobado por la FDA. Actualmente, solo está autorizado para pacientes con AME tipo 1 y 2 menores de 2 años, y su administración es exclusivamente intravenosa. La dosis de onasemnogene es de 1.1×10^{14} vg/kg. La administración se realiza mediante una infusión intravenosa de dosis única que dura 60 minutos. La información de prescripción aconseja evaluar la función hepática mediante exámenes físicos, mediciones de ALT, AST, bilirrubina y tiempo de protrombina, así como los títulos de anticuerpos anti-AVV9 antes de la administración. No se han registrado interacciones farmacológicas y no es necesario ajustar la dosis en casos de insuficiencia renal o hepática. Dado el potencial de toxicidad hepática, se recomienda la premedicación con cor-

ticosteroides sistémicos equivalentes a 1 mg/kg de prednisona, administrados un día antes de la infusión y continuados durante al menos 30 días. Los parámetros de seguimiento incluyen la evaluación frecuente de aminotransferasas, plaquetas y troponina-I durante un periodo de 3 meses.

Su uso actualmente no está aprobado en adultos. Este medicamento debe ser administrado en centros específicos con experiencia en su uso y en el manejo de complicaciones. A pesar de que este medicamento aún no está autorizado en todos los países, varios pacientes se han beneficiado del programa *Global Managed Access Program* (GMAP), diseñado para proporcionar medicamentos de manera gratuita a países que no tienen acceso a ciertos tratamientos. En México, este programa permite que una vez concedido el permiso un paciente específico obtenga un permiso específico ante la COFEPRIS para poder hacer uso del medicamento. Gracias a esto, 5 pacientes mexicanos han podido acceder a terapias como el Onasemnogene abeparvovec en centros especializados ubicados en Ciudad de México, Guadalajara y Monterrey.³¹ Además, actualmente se llevan a cabo estudios clínicos fase 3 en Ciudad de México y Monterrey con esta terapia aplicada vía intratecal. Se espera que el onasemnogene intravenoso sea aprobado por la COFEPRIS en el 2024.

Conclusiones

En resumen, la AME es un trastorno neuromuscular hereditario que conlleva diversos problemas clínicos. La gravedad de la enfermedad se relaciona con el número de copias de *SMN2*. Hasta 2016, no se disponía de terapias modificadoras de la enfermedad, y los pacientes y cuidadores dependían de la atención de apoyo. A lo largo del tiempo, la historia natural de la AME ha cambiado debido a avances en la investigación y la tecnología que han mejorado nuestra comprensión de los mecanismos patológicos involucrados. Este mayor entendimiento ha llevado al desarrollo de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, lo cual les ha permitido a los pacientes alcanzar hitos motores y resultados de supervivencia anteriormente inalcanzables. Actualmente, la FDA ha aprobado 3 terapias modificadoras de la enfermedad disponibles comercialmente para pacientes con AME.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008; 371:2120-33. doi: 10.1016/S0146736(08)60921-6
2. 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):1723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702752
3. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35. doi:10.1056/NEJMoa1710504
4. Castro D, Finkel RS, Farrar MA, et al. Nusinersen in infantile-onset spinal muscular atrophy: results from longer-term treatment from the open-label SHINE extension study. *Neurology*. 2020;94 Suppl 15. doi: 10.1212/WNL.94.15_supplement.1640
5. CureSMA. Biogen shares results from landmark NURTURE study of pre-symptomatic SMA patients treated with Spinraza. Curesma: June 10, 2020. Disponible en: www.curesma.org/biogen-spinraza-nurture-results-2020-meeting
6. Spinraza. Prescribing information. Biogen; 2020. Disponible en: www.spinrazahcp.com/content/dam/commercial/spinraza/hcp/en_us/pdf/spinraza-prescribing-information.pdf
7. 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
8. Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA, et al. Longer-term treatment with nusinersen: results in later-onset spinal muscular atrophy from the SHINE study. *Neurology*. 2020;94 Suppl 15. doi: 10.1212/WNL.94.15_supplement.1661
9. Day JW, Swoboda KJ, Darras BT, et al. Longer-term experience with nusinersen in teenagers and young adults with spinal muscular atrophy: results from the CS2/CS12 and SHINE studies. *Neurology*. 2020;94 Suppl 15. doi: 10.1212/WNL.94.15_supplement.1132
10. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, et al; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: interim efficacy and safety results from the phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(11):842-56. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007
11. Study of Nusinersen (BIIB058) in Participants with Spinal Muscular Atrophy (DEVOTE). *Clinical Trials*. gov. Disponible en: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04089566
12. Biogen plans to initiate phase 4 study evaluating benefit of Spinraza (nusinersen) in patients treated with Zolgensma (onasemnogene abeparvovec). News release. Biogen. Disponible en: <https://rb.gy/d87h2x>
13. Zolgensma. Prescribing information. AveXis; 2019. Disponible en: www.avexis.com/us/Content/pdf/prescribing_information.pdf
14. Gene Transfer Clinical Trial for Spinal Muscular Atrophy Type 1. *ClinicalTrials.gov*. Updated May 10, 2019. Disponible en: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02122952
15. 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):1713-22. doi: 10.1056/NEJMoa1706198
16. Long-Term Follow-up Study for Patients From AVXS-101-CL-101 (START). *ClinicalTrials.gov*. Updated November 17, 2020. Disponible en: [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977?term=onase mnogene&draw=2&rank=7](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03421977?term=onase+mnogene&draw=2&rank=7)

17. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, et al. AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(3): 307-17. doi: 10.3233/jnd-190403
18. Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, et al. Onasemnogene abeparvovec-xioi gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1 (SMA1): phase 3 US study (STR1VE) update (1828). *Neurology.* 2020;94(suppl 15). https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1828.
19. Day JW, Chiriboga CA, Crawford T, et al. MDA Virtual Clinical & Scientific Conference. Poster 40. Muscular Dystrophy Association. mdaconference.org/node/929
20. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni, F, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. 2022. *Nature Medicine*;28(7):1381-9.
21. Zolgensma data shows rapid, significant, clinically meaningful benefit in SMA including prolonged event-free survival, motor milestone achievement and durability now up to 5 years post-dosing. Novartis. March 24, 2020. Disponible en: novartis.com/news/media-releases/zolgensma-datashows-rapid-significant-clinically-meaningful-benefit-sma-including-prolonged-event-free-survivalmotor-milestone-achievement-and-durability-now
22. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPRINT). *ClinicalTrials.gov.* Updated November 17, 2020. Disponible en: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099
23. Zolgensma. SMA News Today. Updated January 3, 2021. Disponible en: <https://www.evrysdi-hcp.com/content/dam/gene/evrysdi-hcp/pdf/evrysdi-hcp-dosing-guide.pdf>
24. Study of Intrathecal Administration of Onasemnogene Abeparvovec-xioi for Spinal Muscular Atrophy (STRONG). *ClinicalTrials.gov.* Updated November 17, 2020. Disponible en: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03381729
25. Feldman AG, Parsons JA, Dutmer CM, et al. Subacute liver failure following gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1. *J Pediatr.* 2020;225:252-258.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.05.044
26. Chand D, Mohr F, McMillan H, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol.* 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.001
27. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy - new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis.* 2020; 7(1):1-13. doi: 10.3233/JND-190424
28. Wexler M. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) for SMA. *SMA News Today*; updated April 18, 2023. Disponible en: <https://smanewstoday.com/zolgensma/>
29. Baranello G, Servais L, Day JW, et al. FIREFISH Part 1: 1-Year results on motor function in babies with type 1 SMA (S25.003). *Neurology.* 2019;92 Suppl 15. doi: 10.1212/WNL.92.15_supplement.S25.003
30. Servais L, Baranello G, Masson R, et al; FIREFISH Working Group. FIREFISH part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neurology.* 2020;94. doi: 10.1212/WNL.94.15_supplement.1302
31. Novartis. Zolgensma Global Managed Access Program in 2023. Updated January 9, 2023. Disponible en: <https://www.novartis.com/news/zolgensma-global-managed-access-program-2023>