

Itzel Jacqueline González-Morales^{1a}, Grecia Cecilia Olivera-Bernal^{1b}, Daniela Alicia León-González^{1c}, Haydeé Rosas-Vargas^{1d}

Resumen

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno neuromuscular causado por una mutación en el gen *SMN1*, localizado en el cromosoma 5q13. Se caracteriza fundamentalmente por una degeneración neuronal por deficiencia en la producción de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras de longitud completa (FL-SMN), lo que ocasiona debilidad muscular progresiva con complicaciones como escoliosis, parálisis e incluso la muerte. En este artículo se revisan los aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad, su diagnóstico y clasificación, así como las alternativas terapéuticas. En este contexto, resalta el papel que tiene la determinación molecular de la variante genética causal, así como del número de copias del gen homólogo *SMN2* como principal modificador del curso de la enfermedad, tanto para el diagnóstico y la clasificación, como para la toma de decisiones terapéuticas. Recientemente, se han desarrollado terapias enfocadas en modificar la historia natural de la AME mediante el aumento de la producción de la proteína FL-SMN. Actualmente se encuentran disponibles 3 tratamientos: Spinraza (nusinersen), Zolgensma (onasemnogén abeparvovec) y Evrysdi (risdiplam). Los estudios realizados con estos fármacos para confirmar su seguridad y eficacia muestran resultados favorables; no obstante, un diagnóstico temprano es decisivo para el éxito de cualquiera de estas alternativas terapéuticas.

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neuromuscular disorder caused by a mutation in the *SMN1* gene, located on chromosome 5q13. It is characterized primarily by neuronal degeneration due to a deficiency in producing full-length survival motor neuron protein (FL-SMN), which results in progressive muscle weakness with complications such as scoliosis, paralysis, and even death. This article reviews the clinical and genetic aspects of the disease, its diagnosis and classification, as well as therapeutic alternatives. In this context, it highlights the role of the molecular determination of the causal genetic variant and the copy number of the homologous *SMN2* gene as the primary modifiers of the course of the disease, both for diagnosis and classification, as well as for therapeutic decision making. Recently, therapies focused on modifying the natural history of SMA by increasing FL-SMN protein production have been developed. Currently, 3 treatments are available: Spinraza (nusinersen), Zolgensma (onasemnogene abeparvovec), and Evrysdi (risdiplam). Studies performed with these drugs to confirm their safety and efficacy show favorable results; however, early diagnosis is decisive for the success of any of these therapeutic alternatives.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0000-3431-0726^a, 0000-0002-4593-3301^b, 0009-0006-8230-8085^c, 0000-0003-0635-8284^d

Palabras clave

Atrofia Muscular Espinal
Enfermedades Raras
Terapia Genética
Proteína de Supervivencia de las Neuronas Motoras

Keywords

Muscular Atrophy, Spinal
Rare Diseases
Genetic Therapy
Survival Motor Neuron Protein


Fecha de recibido: 16/07/2025

Fecha de aceptado: 06/11/2025

Comunicación con:

Haydeé Rosas Vargas

 hayrov@gmail.com

 55 5627 6900, extensión 20821

.....
Cómo citar este artículo: González-Morales IJ, Olivera-Bernal GC, León-González DA, *et al.* Atrofia muscular espinal: aspectos clínicos, genéticos y alternativas terapéuticas. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(3):e6746. doi: 10.5281/zenodo.18715398

Introducción

La *atrofia muscular espinal* (AME) es un desorden neuromuscular, de herencia autosómica recesiva, que produce una degeneración progresiva de las neuronas motoras del tronco encefálico y la médula espinal. Su incidencia se estima en 1 en 6000-10,000 recién nacidos vivos; sin embargo, es la enfermedad hereditaria mortal más común en la infancia.^{1,2}

Su etiología se relaciona con una deficiencia de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras (SMN), de expresión ubicua en el organismo, que participa en el transporte axonal y es crucial para el desarrollo de las neuronas motoras y la maduración de las uniones neuromusculares, mediante la transmisión química de impulsos nerviosos hacia los músculos.^{1,3}

Los pacientes con esta enfermedad usualmente experimentan una debilidad muscular progresiva que conduce a escoliosis, parálisis e incluso la muerte, secundaria a una falla respiratoria.⁴

El conocer esta enfermedad desde una perspectiva integral ha cobrado mayor relevancia a partir del desarrollo de opciones terapéuticas cuyo éxito depende de una apropiada y oportuna selección basada en diversos factores clínicos y moleculares.

Metodología

El objetivo de este manuscrito es presentar una revisión narrativa sobre el panorama actual de los aspectos clínicos y genéticos de la AME y las alternativas terapéuticas que se han desarrollado y se encuentran disponibles para su tratamiento, así como los marcadores disponibles para su seguimiento. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos como PubMed, ScienceDirect y SciELO, la cual incluyó trabajos escritos en inglés y español. Para identificar los artículos de interés, se emplearon términos MeSH como: *spinal muscular atrophy*, *survival motor neuron protein*, *gene therapy*, *nusinersen*, *onasemnogene abeparvovec* y *risdiplam*. Los artículos que finalmente cumplieron con los criterios para esta investigación fueron un total de 28 artículos publicados entre 2020 y 2025.

Resultados

Bases genéticas de la AME

El origen de la AME recae en la presencia de variantes patogénicas en el gen *SMN1*, localizado en el cromosoma

5q13, el cual codifica a la proteína FL-SMN. El 96% de los pacientes con AME presenta una delección homocigota del exón 7 en el gen *SMN1* heredada de sus padres y, como consecuencia, no hay producción de la proteína completa funcional. En células deficientes de FL-SMN, se observa un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y neuroinflamación, además de una elevada expresión de TNF- α que puede contribuir a la degeneración de las motoneuronas.^{3,4,5}

En el mismo *locus*, se encuentra el gen homólogo *SMN2*, en el que hay una sustitución de nucleótidos de citosina por timina en la posición 6 del exón 7 (c.840C>T). Dicha sustitución causa un empalme inapropiado que ocasiona la exclusión del exón 7 y por consiguiente la síntesis mayoritaria de la proteína SMN delta 7 (*SMN Δ 7*), truncada y fácilmente degradada. Únicamente un 10% de la proteína producida a partir de este gen conserva la estructura de la FL-SMN (figura 1).^{6,7}

El gen *SMN2* está intacto en todos los pacientes con AME; sin embargo, el número de copias de *SMN2* puede variar comúnmente entre 0 y 4 por cromosoma en la población general, aunque también hay casos en los que está ausente o, por el contrario, cuentan hasta con 8 copias.^{6,7} Los pacientes con AME dependen únicamente de la síntesis de FL-SMN a partir de *SMN2*, que resulta insuficiente para compensar la deficiencia, lo cual provoca eventualmente la pérdida de neuronas motoras en la médula espinal. Particularmente, la presencia de una sola copia de *SMN2* que implica una mínima producción de la proteína SMN está fuertemente vinculada al fenotipo más severo; en contraste, un número elevado de copias presentes del gen se asocia con fenotipos más leves.^{7,8} Es importante mencionar que esta correlación inversa no es absoluta; sin embargo, el número de copias del gen *SMN2* es el principal modificador del curso de la enfermedad, lo que hace necesaria su determinación en las pruebas genéticas.

Diagnóstico clínico y molecular

El diagnóstico desde el escenario de hallazgos clínicos se puede dar en un individuo con síntomas de inicio temprano o tardío que no ha recibido tratamiento. Puede sospecharse mediante la aparición de los siguientes signos y síntomas: dificultades motoras o pérdida de habilidades, hipotonía, hiporreflexia o arreflexia, temblor en las manos, fasciculaciones linguales, infecciones de vías respiratorias inferiores o bronquiolitis severa en los primeros meses de vida.⁹ Es importante considerar una historia familiar en la que se revelen antecedentes de enfermedades neuromusculares o muertes prematuras aun cuando se desconozcan las causas, ya que deben ser tomadas como indicadores de

Figura 1 Síntesis de las proteínas FL-SMN y SMNΔ7

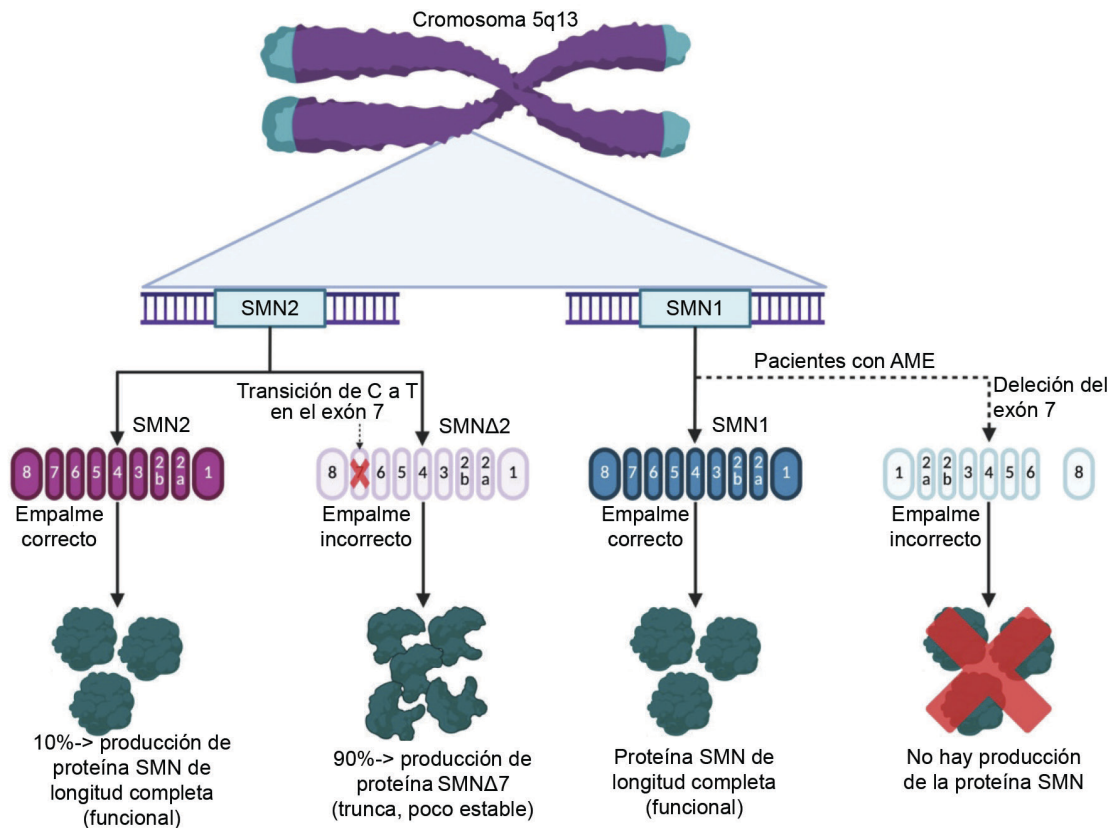


Figura 1 La proteína FL-SMN funcional se sintetiza por la decodificación del gen *SMN1*. En los pacientes con AME ocurre la delección del exón 7 y se detiene la producción de la proteína FL-SMN. En el gen *SMN2* ocurre una sustitución de C a T en el nucleótido 6 del exón 7, el cual se excluye durante el empalme del transcrito y se produce mayoritariamente una proteína SMN trunca y poco estable, y un 10 % de proteína FL-SMN

Figura creada con BioRender

riesgo que conduzcan en el menor tiempo posible hasta el diagnóstico de certeza.

En los casos en los que se realice la prueba de detección neonatal que emplea una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar la delección del gen *SMN1*, la obtención de un resultado anormal puede sugerir la enfermedad. En todo caso se debe dar seguimiento y confirmar mediante pruebas genéticas.⁹ El estándar de oro es el análisis cuantitativo de los genes *SMN1* y *SMN2* mediante amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple (MLPA), reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) o secuenciación de nueva generación (NGS). El número de copias del gen *SMN1* es relevante para la identificación de las delecciones heterocigotas o bialélicas, mientras que el número de copias del gen *SMN2* es importante para el pronóstico y enfoques terapéuticos.¹⁰

La ausencia de ambas copias del gen *SMN1* confirma el diagnóstico de AME. Si están presentes una o ambas

copias completas del gen, pero el fenotipo clínico es compatible con AME, se debe secuenciar *SMN1* para buscar otras mutaciones. En caso de no encontrar variantes patogénicas o potencialmente patogénicas en *SMN1*, estando frente a un fenotipo típico de AME y contando con una electromiografía neurogénica, se deben considerar otras enfermedades de las neuronas motoras que deberán descartarse mediante la secuenciación de un panel genético o bien mediante secuenciación de exoma clínico o completo.^{9,10} Otras formas de AME que no son causadas por variantes en el gen *SMN* son la AME escapulo-peroneal, la AME con hipoplasia pontocerebelar, la AME infantil ligada al X con artrogriposis, la AME con dificultad respiratoria tipo I, la AME congénita distal y la AME distal tipo V. Todas ellas presentan debilidad prematura, pero tanto su patrón de herencia como algunos síntomas clínicos diferenciales son útiles en el diagnóstico.¹¹

Asimismo, otras patologías que se deben considerar en un diagnóstico diferencial son las miopatías congéni-

tas como la distrofia miotónica, los síndromes miasténicos congénitos, las miopatías metabólicas, o la neuropatía hipomielinizante congénita, o bien enfermedades no neuromusculares como el síndrome de Prader Willi, o la encefalopatía hipóxica isquémica. Para estos casos, los estudios de conducción nerviosa, la electromiografía, los niveles de creatina cinasa, así como una resonancia magnética nuclear son de utilidad para diferenciar entre estas entidades; sin embargo, la realización de los estudios genéticos mediante secuenciación son indiscutiblemente parte indispensable del abordaje para llegar a un diagnóstico confirmatorio en el menor tiempo posible.^{9,10,11}

Clasificación de tipos de AME

Se han identificado 5 tipos de AME con base en la edad de aparición de las manifestaciones clínicas y la severidad de la enfermedad. Las características de cada tipo se resumen en el cuadro I.^{4,12}

Escalas de medición de severidad de la enfermedad

Para evaluar la severidad con la que la AME se manifiesta en los pacientes, se utilizan alternativamente las siguientes escalas:¹³

- Escala CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease*): analiza movimientos intencionales o espontáneos y habilidades motoras finas; el paciente realiza 16 posturas puntuadas del 0 al 4 cada una, para un total que va de 0 a 64; se emplea en los tipos más severos de AME.
- Escala HINE (*Hammersmith Infant Neurological Examination*): dirigida a pacientes de 2 a 24 meses de edad. Tiene una primera parte que consta de 26 ítems que evalúan la función neurológica y se les da una puntuación de 0 a 3, y otras 2 secciones que evalúan el desarrollo motor y el comportamiento para obtener un puntaje final máximo de 78 puntos en óptimo o subóptimo.
- Escala MFM (*Motor Function Measure*): es una herramienta empleada para evaluar las habilidades motoras de pacientes con AME tipo 2 y 3. Pone a prueba las habilidades motoras finas y gruesas y cada tarea se puntúa de 0 a 3.

Alternativas terapéuticas

Hasta hace algunos años, el manejo de la AME consistía en medidas de soporte y tratamiento sintomático para retrasar o prevenir complicaciones como compromiso nutricional, escoliosis, contracturas articulares y falla respiratoria. Esto

Cuadro I Clasificación de los tipos de AME

	Inicio de manifestaciones	Características	Esperanza de vida
AME tipo 0	Etapa prenatal	1 copia de <i>SMN2</i> Forma de presentación más severa Incapacidad para deglutir y respirar independientemente No desarrollan ningún hito motor	Mueren al nacer o hasta menos de 6 meses
AME tipo 1 Enfermedad de Werdnig-Hoffman	Primeros 6 meses de vida	2-3 copias de <i>SMN2</i> No son capaces de sentarse sin apoyo Pobre control cefálico Dificultad para respirar y deglutir Hipotonía severa y/o arreflexia Retraso en los hitos del desarrollo	Promedio de 18 meses, hasta 2 años
AME tipo 2 Enfermedad de Dubowitz	6 a 18 meses	2-3 copias de <i>SMN2</i> Logran sentarse o mantenerse de pie sin apoyo No son capaces de caminar independientemente Escoliosis progresiva Contracturas articulares en cadera y rodillas	Variable desde los 2 hasta los 40 años
AME tipo 3 Enfermedad de Kugelberg-Welander	18 meses hasta 17 años	3-4 copias de <i>SMN2</i> Debilidad muscular generalizada Pérdida de movilidad Caminan independientemente, aunque con dificultad	Impacto significativo en la calidad de vida, con una esperanza de vida habitual
AME tipo 4	> 18 años	4 copias de <i>SMN2</i> Presentación rara (< 1%) Debilidad leve en extremidades Caminan independientemente sin dificultad	La calidad y esperanza de vida no se ven afectadas de manera importante

AME: atrofia muscular espinal

puede incluir el uso de dispositivos ventilatorios, nutrición enteral, terapia física o intervenciones quirúrgicas. Algunas de estas medidas son efectivas para prolongar la vida.¹²

Al comprender los mecanismos mediante los que se produce la AME, se han desarrollado nuevas opciones terapéuticas cuyo objetivo principal es aumentar la producción de la proteína SMN en búsqueda de aminorar tanto las manifestaciones clínicas como las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.^{9,12}

Dentro de estas terapias alternativas se encuentran disponibles actualmente 3 tratamientos: Spinraza (nusinersen), un oligonucleótido antisentido (OAS) que actúa como modulador del gen *SMN2*; Zolgensma (onasemnogén abeparvovec), una terapia de reemplazo génico desarrollada mediante un virus adeno-asociado; y Evrysdi (risdiplam), un modulador de moléculas pequeñas que interviene sobre el gen *SMN2* (cuadro II).^{12,14}

Terapia de oligonucleótidos antisentido

Los *oligonucleótidos antisentido* son oligonucleótidos cortos (de 10 a 30 nucleótidos) que se unen al ARN celular a través del apareamiento de bases complementarias e influyen en el empalme del pre-ARNm, la estabilidad del ARNm y la transcripción o interacción ARN-proteína. Pueden dirigirse a proteínas que se han considerado inmedicables y regular directamente su expresión y la terapia puede personalizarse para apuntar a mutaciones específicas.¹⁵

El primer trastorno neuromuscular tratado exitosamente con oligonucleótidos antisentido fue la AME. El nusinersen fue aprobado a finales del 2016 por la FDA (*Food and Drug Administration*) como el primer fármaco para el tratamiento de la AME.¹⁵ Actúa mediante la unión a un sitio de silenciamiento del empalme en el intrón 7 de *SMN2*, suprimiendo la unión de otros factores de empalme; esto promueve la inclusión del exón 7 en el ARNm de *SMN2* y por consecuencia incrementa la cantidad de proteína SMN funcional.^{15,16,17}

Para asegurar la llegada del fármaco al sistema nervioso central, se concluyó que la mejor forma de administración es la vía intratecal, con la que se observaron niveles terapéuticos de acción durante varios meses en las células sin efectos secundarios significativos; el principal problema es la invasividad del procedimiento y el requerimiento de anestesia.^{12,15} Algunos riesgos y complicaciones potenciales de esta terapia son la toxicidad renal, trastornos de la coagulación y trombocitopenia, por lo que se recomienda vigilancia de la proteinuria, el tiempo de protrombina y la cuenta plaquetaria antes de la administración para evaluar el daño renal y el riesgo de trombocitopenia.^{13,16}

Otro factor importante que se debe considerar y que podría resultar en un inconveniente importante es su costo, que puede llegar a los 500,000 dólares el primer año y 250,000 dólares en los años siguientes según la periodicidad de la administración.¹⁶

Hay diferentes ensayos clínicos (ENDEAR NCT02193074, NURTURE NCT02386553, CHERISH NCT02292537), en los cuales se han estudiado a niños con AME que contaban con 2 o 3 copias de *SMN2* de distintas edades y con inicio de los síntomas en diferentes etapas, a quienes se les administró tratamiento farmacológico (nusinersen) y en quienes se observó una mejoría significativa en el logro de hitos motores (sentarse, pararse, caminar) y mayor probabilidad de una supervivencia libre de eventos, además de un aumento considerable en las distintas escalas aplicadas para observar progresión de la enfermedad. Aquellos con menor duración de la enfermedad al inicio del tratamiento tuvieron mayor efectividad del tratamiento y menor probabilidad de presentar eventos adversos.^{18,19,20}

Terapia de reemplazo génico

La *terapia génica* es un enfoque experimental en el que se usan genes recombinantes introducidos mediante vectores para tratar trastornos que resultan de mutaciones genéticas. Se reemplaza, silencia o “noquea” el gen mutado o se introduce un nuevo gen para restaurar la función.²¹

Los virus adenoasociados son empleados en el campo de la terapia génica debido a su capacidad de integrarse al genoma. Son virus de ADN lineal de cadena sencilla, de la familia *Parvoviridae*; existen más de 12 serotipos identificados, con diferente afinidad hacia los tejidos. El serotipo AAV9 (*Adeno-associated viral serotype 9*), tras su administración sistémica, tiene una alta expresión en neuronas de la corteza motora, cerebelo, sustancia negra y médula espinal cervical.²¹

Onasemnogén abeparvovec-xioi es una terapia génica aprobada en 2019 por la FDA. Utiliza el vector AAV9, que transporta el ADN del gen *SMN1* normal para insertarlo en las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. Penetra en las células por endocitosis y se deposita en el núcleo, en donde el vector viral transduce a la célula huésped para transcribir la doble hebra de ADN completo del gen *SMN1*, reestableciendo la producción de la proteína SMN y la función normal de las neuronas motoras. Para asegurar su paso a través de la barrera hematoencefálica, se administra por medio de infusión intravenosa.^{13,16,22}

En estudios como el START (NCT03421977) y STRIVE (NCT03306277), en los que se incluyeron pacientes con

AME tipo 1 sintomáticos y el SPR1NT (NCT03505099) con pacientes con hasta 3 copias de *SMN2*, se observó mejoría en funciones motoras como alimentación y sedestación, y los pacientes permanecieron con vida sin necesidad de ventilación mecánica permanente. La elevación de transaminasas hepáticas se presentó como principal efecto adverso, lo que requirió el uso de prednisona para mantener la actividad hepática en rangos habituales, sin otras alteraciones asociadas hasta el término del estudio.^{23,24,25}

Este tratamiento está categorizado como el más caro del mundo, dado que alcanza hasta los 2.1 millones de dólares. A pesar del importante costo que representa, en ciertos estudios se ha concluido que, estimando la inversión a lo largo de una vida, resulta más rentable en comparación con otras alternativas, como nusinersen.^{16,21}

Moduladores de moléculas pequeñas

El risdiplam es la terapia más recientemente aprobada por la FDA, en 2020, como el primer fármaco oral para el tratamiento de la AME. Es una solución oral que contiene una molécula pequeña biodisponible cuya acción se centra en el gen *SMN2*. Actúa como un modulador del empalme del pre-ARNm y promueve la inclusión del exón 7, lo que mejora la eficiencia traduccional del ARNm y la concentración sistémica de la proteína FL-SMN. Su administración por vía oral resulta suficiente para permitir el cruce de la barrera hemoencefálica e incrementar los niveles de la proteína SMN en el sistema nervioso central y los órganos periféricos.^{13,26}

En los estudios SUNFISH (NCT02908685) y FIREFISH

(NCT02913482), que incluyeron pacientes de diversas edades (2-25 años y 1-7 meses) con AME tipo 1, 2 y 3, se obtuvieron puntuaciones más altas en la escala CHOP-INTEND para el grupo de lactantes y en general una mejoría significativa en función motora en los pacientes más jóvenes, mientras que en pacientes de mayor edad se estabilizó.^{27,28}

Discusión

La AME es una enfermedad que se presenta con un amplio rango de fenotipos, por lo que su manejo requiere de una intervención multidisciplinaria. Sin tratamiento, los tipos más severos son letales y, hasta hace pocos años, únicamente se atendía a los pacientes con medidas de soporte y tratamiento sintomático para retrasar o prevenir complicaciones. No obstante, durante la última década ha habido grandes avances en el desarrollo de terapias innovadoras para diversas enfermedades genéticas, entre las que se encuentra la AME. La introducción de diversas terapias modificadoras de la enfermedad como parte del tratamiento ha marcado una nueva etapa en la historia de esta enfermedad. Una de estas terapias consiste en el reemplazo de *SMN1* mutado por una copia funcional en una sola dosis. Aunque fue aprobada por la FDA en 2019, lo que significa poco tiempo para evaluar sus efectos a largo plazo, se perfila hasta hoy como la mejor opción terapéutica. Su costo es aún sumamente elevado; sin embargo, a largo plazo puede representar un gasto menos oneroso que la administración a lo largo de toda la vida de las otras moléculas terapéuticas.

En todo caso, la eficacia de estos nuevos fármacos depende de varios factores, entre ellos, el momento de inicio

Cuadro II Terapias modificadoras de la enfermedad, mecanismo de acción y principales hallazgos

Tipo de tratamiento	Oligonucleótido antisentido	Terapia génica	Moduladores de moléculas pequeñas
Nombre genérico/comercial	Nusinersen/Spinraza	Onasemnogén aberparvovec/Zolgensma	Risdiplam/Evrysdi
Mecanismo de acción	Promueve la inclusión del exón 7 en el ARNm del gen de <i>SMN2</i> , lo cual permite la traducción de FL-SMN	Introduce una copia funcional del gen <i>SMN1</i> mediante el AAV9 y reestablece la expresión de la FL-SMN	Promueve la inclusión del exón 7 el ARNm de <i>SMN2</i> , lo cual aumenta la producción de la proteína funcional
Vía de administración	Vía intratecal mediante punción lumbar en bolo. Cuatro dosis de carga y una de mantenimiento cada 4 meses	Vía intravenosa en dosis única, en perfusión lenta de aprox. 60 min	Vía oral, una vez al día después de comidas, a la misma hora
Pacientes candidatos a recibir el tratamiento	Pacientes con diagnóstico de AME de cualquier edad	Pacientes con diagnóstico de AME tipo 1 o con hasta 3 copias de <i>SMN2</i>	Pacientes a partir de los 16 días de edad con diagnóstico de AME tipo 1, 2, 3 o de 1 a 4 copias de <i>SMN2</i>
Principales hallazgos en los estudios clínicos	Mayor alcance de hitos motores y supervivencia libre de eventos	Mejoría de funciones motoras, como caminar sin asistencia y supervivencia extendida y libre de eventos	Mejoría en funciones motoras
Referencias	18, 19, 20	23, 24, 25	27, 28

del tratamiento. En pacientes que ya han presentado síntomas e inician con alguno de los tratamientos, se presenta mejoría principalmente en la estabilización del padecimiento, lo cual se vuelve más evidente en aquellos que lo han curado por un periodo más prolongado. El mayor beneficio, sin duda, se obtiene en pacientes presintomáticos, que en algunos casos incluso han logrado alcanzar habilidades motoras que se esperarían únicamente en niños con un desarrollo normal, así como mejores hitos respiratorios y bulbares. Esto puede atribuirse a que en las fases iniciales de la enfermedad los daños son aún mínimos, las neuronas motoras aún están vivas y los músculos funcionan correctamente, lo cual facilita la obtención del máximo beneficio de los fármacos, que evidencia la importancia de un diagnóstico e inicio temprano del tratamiento.

A pesar de que el costo económico de las terapias propuestas es hasta hoy muy elevado, se espera que con el aumento de la demanda y la colaboración con las farmacéuticas este disminuya y todos los pacientes que sean candidatos a una de estas opciones de tratamiento puedan recibirlas sin mayores complicaciones. Asimismo, la detección oportuna permitirá mejorar la calidad de vida, y concomitantemente se observará una disminución considerable de costos en hospitalizaciones e intervenciones innecesarias para este grupo de pacientes.

Los avances logrados en el tratamiento de la AME son un claro ejemplo de la importancia y trascendencia de las investigaciones que abarcan desde la profundización de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes hasta el desarrollo de nuevas moléculas terapéuticas y de estudios clínicos regulados. No menos importante es la capacitación del personal de salud con un enfoque en la detección temprana

de la mano de la implementación de programas de tamiz neonatal y el desarrollo de un registro nacional que facilite el seguimiento y el cuidado de los pacientes, así como la evaluación de resultados de las estrategias adoptadas en los diferentes niveles de atención.

Conclusiones

Las posibilidades de abordaje actual de la AME, desde el diagnóstico presintomático hasta la atención multidisciplinaria cuyo eje terapéutico sea la administración de alguna de las moléculas modificadoras nusinersen, risdiplam, y onasemnogén abeparvovec, han cambiado radicalmente la perspectiva de los pacientes con esta enfermedad y sus familias, ya que representan una potencialización de su calidad de vida hasta hace poco tiempo inimaginable, ante una enfermedad que en su fenotipo más severo y sin tratamiento es letal.

Los esfuerzos conjuntos de las empresas farmacéuticas y un cambio en las políticas de salud, así como la capacitación del personal de salud para la detección temprana de portadores presintomáticos de las variantes causantes de la enfermedad, serán clave para que cada vez más pacientes con AME puedan tener acceso de manera oportuna a alguna de las opciones terapéuticas aprobadas por los organismos regulatorios de cada país.

Declaración de conflicto de interés: las autoras 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. Ali HG, Ibrahim K, Elsaid MF, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: the Qatari experience. *Gene Ther.* 2021;28(10-11):676-80. doi: 10.1038/s41434-021-00273-7
2. Farrar MA, Calotes-Castillo L, De Silva R, et al. Gene therapy-based strategies for spinal muscular atrophy-an Asia-Pacific perspective. *Mol Cell Pediatr.* 2023;10(1):17. doi: 10.1186/s40348-023-00171-5
3. Ando S, Osanai D, Takahashi K, et al. Survival motor neuron protein regulates oxidative stress and inflammatory response in microglia of the spinal cord in spinal muscular atrophy. *J Pharmacol Sci.* 2020;144(4):204-11. doi: 10.1016/j.jphs.2020.09.001
4. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Clinical and Genetic Profiles of 5q- and Non-5q-Spinal Muscular Atrophy Diseases in Pediatric Patients. *Genes (Basel).* 2024;15(10): 1294 doi: 10.3390/genes15101294
5. Wang MJ, Kang L, Wang YZ, et al. Microglia in motor neuron disease: Signaling evidence from last 10 years. *Dev Neurobiol.* 2022;82(7-8):625-38. doi: 10.1002/dneu.22905
6. Basak S, Biswas N, Gill J, et al. Spinal Muscular Atrophy: Current Medications and Re-purposed Drugs. *Cell Mol Neurobiol.* 2024;44(1):75. doi: 10.1007/s10571-024-01511-3
7. Farrar MA, Mandarakas M, Briggs N, et al. Gestational Age at Birth and Clinical Manifestations of Spinal Muscular Atrophy. *Neurology.* 2025;105(2):e213799. doi: 10.1212/WNL.0000000000213799
8. Ishihara T, Koyama A, Atsuta N, et al. SMN2 gene copy number affects the incidence and prognosis of motor neuron diseases in Japan. *BMC Med Genomics.* 2024;17(1):263. doi: 10.1186/s12920-024-02026-y
9. Curry M, Cruz R, Belter L, et al. Awareness screening and referral patterns among pediatricians in the United States related to early clinical features of spinal muscular atrophy (SMA). *BMC Pediatr.* 2021;21(1):236. doi: 10.1186/s12887-021-02692-2
10. Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, et al. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(19):14873. doi: 10.3390/ijms241914873

11. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Clinical and Genetic Profiles of 5q- and Non-5q-Spinal Muscular Atrophy Diseases in Pediatric Patients. *Genes (Basel)*. 2024;15(10):1294. doi: 10.3390/genes15101294
12. Nishio H, Niba ETE, Saito T, et al. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):11939. doi: 10.3390/ijms241511939
13. Lejman J, Panuciak K, Nowicka E, et al. Gene Therapy in ALS and SMA: Advances, Challenges and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1130. doi: 10.3390/ijms24021130
14. Ponomarev AS, Chulpanova DS, Yanygina LM, et al. Emerging Gene Therapy Approaches in the Management of Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Overview of Clinical Trials and Patent Landscape. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):13743. doi: 10.3390/ijms241813743
15. Hill SF, Meisler MH. Antisense Oligonucleotide Therapy for Neurodevelopmental Disorders. *Dev Neurosci*. 2021;43(3-4):247-52. doi: 10.1159/000517686
16. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs*. 2019 ;33(9):919-32. doi: 10.1007/s40263-019-00656-w
17. 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
18. Crawford TO, Swoboda KJ, De Vivo DC, et al. Continued benefit of nusinersen initiated in the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: 5-year update of the NURTURE study. *Muscle Nerve*. 2023;68(2):157-70. doi: 10.1002/mus.27853
19. Thokala P, Stevenson M, Kumar VM, et al. Cost effectiveness of nusinersen for patients with infantile-onset spinal muscular atrophy in US. *Cost Eff Resour Alloc*. 2020;18:41. doi: 10.1186/s12962-020-00234-8
20. Park JM, Min YS, Park D, et al. Effect of Nusinersen in a late onset spinal muscular atrophy patient for 14 months: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(1):e24236. doi: 10.1097/MD.00000000000024236
21. Ogbonmide T, Rathore R, Rangrej SB, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Apeparovovec (Zolgensma). *Cureus*. 2023;15(3):e36197. doi: 10.7759/cureus.36197
22. Day JW, Howell K, Place A, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):632. doi: 10.1186/s12887-022-03671-x
23. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparovovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):284-93. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6
24. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparovovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):834-41. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272
25. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, et al. Onasemnogene abeparovovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1381-9. doi: 10.1038/s41591-022-01866-4
26. Chong LC, Gandhi G, Lee JM, et al. Drug Discovery of Spinal Muscular Atrophy (SMA) from the Computational Perspective: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8962. doi: 10.3390/ijms22168962
27. Masson R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rose K, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(12):1110-9. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00339-8
28. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol*. 2023;270(5): 2531-46. doi: 10.1007/s00415-023-11560-1