



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Caracterización funcional de pacientes con Atrofia Muscular Espinal valorados en instituto de rehabilitación de Bogotá, Colombia, entre los años 2009 a 2019

Ximena Esperanza Bolaños Camacho

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
Bogotá, Colombia
2020

Caracterización funcional de pacientes con Atrofia Muscular Espinal valorados en instituto de rehabilitación de Bogotá, Colombia, entre los años 2009 a 2019

Ximena Esperanza Bolaños Camacho

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Director:

Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Docente UAB Departamento de
Medicina Física y Rehabilitación Universidad Nacional de Colombia, Edicson Ruiz Ospina

Línea de Investigación:
Habilitación Pediátrica

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
Bogotá, Colombia
2020

IV Caracterización funcional de pacientes con Atrofia Muscular Espinal valorados en
instituto de rehabilitación de Bogotá, Colombia, entre los años 2009 a 2019

A mi familia y amigos.

Resumen

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular que afecta la neurona motora del asta anterior de la médula espinal y causa destrucción progresiva de la misma, llevando a debilidad y atrofia muscular, que puede comprometer la calidad de vida de quienes la padecen. Es importante por el deterioro funcional y el grado de discapacidad que genera. *Objetivo:* Describir las características clínicas y funcionales de los pacientes con atrofia muscular espinal valorados en el Instituto Roosevelt de la ciudad de Bogotá. *Diseño:* Es un estudio cualicuantitativo y descriptivo retrospectivo. *Población y muestra:* 42 pacientes con diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal tipos infantiles, con datos completos en base de datos de la Institución. *Métodos:* Se realizó un análisis de datos de los pacientes valorados en el Instituto Roosevelt entre los años 2009 y 2019 con diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal, evaluados con las escalas de Hammersmith Expandida y Revisada o con la escala CHOP INTEND. *Resultados:* Se encontró 11,9% de pacientes con AME tipo I, 38,1% de AME tipo II, y 50% de AME tipo III; la principal mutación (64,25%) fue delección homocigota en el exón 7 del gen SMN1; no se correlacionó con el tipo funcional. Los pacientes con AME tipo I tienen dependencia funcional completa. Se observó una alta frecuencia de pérdida funcional severa en los pacientes con AME tipo III que no deambulan, correlacionado con la media de los puntajes obtenidos en las escalas de Hammersmith revisada y expandida. Se encontró una relación directa entre el puntaje en las escalas funcionales y el nivel de independencia.

Palabras clave: Atrofia muscular espinal, gen de supervivencia de la motoneurona (SMN), dependencia funcional, movilidad, escalas funcionales.

Abstract

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neuromuscular disease that affects the motor neuron of anterior horn of spinal cord and causes progressive destruction of it, leading to muscle weakness and atrophy, which can compromise the quality of life of those who suffer from it. It is important because of the functional deterioration and the degree of disability it generates. *Objective:* Describe the clinical and functional characteristics of patients with spinal muscular atrophy assessed at the Roosevelt Institute in Bogotá city. *Design:* It is a qualitative quantitative and retrospective descriptive study. *Population and sample:* 42 patients with molecular diagnosis of spinal muscular atrophy, childhood types, with complete data in the Institution database. *Methods:* An analysis of data from patients assessed at the Roosevelt Institute between 2009 and 2019 was performed with molecular diagnosis of spinal muscular atrophy, evaluated with Hammersmith Scales Expanded and Revised or with CHOP INTEND scale. *Results:* 11.9% of patients with SMA type I, 38.1% of SMA type II, and 50% of SMA type III were found; the main mutation (64.25%) was homozygous deletion in exon 7 of the SMN1 gene; It was not correlated with the functional type. Patients with SMA type I have complete functional dependence. A high frequency of severe functional loss was observed in patients with SMA type III who do not wander, correlated with the average of the scores obtained in the revised and expanded Hammersmith scales. A direct relationship was found between the score on the functional scales and the level of independence.

Keywords: Spinal muscular atrophy, motor neuron survival gene (SMN), functional dependence, mobility, functional scales.

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Lista de figuras.....	1
Lista de tablas	2
Introducción.....	3
1. Justificación	5
2. Problema de Investigación	7
2.1 Formulación del problema	7
2.2 Planteamiento del problema	7
3. Objetivos.....	8
3.1 Objetivo general.....	8
3.2 Objetivos específicos.....	8
4. Marco Referencial	10
4.1 Marco teórico.....	10
4.1.1 Definición y epidemiología	10
4.1.2 Genética.....	11
4.1.3 Clasificación y descripción clínica	12
4.1.4 Diagnóstico	15
4.1.5 Evaluaciones funcionales (clinimetría)	16
4.1.6 Tratamiento.....	18
4.2 Marco histórico	21
4.3 Estado del arte en Latinoamérica	22
5. Diseño Metodológico	24
5.1 Tipo de estudio	24
5.2 Población y muestra	24
5.2.1 Universo.....	24
5.2.2 Población	24
5.2.3 Muestra.....	24
5.2.4 Unidades de estudio	25
5.2.5 Criterios de inclusión.....	25
5.2.6 Criterios de exclusión	25
5.3 Instrumentos.....	25
5.4 Consideraciones éticas.....	25

5.4.1	Consentimiento.....	26
5.5	Procedimientos.....	26
6.	Presupuesto	27
7.	Cronograma de actividades	28
8.	Resultados	29
8.1	Perfil sociodemográfico	30
8.2	Perfil patológico.....	33
8.3	Perfil funcional.....	35
8.3.1	Atrofia muscular espinal tipo I.....	35
8.3.2	Atrofia muscular espinal tipos II y III.....	36
8.3.3	Evaluaciones de seguimiento	48
9.	Discusión.....	50
10.	Conclusiones y recomendaciones	55
10.1	Conclusiones.....	55
10.2	Recomendaciones.....	56
	Bibliografía	57

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Selección de la muestra	29
Figura 2: Correlación de la escala Hammersmith versión revisada con el nivel de independencia para la movilidad.	38
Figura 3: Correlación de la escala Hammersmith versión expandida con el nivel de independencia para la movilidad.	39
Figura 4: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la casa.....	41
Figura 5: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la calle.....	42
Figura 6: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la casa.....	44
Figura 7: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la calle.....	45
Figura 8: Cambio en el método de movilidad de la casa a la calle	47

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Distribución de la muestra por Género	30
Tabla 2: Distribución de la muestra por Edad.....	31
Tabla 3: Procedencia.	31
Tabla 4: Escolaridad	32
Tabla 5: Características generales pacientes AME	33
Tabla 6: Clasificación de Atrofia Muscular Espinal	34
Tabla 7: Clasificación genética de AME	34
Tabla 8: Relación tipo de AME con número de copias de gen SMN2.....	35
Tabla 9: Características de los pacientes con AME tipo I	36
Tabla 10: Características generales de los pacientes con AME tipo II y tipo III.....	37
Tabla 11: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la casa	40
Tabla 12: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la calle	41
Tabla 13: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la casa	43
Tabla 14: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la calle	44
Tabla 15: Cambio en el método de movilidad de la casa a la calle.	46
Tabla 16: Relación entre Escala de Hammersmith Revisada y Prueba de marcha en 6 minutos.	48

Introducción

Introducción

La atrofia muscular espinal es una enfermedad neuromuscular que causa destrucción progresiva de la neurona motora inferior, llevando a debilidad muscular y atrofia, causantes de diferentes grados de discapacidad. Esta patología es la enfermedad neuromuscular más frecuente, y la segunda enfermedad autosómica recesiva en niños; con diversas características clínicas que requieren intervención por equipos multidisciplinarios.

Esta patología ha sido poco estudiada en Latinoamérica, en la literatura se encuentran principalmente reportes de casos, y 2 estudios descriptivos en Chile y Colombia, en pacientes con sospecha clínica de atrofia muscular espinal, en algunos casos sin

Introducción

confirmación genética de la enfermedad; describiendo diferentes características de la presentación clínica o paraclínica y las complicaciones ocasionadas por la patología.

De allí, la importancia de evaluar las características de los pacientes con confirmación genética con los que se cuenta en la Institución; además, de tener una descripción epidemiológica que pueda abstraerse a la situación del país. Como centro de referencia en enfermedades neuromusculares, el Instituto Roosevelt es ideal para recolectar datos representativos de estos pacientes; con el fin de presentar información actualizada que sea útil en cuanto a las características de estos pacientes, el diagnóstico y seguimiento de los mismos.

1. Justificación

La atrofia muscular espinal es una enfermedad neuromuscular que afecta la neurona motora del asta anterior de la médula espinal y causa destrucción progresiva de la misma. Recientemente ha cobrado importancia por el hallazgo más frecuente de nuevos casos, el deterioro funcional y el grado de discapacidad que genera, además del advenimiento de nuevas terapias farmacológicas que pueden modificar el curso de la enfermedad y que son de alto costo. Esta patología ha sido poco abordada debido a su baja prevalencia en relación con otras enfermedades, aunque está dentro de las enfermedades neuromusculares más comunes en la infancia, lo que justifica su estudio. Con el advenimiento de nuevos medicamentos que buscan frenar el desarrollo de la enfermedad, y de la terapia génica, se hace necesaria una mayor comprensión de los cambios clínicos que esta enfermedad puede ocasionar en los pacientes, para lograr un adecuado seguimiento, evaluar el impacto de los tratamientos y guiar su formulación adecuada.

2. Problema de Investigación

2.1 Formulación del problema

Las características del examen motor de los pacientes con Atrofia Muscular Espinal permiten establecer un perfil funcional y realizar seguimiento de la evolución de la enfermedad y de la respuesta a las diferentes estrategias de tratamiento.

2.2 Planteamiento del problema

La atrofia muscular espinal es una enfermedad neuromuscular que afecta la neurona motora inferior y causa destrucción progresiva de la misma, ocasionando debilidad muscular y atrofia, que en ocasiones puede ser severa y comprometer de forma importante la calidad de vida de quienes la padecen. Es la principal causa de muerte por enfermedad autosómica recesiva después de la fibrosis quística, aunque se encuentra subdiagnosticada como causa de muerte en neonatos. Recientemente ha cobrado importancia por el aumento en la frecuencia de su diagnóstico, el deterioro funcional y el grado de discapacidad que genera en los pacientes, así como por la búsqueda de medicamentos modificadores del curso de la enfermedad, ya que hasta el momento no se cuenta con tratamiento etiológico o suficiente evidencia para protocolizar el uso de los medicamentos disponibles. Esta patología ha sido poco abordada debido a su baja prevalencia en relación con otras enfermedades; sin embargo, con el advenimiento de nuevos medicamentos que buscan frenar el desarrollo de la enfermedad, se hace necesaria una mayor comprensión de los cambios clínicos que esta enfermedad puede ocasionar en los pacientes; con el fin de evaluar el impacto de los nuevos tratamientos y poder verificar su efectividad. Además, hasta el momento en Colombia se han realizado principalmente descripciones de casos aislados, sin contar hasta el momento con un trabajo que se desarrolle con una muestra del tamaño de la recopilada en la Institución.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Describir las características clínicas encontradas en los pacientes con atrofia muscular espinal valorados en el Instituto Roosevelt de la ciudad de Bogotá, teniendo en cuenta su clasificación y momento de diagnóstico.

3.2 Objetivos específicos

- Revisar la base de datos de pacientes con diagnóstico molecular confirmado de atrofia muscular espinal recolectada en el Instituto Roosevelt.
- Determinar los perfiles epidemiológicos y sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal que han acudido a la Institución.
- Describir las características clínicas de los pacientes con atrofia muscular espinal registrados en la base de datos desde el año 2009 hasta el 30 de septiembre de 2019.
- Detallar las características funcionales de los pacientes con atrofia muscular espinal registrados en la base de datos desde el 31 de julio de 2017 hasta el 30 de septiembre de 2019, mediante las siguientes escalas funcionales: The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) en los pacientes con atrofia muscular espinal tipo I, la Escala de Hammersmith versión Revisada, y la escala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) en individuos con atrofia muscular espinal tipos II y III. Adicionalmente el Six Minute Walking Test (6MWT) se considerará como medida de desempeño funcional en pacientes con atrofia muscular espinal tipo 3 que aún conserven la capacidad de marcha.
- Calcular la frecuencia de complicaciones asociadas a la patología de base en los pacientes ingresados en la base de datos.

- Correlacionar los resultados de las pruebas funcionales Hammersmith revisada, CHOP INTEND y HFMSE con los tipos de atrofia muscular espinal de los pacientes en la base de datos.
- Describir la evolución de los pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal de acuerdo a las pruebas funcionales realizadas.

4. Marco Referencial

4.1 Marco teórico

4.1.1 Definición y epidemiología

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva que ocasiona la degeneración de la neurona motora del asta anterior en tallo cerebral y médula, teniendo como resultado debilidad y atrofia muscular simétrica de predominio proximal (1,2,3,4).

Se presenta en 1 de cada 6000 a 10000 nacidos vivos, y se considera la segunda causa de muerte por enfermedad autosómica recesiva letal, por detrás de la fibrosis quística (3,5,6,7,8); además, se calcula una tasa de portadores de entre 1/35 a 1/50 (3). Esta tasa de portador varía en los grupos étnicos, siendo más frecuente en la población caucásica, seguida por la asiática (9).

Se han llevado a cabo diferentes esfuerzos, en los países desarrollados, por agrupar y estudiar las diferentes características genéticas y clínicas de los pacientes con esta patología, teniendo en cuenta también los aspectos paraclínicos, gracias a lo cual se cuenta con los datos epidemiológicos en que se basan la mayoría de estudios (7).

En Hispanoamérica se encuentran pocos estudios relacionados a esta enfermedad que contengan datos epidemiológicos propios. En España en 2014 se hizo una revisión de casuística encontrando una incidencia similar (1/10000 nacidos vivos), la mayoría de los

casos con genética típica y predominio de la AME tipo I (70,3%) (10). Según Zárate et al (6), la incidencia en México es de 0.5-1/25,000 nacimientos y sólo existen reportes de casos aislados. Por otra parte, en Cuba en 2009 se realizó un estudio retrospectivo encontrando como forma de AME más frecuente la tipo II (58%) (11).

4.1.2 Genética

La atrofia muscular espinal hace referencia a un grupo amplio de enfermedades hereditarias en que se encuentra degeneración de la neurona motora con debilidad muscular y atrofia con diferentes grados de afectación, que dan lugar a diferentes clasificaciones; sin embargo, el nombre genérico es dado principalmente al grupo de enfermedades asociadas a la mutación (principalmente delección homocigota) a nivel del gen de supervivencia de la motoneurona (SMN) que es la más común (aproximadamente 95% de los casos) (12). Este gen se ubica en el brazo largo del cromosoma 5 (5q11.1-13.3), y en el 95% de los casos presenta mutaciones a nivel de los exones 7 y 8 de dicho gen (6,13,14,3,15). Existen otros genes que se han asociado a diferentes tipos de atrofia muscular espinal, 13 identificados hasta 2011, que intervienen en diferentes funciones celulares referidas a metabolismo y transporte axonal (12).

La proteína codificada por el gen SMN1 parece estar involucrada en varias funciones esenciales para la célula (metabolismo del ARN, su procesamiento y empalme) y otras que tienen que ver más específicamente con la supervivencia de las neuronas motoras alfa (apoptosis, transporte axonal) (10,16).

El gen de SMN está presente en múltiples copias en el genoma humano, una telomérica (SMN1) y varias copias centroméricas (SMN2), que se diferencian entre sí por cinco nucleótidos (6,12,3). El gen SMN2 es un gen parálogo, el cual lleva a la producción de una proteína truncada inestable (SMN Δ 7) que es similar a la proteína de supervivencia de la motoneurona; tiene tendencia a un ensamblaje génico alternativo (alternative splicing) durante la transcripción del ARNm, lo cual ocasiona que sólo produzca un 10% de la proteína SMN funcional, por lo cual no llega a compensar la pérdida de la proteína codificada por SMN1 cuando hay alteración en este gen (6,3,17,12,16,15).

Dentro del estudio genético de la enfermedad se ha conjeturado sobre la relación entre el número de copias del gen SMN2 y la presentación clínica de la enfermedad, por lo que se considera que modifica la gravedad de la misma, teniendo menos copias aquellos que tienen la forma de la enfermedad más severa (13,3,17,12,18,19). En esta propiedad se han basado los principales estudios que buscan tratamiento etiológico, considerando que limitar el splicing alternativo puede llevar a aumentar la cantidad de proteína funcional (17,18).

4.1.3 Clasificación y descripción clínica

En general, los pacientes con atrofia muscular espinal comparten una debilidad muscular en general simétrica, de predominio proximal, que ocasiona desbalance muscular (4); y que posteriormente genera deformidades por contracturas, cifoescoliosis y alteraciones de la marcha en quienes logran desarrollarla, además de complicaciones respiratorias y de la deglución según la afectación muscular.

La atrofia muscular espinal asociada al cromosoma 5q se ha clasificado en diferentes tipos, de acuerdo con la edad de inicio de la enfermedad y la función motora máxima alcanzada; el Consenso Internacional sobre AME la clasifica de la siguiente manera (10,16,9):

- Atrofia espinal tipo 0 (forma prenatal):

Es la forma más severa, usualmente los niños fallecen en el período postnatal, entre los 2 y 6 meses de edad. Puede haber síntomas durante el embarazo dados por disminución de los movimientos fetales hacia las semanas 30-32, los niños suelen presentar artrogriposis, debilidad de la musculatura facial e hipotonía evidente al nacimiento (2,20).

Sin embargo, Talbot y Tizzano en su artículo de 2017, clasifican este tipo de atrofia como AME tipo 1A, teniendo como forma más severa una manifestación antenatal con muerte prenatal o supervivencia por pocas semanas (18,20,19).

- Atrofia muscular espinal tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) (2,4,20):

Es el tipo más común según varias series, representa aproximadamente el 50% de los pacientes. Clásicamente, se manifiesta como debilidad muscular grave antes de los seis meses de edad, los bebés presentan al nacimiento tono muscular muy disminuido además de la debilidad muscular, incapacidad para el control de la cabeza, poco movimiento espontáneo, alteraciones en los patrones de respiración, pobre succión y problemas de alimentación; y posteriormente se evidencia alteración notable en el neurodesarrollo. Otros síntomas que se han documentado incluyen fasciculaciones en lengua, temblores y calambres.

En estos pacientes, la debilidad suele ser más proximal que distal, generalmente con mayor debilidad en miembros inferiores que en los superiores; los reflejos tendinosos están ausentes y no hay alteración de la sensibilidad. También se suelen encontrar contracturas leves, principalmente en rodillas. Se presenta respiración paradójica, por preservación de la funcionalidad del diafragma asociado a debilidad de músculos intercostales. La implicación de las motoneuronas bulbares a menudo produce fasciculación de la lengua, mala succión y deglución.

Se puede subdividir en 3 subtipos (18,21,15,22): El subtipo A, ya mencionado; el subtipo B, con presentación clínica antes de los 3 meses, con pobre o nulo control cefálico; y el subtipo C, que se presenta entre los 3 y 6 meses de edad y que puede lograr el control cefálico.

La neumonía por aspiración y otras complicaciones de la vía aérea son la principal causa de morbi-mortalidad. El pronóstico de estos pacientes suele ser malo, con una expectativa de vida rara vez mayor a los 2 ó 3 años, no logran sedente y muy raramente realizan control cefálico, el cual es pobre. El aspecto intelectual en general, no presenta alteraciones (2,4).

- **Atrofia muscular espinal tipo II (enfermedad de Dubowitz) (2,21,20,15):**

Suele comenzar entre los 6 y 18 meses de vida, aunque previamente puede presentarse hipotonía; los pacientes logran la capacidad de sentarse sin apoyo, pero la mayoría no adquieren la bipedestación independiente y su neurodesarrollo se estanca. Además de la hipotonía, otros signos clínicos están dados por reflejos músculo tendinosos ausentes o disminuidos, frecuente temblor fino de predominio en miembros superiores (mayor en los dedos), contracturas articulares y cifoescoliosis. Estos signos pueden ocurrir en los primeros años de vida en los pacientes más graves. También puede observarse deglución débil y problemas respiratorios; la debilidad progresiva de los músculos respiratorios puede

ser muy severa. La expectativa de vida es variable, en general entre la adolescencia y la tercera o cuarta década de vida.

La atrofia muscular espinal tipo II también puede ser dividido en subtipos 2A y 2B según la capacidad de conservar la sedestación, la cual se pierde en el subtipo 2A (18).

- Atrofia muscular espinal tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander) (2,21,20,15):

Es una forma más leve con inicio más tardío, hacia los 18 meses de edad. Son pacientes que en general, logran realizar deambulación independiente, presentan alteraciones articulares por sobreuso, escoliosis que se presenta de forma más tardía, reflejos miotendinosos variables (ausentes o disminuidos), marcada debilidad proximal, atrofia de la cintura escapular y protuberancia abdominal. Suelen presentar deterioro de la marcha con caídas frecuentes y dificultad para subir y bajar escaleras. La sobrevida en general llega a la edad adulta, y algunos pueden tener una expectativa de vida normal.

En la literatura se han sugerido 2 subgrupos basándose en la probabilidad de caminar por 10 años y de perder la deambulación sobre los 40 años: AME tipo IIIa, con inicio de la enfermedad antes de los 3 años, y AME tipo IIIb, que inicia más allá de esa edad. El primer grupo tiende a perder la marcha más rápidamente, pero en general ambos grupos logran tener buena calidad de vida.

- Atrofia muscular espinal tipo IV o del adulto:

Es una enfermedad de curso más leve, que generalmente inicia hacia los 30 años y tiene una expectativa de vida normal. Los primeros síntomas incluyen dificultad para subir escaleras y levantarse de la silla; se pueden asociar debilidad muscular, temblores y espasmos (2). Generalmente se sospechan en personas con alteraciones motoras leves y hermano con AME de un tipo más severo. Habitualmente no requieren uso de elementos de ayuda para la marcha, y logran llegar a la vejez sin perder la marcha ni tener alteraciones respiratorias ni de deglución (21,18).

4.1.4 Diagnóstico

Se puede enfocar el diagnóstico en las etapas preconcepcional, antenatal y postnatal. La consejería genética en el caso del estudio preconcepcional en población susceptible para realizar la búsqueda de pacientes portadores, ha dado buenos resultados; sin embargo, no es de fácil acceso y no se encuentran reportes de su realización en Colombia. Por otra parte, en el período antenatal ante la sospecha o presencia de antecedentes sugestivos, es posible el estudio en busca del número de copias del gen SMN1 (9).

En el diagnóstico postnatal, como parte del enfoque para el diagnóstico de atrofia muscular espinal, las características clínicas son muy importantes para establecer la sospecha, además de un minucioso interrogatorio sobre los antecedentes perinatales y familiares del paciente (13,21). Posteriormente, el médico tratante puede apoyarse en métodos paraclínicos para la confirmación de esta sospecha clínica. En el caso de la AME, los estudios complementarios pueden incluir laboratorios (enzima creatinfosfoquinasa o CK), biopsia de músculo, pruebas moleculares (estudio cromosómico), imágenes diagnósticas (como evaluación de las alteraciones anatómicas y deformidades) y electrodiagnóstico (neuroconducciones y electromiografía) (13).

- Biopsia muscular: Se puede encontrar atrofia de fibras musculares estriadas difusas, fibras aisladas hipertróficas, atrofia muscular neurogénica y datos de denervación y degeneración (13,14,15).
- Pruebas genéticas: El diagnóstico definitivo se realiza mediante pruebas genéticas moleculares en sangre para el panel SMN 1 y 2; en primera instancia se intenta buscar la delección ya descrita que corresponde a la presentación más frecuente. Si no se logra identificar dicha delección, en un segundo paso se realiza la secuenciación completa del gen para verificar alguna mutación de novo. La detección de una delección homocigota de, por lo menos, el exón 7 de SMN1, constituye una herramienta para el diagnóstico de AME que alcanza una sensibilidad cercana a 95% y una especificidad de 99% (6,3,9,21).
- Laboratorio: La medición de niveles séricos de CK puede revelar niveles elevados en los casos más graves (13), hasta 4 veces por encima de su valor normal (15); no obstante, no se aproximan a aquellos presentes en las distrofias.
- Electrodiagnóstico: En las neuroconducciones se pueden encontrar potenciales de acción muscular compuesto (CMAP) de amplitud reducida o incluso normal, así como

ausencia de respuesta de ondas F, con mayores cambios en los tipos I y II; en mucha menor medida, se han encontrado alteraciones en las respuestas sensitivas (23). En la electromiografía, se observan hallazgos compatibles con denervación aguda (agudos positivos o fibrilaciones) o reinervación crónica (unidades motoras de gran amplitud y larga duración); también se puede encontrar actividad de inserción prolongada y reclutamiento reducido (14,15).

4.1.5 Evaluaciones funcionales (clinimetría)

Algunas escalas de evaluación de la función motora han demostrado ser de utilidad para el examen y seguimiento de la evolución de los pacientes con atrofia muscular espinal, y su uso ha cambiado a lo largo del estudio de esta enfermedad en el mundo. Inicialmente se realizó principalmente la medición de la función motora gruesa mediante Motor Function Measure (MFM), y posteriormente se han incluido escalas más detalladas que permitan una mejor descripción de los alcances motores de los pacientes con atrofia muscular espinal. La finalidad de la medición objetiva de la función motora es la evaluación de la historia natural de la atrofia muscular espinal en estudios clínicos, y en la actualidad, su utilidad para evaluar la respuesta a los nuevos tratamientos e intervenciones que se están estudiando. En las revisiones se ha protocolizado el uso de algunas pruebas funcionales según el tipo de atrofia muscular espinal; considerando para la AME tipo I la escala de CHOP-INTEND, y para los pacientes que logran sedente (II y III) la escala de Hammersmith (19,24); por lo que se mencionan a continuación:

- Escala Infantil de Hammersmith:

Está diseñado para ser un método simple y fácilmente evaluable para la evaluación motora de pacientes de 2 meses a 2 años de edad; ha pasado por diferentes etapas en su desarrollo, teniendo en cuenta diferentes ítems que se han incluido progresivamente (25,26,22). La versión definitiva incluye 3 secciones que contienen 26 ítems que evalúan diferentes aspectos de la función neurológica, así:

- Sección 1: Examen neurológico que evalúa la función, la postura, los movimientos, el tono y los reflejos.

-
- Sección 2: Hitos del desarrollo (control cefálico, sedente, agarre voluntario, capacidad para patear, rolados, gatear, pararse y caminar).
 - Sección 3: Evaluación del comportamiento (estado de conciencia, estado emocional, orientación social).

Con los estudios en individuos sanos se logró determinar que, a los 12 meses, aproximadamente el 90% de ellos era capaz de mantener el control cefálico, lograr pinza de agarre, jugar con los pies y realizar rolados. Un 79% fue capaz de sentarse sin ayuda y un 51% fue capaz de caminar. Hacia los 18 meses un 90% lograba el bípedo y marcha sin ayuda. Los hitos motores rara vez se adquieren en la AME de inicio infantil. Los bebés con los síntomas más severos de AME (inicio temprano) pueden mostrar una puntuación de 0 en los 8 ítems de la Sección 2 del HINE. Así pues, la parte 2 de la Escala Infantil de Hammersmith (HINE-2) ha demostrado ser una importante herramienta para el seguimiento de pacientes con AME, ya que permite observar la progresión incremental de los hitos motores y la comparación con los bebés de desarrollo típico (27,26), además de ser un instrumento corto y de fácil aplicación (22).

- Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE) (28,24):

Es una medida que se ha utilizado en varios ensayos clínicos para evaluar la función motora de individuos con atrofia muscular espinal de inicio tardío (tipos II y III). El HFMSE incluye 13 ítems clínicamente relevantes de la Medida de Función Motora Gruesa relacionadas con posturas en decúbito, rolados, gatear, arrodillarse, pararse, caminar, correr y saltar. El examen tiene 33 elementos que se califican en una escala de 0-2. El puntaje total varía de 0 a 66, con puntajes más bajos que indican una función motora más pobre. Se ha validado esta escala para pacientes con atrofia muscular espinal con otras escalas, como la GMFM y el Functional Rating Score (29). Así mismo se ha validado su contenido, la concordancia con las habilidades del paciente con atrofia muscular espinal teniendo en cuenta la experiencia de los cuidadores y su utilidad en el estudio de estos pacientes (30).

Los individuos con AME de inicio tardío (Tipo II y Tipo III) pueden mostrar una disminución progresiva en los puntajes HFMSE. En un estudio de historia natural de AME, aquellos de inicio tardío disminuyeron en 0,56 puntos en la puntuación HFMSE durante 12 meses. Sin embargo, en otro estudio de individuos (n = 79) con inicio tardío, la función motora disminuyó en una forma no lineal (31).

- Revised Hammersmith Scale (RHS) (24):

La Escala Revisada de Hammersmith es una herramienta de evaluación que permite evaluar la función motora gruesa en pacientes con atrofia muscular espinal tipos II y III, se realizaron dos versiones a partir de la escala de Hammersmith Expandida hasta definir la versión final. Incluye ítems relacionados como llevar las manos a la cabeza sentados, levantar la cabeza en decúbito prono, gateo, de pie, marcha y subir escalones. Se comprobó una buena confiabilidad intra e inter observador y un buen nivel de desempeño. Como consenso se busca además su correlación con la Escaña de Hammersmith Expandida y otras escalas para evaluación de la función motora en miembro superior (31).

- Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND Scale) (27,24):

Es otra herramienta utilizada para evaluar las habilidades motoras de los bebés con AME, y se usa en estudios clínicos como elemento de validación de los resultados de otras escalas. Se ha demostrado que es válido para la evaluación de niños con edades comprendidas entre 3,8 meses y más de 4 años; incluye 16 ítems, utilizados para evaluar las habilidades motoras, con un puntaje total oscila entre 0-64, siendo los puntajes más bajos aquellos con mayor severidad clínica.

4.1.6 Tratamiento

La atrofia muscular espinal no tiene tratamiento etiológico. Teniendo en cuenta su carácter progresivo, el manejo se ha enfocado en buscar medicamentos que retrasen la degeneración neuronal, así como en hacer prevención y tratamiento precoz de las posibles complicaciones que pueden sobrevenir.

Existen diferentes tipos de intervenciones, desde el manejo farmacológico con el fin de disminuir el avance de la enfermedad, pasando por los medicamentos para tratar las complicaciones que van surgiendo con el deterioro de la enfermedad, hasta las diferentes medidas no farmacológicas que buscan disminuir las complicaciones o retrasar su aparición, mejorar la funcionalidad y brindar calidad de vida. Con el fin de orientar las

intervenciones en estos pacientes, el SMA Care Group realizó un trabajo de consenso con diferentes directrices que condensó en guías de manejo publicadas en 2018, que permiten un mejor enfoque de estos pacientes (32,33).

Aunque el tratamiento debe ser dirigido a los diferentes cambios y complicaciones que se dan en los diferentes tipos de la enfermedad, hay algunos aspectos en común como son (14,19):

- Manejo de secreciones respiratorias (esencial en formas severas).
- Manejo profiláctico y terapéutico de las infecciones respiratorias (antibioticoterapia profiláctica en formas severas).
- Prevención de contracturas y deformidades.
- Promoción de la deambulaci3n.
- Kinesiterapia motora y respiratoria destinada a preservar fuerza muscular y funci3n ventilatoria.
- Asistencia ventilatoria.
- Consejo genético a la familia.

▪ Tratamiento farmacol3gico:

En principio, se buscan medicamentos que protejan las neuronas motoras del asta anterior de la medula espinal y la potenciación del SMN2 (13,17,34). Se han utilizado medicamentos como riluzole (que actúa inhibiendo receptores de glutamato), gabapentina e inhibidores de la histona deacetilasa, que pueden aumentar la producci3n del SMN2 así como de las proteínas, histonas y factores de transcripci3n; también se han propuesto la hidroxíurea y ácido valpr3ico con este propósito (13,35), los cuales no han mostrado ser efectivos a pesar de los datos preclínicos prometedores (2,17). Así pues, las opciones terapéuticas se enfocan en aumentar los niveles de proteína SMN por dos métodos, modulando la transcripci3n y splicing de SMN2 mediante oligonucleótidos antisentido (nusinersen), y reemplazando el gen SMN1 mediante terapia génica (17). El Nusinersen (Spinraza), aprobado por la FDA el 23 de diciembre de 2016 y posteriormente por la Agencia de Medicinas Europea (EMA) (2), es un oligonucleótido antisentido modificado resistente a nucleasas que se une a una secuencia específica dentro del pre-ARN mensajero de las copias de SMN2, y de esta manera modifica el empalme de este ARN para promover la expresi3n de proteína SMN de longitud completa y funcional (36). Respecto a esta molécula, los estudios que se han realizado son contradictorios, y aunque

se han observado resultados con mejoría de los hitos motores en pacientes diagnosticados antes de los 6 meses de edad, no hay resultados conclusivos respecto a los pacientes diagnosticados después de esa edad (2). Así pues, el uso de nusinersen ha planteado un dilema ético; pues es un medicamento que, a pesar de haber sido aprobado, tiene estudios insuficientes sobre su beneficio y es un medicamento de altísimo costo, y aunque mostró mejoras en alcance de hitos motores, no se han mostrado diferencias significativas en sobrevida global ni libre de ventilación asistida. Se encuentran en marcha múltiples estudios clínicos principalmente en fases I y II que trabajan con nusinersen, así como otros fármacos como olesoxime, Ampyra, RO6885247, LM1070 y otras moléculas que hasta el momento no han dado resultados prometedores o tienen estudios contradictorios (17,35,34). Otra aproximación al tratamiento de esta enfermedad es el desarrollo de terapias de reemplazo génico que ha demostrado mediana eficacia (35).

- Manejo ortésico:

Los pacientes con atrofia muscular espinal tipo I pueden ser requerir sistemas de posicionamiento y que aumenten la movilidad, así como el uso de Ortesis que disminuyan las deformidades articulares (32). Los niños con AME tipo II, que logran el sedente pero no el bípedo, se pueden beneficiar del uso de ortesis largas o bipedestadores en casos seleccionados; principalmente con el fin de mantener arcos de movilidad; ya que sólo un pequeño porcentaje conseguirá realizar marcha con ortesis. En la AME tipo III, en la cual todos los niños alcanzan la marcha aunque ocurre pérdida de la capacidad de deambulación hacia la adolescencia, es importante prolongar el período de bipedestación y marcha, como medida preventiva de otras complicaciones (4,19). También es importante el manejo ortésico en la escoliosis en niños con AME tipo II que la desarrollan de forma temprana, así como el uso de elementos de posicionamiento (31,4,32).

- Terapia física:

Los pacientes con AME suelen desarrollar deformidades secundarias a contracturas, de aparición más temprana y formas más severas según el tipo (principalmente en tipos I y II). Las deformidades suelen ocurrir en flexión, en miembros inferiores principalmente en rodillas, y en miembros superiores, primero en hombros y posteriormente en codos;

también suelen presentarse contracturas en pronación del antebrazo y muñecas con desviación cubital (4). Con el fin de prevenir la aparición de deformidades articulares y disminuir su impacto funcional, se considera necesario instaurar un programa terapéutico enfocado a la conservación de los arcos de movilidad y la elasticidad muscular mediante basado en movilizaciones pasivas, tratamiento postural y férulas de uso nocturno (4,24,32).

- Tratamiento quirúrgico:

En los casos de deformidades severas y cifoescoliosis se ha propuesto su manejo quirúrgico. En general, lo ideal es retrasar la cirugía; el paciente candidato es aquel que tiene una curva escoliótica con ángulo de Cobb mayor a 40° y rápidamente progresiva, requiriendo estudio previo de la función pulmonar; y se han demostrado beneficios respecto al dolor, la estética y la calidad de vida (4,32).

4.2 Marco histórico

Según Martínez et al (13), los primeros reportes de la enfermedad se hicieron a finales del siglo XVIII, en 1890 y 1891 por el neurólogo austríaco Guido Werdnig (1844-1919), de la Universidad de Viena, con los trabajos: Reporte de un caso de distrofia muscular con hallazgos positivos en la medula espinal y Dos casos de atrofia muscular hereditaria progresiva en edad temprana con bases neurológicas; quien mencionó las características clínicas de la forma más severa. Al siguiente año, el neurólogo alemán Johann Hoffmann (1850-1919), de la Universidad de Heidelberg, introdujo el término “atrofia muscular espinal”, y describió la enfermedad en niños de una misma familia que compartían rasgos clínicos (37,13); más tarde introduciría al concepto de la enfermedad las calificaciones de progresiva y crónica. Posteriormente a esta forma grave de la enfermedad se la llamó enfermedad de Werdnig-Hoffmann, en referencia a quienes estudiaron primero sus características.

En 1954 y 1956, Eric Kugelberg y Lisa Welander en Suecia, describieron la primera serie de una forma menos severa, de inicio tardío posterior a la edad de adquisición de la marcha (entre los 12 y 17 años), y de evolución lenta, que recibió el nombre de enfermedad de Kugelberg-Welander (3,37).

A principios de la década de los 60s, Byers y Banker propusieron la clasificación de la atrofia muscular espinal en tres formas, con base en la severidad de la enfermedad y la edad de inicio de los síntomas como una forma de establecer el pronóstico (13).

En 1978, V. Dubowitz propuso una clasificación que se basa en la capacidad del niño para mantenerse sentado, de pie o caminar sin ayuda; prescindiendo de la clasificación por edades. La primera es la forma grave en la que el niño no logra el control cefálico y es incapaz de mantenerse sentado sin ayuda; en la forma intermedia, es capaz de mantenerse sentado sin ayuda, pero no de mantenerse en pie ni caminar, y en la forma leve, puede mantenerse en pie o caminar (6).

En 1990 se determinó la posición del locus de AME en el genoma humano; y en 1995, la doctora Judith Melki, neuropediatra e investigadora del Instituto de Salud e Investigación Médica (INSERM) de Francia, localizó la lesión genética que produce la enfermedad (5,37). Hacia 1997, se hizo la observación de que la cantidad de copias de SMN2 se relaciona con la gravedad del cuadro clínico (3).

4.3 Estado del arte en Latinoamérica

En América Latina son pocas las investigaciones que se pueden encontrar respecto a la atrofia muscular espinal, siendo la mayoría de ellas reportes de casos. Así, Zárata et Al (6) reportan un caso de atrofia muscular espinal tipo I en una paciente de 6 meses de edad en México, con confirmación molecular de delección a nivel de los exones 7 y 8 del SMN1; y se encuentran otros reportes de casos, principalmente provenientes de México (6,14), Cuba, Colombia (13) y Chile (3). En este último, que se realizó en Chile en el año 2011, se hizo una revisión retrospectiva de una cohorte de 26 pacientes de población pediátrica, de

los cuales se clasificaron como AME tipo I 15,4%, AME tipo II 42,3% y AME tipo III 42,3%; en su mayoría con deleciones de los exones 7 y 8 del gen SMN1. En Medellín, se realizó otro estudio descriptivo publicado en 2016, con 29 pacientes de los cuales 6 tenían confirmación genética, en este estudio el tipo de AME más frecuente fue el tipo II (62%) (38).

5. Diseño Metodológico

5.1 Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo cualicuantitativo y descriptivo.

5.2 Población y muestra

5.2.1 Universo

El universo es el conjunto de pacientes con diagnóstico de atrofia muscular espinal.

5.2.2 Población

La población es el conjunto de pacientes con diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal.

5.2.3 Muestra

La muestra está constituida por los pacientes con diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal, que han sido valorados en el Instituto Roosevelt y se encuentran en su base de datos.

5.2.4 Unidades de estudio

La unidad muestral es cada paciente cuyos datos se encuentren en la base de datos referida.

5.2.5 Criterios de inclusión

Paciente con diagnóstico de atrofia muscular espinal de tipos I, II y III, con confirmación genética de la enfermedad, cuyos datos estén completos en el formato de la base de datos de Atrofia muscular espinal del Instituto Roosevelt.

5.2.6 Criterios de exclusión

Paciente en quien se haya descartado diagnóstico de atrofia muscular espinal, que carezca de confirmación molecular, o cuya información esté incompleta en el formato de la base de datos de Atrofia muscular espinal del Instituto Roosevelt.

5.3 Instrumentos

Se utilizaron los datos recolectados en las bases de datos de Filemaker de pacientes con atrofia muscular espinal, en el Instituto Roosevelt; además, se empleó el programa SPSS versión 24.0 para el análisis de datos.

5.4 Consideraciones éticas

La medicina como toda ciencia necesita de la investigación sea ésta cuantitativa o cualitativa para contribuir al conocimiento de todos los aspectos relacionados con las diferentes patologías y los procesos de salud – enfermedad, en la búsqueda de disminuir el sufrimiento humano y propugnar por mejorar la calidad de vida de la comunidad. Para lograr este objetivo, el investigador tiene que conciliar dos posiciones: Por un lado, debe avanzar en la búsqueda de nuevos conocimientos para ponerlos al servicio del hombre; pero al mismo tiempo tiene que estar atento a defender a ese hombre que no es un objeto de investigación, sino el fin y el sentido de la misma.

El estudio que se realizará está basado en la descripción de las características epidemiológicas, clínicas y funcionales de los individuos con diagnóstico de atrofia muscular espinal, con el fin de servir como punto de referencia para la evaluación y seguimiento de los pacientes con dicho diagnóstico; luego, se considera una investigación sin riesgo, según la resolución 8430 de 1993. En ningún momento se abusará de la información proporcionada para otros fines; además, se salvaguardará la identidad de los participantes.

5.4.1 Consentimiento

Por tratarse de un estudio de tipo retrospectivo y clasificado como sin riesgo, no requiere de consentimiento informado para la utilización de los datos recolectados con fines de investigación.

5.5 Procedimientos

- Generación de idea de investigación.
- Búsqueda bibliográfica.
- Planeación de anteproyecto.
- Aprobación de anteproyecto por los diferentes estamentos de la Institución de origen de los datos (Instituto Roosevelt) y de la Institución de educación superior (Universidad Nacional) que avalan el proyecto, después de las correcciones a que haya lugar.
- Tabulación y análisis de los datos.
- Conclusiones y socialización de los resultados.

6. Presupuesto

Se tendrán en cuenta los recursos económicos, el recurso humano y logístico para la realización del estudio.

	Rubros	Fuentes de Financiación		Total
		Personales	Otras fuentes	
Recursos humanos	\$ 150000	X		\$ 150000
Infraestructura física	No	X		No
Equipos	\$ 50000	X		\$ 50000
Materiales	\$ 100000	X		\$100000
Transportes	\$ 400000	X		\$400000
Bibliografía	\$ 50000	X		\$50000
Otros	No	X		
	Total	\$ 750000		\$ 750000

	Dedicación horas / semana	Duración (meses)	Valor total
Investigador	8 horas	8	64 horas
Director	-	-	-
Asesor	4 horas	8	32 horas

7. Cronograma de actividades

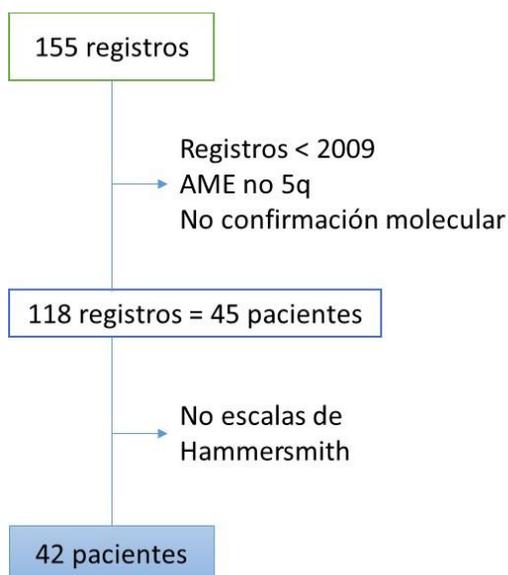
Actividad	Responsable	Períodos de ejecución	Presupuesto
Generación de idea de investigación	Investigador	Noviembre de 2018 a enero de 2019	Recursos humanos
Búsqueda bibliográfica	Investigador	Noviembre de 2018 a Noviembre de 2019	Bibliografía y materiales
Planeación de anteproyecto	Investigador	Noviembre de 2018 a enero de 2019	Equipos, recursos humanos
Aprobación de anteproyecto por la Institución de origen y la Universidad Nacional.	Investigador	Enero a marzo de 2019	Recursos humanos, materiales, equipos
Recolección y organización de datos	Investigador	Marzo a Septiembre de 2019	Recursos humanos, materiales.
Tabulación y análisis de datos.	Investigador	Septiembre a Octubre de 2019	Recursos humanos, materiales.
Conclusiones y socialización de los resultados.	Investigador	Octubre de 2019	Recursos humanos, materiales, viajes

8. Resultados

Los registros tomados de las bases de datos del Instituto Roosevelt de pacientes con Atrofia Muscular Espinal fueron un total de 155, realizados entre octubre de 2008 hasta septiembre de 2019; en los cuales se encontraron diferentes pruebas funcionales: Las escalas de Hammersmith Revisada y Expandida, que son las de mayor interés en este momento por ser el punto de referencia con las que se han realizado los estudios recientes sobre Atrofia Muscular Espinal, se empezaron a aplicar en julio de 2017.

De este grupo de registros, se excluyeron aquellos en los que no se tuviera confirmación molecular de la enfermedad, los que tuvieran atrofia muscular espinal no 5q, y los registros anteriores a 2009; obteniendo 118 registros restantes, correspondientes a 45 pacientes.

Figura 1: Selección de la muestra



Teniendo en cuenta que la funcionalidad en el paciente con AME se evalúa actualmente con escala de Hammersmith para pacientes tipos II y III, se tomaron los pacientes que tenían esta evaluación tanto en la versión revisada como en la expandida; mientras que los pacientes con enfermedad de Werdnig - Hoffmann fueron evaluados con la escala CHOP INTEND; para un total de 42 pacientes.

8.1 Perfil sociodemográfico

La muestra que se trabajó en el estudio está compuesta por 42 personas con diagnóstico de atrofia muscular espinal, con edades entre 1,2 y 53,7 años al momento de la primera evaluación, de las cuales el 54,7% son de género masculino. La muestra tiene una distribución asimétrica de edad, un 76,2% de los pacientes tiene edades por debajo de los 16,3 años; y sólo el 4,8% de ellos es mayor de 31,6 años.

En la distribución por tipos funcionales, se evidencia una media de edad de 4,8 para aquellos con AME tipo I, 8,2 para los de tipo II y 15,6 para los pacientes con AME tipo III, con mayor dispersión de la muestra para estos últimos.

Por otro lado, en cuanto a la distribución de género por tipo, todos los pacientes con AME tipo I de la muestra son de género masculino, los de tipo II lo son en una proporción 7/9 y en los de tipo III en proporción 11/10.

Tabla 1: Distribución de la muestra por Género

Género	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Femenino	19	45,24%	45,24%
Masculino	23	54,76%	100,0%
Total	30	100,0%	100,0%

Tabla 2: Distribución de la muestra por Edad

Edad (años)	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
1,2 - 8,7	23	54,76%	54,76%
8,8 - 16,3	9	21,43%	76,19%
16,4 - 23,9	6	14,29%	90,48%
24 - 31,5	2	4,76%	95,24%
31,6 - 39,1	1	2,38%	97,62%
39,2 - 46,7	0	0,00%	97,62%
46,8 - 54,3	1	2,38%	100,0%
Total	42	100,0%	100,0%

Tabla 3: Procedencia.

	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Cundinamarca	19	45,24%	45,24%
Bolívar	2	4,76%	50%
Meta	3	7,14%	57,14%
Sucre	1	2,38%	59,52%
Atlántico	3	7,14%	66,66%
Risaralda	1	2,38%	69,04%
Guajira	2	4,76%	73,8%
Caldas	3	7,14%	80,94%
Santander	1	2,38%	83,32%
Huila	1	2,38%	85,7%
Valle	2	4,76%	90,46%
Cauca	1	2,38%	92,84%
Córdoba	3	7,14%	100%
Total	42	100,0%	100,0%

Los pacientes de la muestra proceden de diferentes partes del país, principalmente del departamento de Cundinamarca (45,2%), en su mayor porcentaje de la ciudad de Bogotá (40,5% del total). También acudieron a valoración pacientes de otras partes del país, con predominio de la costa atlántica (11 pacientes, 26,2%), seguidos por los del eje cafetero (5 pacientes, 11,9%).

También, 11,9% de los pacientes no se encuentran escolarizados, pertenecientes a los tipos funcionales I y II; el 52,4% de los pacientes evaluados se encuentra cursando primaria o niveles menores de escolaridad, de los cuales 47,8% pertenecen a los tipos II y III. Un 14,3% de los pacientes han alcanzado niveles de escolaridad técnica o profesional, la mayoría pertenecientes a atrofia muscular espinal tipo III.

Tabla 4: Escolaridad

	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
Ninguna	5	11,90%	11,90%
Preescolar	10	23,81%	35,71%
Primaria	12	28,57%	64,28%
Secundaria	9	21,43%	85,71%
Técnico	2	4,76%	90,47%
Profesional	4	9,52%	100,0%
Total	42	100,0%	100,0%

En la siguiente tabla se resumen los datos sobre las características sociodemográficas de la muestra de pacientes con atrofia muscular espinal:

Tabla 5: Características generales pacientes AME

	Total	AME tipo I	AME tipo II	AME tipo III
Edad ^a	11,5 (10,3)	4,8 (3,8)	8,2 (6,7)	15,6 (12,0)
Sexo masc ^b	23 (54,7)	5 (11,9)	7 (16,7)	11 (26,2)
Procedencia ^b				
Cundinamarca	19 (45,2)	1 (2,3)	6 (14,3)	12 (28,6)
Costa Atlántica	11 (26,2)	2 (4,8)	6 (14,3)	3 (7,1)
Eje cafetero	5 (11,9)	1 (2,3)	1 (2,3)	3 (7,1)
Otros	7 (16,7)	1 (2,3)	3 (7,1)	3 (7,1)
Escolaridad ^b				
Ninguna	5 (11,9)	3 (7,1)	2 (4,8)	0
Preescolar	10 (23,8)	1 (2,3)	6 (14,3)	3 (7,1)
Primaria	12 (28,6)	1 (2,3)	5 (11,9)	6 (14,3)
Secundaria	9 (21,4)	0	2 (4,8)	7 (16,7)
Técnico	2 (4,8)	0	0	2 (4,8)
Universitario	4 (9,5)	0	1 (2,3)	3 (7,1)

(a) Media (DE). (b) Frecuencia (%).

8.2 Perfil patológico

Se tuvo en cuenta el diagnóstico clínico de la enfermedad de acuerdo al nivel de función motora; encontrando en el registro pacientes pertenecientes a los tipos I, II y III; encontrando que un 11,9% de ellos tiene diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal tipo I, un 38,1% padece de Atrofia Muscular Espinal tipo II, y un 50% de tipo III. Se tuvo en cuenta también si los pacientes de tipo III son ambulantes o han perdido la capacidad de marcha; de los pacientes con atrofia muscular espinal tipo III, el 57,14% aún conservan el patrón de marcha.

Tabla 6: Clasificación de Atrofia Muscular Espinal

Tipo	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
AME I	5	11,90%	11,90%
AME II	16	38,10%	50,0%
AME III no ambulante	9	21,43%	71,43%
AME III ambulante	12	28,57%	100,0%
Total	42	100,00%	100,0%

En relación con el diagnóstico genético, el 64,25% de los pacientes se encontraron con deleción homocigota en el exón 7 del gen SMN1, seguido por la deleción homocigota en los exones 7 y 8, con un porcentaje del 23,8%. No se encontró asociación entre el tipo funcional de atrofia muscular espinal y la clase de mutación encontrada.

Tabla 7: Clasificación genética de AME

		Diagnóstico			Total
		AME tipo I	AME tipo II	AME tipo III	
Clasificación genética	Deleción homocigota exón 7 SMN1	4 (9,5%)	10 (23,8%)	13 (30,95%)	27
	Deleción homocigota exones 7 y 8 SMN1	1 (2,4%)	5 (11,9%)	4 (9,5%)	10
	Heterocigoto exón 8, deleción homocigota exón 7	0	1 (2,4%)	3 (7,1%)	4
	Deleción heterocigota exón 7	0	0	1 (2,4%)	1
Total		5	16	21	42

En cuanto al número de copias del gen SMN, a 5 pacientes no se le había realizado esta prueba; en los 37 pacientes restantes se observó mayor número de copias en los pacientes tipo II y III, pero la asociación no es estadísticamente significativa.

Tabla 8: Relación tipo de AME con número de copias de gen SMN2

		Diagnóstico			Total
		AME tipo I	AME tipo II	AME tipo III	
Número de	1	0	0	1 (2,7%)	1
copias SMN2	2	1 (2,7%)	5 (13,5%)	6 (16,2%)	12
	3	3 (8,1%)	8 (21,6%)	10 (27%)	21
	4	0	1 (2,7%)	2 (5,4%)	3
Total		4	14	19	37

En cuanto a la presencia de genes moduladores, sólo se encontraron reportados en 4 pacientes, 2 de ellos con delección en gen NAIP en pacientes con AME tipo II y III; delección en otros exones del gen SMN1 en un paciente con AME tipo III y un paciente con AME tipo I, con reporte de varias mutaciones tanto en el gen NAIP como en otros exones de los genes SMN1 y SMN2.

8.3 Perfil funcional

8.3.1 Atrofia muscular espinal tipo I

La valoración funcional de los pacientes con atrofia muscular espinal tipo I se realizó de manera independiente, ya que por su rango de edad se les evalúa con la escala CHOP INTEND. Se encontraron 5 pacientes con enfermedad de Werdnig – Hoffmann, con hallazgos funcionales resumidos en la siguiente tabla:

Tabla 9: Características de los pacientes con AME tipo I

	AME tipo I
Nivel de independencia ^a	
Ninguno	5 (100)
Comorbilidades esqueléticas ^a	
Cirugía de miembros inferiores	0
Escoliosis (>40°)	1 (20)
Cirugía de columna	0
Luxación de caderas	0
Contractura de miembros superiores sin deformidad	1 (20)
Contractura de miembros superiores con deformidad	1 (20)
Contractura de miembros inferiores sin deformidad	1 (20)
Contractura de miembros inferiores con deformidad	2 (40)
Uso de BPAP/CPAP ^a	2 (40)
Traqueostomía ^a	1 (20)
Gastrostomía ^a	1 (20)
Chop Intend ^b	10,6 (10,2)

(a) Frecuencia (%). (b) Media (DE).

Todos los pacientes tienen dependencia funcional completa. Un paciente (20%) cursa además con limitación para sus patrones de respiración y deglución con requerimiento de traqueo y gastrostomía, así como con deformidades esqueléticas y escoliosis mayor o igual a 40°. A ninguno de los pacientes se les ha realizado intervenciones quirúrgicas para corrección de deformidades axiales o apendiculares.

8.3.2 Atrofia muscular espinal tipos II y III

Los pacientes con atrofia muscular espinal tipos II y III sumaron un total de 37 pacientes; se tuvo en cuenta si los pacientes con AME tipo III conservan o no la marcha para describir las características generales. Así, se encontraron 16 pacientes con atrofia muscular espinal tipo II, 9 con tipo III que no deambulan y 12 con atrofia muscular espinal tipo III que aún conservan la marcha.

La siguiente tabla resume los hallazgos funcionales de estos pacientes.

Tabla 10: Características generales de los pacientes con AME tipo II y tipo III

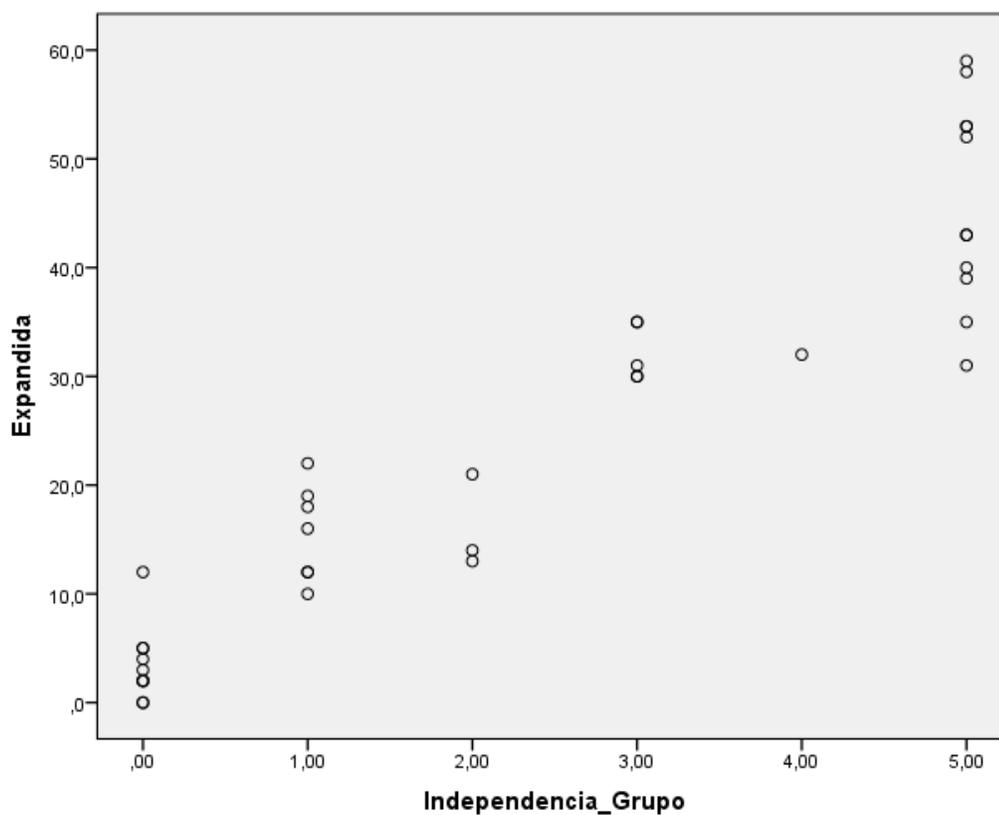
	AME tipo II	AME III no ambulatorio	AME tipo III ambulatorio
Edad ^a	1,2 - 25,1	6,7 - 53,7	4,3 - 26,7
Sexo masculino ^b	7 (18,9)	5 (13,5)	6 (16,2)
Nivel de independencia ^b			
Ninguno	4 (10,8)	6 (16,2)	0
Rolar	6 (16,2)	1 (2,7)	0
Se arrastra sobre nalgas	2 (5,4)	1 (2,7)	0
Gateo	4 (10,8)	1 (2,7)	0
Muletas/caminador	0	0	1 (2,7)
Camina independiente	0	0	11 (29,7)
Comorbilidades esqueléticas ^b			
Escoliosis (>40°)	3 (8,1)	1 (2,7)	0
Cirugía de columna	4 (10,8)	4 (10,8)	1 (2,7)
Luxación de caderas	7 (18,9)	2 (5,4)	0
Uso de BPAP/CPAP ^b	3 (8,1)	3 (8,1)	1 (2,7)
Hammersmith ^c			
Revisado	11,8 (8,9)	9,6 (7,0)	43,9 (11,7)
Expandido	15,8 (11,8)	11,1 (10,4)	44,8 (9,9)

(a) Rango. (b) Frecuencia (%). (c) Media (DE).

Dentro de estos datos, se observó una alta frecuencia de pérdida funcional severa en los pacientes con AME tipo III que no deambulan, con un total de 6 sobre 9 pacientes pertenecientes a este grupo, lo cual se correlaciona con la media de los puntajes obtenidos en las escalas de Hammersmith revisada y expandida. También es de anotar la diferencia en la frecuencia de deformidades esqueléticas, necesidad de cirugía de columna y trastorno respiratorio con requerimiento de uso de CPAP/BPAP en los grupos de pacientes con atrofia muscular espinal tipo II y tipo III no deambulante, con respecto a los del tipo III

También se observa que puntajes mayores a 30 en la escala de Hammersmith revisada y más de 40 en la expandida, se correlaciona con deambulación independiente.

Figura 3: Correlación de la escala Hammersmith versión expandida con el nivel de independencia para la movilidad.



0= dependencia total; 1= rolar; 2= se arrastra sobre nalgas; 3= gateo; 4= muletas/caminador; 5= camina independiente

- Movilidad:

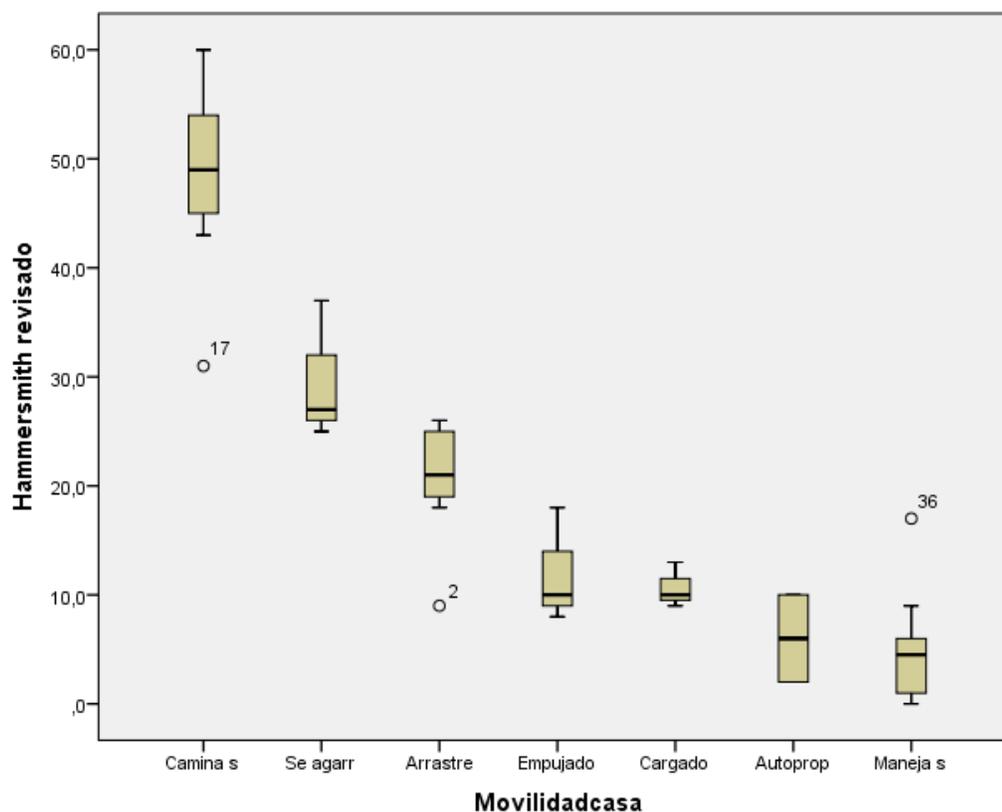
En este aparte, se tuvo en cuenta la movilidad en la casa y en la calle, su relación con las escalas de Hammersmith revisada y expandida, y los cambios en la movilidad de los pacientes entre estos dos ámbitos.

- *Correlación de la escala Hammersmith revisada con la movilidad en la casa:*

El puntaje obtenido en la escala de Hammersmith revisada se correlaciona con el nivel de movilidad dentro del hogar, encontrando mayores puntajes en aquellos que caminan solos o requieren apoyarse en las paredes, aunque se encuentra mayor dispersión en los datos en relación con los demás niveles de movilidad, con algunos datos extremos. También se observa la menor dispersión de los datos en el ítem de movilidad cargado por un adulto, seguido por las opciones de maneja silla motorizada y empujado en coche o silla. Esta distribución se observa mejor en la gráfica.

Tabla 11: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la casa

	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil	Percentil
	total						25	75
Arrastre o gateo en el piso	7	20,6	5,9	21,0	9,0	26,0	18,0	26,0
Autopropulsa silla	2	6,0	5,7	6,0	2,0	10,0	2,0	10,0
Camina solo	9	48,7	8,7	49,0	31,0	60,0	45,0	54,0
Cargado por un adulto	3	10,7	2,1	10,0	9,0	13,0	9,0	13,0
Empujado en coche o silla	3	12,0	5,3	10,0	8,0	18,0	8,0	18,0
Maneja silla motorizada	10	5,0	5,1	4,5	,0	17,0	1,0	6,0
Se agarra de paredes	3	29,7	6,4	27,0	25,0	37,0	25,0	37,0

Figura 4: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la casa

- *Correlación de la escala Hammersmith revisada con la movilidad en la calle:*

Tabla 12: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la calle

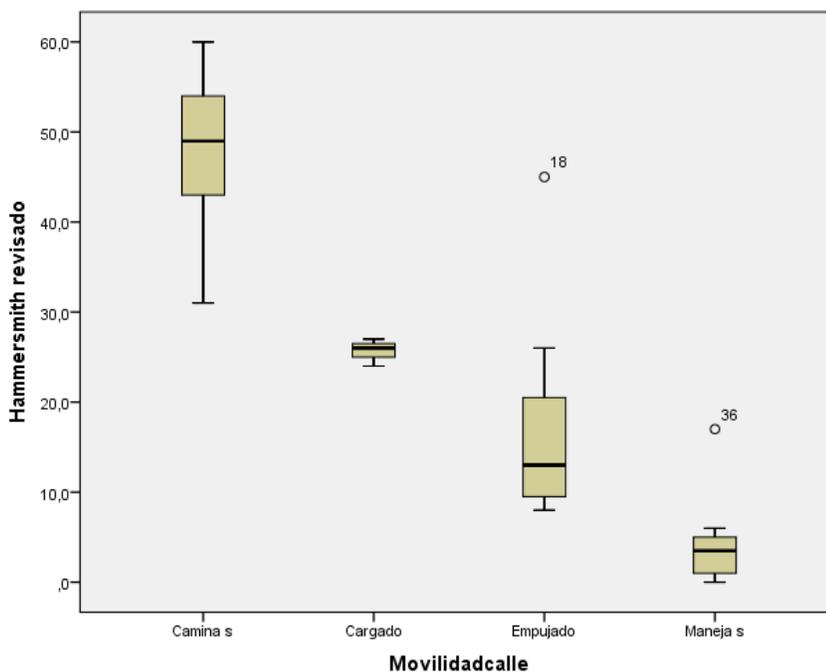
	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75
Camina solo	8	49,1	9,2	51,0	31,0	60,0	44,5	55,5
Camina sostenido de un adulto	1	37,0	.	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0

Tabla 12: (Continuación)

	N	Medi a	DE	Median a	Mínim o	Máxim o	Percentil 25	Percenti l 75
Cargado por un adulto	3	25,7	1,5	26,0	24,0	27,0	24,0	27,0
Empujado en silla	1 5	16,7	10, 0	13,0	8,0	45,0	9,0	21,0
Maneja silla motorizada	1 0	4,3	4,9	3,5	,0	17,0	1,0	5,0

Nuevamente se observa correlación entre los altos puntajes en la escala de Hammersmith (mayor a 31 puntos) y el lograr caminar solo o con apoyo, con valores asimétricos y dispersos; mientras que los pacientes que requerían ser cargados por un adulto para movilizarse en la calle presentan puntajes entre 23 y 27 con una media de 26 y una desviación estándar de 1,5 que demuestra la distribución menos dispersa de todos los datos.

Figura 5: Escala revisada del Hammersmith y movilidad en la calle

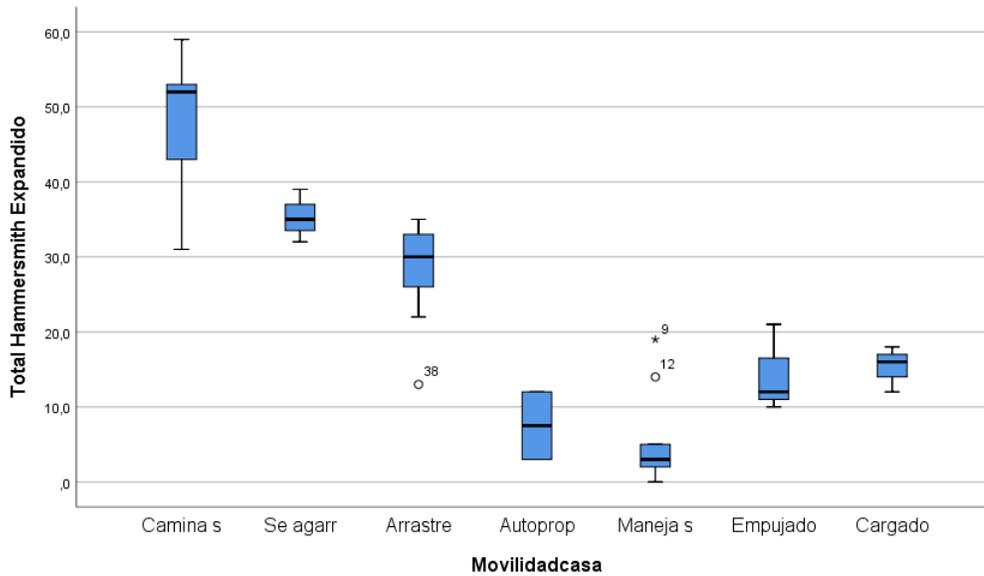


- *Correlación de la escala Hammersmith expandida con la movilidad en la casa:*

Tabla 13: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la casa

	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75
Arrastre o gateo en el piso	7	28,0	7,9	30,0	13,0	35,0	22,0	35,0
Autopropulsa silla	2	7,5	6,4	7,5	3,0	12,0	3,0	12,0
Camina solo	9	48,0	9,3	52,0	31,0	59,0	43,0	53,0
Cargado por un adulto	3	15,3	3,1	16,0	12,0	18,0	12,0	18,0
Empujado en coche o silla	3	14,3	5,9	12,0	10,0	21,0	10,0	21,0
Maneja silla motorizada	10	5,3	6,3	3,0	,0	19,0	2,0	5,0
Se agarra de paredes	3	35,3	3,5	35,0	32,0	39,0	32,0	39,0

En esta distribución se observan hallazgos similares a los hallados con la escala revisada, en general con menor dispersión de los datos y medias más altas, aunque persisten algunos datos extremos.

Figura 6: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la casa

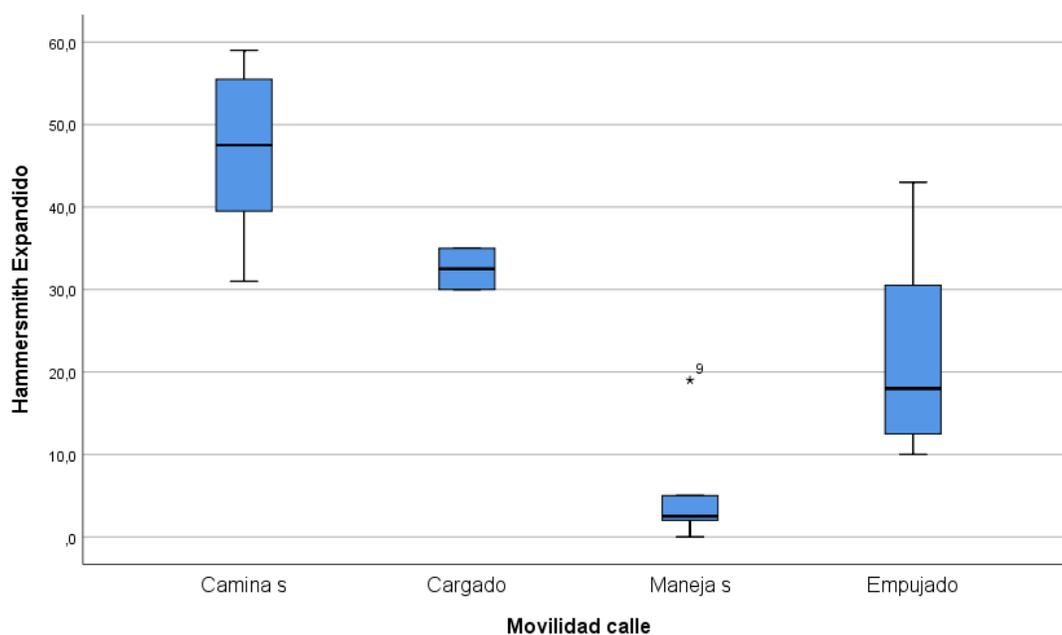
- *Correlación de la escala Hammersmith expandida con la movilidad en la calle:*

Los datos obtenidos son similares a los de la escala revisada, con desviaciones estándar en general menores, y valores de media y mediana mayores.

Tabla 14: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la calle

	N	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75
Camina solo	7	48,0	10,3	52,0	31,0	59,0	40,0	58,0
Camina sostenido de un adulto	1	39,0	.	39,0	39,0	39,0	39,0	39,0
Cargado por un adulto	2	32,5	3,5	32,5	30,0	35,0	30,0	35,0
Empujado en silla	15	21,4	10,3	18,0	10,0	43,0	12,0	31,0
Maneja silla motorizada	10	4,2	5,5	2,5	,0	19,0	2,0	5,0

Figura 7: Escala expandida del Hammersmith y movilidad en la calle



▪ Cambios en la movilidad:

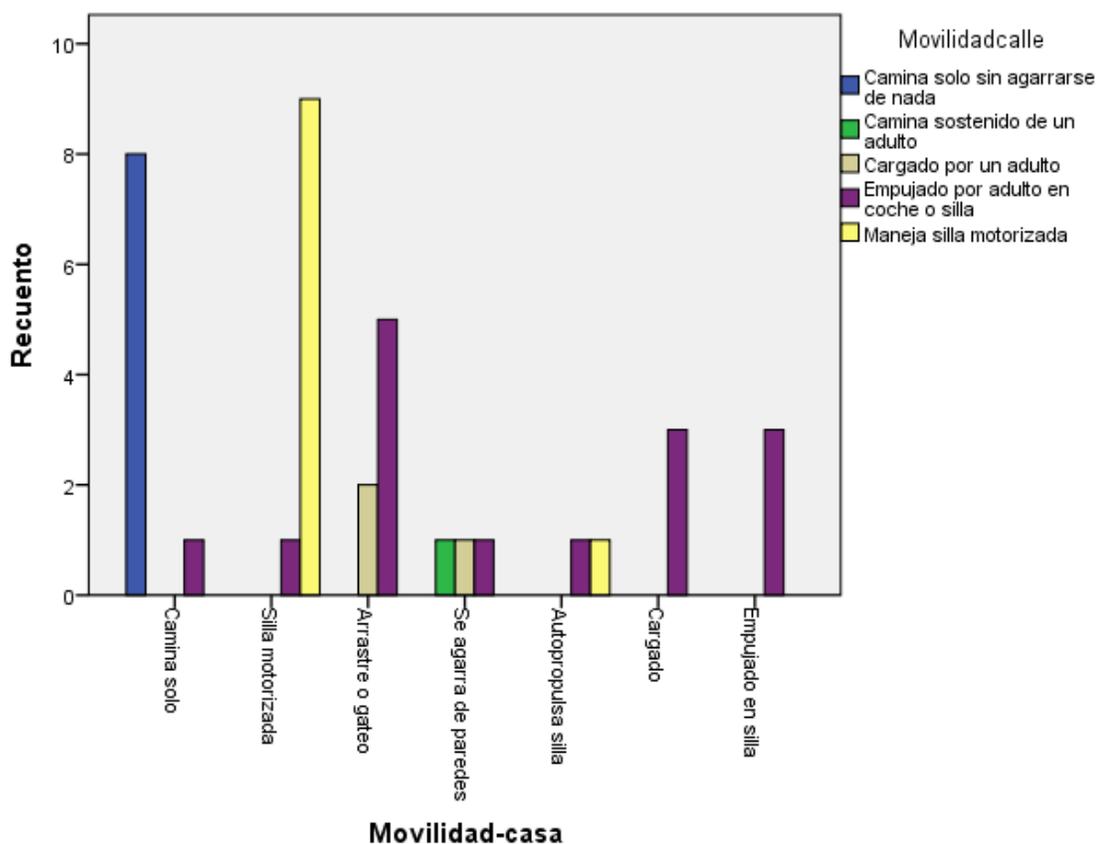
También se tuvo en cuenta la posible variación existente entre la movilidad en el hogar y en la calle, encontrando que un 90% de los pacientes que en casa realizan marcha independiente o utilizan silla motorizada, conservan la capacidad para moverse en la calle de la misma manera. Sin embargo, de los pacientes que en casa podían moverse agarrándose de paredes o muebles, un 33,3% logró marcha en la calle con apoyo en un adulto, un porcentaje similar requirió ser movido en silla heteropulsada y el porcentaje restante necesitó ser cargado.

Tabla 15: Cambio en el método de movilidad de la casa a la calle.

		Calle					Total
		Camina solo agarrarse de nada	Camina sin sostenid o de un adulto	Carga do por un adulto	Empujado por adulto en coche o silla	Maneja silla motoriz ada	
Casa	Arrastre o gateo	0 0,0%	0 0,0%	2 28,6 %	5 71,4%	0 0,0%	7 100,0 %
	Autoprop ulsa silla	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 50,0%	1 50,0%	2 100,0 %
	Camina solo	8 88,9%	0 0,0%	0 0,0%	1 11,1%	0 0,0%	9 100,0 %
	Cargado por un adulto	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%	0 0,0%	3 100,0 %
	Empujad o en silla	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 100,0%	0 0,0%	3 100,0 %
	Maneja silla mo- torizada	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 10,0%	9 90,0%	10 100,0 %
	Se aga- rra de paredes/ muebles	0 0,0%	1 33,3%	1 33,3 %	1 33,3%	0 0,0%	3 100,0 %
	Total	8 21,6%	1 2,7%	3 8,1%	15 40,5%	10 27,0%	37 100,0 %

Los pacientes que son movilizados en silla en casa y los que son cargados, requirieron silla de ruedas heteropropulsada para moverse en la calle, así como el 71,4% de los pacientes que en casa podían moverse arrastrándose o gateando en el suelo. Finalmente, el 50% de quienes pueden autopropulsar su silla de ruedas en casa, se mueven en la calle en silla motorizada. Estos cambios se ilustran más fácilmente en la siguiente figura.

Figura 8: Cambio en el método de movilidad de la casa a la calle



- Prueba de marcha en 6 minutos en pacientes tipo 3 ambulantes:

Se revisaron los datos de los pacientes ambulantes que tuvieron prueba de marcha en 6 minutos, encontrando que, de los 12 pacientes, 9 tenían distancia recorrida y sólo 4 tenían otros datos sobre la prueba. La media de distancia recorrida de los 9 pacientes

mencionados fue de 255,6 metros, con una desviación estándar de 147,8; con valores extremos de 80 y 492 metros. No se encontró relación entre el puntaje de la escala de Hammersmith revisada y el desempeño en distancia recorrida en el test de marcha en 6 minutos.

Tabla 16: Relación entre Escala de Hammersmith Revisada y Prueba de marcha en 6 minutos.

		Distancia recorrida (metros)							Total	
		80	124	154	180	278	366	446		492
Hammersmith	25	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Revisado	31	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	37	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	45	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	46	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	49	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	53	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	54	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	60	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Total		1	1	1	2	1	1	1	1	9

8.3.3 Evaluaciones de seguimiento

De los 42 pacientes incluidos en el análisis de datos, a 16 se les realizó más de una valoración, encontrando diferencias según el tipo funcional. En cuanto a nivel de independencia, sólo un paciente de los 16 tuvo cambios en su nivel a lo largo de los 2 años de seguimiento con escala de Hammersmith, pasando del gateo en las dos primeras valoraciones, a ninguno en las restantes seis; esta paciente tiene diagnóstico de AME tipo II. Sin embargo, las dos últimas valoraciones se han realizado después de iniciar administración de oligonucleótido antisentido, y en ellas se ha observado un ligero aumento en la puntuación obtenida en las escalas de Hammersmith revisada y expandida.

Sin embargo, de los 16 pacientes que tienen seguimiento con las escalas estudiadas, sólo 6 tienen 3 o más valoraciones, con diferentes intervalos de tiempo; lo cual no permite inferir un patrón evolutivo; la cantidad de pacientes con seguimientos es insuficiente para mostrar una tendencia.

9. Discusión

El estudio de las características clínicas y funcionales de la atrofia muscular espinal cobra cada vez más importancia, teniendo en cuenta que se diagnostica más frecuentemente y que en este momento se encuentran en estudio diferentes opciones farmacológicas que podrían tener un impacto importante en la historia natural de la enfermedad, y a largo plazo, en la funcionalidad del paciente, su entorno familiar y en el sistema de salud. Los pacientes que hicieron parte de este estudio tenían un amplio rango de edad y se encontraban en diferentes momentos de la evolución de la misma, y se encontraron datos de evaluaciones posteriores de algunos de ellos, lo que puede ser importante en el seguimiento de la respuesta a las diferentes intervenciones que pueda requerir el paciente.

Respecto al aspecto sociodemográfico, los reportes de caso que se han realizado principalmente son de pacientes menores de 3 años con síntomas severos y atrofia muscular espinal tipo I, y en los dos estudios de cohorte los pacientes han tenido una edad máxima de 18 años, en este último caso como parte de los criterios de inclusión (38). En el caso del presente estudio, el rango de edad de los pacientes es amplio, abarcando a pacientes con edades mayores (hasta 53,7 años), pero con diagnóstico de uno de los 3 tipos de inicio infantil. El porcentaje de sexo masculino fue de 54,7%, a diferencia del estudio de cohorte realizado en Colombia por Hernán Valencia y colaboradores en 2016 (38), pero coincidente con el estudio multicéntrico de Chile (3) y un análisis de casuística en la Unidad de Pediatría del Hospital Materno Infantil en Málaga (España) en 2014 (10). Además, se tuvo en cuenta el origen geográfico de los pacientes, encontrando como principal lugar de origen la ciudad de Bogotá y el departamento de Cundinamarca en 45,2%; con un porcentaje importante de otros pacientes que acudieron a la institución de referencia procedentes de otras zonas del país como el eje cafetero y la Costa Atlántica;

es posible con estos datos tener un mejor perfil de la distribución de la enfermedad en Colombia, aunque haría falta un estudio con mayor cobertura con otros centros de referencia para lograr un panorama más exacto.

Como parte del desempeño de estos pacientes, es importante anotar que de los pacientes con AME tipo III, un 14,3% ha alcanzado un nivel técnico o universitario de formación, mientras que sólo un 11,9% de los pacientes no han sido escolarizados, principalmente pacientes con AME tipo I o menores de 3 años de edad.

Por otra parte, en los artículos relacionados con la atrofia muscular espinal consideran como tipo más frecuente la enfermedad de Werdnig – Hoffmann; sin embargo, en este estudio se encontró una distribución diferente en cuanto a la frecuencia de casos de cada tipo de atrofia muscular espinal, encontrando la AME tipo I en 11,9% de los casos, y con mayor frecuencia la AME tipo III en un 50%. En las cohortes en Latinoamérica se han encontrado datos similares en cuanto al porcentaje de la enfermedad de Werdnig – Hoffmann, pero no hay tendencia hacia la prevalencia de los otros 2 tipos de inicio infantil; por ejemplo, en el estudio realizado en Medellín en 2016 reportan una frecuencia de este tipo funcional de 62% (38). Esto puede deberse a características de acceso al centro de referencia, así como al volumen de pacientes en edad pediátrica que pueden ser valorados y seguidos en el tiempo, y probablemente a condiciones asociadas a la afiliación al sistema de salud, que dificulta el acceso a servicios especializados y a seguimiento por los grupos de especialistas. También, con la ventaja de tener mayor cantidad de pacientes con atrofia muscular tipo III con edades mayores, se pudo observar que el 57% de estos aún conserva el patrón de marcha, sin ser posible determinar en estos casos la relación entre este hecho y el tiempo de evolución de la enfermedad, dado que fue un análisis retrospectivo en que no se tuvo acceso a los pacientes para definir la historia natural de la enfermedad y poder establecer una correlación temporal.

La confirmación molecular de la atrofia muscular espinal fue importante en la selección de casos en este estudio, encontrando como principal mutación la delección homocigota del exón 7 en un 64% de los pacientes en todos los tipos de atrofia muscular espinal de inicio infantil, mientras que la delección de los exones 7 y 8 que es la más común en otras publicaciones ocupa el segundo lugar en frecuencia; sin embargo, más acorde a cohorte europea de Chabanon y colaboradores, que refieren este hallazgo en la totalidad de sus

pacientes (8), así como en una revisión de 5 casos realizada en México en 2012 (39). Otras mutaciones compuestas son mencionadas en otros artículos de revisión, aunque en la casuística únicamente se han mencionado en el reporte del estudio de España, en que además incluyeron un caso de atrofia muscular espinal con distrés respiratorio (10); a diferencia de este conjunto de pacientes en que se encuentran otros perfiles genéticos y se analizó exclusivamente la atrofia muscular espinal asociada a cromosoma 5q. Por otra parte, el estudio del número de copias del gen SMN2 no se realiza en todos los casos, y en este estudio no se encontró una correlación entre el número de copias y el fenotipo de la enfermedad; a pesar de que en gran cantidad de artículos han mencionado la menor gravedad de la presentación clínica según la presencia de mayor cantidad de copias de SMN2 (12,15,16,18,9,40,21,35). En una cohorte europea, sin embargo, sí se observa mayor número de copias en pacientes tipo III, pero no establecen la correlación para determinar su significancia (8). Los estudios realizados en Hispanoamérica no lograron obtener el número de copias de SMN2 para buscar establecer una relación que confirme este hallazgo reportado en la literatura. Además, en el presente estudio se encontró la acumulación de mutaciones en algunos genes modificadores predeterminados que han estado surgiendo en la literatura (40), de los cuales se encontraron 3 en un mismo paciente con atrofia muscular espinal tipo I, así como otras mutaciones en diferentes exones del gen SMN1, que podría estar en relación con la gravedad del cuadro como sugiere la literatura (41); sin embargo, al no tener una mayor cantidad de pacientes en quienes se hayan estudiado estos genes, no es posible buscar una asociación que confirme los hallazgos previos de la importancia del análisis de estos genes modificadores como predictores de severidad de la presentación clínica. Por otra parte, en los estudios consultados se encontró principalmente la búsqueda de la correlación entre la severidad del fenotipo y el número de copias de SMN2, con resultados en ocasiones contradictorios; aunque se han mencionado otros genes modificadores, escasos estudios han buscado confirmar dicha relación (40).

La evaluación clínica y el estudio de la historia natural de la enfermedad hicieron parte de algunos de los aspectos evaluados por otros autores; en especial, destaca un estudio europeo prospectivo en que tuvieron en cuenta pacientes con atrofia muscular espinal tipos II y III, estudiando diferentes aspectos clínicos (estado actual, hospitalizaciones, complicaciones) y paraclínicos de la enfermedad (función pulmonar y muscular), así como

la evaluación genética y funcional de estos pacientes (8); sin embargo, la evaluación funcional de sus pacientes se realizó con la escala de Motor Function Measure (MFM), además de otras medidas funcionales como el test de marcha en 6 minutos y escalas de evaluación en miembro superior, a diferencia del presente estudio.

En cuanto a la evaluación funcional, se estudió por separado a los 5 pacientes con atrofia muscular tipo I con la escala de CHOP INTEND, encontrando una puntuación media de 10,6 con una desviación estándar mayor a 10; en un bajo porcentaje (20%) se encontraron deformidades esqueléticas, de predominio apendicular, pero en ninguno se ha requerido manejo quirúrgico de las mismas. Así mismo, uno de los cinco pacientes ha requerido traqueo y gastrostomía. Teniendo en cuenta la severidad de la afectación en este tipo de atrofia muscular espinal, se esperarían más alteraciones como las descritas; sin embargo, la pequeña cantidad de pacientes con enfermedad de Werdnig – Hoffmann no permite establecer una frecuencia de complicaciones extrapolable a otros pacientes con la misma enfermedad.

La evaluación funcional de los pacientes con AME tipo II y III se realizó con las versiones revisada y expandida de la evaluación motora de Hammersmith, y dentro de los datos recopilados llama la atención la similitud funcional entre los pacientes tipo II y los tipo III no ambulantes; llegando en un alto porcentaje a una pérdida funcional severa en estos pacientes, lo cual se correlaciona con la media de los puntajes obtenidos en las escalas de Hammersmith revisada y expandida y con la presencia de alteraciones esqueléticas y complicaciones respiratorias. En las cohortes mencionadas en Latinoamérica, se realizó una descripción de las características clínicas de los pacientes evaluados sin la aplicación de escalas formales, así como de los resultados paraclínicos obtenidos, obteniendo un panorama general pero no cuantificado de los hallazgos motores de estos pacientes. El presente estudio describe además de los niveles funcionales, la relación estrecha entre los puntajes obtenidos en las escalas descritas y las modalidades de movilidad tanto en la calle como en casa, así como los cambios que requieren los pacientes para cambiar de uno de estos ambientes a otro. Tampoco se encontraron estudios en la región con seguimiento funcional en el tiempo de forma cuantificada, lo cual es una herramienta importante para lograr protocolizar con mayor respaldo científico las diferentes intervenciones a realizar en estos pacientes, en especial con la nueva generación de fármacos que modifican el curso de la enfermedad. En este caso se encontraron algunos

cambios funcionales importantes en los pacientes con AME tipo 2; sin embargo, la muestra no es suficiente, por lo cual se hace importante la realización de estudios con un seguimiento constante a largo plazo a una mayor cantidad de pacientes, que permita extrapolar dichos hallazgos para lograr cada vez un mejor abordaje de los pacientes.

10. Conclusiones y recomendaciones

10.1 Conclusiones

La atrofia muscular espinal es una patología que, por sus diferentes características clínicas y su carácter degenerativo, ha recibido cada vez mayor atención, en especial por el deterioro funcional que genera y sus implicaciones para la familia, la sociedad y el sistema de salud.

Dentro de este panorama, el papel de la Fisiatría es fundamental, dado que está involucrada desde la sospecha clínica, la evaluación, el diagnóstico y el manejo a corto y largo plazo de las complicaciones, además de la responsabilidad de la implementación progresiva de protocolos orientados al manejo farmacológico y al seguimiento funcional de estos pacientes para lograr la mejor calidad de vida para ellos y sus familias.

Es importante en toda investigación el interés que se pueda suscitar por parte de las diferentes áreas de la salud que intervienen en el manejo de estos pacientes, para lograr una mejor articulación de los servicios orientados a la atención de estos pacientes. El conocimiento de la evolución de la atrofia muscular espinal, de sus implicaciones funcionales y de movilidad y de las posibles complicaciones que se van a encontrar a

medida que la patología avanza permite anticiparse, disminuir el impacto de dichos cambios en el paciente y preparar a la familia para las posibles complicaciones que puedan surgir.

Es importante dentro de la evaluación de los pacientes con sospecha clínica de atrofia muscular espinal el diagnóstico molecular, que pueda más adelante ser objeto de análisis que brinden una mejor orientación y correlación con el fenotipo encontrado en ellos, y que oriente el enfoque terapéutico del grupo de trabajo de rehabilitación. Los datos obtenidos pueden lograr un diagnóstico más temprano de la enfermedad, la probable inclusión en grupos de tratamiento y la mitigación del impacto del deterioro funcional de los pacientes.

Con los datos obtenidos se puede concluir la necesidad de estudios con mayor cantidad de pacientes y que evalúen otros aspectos como factores predictores del tiempo de pérdida de hitos motores desde el diagnóstico funcional o el diagnóstico precoz, así como estudios que indiquen la prevalencia e incidencia de la enfermedad en Colombia y sus diferentes regiones.

10.2 Recomendaciones

Como aspectos a trabajar en futuras investigaciones, es importante la realización de estudios multicéntricos que permitan analizar mejor la epidemiología de nuestro país, así como un seguimiento en el tiempo para establecer mejor historia natural y respuesta a las diferentes intervenciones, así como documentar la pérdida de hitos motores.

Bibliografía

1. Battista V ea. Guía general de la Atrofia Muscular Espinal (AME). Families of Spinal Muscular Atrophy. 2012 Septiembre.
2. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program. Atrofia muscular espinal.. [Online].; 2015-2017. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/11864/atrofia-muscular-espinal>.
3. Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, Garmendia M, Díaz A, Pizarro L, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. Rev Med Chile. 2011; 139(197-204).
4. Febrer A, Meléndez M. Atrofia muscular espinal. Complicaciones y rehabilitación. Rehabilitación (Madr). 2001; 35(5)(307-311).
5. Tizzano E. Atrofia Muscular Espinal: Contribuciones para el conocimiento, prevención y tratamiento de la enfermedad y para la organización de familias. Real Patronato sobre Discapacidad. 2007 Marzo.
6. Zárate Aspiros R, Rosas Sumano AB, Paz Pacheco A, Fenton Navarro P, Chinas López S, López Ríos JA. Atrofia muscular espinal tipo 1: enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013 Enero-Febrero; 70(1)(43-47).
7. Madrid Rodríguez A, Martínez Martínez PL, Ramos Fernández JM, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Atrofia muscular espinal: revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años. An Pediatr (Barc). 2014; 82(3)(159-165).
8. Martínez S, Lancheros E, Rodríguez J. Síndrome de Werdnig-Hoffmann (AME de la infancia). Presentación de un caso y revisión en la literatura. Med Unab. 2010 Agosto; 13(2).
9. Padrón Arredondo G, López Gómez L. Atrofia muscular espinal infantil tipo 1. Presentación de un caso presuntivo y revisión de la literatura. Salud en Tabasco. 2007 Septiembre-Diciembre; 13(3, pp. 700-703).

10. Parente V, Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018; 11(1-13).
11. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor Milestone Assessment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Using the Hammersmith Infant Neurological Exam – Part 2: Experience from a Nusinersen Clinical Study. *Muscle Nerve*. 2018 Enero; 57(1)(142-146).
12. PNCR. Expanded Hammersmith Functional Motor Scale (HFMSE). [Online].; Marzo 7 de 2009..
13. Montes, Jacqueline; Dunaway Young, Sally; Mazzone, Elena; Main, Marion; International Spinal Muscular Atrophy Consortium Clinical Evaluator Working Group. First international workshop on rehabilitation management and clinical outcome measures for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2017; 27(964–969).
14. Fundación atrofia muscular espinal. Historia de la AME. [Online]. Available from: <http://www.fundame.net/sobre-ame/historia.html>.
15. Valencia H, Rendón J, Pineda N, Ortiz B, Montoya H, Cornejo J. Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal en Medellín, 2008 – 2013. *Acta Neurol Colomb*. 2015; 32(1)(9-17).
16. Beltera L, Cookb SF, Crawford TO, Jareckia J, Jones CC, Kissele JT, et al. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018; 5(167–176).
17. Garófalo Gómez N, Zaldívar Vaillant T, Vargas Díaz J, Rojas Massipe E, Novoa López L. Atrofia muscular espinal en el niño. 2009.
18. Farrar MA, Kiernan MC. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics*. 2015; 12(290–302).
19. Talbot K, Tizzano E. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Therapy*. 2017; 24(529–533).
20. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011; 6(71).
21. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015 November; 33(4)(831–846).

22. Nasha LA, Burnsa JK, Warman Chardon J, Kotharya R, Parks RJ. Spinal Muscular Atrophy: More than a Disease of Motor Neurons? *Current Molecular Medicine*. 2016; 16(779-792).
23. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatr Clin N Am*. 2015; 62(743–766).
24. Carré A, Empey C. Review of Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Prenatal and Pediatric Genetic Counselors. *J Genet Counsel*. 2016; 25(32–43).
25. Yuan P, Jiang L. Clinical characteristics of three subtypes of spinal muscular atrophy in children. *Brain & Development*. 2014.
26. Watihayati MS, Fatemeh H, Marini M, Atif AB, Zahiruddin WM, Sasongko TH, et al. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain & Development*. 2009; 31(42–45).
27. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Péréon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS ONE*. 2018; 13(7): e0201004.
28. 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 Med Hosp Gen Méx*. 2012; 75(3)(162-167).
29. Yamamoto T, Sato H, Lai PS, Nurputra DK, Harahap NIF, Morikawa S, et al. Intragenic mutations in SMN1 may contribute more significantly to clinical severity than SMN2 copy numbers in some spinal muscular atrophy (SMA) patients. *J. Neurosci*. 2015 June; 35(23)(8691– 8700).
30. Arnold ES, Fischbeck KH. Spinal muscular atrophy. In Geschwind DH, Paulson HL, Klein C, editors. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 148 (3rd series).
31. Tisdale S, Pellizzoni L. Disease Mechanisms and Therapeutic Approaches in Spinal Muscular Atrophy. *The Journal of Neuroscience*. 2015 June; 35(23)(8691– 8700).
32. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018; 28(103–115).
33. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute

- care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*. 2018; 28(197–207).
34. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet* Published online. 2016 December.
 35. Maina M, Kairona H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2003; 7(155–159).
 36. Finkel RS, Sejersen T, Mercuri E. 218th ENMC International Workshop: Revisiting the consensus on standards of care in SMA Naarden, The Netherlands, 19–21 February 2016. *Neuromuscular Disorders*. 2017; 27(596–605).
 37. Ramsey D, Scoto M, Mayhew A, Main M, Mazzone ES, Montes J, et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. *PLOS ONE*. 2017 February.
 38. Mercuri E, Messina S, Battini R, Berardinelli A, Boffi P, Bono R, et al. Reliability of the Hammersmith functional motor scale for spinal muscular atrophy in a multicentric study. *Neuromuscular Disorders*. 2006; 16(93–98).
 39. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2016; 26(754–759).
 40. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders*. 2007; 17(693–697).
 41. Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurology*. 2017; 17(39).