



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

Curso 2021-2022

**Trabajo de Fin de Grado**

**LA TERAPIA GÉNICA DE LA  
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL.  
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**Juan Ignacio León Martínez**

**Tutor/a: María Simarro Grande**

**Cotutor/a: Natalia Montero Gutiérrez**

## **Resumen**

**Introducción:** la atrofia muscular espinal es una enfermedad hereditaria crónica y degenerativa con una alta incidencia en la población, con una morbimortalidad elevada en pacientes pediátricos y elevados costes de recursos sanitarios en pacientes que llegan a la edad adulta. Las aparición de terapias génicas como Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) pueden modificar el transcurso de la enfermedad de forma permanente.

**Objetivo:** valorar la efectividad de la terapia génica con Onasemnogene abeparvovec/Zolgensma.

**Metodología:** se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Cochrane, Dialnet, Cuiden y Scopus. La estrategia de búsqueda se estableció con los siguientes descriptores “atrofia muscular espinal”, “AME”, “terapias génicas”, “Zolgensma”, “Onasemnogene abeparvovec” y “enfermería”. Se incluyeron ensayos clínicos, estudios observacionales y revisiones bibliográficas, en español e inglés publicados entre 2019 y 2022.

**Resultados:** se seleccionaron 13 artículos que demuestran la eficacia del tratamiento en diferentes ensayos clínicos como START, STR1VE y STR1VE-EU valorando la supervivencia y la ausencia de necesidad de ventilación permanente. Los efectos secundarios más frecuentes fueron pirexia, hepatotoxicidad y vómitos. También se encontraron indicaciones sobre la manipulación del fármaco y precauciones e interferencias con otros fármacos como las vacunas.

**Conclusiones:** las terapias génicas son el futuro de la terapéutica en enfermedades congénitas, más allá de la atrofia muscular espinal.

**Palabras clave:** atrofia muscular espinal, AVV, terapias génicas, Zolgensma Onasemnogene abeparvovec.

## **Abstract**

**Introduction:** spinal muscular atrophy is a chronic and degenerative hereditary disease with a high incidence in the population, high morbimortality in pediatric patients and high health resource costs in patients reaching adulthood. The emergence of gene therapies such as Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) can permanently modify the course of the disease.

**Objective:** to assess the effectiveness of gene therapy with Onasemnogene abeparvovec/Zolgensma.

**Methodology:** a systematic review was carried out following the recommendations of the PRISMA declaration. The databases used were PubMed, Cochrane, Dialnet, Cuiden and Scopus. The search strategy was established with the following descriptors "spinal muscular atrophy", "SMA", "gene therapies", "Zolgensma", "Onasemnogene abeparvovec" and "nursing". Clinical trials, observational studies and literature reviews, in Spanish and English published between 2019 and 2022 were included.

**Results:** 13 articles were selected. The efficacy of the treatment was demonstrated in different studies such as START, STR1VE and STR1VE-EU, assessing survival and the absence of the need for permanent ventilation. The most frequent side effects were pyrexia, hepatotoxicity and vomiting. We also found indications on the handling of the drug and precautions and interferences with other drugs such as vaccines.

**Conclusions:** gene treatments are the future of therapeutics in congenital diseases, beyond spinal muscular atrophy.

**Key words:** spinal muscular atrophy, AVV, gene therapies, Zolgensma Onasemnogene abeparvovec.

# **Índices**

## **Índice de contenidos**

<b>1</b>	<b>Introducción</b>	<b>1</b>
1.1	Fisiopatología de la enfermedad	2
1.2	Tipos de AME	4
1.3	Diagnóstico y asesoramiento genético	6
1.4	Nuevos horizontes terapéuticos	7
1.5	Justificación	9
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>Metodología</b>	<b>10</b>
3.1	Diseño del trabajo	10
3.2	Estrategia de búsqueda	11
3.3	Estrategia de selección	12
3.4	Herramientas para la evaluación de evidencias	12
3.5	Extracción de datos	12
<b>4</b>	<b>Desarrollo del tema/resultados</b>	<b>13</b>
4.1	Características de los resultados: Diagrama de flujo	13
4.2	Terapias génicas: Onasemnogene Abeparvovec	14
4.3	Indicaciones antes, durante y después del tratamiento	14
4.4	Seguridad	17
4.5	Eficacia	19
4.6	Vacunación infantil	13
<b>5</b>	<b>Discusión</b>	<b>24</b>
5.1	Implicaciones en la práctica clínica	25
5.2	Futuras líneas de investigación	25
<b>6</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>27</b>
<b>7</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>27</b>
<b>8</b>	<b>Anexos</b>	<b>31</b>

## **Índice de tablas**

• Tabla 1.....	4
• Tabla 2.....	10
• Tabla 3.....	31
• Tabla 4.....	32
• Tabla 5.....	33
• Tabla 6.....	34

## **Índice de figuras**

• Figura 1.....	2
• Figura 2.....	3
• Figura 3.....	13

## **Índice de ilustraciones**

• Ilustración 1.....	1
----------------------	---

## **Índice de imágenes**

• Imagen 1 .....	35
------------------	----

## Índice de abreviaturas

- **AME: Atrofia muscular espinal**
- **ASO: Oligonucleotido antisentido**
- **AVV: Virus Adeno-Asociado**
- **DNA: ácido desoxirribonucleico**
- **EEUU: Estados Unidos**
- **EKG: Electrocardiograma**
- **FC: Frecuencia cardiaca**
- **FDA: Food and Drug Administration**
- **FQ: Fibrosis quística**
- **JB: Instituto Joanna Briggs**
- **MAT: Microangiopatía trombotica**
- **MLPA: Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples**
- **PCR: Reacción en cadena de la polimerasa**
- **RAM: Reacción Adversa a Medicamento**
- **RNA: ácido ribonucleico**
- **SEG: Semanas de edad gestacional**
- **SMN: Gen de supervivencia de las neuronas motoras**
- **SNS: Sistema Nacional de Salud**

## **Agradecimientos**

Dña. Beatriz Gómez Martín, por ser mi veterana y una gran enfermera.

## 1. INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular degenerativa caracterizada por la pérdida de las células del asta anterior de la médula espinal, las neuronas motoras alfa, y los núcleos del tronco encefálico, que provoca una debilidad muscular simétrica, progresiva, generalizada y mayor en los músculos proximales que en los distales.

Es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo, donde en un 95% de los casos se produce una delección homocigótica (bialélica) en el brazo largo del cromosoma 5 (5q13), una mutación en la región que codifica el gen de supervivencia de las neuronas motoras 1 (SMN1) <sup>(1)</sup>.

La enfermedad fue descrita por primera vez en la década de 1890 por Guido Werdnig y por Johan Hoffmann. La incidencia estimada es de 1 caso por cada 6.000-10.000 nacimientos y la frecuencia de portadores heterocigotos de uno por cada 40-60 habitantes, siendo así una de las enfermedades neurodegenerativas monogénicas más frecuentes. Es el segundo trastorno autosómico recesivo más común después de la fibrosis quística (FQ) y la principal causa genética de mortalidad infantil<sup>(2)</sup>. La incidencia la AME es comparable a la de la FQ, cuya incidencia varía entre 1/3.000-1/8.000 nacimientos y la frecuencia de portadores heterocigotos es de uno por cada 25 habitantes<sup>(3)</sup>.

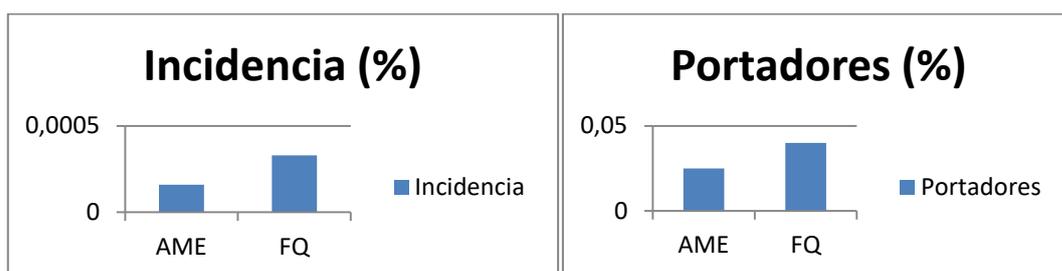


Ilustración 1. Comparación entre FQ y AME. Elaboración propia basada en <sup>(2)(3)</sup>

## 1.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

Los seres humanos somos portadores de dos versiones del gen de supervivencia de las neuronas motoras (SMN): la telomérica (SMN1) y la centromérica (SMN2), también llamado gen de reserva de SMN1. Son dos genes homólogos, idénticos salvo por un nucleótido. En el gen SMN2 se produce una sustitución de Citosina (C) a Tiamina (T) en el exón 7, que origina la deleción de dicho exón en el 85-90% de los casos durante la fase de corte y empalme o splicing, dando como resultado proteínas no funcionales. El otro 10-15% da lugar a RNAm y proteínas funcionales<sup>(4)</sup>.

En condiciones normales, el gen SMN1 produce RNAm funcional y completo que traduce proteínas SMN en el 100% de los casos. Pero debido a la mutación en el cromosoma 5q, los pacientes con AME carecen de SMN1 y dependen de la producción de las proteínas SMN por parte del gen SMN2. Como consecuencia, se traducen proteínas funcionales SMN de longitud completa en mucha menor concentración y de forma insuficiente para mantener la estructura y función de las motoneuronas, apareciendo así la enfermedad AME. Al ser una enfermedad de carácter recesivo tiene que haber dos copias del gen SMN1 delecionadas o mutadas para producirse, una de cada progenitor portador. La pérdida de SMN2, que ocurre en hasta un 10% de la población, no influye en la aparición a la enfermedad<sup>(5)</sup>.

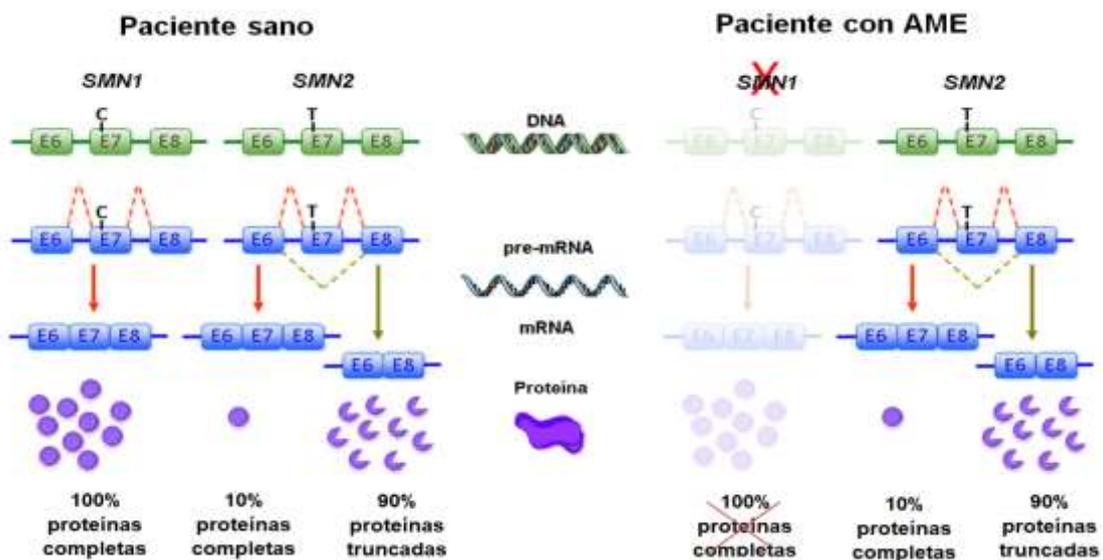


Figura 1. Comparación genética entre paciente sano y paciente con AME.

Población general (90%)	SMN1	SMN2
	SMN1	SMN2
Portadores (2%)	SMN1	SMN2
	-----	SMN2
Enfermos de AME (Copias de SMN2: 1-5)	-----	SMN2
	-----	SMN2
Población general con ausencia de SMN2 (5-10%)	SMN1	-----
	SMN1	-----

Figura 2. Variabilidad génica en la población total.

La proteína SMN es una proteína esencial para la vida de 30 kDa que se localiza tanto en el núcleo como en el citoplasma de las motoneuronas<sup>(6)</sup>.

En el núcleo, la proteína SMN forma parte del complejo snRNP, ribonucleoproteínas pequeñas nucleares que participan en la formación del espliceosoma o complejo de corte y empalme. Este complejo elimina los intrones del preRNA mensajero (preRNAm) para convertirlo en RNAm maduro funcional.

En el citoplasma, la proteína SMN participa en la síntesis de microfilamentos de actina, que forman parte del citoesqueleto de la célula, en la formación y crecimiento de axones (axonogénesis) y en el transporte de RNAm a través de ellos y en la liberación de vesículas con neurotransmisores en la hendidura sináptica<sup>(7)</sup>.

Con bajas concentraciones de esta proteína se producen alteraciones en la estructura celular y en los impulsos eléctricos anulando o disminuyendo la inervación motora en el tejido muscular, que ante la falta de estímulos termina debilitándose y atrofiándose, definiendo así la enfermedad de AME.

## 1.2 TIPOS DE AME:

Existen diferentes presentaciones de la enfermedad AME con sus correspondientes niveles de gravedad, que están directamente relacionados con el número de genes SMN2 y la cantidad de proteína SMN producida. El 95% de los pacientes con AME carecen de SMN1. Sin embargo, estos pacientes tienen de 1 a 5 copias de SMN2<sup>(4)</sup>. Se ha comprobado que a mayor número de copias del gen SMN2, mayor compensación de proteínas SMN y el fenotipo expresado es menos grave, aunque no se evite el desarrollo de la enfermedad<sup>(8)(9)</sup>. El otro 5% presentan el gen SMN1 en su DNA, pero está mutado y la alteración hace que no se traduzcan proteínas SMN.

El fenotipo se clasifica en 4 tipos distintos (AME 1, AME 2, AME 3 y AME 4) en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución. En ningún caso la cognición se ve afectada<sup>(1)</sup>. Como se ha comentado, el aumento del número de copias SMN2 suele modificar el fenotipo, disminuyendo la gravedad de la enfermedad. Debido a la gran variedad clínica en los distintos fenotipos de la enfermedad, el tratamiento es muy variable.

**Tabla 1. Números de copias del gen SMN2 según el tipo de AME.**

Tipos de AME	Nº de copias del gen SMN2
0	1
I	2 (menos común 1 o 3)
II	3 (menos común 2 o 4)
III	3 o 4
IV	4 o más

AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig-Hoffmann: es el tipo de AME más grave y el más frecuente (50-70% de los casos) <sup>(10)</sup>. La clínica aparece en los primeros 6 meses de vida y en los casos más graves incluso al nacimiento. La esperanza de vida sin tratamiento (soporte ventilatorio principalmente) suele

ser de dos años, debido principalmente a la insuficiencia respiratoria. Los síntomas principales son hipotonía profunda, no llegando a sentarse sin apoyo; y la parálisis flácida simétrica, destacando la ausencia de reflejos ante estímulos externos (arreflexia).

La función respiratoria está afectada debido a la debilidad de los músculos intercostales pero el diafragma funciona bien, lo que acaba dando lugar a una respiración paradójica y un tórax en forma de campana. Se produce disfagia, con dificultad para succión y deglución, y fasciculaciones de la lengua que aumentan el riesgo de broncoaspiración y aparición de neumonías. La disfagia además conlleva un riesgo de malnutrición y acidosis metabólica en periodos prolongados de ayuno. Dentro de este tipo se diferencian 3 subgrupos clínicos:

- a. Subtipo 1a (tipo 0): empieza en el periodo neonatal o al nacimiento, no se llega a lograr el control de la cabeza. Algunos casos se pueden diagnosticar en el periodo prenatal, que se caracteriza por hipomotilidad fetal entre las 30-36 semanas de edad gestacional (SEG). Pueden mostrar también fracturas óseas congénitas y costillas extremadamente delgadas. La supervivencia suele ser menor a 6 meses de vida.
- b. Subtipo 1b: comienza durante el periodo de lactancia, normalmente en los dos primeros meses de vida y tampoco controla el tono muscular cefálico.
- c. Subtipo 1c: a diferencia de los anteriores sí adquiere tono muscular y control cefálico, se inicia entre los 3-6 meses y la supervivencia apenas llega a los dos años de vida.

AME tipo 2 o enfermedad de Dubowitz: Los síntomas comienzan entre los 7 y 18 meses de edad. Los pacientes logran sostén cefálico, sentarse sin soporte y algunos de ellos pueden ponerse de pie pero sin llegar a caminar sin ayuda. Los reflejos tendinosos profundos están ausentes (arreflexia) y es frecuente el temblor fino de las extremidades superiores. Las contracturas articulares y la cifoescoliosis son muy frecuentes. La reducción en la movilidad aumenta el riesgo de obesidad y estreñimiento. Estos pacientes tienen en su mayoría una supervivencia mayor a dos años, pudiendo llegar en algunos casos a alcanzar

la edad adulta.

La debilidad de los músculos que participan en la masticación, la anquilosis mandibular y las alteraciones en la deglución, son el resultado de una pobre ganancia de peso y del retraso en el crecimiento. Debido a estas alteraciones en la musculatura facial, la comunicación mediante el habla también puede estar comprometida.

La debilidad de los músculos intercostales junto con la cifoescoliosis provoca una enfermedad pulmonar restrictiva. La dificultad de manejar las secreciones traqueales y la insuficiencia respiratoria son el principal factor de mortalidad durante la adolescencia.

AME tipo 3 o enfermedad de Kugelberg-Welander: Se inicia durante la infancia o la adolescencia, ya con las habilidades motoras desarrolladas todas o en su mayoría, incluida la marcha independiente. Aparece debilidad muscular, más notable en extremidades inferiores. Según progresa, algunos pacientes pueden necesitar asistencia en silla de ruedas, mientras que otros que presentan una debilidad muscular menor pueden continuar caminando. Suelen aparecer escoliosis y problemas relacionados con la limitación de movilidad como osteoporosis y obesidad. No suele cursar con enfermedad pulmonar restrictiva y la esperanza de vida no se ve afectada.

AME tipo 4: con inicio en la edad adulta, entre los 20-30 años y con curso leve. Son pacientes ambulantes con afección muscular en extremidades inferiores. No presentan problemas respiratorios ni nutricionales y tienen una esperanza de vida normal.

### **1.3 DIAGNÓSTICO Y ASESORAMIENTO GENÉTICO:**

El diagnóstico genético de la AME se basa en la presencia de una mutación o deleción de la motoneurona de supervivencia 1 o SMN1. Mediante una muestra de sangre periférica se puede llevar a cabo un estudio genético molecular, con técnicas como MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Estas pruebas genéticas pueden detectar cualquier alteración del gen SMN1 y al mismo tiempo el número de copias de SMN2 para indicar el fenotipo. Son

pruebas extremadamente sensibles y específicas. Por ejemplo, la MLPA tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad de casi el 100% <sup>(5)</sup>.

Un buen asesoramiento genético apoyado en los diversos estudios genéticos a los progenitores y familiares de riesgo podría ser una óptima prevención primaria. La AME tiene un patrón de herencia autosómico recesivo: según las Leyes de Mendel, si ambos padres son portadores, hay una probabilidad del 25% de tener un hijo afectado, un 50% de tener un hijo portador asintomático y un 25% de que el hijo no esté afectado ni sea portador. El 98% de los padres de un individuo con AME son portadores heterocigotos, y el 2% restante se explica por la variante patogénica *de novo* en un alelo del niño.

Durante los embarazos de padres portadores se pueden realizar pruebas prenatales diagnósticas, mediante una PCR en tiempo real para detectar la posible delección homocigótica del exón 7 en el gen SMN1<sup>(11)</sup>.

#### **1.4 NUEVOS HORIZONTES TERAPÉUTICOS**

Hasta la aparición de las terapias génicas, los cuidados de la AME se han centrado en paliar las complicaciones derivadas de la debilidad muscular con soporte respiratorio, nutricional y gastrointestinal, atención ortopédica y rehabilitación proactiva, entre otros.

Para conseguir satisfacer las demandas, es necesario contar con una atención multidisciplinar centrada en el paciente, con la cooperación de diversos profesionales. Se debe evaluar a los pacientes al menos cada 6 meses y buscar objetivos funcionales individualizados, proporcionando siempre a los cuidadores expectativas y objetivos realistas.

Actualmente se está investigando sobre nuevos tipos de tratamientos que podrían llegar a ser curativos. Al tener el potencial para cambiar la historia natural de la enfermedad, hasta la fecha incurable, las terapias génicas dan esperanza a los enfermos con AME y a sus familiares. Al ser el presente y futuro de la terapéutica, es muy importante conocerlas para su posterior administración y control de la evolución de los pacientes por parte de Enfermería.

Estas terapias innovadoras son<sup>(12) (13)(14)</sup>:

- Nusinersen/Spinraza: es un oligonucleótido antisentido (ASO) que promueve la producción de SMN2 funcional mediante la inhibición de ISS-N1 (una modulación del empalme de RNAm para incluir el exón 7 de SMN2 en la transcripción), aumentando así la cantidad de proteína SMN funcional producida. No es una terapia génica porque actúa en una fase postranscripcional. Se administra por vía intratecal con 4 dosis de carga iniciales, seguidas de dosis de mantenimiento cada 4 meses de por vida. Aprobada en diciembre de 2016 por la Food and Drug Administration (FDA), apto tanto para pacientes pediátricos como para adultos. Su administración cuesta unos 750.000 dólares el primer año, seguidos de 375.000 dólares por cada año de tratamiento posterior.<sup>(6)</sup>
- Risdiplam/Evrysdi: es una pequeña molécula que modifica el splicing o corte y empalme del pre-RNA de SMN2 aumentando así los niveles de proteína SMN funcional. Se administra por vía oral, un comprimido diario de por vida. Aprobado por la FDA en agosto de 2020.
- Onasemnogene abeparvovec: más conocido por su nombre comercial Zolgensma, de la firma suiza Novartis. Se utiliza un virus adeno-asociado de serotipo 9 como vehículo o vector para “infectar” e introducir el gen SMN1 en las células y permitir así que el cuerpo produzca la proteína SMN funcional. Es una terapia de sustitución génica, de inyección intravenosa única. Autorizado por la FDA de EEUU el 27 de mayo de 2019, con un coste de 2,125 millones de dólares, convirtiéndose en la primera terapia génica aprobada para pacientes pediátricos (hasta los dos años de edad). Es la terapia de interés, debido a su alta eficacia demostrada en diferentes ensayos clínicos, con capacidad para evitar la muerte del paciente y mejorar y mantener en el tiempo la calidad de vida imposible sin el tratamiento<sup>(15)</sup>  
<sup>(16)(17)</sup>.

## **1.5 JUSTIFICACIÓN:**

La atrofia espinal muscular (AME) es una enfermedad genética hereditaria muy frecuente, crónica y degenerativa, donde la mayoría de los casos aparecen a una edad muy temprana (antes del año de vida), tienen un pronóstico bastante sombrío con una alta morbimortalidad y una muy baja calidad de vida. Las consecuencias de esta afección provocan un alto grado de discapacidad y dependencia, por lo que se hacen indispensables para el tratamiento y el seguimiento, intervenciones multidisciplinarias muy específicas, prolongadas en el tiempo, de elevado coste y con un objetivo meramente paliativo ante la inexistente cura para dicha enfermedad.

Las terapias génicas son tratamientos innovadores que tienen una gran perspectiva de futuro y que parecen estar cobrando importancia como posible solución a las enfermedades de patrón hereditario, como es el caso de la AME.

Actualmente en nuestro país se llevan a cabo tratamientos génicos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS<sup>(18)</sup>. Conocer la terapia para la AME Zolgensma, su eficacia y sus efectos adversos es de vital importancia para Enfermería, ya que dicha profesión se ha de enfrentar a la administración de estos nuevos fármacos y ha de proporcionar unos buenos cuidados de Enfermería, consiguiendo un seguimiento activo y de calidad del paciente con AME.

## **2. OBJETIVOS:**

### **Objetivo principal:**

- Analizar la evidencia científica de la efectividad de la terapia génica con Onasemnogene abeparvovec/Zolgensma en la atrofia muscular espinal (AME).

### **Objetivos específicos:**

- Conocer el mecanismo de acción de Onasemnogene abeparvovec para restaurar la expresión de la proteína SMN en la AME.
- Definir el perfil del paciente candidato a ser tratado con Onasemnogene abeparvovec y el proceso de manipulación y administración del fármaco.
- Presentar los principales beneficios, complicaciones y efectos adversos del tratamiento con Onasemnogene abeparvovec.

## **3. METODOLOGÍA:**

**3.1 DISEÑO DEL TRABAJO:** Se llevó a cabo una revisión sistemática de la evidencia publicada, siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

### **3.2 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA:**

**Pregunta de investigación:** ¿Mejora la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con AME tratados con terapias génicas con Onasemnogene abeparvovec respecto a los que no reciben dicho tratamiento? Enunciada en base al esquema PICO representado en la tabla 2.

**Tabla 2. Desarrollo del esquema PICO.**

<b>P (Paciente)</b>	Paciente con AME tratado con Onasemnogene abeparvovec
<b>I (Intervención)</b>	La administración de Onasemnogene abeparvovec en pacientes con AME
<b>C (Comparador)</b>	Pacientes con AME sin terapia génica
<b>O (Outcome- resultados)</b>	Identificar la efectividad del fármaco Onasemnogene abeparvovec en pacientes con AME, medida en calidad de vida y supervivencia

Se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada en diferentes bases de datos con el objetivo de recopilar la mayor información disponible con respecto al tema a tratar. Las bases de datos consultadas fueron NCBI-Pubmed (MEDline), Cochrane Library CINALHL, Dialnet, Cuiden y Scopus. Además, se consultó información en Websites como: OMS, Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME), Unidos por AME, Vademecum, Agencia Europea del Medicamento (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS.CIMA). Para la recopilación de bibliografía se utilizó el gestor bibliográfico Mendeley.

Se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la salud (DeCS): “atrofia muscular espinal”, “AME”, “terapias génicas”, “Zolgensma”, “Onasemnogene abeparvovec”, “enfermería”; y sus respectivos MeSH (Medical Subject Headings) “gene therapy” “spinal muscular atrophy”, “SMA”, “nurse” combinados con el operador booleano AND. En todas las combinaciones se utilizaron los descriptores “Onasemnogene abeparvovec” o “Zolgensma” para concretar la búsqueda. Ejemplo: “Zolgensma” AND “nurse”.

### **3.3 ESTRATEGIA DE SELECCIÓN.**

Previa a la realización de la búsqueda se establecieron unos criterios de inclusión y exclusión:

#### **Criterios de inclusión:**

- Artículos que abordaran los descriptores utilizados y los filtros de búsqueda: full text, clinical trial y review.
- Artículos publicados entre 2019 y febrero de 2022, ambos incluidos.
- Artículos en inglés o español.

Aquellos artículos que no cumplieron dichos criterios fueron excluidos.

En el proceso de selección de artículos se examinaron los títulos y posteriormente los resúmenes para descartar los considerados irrelevantes. Se buscaron y leyeron los textos completos de los seleccionados, solicitando en la biblioteca virtual BUVa un préstamo interbibliotecario de los documentos de interés que no estaban completos en las bases de datos.

### **3.4 HERRAMIENTAS PARA EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS.**

Los estudios seleccionados fueron sometidos a una lectura crítica utilizando las herramientas de CONSORT<sup>(19)</sup> y STROBE<sup>(20)</sup> para valorar la calidad de ensayos clínicos y estudios observacionales respectivamente. Para evaluar la calidad de las revisiones bibliográficas se usaron las guías CASPe<sup>(21)</sup> (VER ANEXO 1). Cada artículo también fue sometido a la valoración del nivel de evidencia y grado de recomendación según las guías del instituto Joanna Briggs (JBI)<sup>(22)</sup>.

### **3.5 EXTRACCIÓN DE DATOS.**

Finalmente, para la extracción de datos se diseñó una tabla con el título, autor, diseño y resultados de cada ensayo clínico y revisiones y las diferentes herramientas de evaluación de evidencias (ANEXO 1).

## 4. RESULTADOS:

### 4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS: DIAGRAMA DE FLUJO

Al aplicar la metodología anteriormente explicada, se obtuvieron un total de 140 artículos (137 NCBI-Pubmed), (3 Dialnet), (0 Cochrane Library CINALHL), (0 Cuiden), (0 Scopus Elsevier) a través de la consulta de bases de datos de acceso público. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados 71 artículos. Tras lectura del título y resumen, 47 artículos fueron excluidos. Otros 11 fueron descartados tras su lectura completa utilizando las herramientas de lectura crítica, ya que no se adaptaban a la pregunta PICO a analizar. Finalmente, un total de 13 artículos, todos de la base de datos NCBI-Pubmed, fueron analizados para la realización de la revisión sistemática, ver síntesis en figura 3.

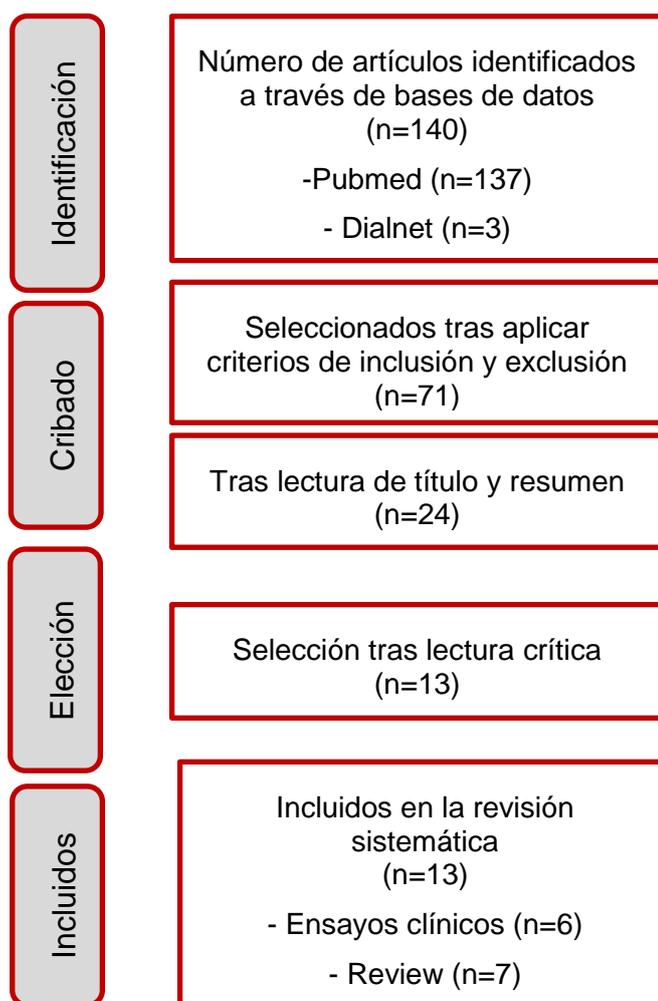


Figura 3. Diagrama de flujo. Fuente: elaboración propia.

En el Anexo 1 se muestra la tabla con los artículos seleccionados donde se exponen las características principales. Para evaluar el nivel de evidencia, se ha utilizado: CONSORT para los ensayos clínicos con una puntuación media de 24'5/25 (tabla 3); STROBE para los estudios observacionales, con una puntuación media de 19'5/22 (tabla 3); y CASPe para las revisiones bibliográficas con una puntuación de 7'7/10 (tabla 4)

Con una puntuación media de 8'8/10. De los estudios analizados, 11/13 superaron el 75% de la puntuación.

#### **4.2 TERAPIAS GÉNICAS. ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC:**

La terapia génica Onasemnogene Apeparvovec (Zolgensma) está basada en la inoculación in vivo de material genético específico en un paciente. A través de un vehículo o vector viral, un virus adeno-asociado del serotipo 9 (AAV9), se suministra y libera un transgén o copia del gen SMN1 humano funcional en las células diana, el cual codifica la proteína SMN mediante una única infusión intravenosa <sup>(23)</sup>. El transgén permanece dentro del núcleo celular en forma episomal o extracromosómica, sin llegar a integrarse en el DNA celular. La expresión del transgén depende de un promotor constitutivo (híbrido de  $\beta$ -actina de pollo potenciada por citomegalovirus) que induce la expresión constante y permanente de la proteína SMN. Además, contamos con la seguridad de que el AAV no tiene capacidad de replicación y no puede infectar el organismo (Ver farmacocinética, Anexo 3).

El serotipo 9 es el único capaz de traspasar la barrera hemato-encefálica y llegar al SNC dando lugar a una transducción celular generalizada y a la expresión de la proteína SMN en neuronas motoras espinales, neuronas, células de la glía, corazón, hígado, músculos esqueléticos y otros tejidos<sup>(24)</sup>. El efecto es mayor por vía intravenosa que por vía intramuscular o intraperitoneal.

#### **4.3 INDICACIONES ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO:**

**Vía de administración y posología:** La dosis recomendada para los pacientes con AME es de  $1,1 \times 10^{14}$  genomas vectoriales (vg) por kilogramo (kg) de peso corporal.<sup>(9)</sup> El volumen total se determina según el peso corporal del paciente,

sabiendo que por cada ml de solución hay  $2 \times 10^{13}$  vg. Es una dosis suficiente para transducir el gen a un número relevante de neuronas motoras y reducir el riesgo de efectos adversos como consecuencia de la inyección de vg <sup>(25)</sup>. De hecho, se ha descrito una toxicidad cardíaca y hepática dosis-dependiente, apareciendo mortalidad a una dosis de  $2,4 \times 10^{14}$  vg/kg o superior.

En la unión europea no hay límite de edad para el tratamiento. Está indicado para pacientes con AME tipo 1 (portadores de una mutación SMN1 bialélica y dos copias de SMN2), recomendado sobre todo en menores de 8 meses, antes de la pérdida irreversible de las neuronas motoras; en paciente con AME tipo 2 (de 6 a 60 meses con hasta tres copias de SMN2) y en niños con AME presintomáticos menores de dos años<sup>(16)</sup>.

**Antes de someterse a la terapia**, se realizan exámenes iniciales para detectar condiciones médicas que puedan aumentar el riesgo de efectos adversos tras la exposición al AAV9. Para evaluar la función hepática se extraerá una muestra sanguínea y se valorará: en la bioquímica los niveles de ALT, AST y bilirrubina total, la creatinina y troponina-I; en la serología los niveles de anticuerpos anti-AAV9; y en el hemograma el recuento y morfología de células sanguíneas.

Detectar Ac neutralizantes anti-AAV9 preexistentes en el torrente circulatorio limitaría la transducción y la eficacia terapéutica debido a la respuesta inmune frente a los genomas vectoriales (vg). La administración intratecal podría evitar su aparición en pacientes expuestos previamente a antígenos de la cápside del AAV. Se comprobará mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas, donde los títulos de Ac deberán ser inferiores a 1:50. Si no es así, se podrán repetir las pruebas cada 1-2 semanas hasta que la titulación baje, pudiéndose optar durante ese tiempo por otros tratamientos.

Los neonatos pueden exponerse a Ac anti-AAV9 maternos durante la lactancia (la prevalencia de anticuerpos reactivos al AAV9 es del 7,7% de los pacientes con AME y del 14,8% de sus madres biológicas)<sup>(12)</sup>, pero el riesgo de

atravesar la mucosa intestinal es bajo. Además, las inmunoglobulinas G (IgG) adquiridas de forma pasiva tienen una vida media de unos 40 días. Por ello se recomienda continuar con la lactancia materna, salvo otras contraindicaciones. Los pacientes más mayores pueden generar Ac por exposición ambiental al AAV9.

Se recomienda un aislamiento o limitar los contactos durante dos semanas antes de la administración de la dosis para evitar posibles contagios que obliguen a retrasar la administración<sup>(23)</sup> y durante unas 4-6 semanas después de la administración por la inmunodepresión ocasionada por los esteroides.

### **Conservación, manipulación e infusión:**

El fármaco se puede conservar congelado ( $\leq -60$  °C) y atemperar antes de su uso. Se puede conservar refrigerado entre 2°C y 8°C durante 14 días y atemperar antes de su uso sin agitarlo. Una vez atemperado, se debe perfundir dentro de las 8 horas siguientes y no se puede volver a congelar. El material usado debe ser de polipropileno al no estar estudiada la compatibilidad con jeringas y equipos de poliestireno o policarbonato<sup>(9)</sup>.

Este medicamento contiene virus genéticamente modificados. Se deberá mantener una técnica estéril en la manipulación utilizando equipos de protección individual (mascarilla, guantes de nitrilo...) y desechar el material utilizado (vial, jeringa...) como residuo de riesgo biológico. Ante una exposición accidental de la piel al medicamento, se lavará exhaustivamente con agua y jabón durante un mínimo de 15 min. En caso de que la exposición sea ocular, enjuagar los ojos con agua o suero fisiológico durante un mínimo de 15 min<sup>(9)</sup>.

La administración será controlada por bomba de infusión, durante 60 minutos a través de un catéter venoso periférico (VVP). Al no existir datos de compatibilidad, se administrará por una vía independiente al resto de medicamentos, purgando previamente el equipo con solución salina. Se recomienda tener dos accesos permeables por si alguno se extravasa, que suele ocurrir más en recién nacidos. Se puede llevar a cabo de forma ambulatoria.

**Después de la administración** del vector viral se han encontrado restos de DNA en muestras de saliva, orina y más abundantemente en heces, la mayor parte dentro de los 30 primeros días tras la administración de la perfusión(23). Dado que la diseminación y eliminación temporal del vector viral se produce por residuos biológicos corporales, los cuidadores deben ser aconsejados sobre el manejo adecuado de estos (higiene de manos, eliminación de pañales...) al menos durante el primer mes tras la infusión. Para evitar que un hermano se convierta en seropositivo, recomendamos que los pacientes y los hermanos eviten bañarse juntos durante los 30 días posteriores a la administración de la dosis<sup>(23)</sup>.

#### **4.4 SEGURIDAD:**

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) comunicadas con más frecuencia fueron pirexia, hepatotoxicidad y vómitos<sup>(23)</sup>:

Hepatotoxicidad: los vectores AAV activan el sistema inmune que produce la elevación de las transaminasas o enzimas hepáticas, alanina aminotransferasa (GPT/ALT) y aspartato aminotransferasa (GOT/AST); y de las concentraciones de bilirrubina(26). Es importante controlar la función hepática con analíticas sanguíneas durante al menos 3 meses tras la infusión (el primer mes semanalmente y después cada dos semanas hasta obtener valores normales). Se han visto casos de daño hepático grave agudo y fallo hepático agudo. El 90% presentó alteración del metabolismo de los ácidos grasos (por alteración de la bilis) y/o disfunción hepática a menudo la primera semana y hasta el primer mes de vida, persistiendo en algunos casos hasta 6 meses, resolviéndose bien sin dejar secuelas. Para evitar secuelas, la solución es administrar corticoesteroides sistémicos (prednisolona) de forma profiláctica, que actúa deprimiendo el sistema inmune para atenuar las elevaciones de las enzimas hepáticas. Se inicia un día antes de la infusión y la dosis es equivalente a la prednisolona oral 1 mg/kg/día durante un total de 30 días. Al final del tratamiento, si el examen clínico y marcadores hepáticos son normales, la dosis de corticosteroides debe reducirse en los siguientes 28 días (por ejemplo, 2 semanas a 0,5

mg/kg/día y luego 2 semanas a 0,25 mg/kg/día)<sup>(5)(23)</sup>. Si siguen elevadas, continuar con los corticoides hasta su normalización.

- Elevación asintomática de la troponina-I cardiaca: la elevación de este biomarcador indica lesión miocárdica. Alteración en la frecuencia cardíaca pero con un EKG normal. Se sabe que los menores de 6 meses tienen mayor concentración de troponina-I de forma fisiológica, aun así se debe controlar durante al menos 3 meses con analíticas periódicas<sup>(23)(25)</sup>.
- Microangiopatía trombótica (MAT): enfermedad que cursa con anemia hemolítica, trombocitopenia y afectación de órganos como el riñón, provocando insuficiencia renal aguda. La púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome urémico hemolítico son sus dos formas más importantes.
- También se ha descrito la aparición de trombocitopenia sin MAT (<75 000/ $\mu$ L) en los 10 días siguientes a la infusión, pero sin eventos hemorrágicos y de corta duración. Se debe vigilar el hemograma mediante analíticas semanales el primer mes y cada dos semanas durante los dos meses siguientes. Pedir interconsulta con el nefrólogo y valorar posible diálisis en los casos más graves. La infección activa puede ser un factor de riesgo.
- En caso de aparición de episodios febriles no se debe recetar paracetamol. Si aparecen náuseas y vómitos hay que mantener una buena hidratación para evitar desequilibrios electrolíticos.
- Se han visto casos graves de bronquiolitis, neumonía, dificultad respiratoria por coinfección con el virus sincitial respiratorio, aunque no están relacionados con el tratamiento, si pueden causar enfermedades graves debido a los corticoesteroides y a la posible insuficiencia suprarrenal. En caso de infección por un virus, se debe esperar al menos dos semanas tras la recuperación para iniciar el tratamiento. Hay que recordar a las familias extremar la cautela tras la infusión para evitar la coinfección después de la infusión<sup>(25)</sup>.

#### **4.5 EFICACIA:**

Hasta junio de 2021, más de 1200 pacientes han sido tratados con Zolgensma en todo el mundo. Se ha demostrado la eficacia de una sola dosis del fármaco en pacientes con AME en diferentes ensayos clínicos <sup>(9)</sup> <sup>(12)</sup>:

#### **START (NCT02122952) diciembre 2014 - diciembre 2015. (Estudio CL-101)**

<sup>(25)</sup> <sup>(27)</sup> <sup>(28)</sup>

AVXS-101-CL-101 (**START**, NCT02122952) es un estudio de fase 1 abierto, ciego, no controlado, en el que se realizó el seguimiento de 15 pacientes sintomáticos de AME tipo 1 con delección homocigótica de SMN1 y dos copias de SMN2. Los objetivos del estudio fueron determinar la seguridad de la terapia y la supervivencia o la necesidad de ventilación mecánica permanente (al menos 16 horas de asistencia respiratoria continua). Los pacientes se agruparon en dos cohortes según la dosis del fármaco administrada. Así pues, de los 15 pacientes, 3 (cohorte I) con la dosis baja ( $6,7 \times 10^{13}$  vg/kg); y 12 (cohorte II) con la terapéutica ( $1,1 \times 10^{14}$  vg/kg). Por otro lado, los pacientes de la cohorte II se subdividieron en 3 subgrupos según la edad a la que han recibido la dosis y la puntuación en el test “Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders” (CHOP-INTEND). CHOP-INTEND es una escala que mide la capacidad motora de niños no ambulantes y adultos con AME en 16 ítems, con una puntuación de 1-4 (0-64 en total) (Ver anexo 2). La puntuación media de los bebés con AME tipo I es de 20-22 sobre 64 puntos <sup>(29)</sup>.

Los 3 subgrupos de la cohorte II son: dosificación temprana/baja motricidad, pacientes de menos de tres meses con puntuaciones <20 (n = 3); dosificación temprana/alta motricidad, menos de tres meses con puntuaciones ≥20 (n = 3); dosificación tardía, tres meses o más (n = 6).

La media de la puntuación CHOP INTEND al inicio fue de 16 puntos (rango 6-27) en la cohorte I y de 28 puntos (rango 12-50) en la cohorte II. En la cohorte I aumentó 7´7 puntos de media y en la cohorte II 24´6 puntos de media en 20 meses.

El grupo con mejor puntuación fue el de dosificación temprana y puntuación alta en el test. Partiendo de 44´5 puntos de media llegaron a los 60´3 de media (max. 64). Además fue el primero en lograr mantenerse sentado, a los 9 meses de media; el grupo de dosificación temprana y baja motricidad tuvo 50´7 puntos de media, partiendo de 15´7 puntos y logró el hito de sentarse a los 17 meses de media; el grupo de dosificación tardía tuvo una media de 49´8 puntos partiendo desde los 26´5 y lograron sentarse sin ayuda a los 22 meses de media. En comparación, los pacientes no tratados no llegan a 40 puntos.

De la cohorte II, consiguieron sentarse y controlar la cabeza 11 pacientes y 2 llegaron a caminar. A los 24 meses, el 83% de los pacientes podía tragar líquidos frente al 33% de los pacientes al inicio del estudio.

Al final del seguimiento (20 meses), todos los pacientes estaban vivos sin necesidad de ventilación permanente (comparado con el 25% de supervivencia estimado en la historia natural de la enfermedad).

#### **LT-001 (NCT03421977) (septiembre 2017-2033)** <sup>(27)(28)(30)</sup>

Estudio observacional en curso de fase 4 o seguimiento a largo plazo (LTFU) LT-001 (NCT03421977) de 13 de los 15 pacientes con AME tipo 1 del ensayo START con una media de edad de 38´9 meses y 12 kg de peso. Tres de ellos de la cohorte 1; y 10 de la cohorte 2. El objetivo del estudio es evaluar la seguridad, los acontecimientos adversos graves a largo plazo y los acontecimientos adversos de especial interés, y determinar si se mantienen los hitos de eficacia alcanzados durante el estudio START y si se consiguen nuevos hitos. En marzo de 2021, tras 5 años del inicio del estudio START, están vivos los 13 pacientes incluidos en este estudio, y ninguno ha perdido hitos motores adquiridos previamente ni han iniciado nueva asistencia respiratoria.

Los 10 pacientes de la cohorte II y 2/3 de la cohorte I tienen capacidad para hablar y tragar y no necesitan ventilación permanente. Aunque 4/10 de la cohorte II necesitaron asistencia respiratoria no invasiva durante el estudio START, 2 de ellos la requieren ocasionalmente.

Están recibiendo tratamiento concomitante con Nusinersen 7/13 (4/10 de la cohorte II) como intento de maximizar los beneficios, no por pérdidas motoras.

Alcanzaron el nuevo hito de ponerse de pie 2/10 pacientes de la cohorte II, además estos no recibieron otros tratamientos concomitantes.

Actualmente este estudio sigue en curso, previsto finalizar en 2033.

**STR1VE-US (NCT03306277) octubre 2017 - noviembre 2019 (Estudio CL-303) <sup>(28)</sup>**

Ensayo de fase 3, abierto y no controlado, de un solo grupo de pacientes y de una sola dosis terapéutica IV. Participaron 25 pacientes <6 meses de edad con AME tipo 1 con mutaciones bialélicas de SMN1 (delección o mutaciones puntuales) y una o dos copias de SMN2.

Objetivos de eficacia: sedestación independiente durante  $\geq 30''$  (ítem 26 de Bayley-III) a los 18 meses de edad y la supervivencia (ausencia de muerte o ventilación permanente) a los 14 meses de edad. La escala Bayley evalúa el desarrollo psicomotor, mental y conductual de niños entre 1 y 42 meses.

De los 25 pacientes iniciales, 22 completaron el estudio, dos interrumpieron el seguimiento antes de los 14 meses y un paciente falleció por insuficiencia respiratoria a los 8 meses de edad (no relacionada con el tratamiento).

Tanto en el estudio STR1VE-US como en el estudio STR1VE-EU, la eficacia se comparó con la historia natural de 23 pacientes no tratados en el ensayo de Pediatric Neuromuscular Clinical Research (PNCR) (NCT03461289).

Lograron sentarse sin ayuda durante  $\geq 30''$  13/22 (59%) pacientes frente a 0/23 en pacientes no tratados.

Sobrevivieron sin ventilación permanente a la edad de 14 meses 20/22 (91%), frente a 6/23 (26%) de pacientes sin tratamiento génico.

Tuvieron acontecimientos adversos considerados graves y relacionados con el abeparvovec Onasemnogene 10/22 (45%): pirexia 12/22 (55%), infección de las vías respiratorias superiores 11/22 (50%) y aumento de ALT 6/22 (27%).

Al inicio del ensayo clínico los 22 pacientes que completaron el estudio tenían signos y síntomas variados, donde se puede observar según las puntuaciones CHOP-INTEND que variaban desde 18 a 54 puntos.

Se muestran mejoras tempranas y sostenidas con un aumento medio de 6

puntos al mes, 11 a los 3 meses y 14 a los 6 meses. 21/22 (95%) pacientes alcanzaron una puntuación CHOP INTEND de 40 puntos o más, 14 (64%) alcanzaron 50 puntos o más, y cinco (23%) alcanzaron 60 puntos o más durante el estudio.

En contraposición, el análisis de la historia natural de pacientes sintomáticos con 2 copias de SMN2 indica que se produce una disminución en las puntuaciones en la escala CHOP-INTEND de entre 7-10 puntos con respecto a los valores iniciales en un periodo de tiempo de 6-12 meses. Casi nunca alcanzan o mantienen puntuaciones superiores a 40: solamente 1/23 (0'04%) alcanzó esa puntuación o mayor, y ningún paciente llegó a sentarse de forma independiente.

### **STR1VE-EU (NCT03461289) agosto 2018- septiembre 2020 (Estudio CL-302) <sup>(31)</sup>**

Estudio europeo de fase 3, donde se incluyen 33 pacientes de < 6 meses ( $\leq 180$  días) con AME tipo 1 con mutaciones bialélicas de SMN1 (delección o mutaciones puntuales) y una o dos copias de SMN2. Única infusión IV de una dosis terapéutica.

Objetivos de eficacia: sedestación independiente durante  $\geq 10''$  y la supervivencia (ausencia de muerte o ventilación permanente).

Sobrevivieron sin soporte ventilatorio permanente a los 14 meses 32/33 (97%) frente a 6/23 (26%) pacientes sin tratamiento génico.

Consiguieron sentarse de forma independiente y funcional por tiempo  $\geq 10''$  14/32 frente a 0/23 de la cohorte PNR.

Recibieron apoyo nutricional o tuvieron dificultad para tragar 9/33.

Tuvieron acontecimientos adversos considerados graves y relacionados con el abeparvovec Onasemnogene 6/33 (18%): pirexia 22/33 (67%), infección de las vías respiratorias superiores 11/33 (33%) y aumento de ALT 9/33 (27%).

Se produjo una muerte no relacionada con el medicamento durante el estudio por daño cerebral hipóxico-isquémico debido a una infección de las vías respiratorias.

Se muestran mejoras tempranas y sostenidas con un aumento medio de 6 puntos al mes, 10 a los 3 meses y 13 a los 6 meses. Alcanzaron una puntuación CHOP INTEND de 40 puntos o superior 24/33 (73%) pacientes, 14 (42%) alcanzaron una puntuación de 50 puntos o superior y tres (9%) alcanzaron 58 puntos o más.

**STRONG** (NCT03381729): Ensayo de fase 1 con administración intratecal en pacientes con AME tipos 2 y 3 (de 6 a 60 meses) con tres copias de SMN2. La razón de usar la vía intratecal es evitar la administración IV para sortear la reacción del sistema inmune. Se ha visto en animales que la administración intratecal a dosis altas del fármaco muestra una inflamación de las células mononucleares de los ganglios de la raíz dorsal junto con algunos casos de degeneración del cuerpo celular neuronal.

**SPR1NT** (NCT03505099): Estudio abierto de fase 3 con administración IV en pacientes presintomáticos (0'8 meses de media) con AME tipo 1 o 2 con dos o tres copias de SMN2. Actualmente en desarrollo.

**LT-002** (NCT04042025): Estudio de fase 4 (2020-2035) que continúa inscribiendo a pacientes de STRONG, STR1VE y SPR1NT.

**STR1VE AP** (NCT03837184): estudio en la zona de Asia Pacifico, sin datos.

#### **4.6 VACUNACIÓN INFANTIL**<sup>(23)(25)</sup> :

La vacunación programada en el calendario vacunal debe ajustarse para acomodar la administración de prednisolona. Por el efecto inmunosupresor, están contraindicadas las vacunas vivas atenuadas durante ese tiempo. Se recomienda estar al día en las pautas de vacunación pero evitar la vacunación durante las dos semanas antes y después a la infusión de Onasemnogene abeparvovec para evitar eventos inflamatorios. También se recomienda en pacientes pediátricos sintomáticos la profilaxis con anticuerpos monoclonales (Palivizumab) contra el virus sincitial respiratorio (VSR). No existe vacuna contra el VSR. La prevención contra el virus consiste principalmente en tomar medidas como lavarse de manos con frecuencia, cubrirse la boca y la nariz al toser o estornudar, evitar tocarse la cara y evitar entornos cerrados y hacinamiento de personas.

## 5. DISCUSIÓN:

Se ha demostrado en los distintos ensayos clínicos realizados en diferentes continentes, la efectividad de Zolgensma respecto a otras terapias como Risdiplam y Nusinersen y a la terapéutica tradicional basada mayoritariamente en cuidados paliativos. La eficacia del tratamiento es directamente proporcional a la detección precoz de la enfermedad. Cuanto antes se diagnostica la enfermedad, antes se puede iniciar el tratamiento con Zolgensma y mejores resultados se obtienen, ya que las neuronas, a diferencia del resto de células, no se reproducen y si degeneran se pierden de forma irreversible anulando la inervación motora en un tejido muscular, que ante la falta de estímulos termina atrofiándose. Solo se pueden “rescatar” neuronas vivas. Se ha comprobado que a un inicio más temprano del tratamiento, más eficacia y mejor puntuación en el test CHOP INTEND.

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 3,6 meses para la AME 1, 14,3 meses para la AME 2 y 43,6 meses para la AME 3. Para evitar ese retraso en el diagnóstico, el cribado neonatal es fundamental, aunque solo detecte la delección del exón 7 (95% de casos), no las mutaciones puntuales <sup>(32)</sup>. Los pacientes con AME y presintomáticos tratados con Onasemnogene abeparvovec han alcanzado tasas de supervivencia no observadas en la historia natural de la AME.

Se puede aplicar una terapia combinada de Onasemnogene abeparvovec con Nursinersen aunque no hay pruebas de que esto mejore la eficacia. Si se ha iniciado un tratamiento con Nursinersen hay que esperar 3 meses hasta la infusión de Zolgensma porque aumenta el riesgo de tener efectos adversos prolongados <sup>(25)</sup>.

La familia tras aceptar la terapia, estará de acuerdo con seguir controles de seguridad para asegurar el correcto desarrollo y detectar lo antes posible las complicaciones que puedan aparecer y atajarlas rápidamente. Para ello será importante conocer las RAM asociadas al tratamiento.

La principal **limitación** encontrada en la relación de este trabajo fue que a pesar del papel tan importante que tiene Enfermería en este proceso, no hay ningún artículo que incluya información sobre este colectivo. La gran mayoría

se centra en aspectos objetivos sobre el tratamiento, la eficacia y los efectos adversos encontrados.

Algunos de los artículos de interés no estaban disponibles en las bases de datos buscadas. Hubo que recurrir a la solicitud de los artículos en cuestión como préstamo interbibliotecario en la biblioteca Uva.

Como **fortalezas** en la obtención de información para este tema nos encontramos con artículos muy recientes debido a la relativa novedad de la terapia. Obtenemos además una visión global e integral gracias a la variedad de artículos procedentes de diferentes países, que facilita contrastar información y asegurar su veracidad.

## **5.1 IMPLICACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

El cada vez mayor conocimiento del DNA humano y el desarrollo de las herramientas genéticas y moleculares permiten llevar a cabo estudios sobre aquellos genes cuya alteración provoca la aparición de enfermedades hereditarias. Las terapias génicas tienen la capacidad de corregir defectos congénitos y el potencial de paliar o incluso erradicar este tipo de enfermedades en un futuro. Por otro lado aparecen cuestiones éticas sobre donde colocar el límite de la manipulación del material genético.

El equipo de Enfermería será el encargado de administrar la medicación y tendrá que estar actualizado en conocimientos respecto a la manipulación del fármaco y el uso de EPIS si fuera preciso, la detección y actuación ante los posibles efectos adversos que puedan aparecer, las interacciones con el resto de medicamentos y será el responsable de vigilar y valorar la evolución del paciente mediante un seguimiento activo.

## **5.2 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

- La eficacia demostrada de la terapia génica para la atrofia muscular espinal abre un nuevo campo de estudio en el tratamiento de otras enfermedades de las que se conoce las causas genéticas como la anemia drepanocítica o la fenilcetonuria (autosómicas recesivas). También se está investigando en cromosomopatías como la trisomía del 21 o síndrome de Down u otros

trastornos neurodegenerativos como el Parkinson, el Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras distrofias musculares.

- Aunque el virus no tiene capacidad replicante, la diseminación vista en fluidos corporales plantea cuestiones sobre la transmisión por contacto, la mutagenicidad y la toxicidad de este. La falta de datos sobre riesgos a largo plazo también indican que hay que tratar al medicamento como un fármaco peligroso por el momento, similar a un quimioterápico, durante su transporte y su administración.
- Los niveles de proteína SMN disminuyen con la edad en personas sanas, la posible sobreexpresión de la proteína SMN y sus efectos tras la administración de la terapia génica es otro factor a tener en cuenta en estudios a largo plazo.
- Se calcula que el tratamiento de la AME al año sin usar la terapia génica cuesta entre 250.000 y 300.000 dólares. Una sola aplicación de Zolgensma cuesta 2 millones de dólares siendo el precio el mayor inconveniente. Aun siendo el fármaco más caro en el mercado hasta la fecha, habría que realizar estudios comparativos de su uso respecto al coste de la enfermedad sin el tratamiento para poder valorar la rentabilidad a largo plazo. Si el tratamiento es estable en el tiempo el gasto de recursos sanitarios aplicados a la AME se verá reducido de forma significativa a medio y largo plazo.
- La evolución de los pacientes y el número de datos y estudios están limitados en el tiempo (5 años), ya que es un tratamiento bastante reciente. Además, todavía no hay estudios sobre la administración de más de una dosis en pacientes con la enfermedad avanzada.

## **6. CONCLUSIONES:**

- Onasemnogene abeparvovec es un tratamiento génico de una única dosis IV para la atrofia muscular espinal (AME) con un virus adeno-asociado serotipo 9 (AAV9) que expresa el gen SMN1 en las motoneuronas.
- Onasemnogene abeparvovec está indicado en pacientes con AME tipo 1 menores de 8 meses, pacientes con AME tipo 2 (6-60 meses) y pacientes presintomáticos menores de 2 años.
- Los estudios demuestran que un 89,3% de pacientes tienen un aumento de 14 puntos de media a los 6 meses del tratamiento, logrando llegar 40 puntos o más en la escala CHOP INTEND en 20 meses, y el 92% sobrevive y no necesita respiración asistida permanente. Las RAM más frecuentes son: pirexia, hepatotoxicidad y vómitos.
- Enfermería tiene un papel crucial en la administración y seguimiento activo de los pacientes tratados con dicha terapia, por lo que ha de estar formada y actualizada en conocimientos acerca de este tema.

## **7. BIBLIOGRAFÍA:**

1. Burr P, Reddivari AKR. Spinal Muscle Atrophy. StatPearls [Internet]. 2021 Aug 11 [citado 2022 Jan 21]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560687/>
2. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2011 [citado 2022 Jan 20];6(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22047105/>
3. Escobar H, Sojo A. Fibrosis quística. [citado 2022 Mar 2];99–110. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-FQ.pdf>
4. Tizzano EF. La atrof9ia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2018 Sep [citado 2022 Mar 4];29(5):512–20. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.08.001>

5. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2021 [citado 2022 Feb 15];14:11. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7846873/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39144441/)
6. Aslesh T, Yokota T. Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells* [Internet]. 2022 Feb 1 [citado 2022 Mar 4];11(3). Disponible en: [/pmc/articles/PMC8834523/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39144441/)
7. Torres Benito L. Función de la Proteína de Supervivencia de Motoneuronas (SMN) en la Maduración Funcional y Organización Sináptica en un Modelo Murino de Atrofia Muscular Espinal. Tesis doctoral. [Internet]. Sevilla; 2012 [citado 2022 Mar 4]. Disponible en: [https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/40896/S\\_TD\\_PROV178.pdf?sequence=4&isAllowed=y](https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/40896/S_TD_PROV178.pdf?sequence=4&isAllowed=y)
8. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* [Internet]. 1995 Jan 13 [citado 2022 Jan 21];80(1):155–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7813012/>
9. Naveed A, Calderon H. Onasemnogene Apeparovvec (AVXS-101) for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT* [Internet]. 2021 [citado 2022 Feb 16];26(5):437. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8244960/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39144441/)
10. Herrera-Rodríguez DL, Rivera-Vega MR, González-Huerta LM, Hernández-Viquez R, Cuevas-Covarrubias SA. Caracterización clínico molecular en pacientes con atrofia muscular espinal. *Rev Médica del Hosp Gen México* [Internet]. 2012 Jul 1 [citado 2022 Jan 20];75(3):162–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-revista-medica-del-hospital-general-325-articulo-caracterizacion-clinico-molecular-pacientes-con-X0185106312562509>
11. Prior TW, Leach ME, Finanger E, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA. Spinal Muscular Atrophy. *Rosenberg's Mol Genet Basis Neurol Psychiatr Dis Vol 2* [Internet]. 2020 Dec 3 [citado 2022 Jan 27];377–95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
12. Jablonka S, Hennlein L, Sendtner M. Therapy development for spinal muscular atrophy: perspectives for muscular dystrophies and neurodegenerative disorders. *Neurol Res Pract* [Internet]. 2022 Dec [citado 2022 Feb 13];4(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34983696/>
13. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2022 Apr

- [citado 2022 Mar 25];11(5):347–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35040693/>
14. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [citado 2022 Jan 27];9(7):1–16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668756/>
  15. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en Atrofia Muscular Espinal [Internet]. 2022 Feb [citado 2022 Mar 13]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_11-2022-Zolgensma.pdf?x97643](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_11-2022-Zolgensma.pdf?x97643)
  16. CHMP, EMA. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citado 2022 Feb 16]; Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_es.pdf)
  17. Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi). Package insert. AveXis, Inc, 2021. [citado 2022 Feb 3]; Disponible en: <https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/zolgensma.pdf>.
  18. Vademecum. El Sistema Nacional de Salud aprueba en España la primera terapia génica para el tratamiento de la atrofia muscular espinal [Internet]. 2021 [citado 2022 Mar 12]. Disponible en: [https://www.vademecum.es/noticia-211202-el-sistema-nacional-de-salud-aprueba-en-espaa+ntilde+a+la+primera+terapia+g+eac+ute+nica+para+el+tratamiento+de+la+atrofia+musc+ular+espinal\\_16032](https://www.vademecum.es/noticia-211202-el-sistema-nacional-de-salud-aprueba-en-espaa+ntilde+a+la+primera+terapia+g+eac+ute+nica+para+el+tratamiento+de+la+atrofia+musc+ular+espinal_16032)
  19. Moher D, Schulz KF, Altman D, el Grupo CONSORT por, Lepage L, Chalmers TC. Comunicación especial La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. *Ann Intern Med*. 2002;56(1):1191–4.
  20. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración [Internet]. [citado 2022 May 17]. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0213-91112009000200015&lng=en&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0213-91112009000200015&lng=en&tlng=es)
  21. PROGRAMA DE LECTURA CRÍTICA CASPe Leyendo críticamente la evidencia clínica.
  22. Nuevos niveles de evidencia y grados de recomendación JBI - Enfermería Basada Evidencias (EBE) [Internet]. [cited 2022 May 2]. Disponible en: <https://ebevidencia.com/archivos/2099>
  23. Kichula EA, Proud CM, Farrar MA, Kwon JM, Saito K, Desguerre I, et al. Expert recommendations and clinical considerations in the use of onasemnogene abeparvovec gene therapy for spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2021 Oct 1 [citado

- 2022 Feb 3];64(4):413–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196026/>
24. Thomsen G, Burghes AHM, Hsieh C, Do J, Chu BTT, Perry S, et al. Biodistribution of onasemnogene abeparvovec DNA, mRNA and SMN protein in human tissue. *Nat Med* [Internet]. 2021 Oct 1 [citado 2022 Mar 24];27(10):1701–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34608334/>
  25. Kotulska K, Fattal-Valevski A, Haberlova J. Recombinant Adeno-Associated Virus Serotype 9 Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy. *Front Neurol* [Internet]. 2021 Oct 13 [citado 2022 Apr 27];12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34721262/>
  26. Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Mar 1 [citado 2022 Mar 26];74(3):560–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186633/>
  27. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol* [Internet]. 2021 Jul 1 [citado 2022 Mar 25];78(7):834–41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33999158/>
  28. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec 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* [Internet]. 2021 Apr 1 [citado 2022 Mar 24];20(4):284–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33743238/>
  29. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, et al. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs. *Mol Ther* [Internet]. 2021 Feb 3 [citado 2022 Feb 16];29(2):464–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309881/>
  30. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2019 Sep 1 [citado 2022 Mar 24];98:39–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277975/>
  31. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021 Oct 1;20(10):832–41.
  32. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Apr 1;37:100878.

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1: TABLAS UTILIZADAS: RESULTADOS, EVALUACIÓN DE CALIDAD

Tabla 3. Extracción de datos y resultados de ensayos clínicos y estudios observacionales.

Autores, año y país	Diseño	Muestra	Principales resultados	Criterios de calidad	NE	GR
<p>John W Day, Richard S Finkel, Claudia A Chiriboga, Anne M Connolly, Thomas O Crawford, Basil T Darras, Susan T Iannaccone, Nancy L Kuntz, Loren D M Peña, Perry B Shieh, Edward C Smith, Jennifer M Kwon, Craig M Zaidman, Meredith Schultz, Douglas E Feltner, Sitra Tauscher-Wisniewski, Haojun Ouyang, Deepa H Chand, Douglas M Sproule, Thomas A Macek, Jerry R Mendell<sup>(28)</sup> 2021</p>	<p>Estudio cuasi-experimental prospectivo controlado</p>	<p>22 pacientes con AME tipo 1, con 1-2 copias del gen SMN2</p>	<p>22 pacientes con atrofia muscular espinal tipo 1 fueron elegibles y recibieron Onasemnogene abeparvovec. 13 de los 22 pacientes lograron sentarse de forma funcional e independiente durante 30 segundos o más en la visita del estudio a los 18 meses de edad (frente a 0 de 23 pacientes en la cohorte PNCR no tratada). 20 pacientes sobrevivieron sin ventilación permanente a la edad de 14 meses (frente a 6 en la cohorte PNCR no tratada). Todos los pacientes que recibieron Onasemnogene abeparvovec tuvieron al menos un acontecimiento adverso (el más frecuente fue la pirexia). Los acontecimientos adversos graves notificados con mayor frecuencia fueron bronquiolitis, neumonía dificultad respiratoria y bronquiolitis por virus sincitial respiratorio. Tres acontecimientos adversos graves estaban relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento (dos pacientes tuvieron aminotransferasas hepáticas elevadas y uno tuvo hidrocefalia).</p>	<p>Consort (25/25)</p>	<p>2-C</p>	<p>A</p>

<p>Eugenio Mercuri, Francesco Muntoni, Giovanni Baranello, Riccardo Masson, Odile Boespflug-Tanguy, Claudio Bruno, Stefania Corti, Aurore Daron, Nicolas Deconinck, Laurent Servais, Volker Straub, Haojun Ouyang, Deepa Chand, Sitra Tauscher-Wisniewski, Nuno Mendonca, Arseniy Lavrov, on behalf of the STRIVE-EU study group<sup>(31)</sup> 2021</p>	<p>Estudio cuasi-experimental prospectivo controlado</p>	<p>33 pacientes con AME tipo 1, con 1-2 copias del gen SMN2, menores de 6 meses de edad</p>	<p>33 pacientes con atrofia muscular espinal completaron el estudio y fueron incluidos en la población ITT. 14 de los 33 pacientes alcanzaron el objetivo de sentarse de forma independiente y funcional durante al menos 10 s en cualquier visita hasta la visita del estudio de los 18 meses de edad (frente a 0 de 23 pacientes no tratados en la cohorte PNCR). 32 de los 33 pacientes de la población ITT sobrevivieron sin soporte ventilatorio permanente a los 14 meses, en comparación con seis de los 23 pacientes de la cohorte PNCR. 31 de los 33 pacientes tuvieron al menos un acontecimiento adverso y seis tuvieron acontecimientos adversos graves relacionados con Onasemnogene abeparvovec. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron pirexia (22 de 33), infección de las vías respiratorias superiores (11) y aumento de la alanina aminotransferasa (9). Una muerte, no relacionada con el fármaco del estudio, se produjo por daño cerebral hipóxico-isquémico debido a una infección de las vías respiratorias durante el estudio.</p>	<p>Consort (24/25)</p>	<p>2-C</p>	<p>A</p>
<p>Gretchen Thomsen , Arthur H. M. Burghes, Caroline Hsieh, Janet Do , Binh T. T. Chu, Stephanie Perry, Basam Barkho, Petra Kaufmann, Douglas M. Sproule, Douglas E. Feltner, Wendy K. Chung<sup>4</sup>, Vicki L. McGovern, Robert F. Hevner, Miriam Conces, Christopher R. Pierson, Mariacristina Scoto, Francesco Muntoni, Jerry R. Mendell and Kevin D.</p>	<p>Estudio de casos</p>	<p>Pacientes con AME tratados con OA</p>	<p>Dos bebés sintomáticos con AME1 inscritos en estudios de fase III recibieron onasemnogene abeparvovec. Ambos pacientes murieron por complicaciones respiratorias no relacionadas con el onasemnogene abeparvovec. Un paciente tuvo. Uno de los pacientes presentó una mejora de la función motora y el otro falleció poco después de la administración antes de que pudiera observarse un beneficio clínico apreciable. En ambos pacientes, la distribución del ADN y del ARN mensajero del onasemnogene abeparvovec se extendió por los órganos periféricos y en el SNC. La mayor concentración de genomas vectoriales se detectó en el hígado, con un aumento sobre el detectado en tejidos del SNC de 300-1.000 veces. La proteína SMN, que era baja en un control de SMA1 no tratado, era claramente detectable en las neuronas motoras, el cerebro, el músculo esquelético y múltiples órganos periféricos en los pacientes tratados. Estos datos apoyan el hecho de que el</p>	<p>Strobe (17/22)</p>	<p>4-D</p>	<p>A</p>

Foust <sup>(24)</sup> 2021			onasmnogene abeparvovec tiene una distribución, transducción y expresión eficaces en todo el SNC tras su administración intravenosa y restablece la expresión del SMN en los seres humanos.			
Linda P. Lowes, Lindsay N. Alfano, W. David Arnold, Richard Shell, Thomas W. Prior, Markus McColly, Kelly J. Lehman, CNP, Kathleen Church, MSW, Douglas M. Sproule, M , Sukumar Nagendran, MD, Melissa Menier, MS, Douglas E. Feltner, MD, Courtney Wells, BS, John T. Kissel, MD, Samiah Al-Zaidy, MD, Jerry Mendell <sup>(30)</sup> 2019	Estudio de cohortes con grupo de control	Pacientes con AME tipo 1, 2 copias del gen SMN2 (START y STARTLTFU)	El grupo de dosis temprana/baja motricidad demostró una ganancia media de 35,0 puntos a partir de una línea de base media de 15,7, mientras que el grupo de dosis tardía tuvo una ganancia media de 23,3 a partir de una línea de base media de 26,5. El grupo de dosificación temprana/alta motricidad alcanzó rápidamente una puntuación media de 60,3, cerca del máximo de la escala (64), desde una línea de base media de 44,0. A pesar de la menor puntuación motora inicial, el grupo de dosis temprana/baja motricidad logró sentarse sin ayuda antes que el grupo de dosis tardía (edad media: 17,0 frente a 22,0 meses). El grupo de dosis tempranas/alta motricidad fue el que más pronto alcanzó este hito (edad media: 9,4 meses).	Strobe (21/22)	3-C	A
Jerry R. Mendell, Samiah A. Al-Zaidy, Kelly J. Lehman, Markus McColly, Linda P. Lowes, Lindsay N. Alfano, Natalie F. Reash, Megan A. Iammarino, Kathleen R. Church, Aaron Kleyn, Matthew N. Meriggioli, Richard Shell <sup>(27)</sup> 2021	Estudio de cohortes con grupo de control	Tipo 1, 2 copias del gen SMN2 (START y STARTLTFU)	Al cierre de los datos, el 11 de junio de 2020, 13 pacientes tratados en START estaban inscritos en este estudio (edad media, 38,9 [rango, 25,4-48,0] meses; 7 mujeres; cohorte de dosis baja, n = 3; y cohorte de dosis terapéutica, n = 10). Se produjeron acontecimientos adversos graves en 8 pacientes (62%), ninguno de los cuales provocó la interrupción del estudio o la muerte. Los EAE más frecuentemente notificados fueron insuficiencia respiratoria aguda (n = 4 [31%]), neumonía (n = 4 [31%]), deshidratación (n = 3 [23%]), dificultad respiratoria (n = 2 [15%]) y bronquiolitis (n = 2 [15%]). Los 10 pacientes de la cohorte de dosis terapéutica permanecieron vivos y sin necesidad de ventilación permanente. Antes del inicio, 4 pacientes (40%) de la cohorte de dosis terapéutica requerían asistencia ventilatoria no invasiva, y 6 pacientes	Strobe (21/22)	3-C	A

			(60%) no requerían asistencia ventilatoria regular, lo que no cambió en el seguimiento a largo plazo. Los 10 pacientes tratados con la dosis terapéutica mantuvieron los hitos motores previamente adquiridos. Dos pacientes alcanzaron el nuevo hito de "ponerse de pie con ayuda" sin el uso de nusinersen.			
Deepa Chand, Franziska Mohr, Hugh McMillan, Francis Fonyuy Tukov, Kyle Montgomery, Aaron Kleyn , Rui Sun, Sitra Tauscher-Wisniewski, Petra Kaufmann, Gerd Kullak-Ublick <sup>(26)</sup> 2020	Estudio de cohortes con grupo de control	325 pacientes con AME que habían recibido OA hasta el 31 de diciembre de 2019	Según los acontecimientos adversos y los datos de laboratorio, 90 de 100 pacientes presentaron resultados elevados en las pruebas de la función hepática (alanina aminotransferasa, y/o aspartato aminotransferasa, y/o concentraciones de bilirrubina). De éstos, se notificaron acontecimientos adversos asociados al hígado en 34 de 100 (34%) y 10 de 43 (23%) pacientes en los ensayos clínicos y en MAP/RESTORE, respectivamente. Dos pacientes del PRA tuvieron una lesión hepática aguda grave, que se resolvió por completo. Mientras que todos los eventos en la población general se resolvieron, la duración del tratamiento con prednisolona varió (rango: 33-229 días), con una mayoría que recibió prednisolona durante 60-120 días. Más del 60% tuvo elevaciones de las concentraciones de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa o bilirrubina antes de la administración. Más del 40% recibió medicamentos concomitantes potencialmente hepatotóxicos.	Strobe (19/22)	3-C	A

**Tabla 4. Extracción de datos y resultados de revisiones bibliográficas**

Autores, año y país	Diseño	Principales resultados y conclusiones	Criterios de calidad	NE	GR
Melissa C Keinath, Devin E Prior, Thomas W Prior <sup>(5)</sup> 2021, EEUU	Revisión bibliográfica	La atrofia muscular espinal es uno de los trastornos neuromusculares más comunes de la infancia y presenta una elevada morbilidad y mortalidad. En los últimos 4 años se han introducido tres tratamientos modificadores de la enfermedad: nusinersen, onasemnogene abeparvovec y risdiplam. Estos agentes han demostrado su seguridad y eficacia, pero sus beneficios a largo plazo requieren más estudios. Los programas de cribado de recién nacidos están permitiendo un diagnóstico y un tratamiento más tempranos y mejores resultados, pero los cuidados respiratorios y otras medidas de apoyo siguen desempeñando un papel fundamental en el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Los esfuerzos en curso buscan optimizar los vectores de terapia génica, explorar nuevas dianas terapéuticas más allá de las neuronas motoras y evaluar el papel de la terapia combinada.	CASPe (7/10)	4	A
Aimen Naveed, PharmD and Hillary Calderon, PharmD <sup>(9)</sup> 2021, EEUU	Revisión bibliográfica	La atrofia muscular espinal es una enfermedad debilitante que acumula una gran carga económica para los pacientes afectados.  Aunque esta nueva terapia génica también tiene un precio elevado, la administración única la hace más rentable a largo plazo, en comparación con el tratamiento de mantenimiento de por vida con la administración intratecal de nusinersen 3 veces al año.	CASPe (8/10)	4	A

<p>Sibylle Jablonka, Luisa Hennlein and Michael Sendtner<sup>(12)</sup> 2022, Alemania</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Las terapias basadas en el ARN ofrecen oportunidades para el desarrollo de terapias de trastornos neurodegenerativos complejos como la esclerosis lateral amiotrófica, las distrofias musculares, el Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Las experiencias realizadas con estos nuevos fármacos para la AME, así como las experiencias en las terapias génicas con AAV, podrían ayudar a ampliar el espectro de los enfoques actuales para interferir en los mecanismos fisiopatológicos de la neurodegeneración.</p>	<p>CASPe (9/10)</p>	<p>4</p>	<p>A</p>
<p>Elizabeth A. Kichula, Crystal M. Proud, Michelle A. Farrar, Jennifer M. Kwon, Kayoko Saito, Isabelle Desguerre, Hugh J. McMillan<sup>(23)</sup> 2021, EEUU</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>A medida que más pacientes reciben esta innovadora terapia, los centros de tratamiento deben estar preparados para manejar y administrar el medicamento. Dada la naturaleza progresiva de la AME y la necesidad de iniciar el tratamiento antes de que se produzca una pérdida irreversible de neuronas motoras, se deberá diagnosticar a los pacientes a través del cribado de los recién nacidos y realizar cuidadosas evaluaciones de referencia, así como llevar a cabo evaluaciones de seguimiento y educar a los cuidadores. Serán necesarios estudios de registro a largo plazo para comprender la durabilidad y la seguridad de esta terapia, tanto sola como en combinación con otras terapias.</p>	<p>CASPe (8/10)</p>	<p>4</p>	<p>A</p>
<p>Jerry R. Mendell, Samiah A. Al-Zaidy, Louise R. Rodino-Klapac, Kimberly Goodspeed, Steven J. Gray.<sup>(29)</sup> 2021 EEUU</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>La llegada de terapias avanzadas en la enfermedad por almacenamiento lisosómico ofrece nuevas oportunidades a los pacientes y, con suerte, oportunidades terapéuticas transformadoras. A medida que el campo madure, esperamos que haya más opciones terapéuticas seguras y eficaces. Todavía existen retos para establecer una red de proveedores cualificados para administrar medicamentos de terapia génica.</p>	<p>CASPe (7/10)</p>	<p>4</p>	<p>A</p>

<p>Kotulska K, Fattal-Valevski A, Haberlova J<sup>(25)</sup>. 2021, Egipto y España</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Hasta hace muy poco, la AME se consideraba incurable y mortal. A pesar de los elevados costes, estas terapias tan innovadoras han sido reembolsadas en varios países. la historia de la terapia génica en la AME es relativamente corta y se sabe poco sobre su seguridad y eficacia en la perspectiva de toda la vida. Se necesitan urgentemente datos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo. La implantación de programas de cribado en los recién nacidos y el tratamiento de los pacientes en la fase presintomática de la enfermedad pueden cambiar radicalmente el pronóstico de la AME.</p>	<p>CASPe (8/10)</p>	<p>4</p>	<p>A</p>
<p>Stefan Nicolau, Megan A. Waldrop, Anne M. Connolly and Jerry R. Mendell<sup>(32)</sup> 2021, EEUU</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>Es probable que la incidencia, la presentación clínica y el resultado de la AME se modifiquen significativamente en los próximos años debido a la combinación de pruebas de portadores, cribado de recién nacidos y tratamiento temprano. Aunque la terapia génica altera drásticamente la historia natural de la AME, algunos pacientes pueden seguir mostrando signos de la enfermedad, especialmente si son tratados después de volverse sintomáticos. Por lo tanto, es necesario realizar más esfuerzos para determinar si la eficacia del tratamiento puede mejorarse, quizás mediante una terapia combinada. La eficacia y los resultados a largo plazo de la terapia génica también requerirán un mayor seguimiento.</p>	<p>CASPe (7/10)</p>	<p>4</p>	<p>A</p>

Pie de tabla: significado y correspondencia de las abreviaciones utilizadas en la tabla:

El término NE hace referencia a los niveles de evidencia del Instituto Joanna Briggs.

El término GR hace referencia al grado de recomendación del Instituto Joanna Briggs.

**Tabla 5. Evaluación de calidad de revisiones por CASPe.**

Autor Año	Melissa C Keinath, Devin E Prior, Thomas W Prior <sup>(5)</sup> 2021	Aimen Naveed, PharmD and Hillary Calderon, PharmD <sup>(9)</sup> 2021	Sibylle Jablonka, Luisa Hennlein and Michael Sendtner <sup>(12)</sup> 2022	Elizabeth A. Kichula, Crystal M. Proud, Michelle A. Farrar, Jennifer M. Kwon, Kayoko Saito <sup>(23)</sup> 2021	Jerry R. Mendell, Samiah A. Al- Zaidy, Louise R. Rodino-Klapac, Kimberly Goodspeed, Steven J. Gray <sup>(29)</sup> 2021	Kotulska K, Fattal- Valevski A, Haberlova J. <sup>(25)</sup> 2021	Stefan Nicolau, Megan A. Waldrop, Anne M. Connolly and Jerry R. Mendell <sup>(32)</sup> 2021
¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	1	1	1	1	1	1	1
¿Buscaron los autores el tipo de artículo adecuado?	1	1	1	1	1	1	1
¿Estaban incluidos los artículos importantes y pertinentes?	1	1	1	1	1	1	1
¿Los autores de la revisión han hecho suficientes esfuerzos para valorar la calidad de los estudios?	0	0	1	0	0	1	0

Si se ha obtenido un resultado "combinable" ¿era razonable?	1	1	1	1	1	1	1
¿Los resultados están expresados clara y apropiadamente?	1	1	1	1	1	1	1
¿Son precisos los resultados?	1	1	1	1	1	1	1
¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	0	1	1	1	0	0	0
¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	0	0	0	0	0	0	0
¿Los beneficios merecen la pena frente a los prejuicios y costes?	1	1	1	1	1	1	1
<b>TOTAL</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>7</b>

## **ANEXO 2**

**Tabla 6: Test CHOP INTEND.**

<b>Items CHOP INTEND</b>	<b>Procedimiento</b>	<b>Respuesta motora 1-4</b>
Movimientos espontáneos de EESS	Puede quitar el peso de la extremidad o estimular al bebé para facilitar la respuesta.	No movimientos de EESS (0) Abducción de hombros y separación de codos, en decúbito supino (4)
Movimientos espontáneos de EEII	Puede quitar el peso de la extremidad o estimular al bebé para facilitar la respuesta.	No movimientos de EESS (0) Abducción del cadera y separación de pies y rodillas, en decúbito supino (4)
Agarre con la mano	Fuerza de agarre: colocar el dedo en la palma de la mano y levantar hasta que el hombro se separe de la superficie, observar cuándo el bebé pierde el agarre.	No se intenta mantener el agarre (0) Mantiene el agarre de la mano con el hombro no apoyado en la cama (4)
Movimientos de cabeza (cabeza en línea media y estimulación visual)	Si la cabeza se mantiene en la línea media 5 segundos: colocar la cabeza en la máxima rotación disponible y proporciona estimulación visual para fomentar el regreso a la línea media.	La cabeza cae hacia un lado, no intenta recuperar la línea media (0) Gira desde la máxima rotación a la línea media (4)
Aducción de cadera	Caderas flexionadas y abducidas: Los pies separados a lo ancho de la cadera y los muslos paralelos, las rodillas	No intenta mover las rodillas (0) Mantiene la rodilla en la superficie de la cama > 5"

	ligeramente separadas.	o levanta la punta del pie (4)
Rodar: provocado desde las piernas	sujetar al niño por la parte inferior del muslo, flexionar la cadera y la rodilla y aducir a través de la línea media llevando la pelvis a la vertical, mantener la tracción y hacer una pausa en esta posición. Si el bebé rueda hacia un lado, aplicar tracción en una diagonal de 45° con respecto al cuerpo y hacer una pausa para que el bebé intente girar.	Elevación pasiva de la pelvis fuera de la superficie de apoyo (0) Cuando se aplica la tracción al final de la maniobra, rueda a prono con enderezamiento lateral de la cabeza (4)
Rodar: provocado desde los brazos	Sujetar al niño por el codo, mover hacia el hombro opuesto, mantener la tracción en la extremidad y hacer una pausa con los hombros verticales permitir que el bebé se gire. Si la pelvis llega a la verticalidad, continuar con la tracción.	La cabeza se gira hacia un lado: el cuerpo se mantiene flácido o el camillero se levanta pasivamente (0) Rueda hasta el decúbito prono con enderezamiento lateral de la cabeza (4)
Flexión de hombro y codo y abducción horizontal	Intentar alcanzar un juguete presentado a la distancia de los brazos a la altura de los hombros (puede proporcionar estimulación y observar el movimiento espontáneo).	No responde (0) Retira la mano de la superficie con un movimiento antigraavitatorio del brazo (4)
Flexión de hombro y codo	Presentar el estímulo en la línea media y a la altura de los hombros a la altura de los brazos (puede proporcionar estimulación y observar el movimiento espontáneo).	No intenta levantar el brazo (0) Abduce o flexiona el hombro hasta 60° (4)
Extensión de rodilla	Cosquillear la superficie plantar del pie o pellizcar suavemente un dedo.	No hay extensión visible de la rodilla (0) Extiende la rodilla a > 45° (4)

Flexión de cadera y flexión dorsal	Acaricia el pie o pellizca un dedo.	No hay movimiento activo de cadera, rodilla o tobillo (0) Flexión de la cadera o de la rodilla > 30° (4)
Control de la cabeza	Colocar al bebé en posición sentada con la cabeza erguida y asistencia en los hombros (delante y detrás) puede retrasar la puntuación de 1 y 4 hasta el final del descanso.	No responde, la cabeza cuelga (0) Alcanza la cabeza erguida desde la flexión y gira la cabeza de lado a lado (4)
Flexión del hombro puntuando con ítem 14	Respuesta a la tracción: tirar para sentarse y extender los brazos a 45°, hasta casi levantar la cabeza de la superficie.	No hay contracción visible (0) Flexiona el codo (4)
Flexión del cuello puntuando con ítem 13	Respuesta de tracción: mantener en posición neutra proximal a la muñeca y hombro a 45°, hasta casi levantar la cabeza.	No hay contracción muscular (0) Levanta la cabeza de la cama (4)
Reflejo de Landau (extensión de cabeza/cuello)	Recorrido a lo largo de la columna vertebral desde el cuello hasta el sacro. El eje coronal/frontal de la cabeza está paralelo a la cama.  Suspensión ventral: en decúbito prono.	No hay extensión de la cabeza (0) Extiende la cabeza hasta el plano horizontal o por encima (4)
Reflejo de Galant	Acariciar la espalda a ambos lados de la columna y de arriba abajo. Primero un lado y después el otro	No hay respuesta (0) Gira la pelvis hacia el lado estimulado (4)

### **ANEXO 3: FARMACOCINÉTICA:**

El ciclo desde la inyección del vector viral hasta la producción de proteínas SMN consta de los siguientes pasos (ver imagen 1) (23):

- La adhesión del AAV recombinante (rAAV) a la superficie celular está mediada por receptores primarios de glicoproteínas y estabilizada por receptores secundarios.
- El AAV se introduce en la célula utilizando múltiples rutas endocíticas, por las que viaja hasta llegar al núcleo.
- El pH ácido del aparato de Golgi y los endosomas hacen que la cápside del rAAV experimente cambios conformacionales.
- El vector se libera de los endosomas, y sus partículas se acumulan alrededor del espacio perinuclear, entrando en el núcleo a través de los complejos de poros nucleares (NPC).
- Ya en el interior del núcleo, el genoma se libera del vector y se transcribe, dando lugar a la expresión del transgén. El transgén SMN se mantiene como un episoma (un plásmido extracromosómico con capacidad de replicación) no integrador en los núcleos de las células diana. Se espera que se exprese en forma estable por un periodo prolongado en las células posmitóticas.

Es importante destacar que, a diferencia de los virus, no tiene capacidad de ensamblaje y liberación fuera de la célula infectada, no existe factor de virulencia.

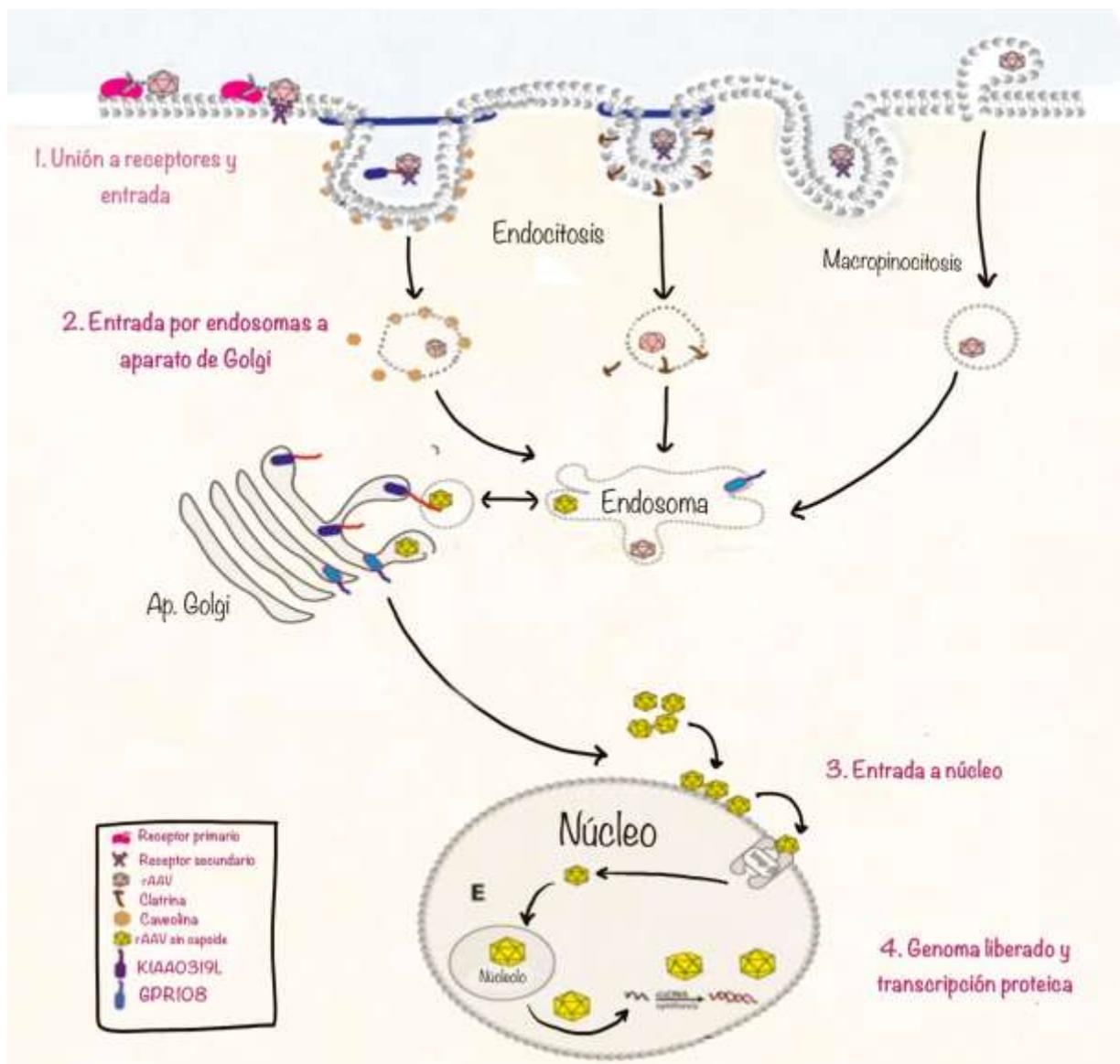


Imagen 1. Ciclo vital del AAV en la célula huésped.