

# Generalidades atrofia muscular espinal (AME)

María Angélica Pardo

## Escenario colombiano

Condiciones promedio en Latinoamérica en nuestro país:

1. Sensibilización de AME para el diagnóstico de profesionales sanitarios
  2. El diagnóstico de AME era electro clínico antes del 2010
    - a. Electromiografía y neuroconducción de las extremidades
  3. Surge diagnóstico genético, con la PCR de ADN para delección del exón 7 y 8 del gen SMN1
  4. Diciembre 2016 aprobación en USA DE Nusinersen (Primer medicamento modificador de la enfermedad)
    - a. En 2019 se logra registro sanitario del medicamento en Colombia
  5. Actualmente prueba genética MLPA para delecciones/duplicaciones de los exones 7 y 8 del SMN1 y SMN2
-

# Incidencia

1. Incidencia para tener una enfermedad huérfana debe ser  $<1$  de 5000 pacientes
  2. Incidencia mundial depende lugar geográfico
    - a. Establecidos mediante pruebas genéticas ya mencionadas MLPA
    - b. Más frecuente desde Arabia Saudita, y menor frecuencia en Reino Unido y Japón, gracias al tamizaje neonatal
  3. AME - Primera enfermedad neurodegenerativa en pediatría
-

# FISIOPATOLOGIA

Afectación de la unión neuromuscular

## Alteración metabolismo

Apoptosis neuronal  
de células del asta  
anterior de médula  
espinal  
- Motoneurona  
inferior

## Mecanismos degenerativos

- Neurotransmisores  
acetilcolina
- Degenración  
valeriana

## Manifestaciones

- Falta de sinergismo  
entre axón y placa  
neuromuscular
- 1. Fasciculaciones
- 2. Hipotonia
- 3.Hipotrofia - Atrofia

Reemplazo músculo por  
tejido adiposo

01

1. Prevalencia mujeres sobre hombres
2. Antecedentes de uso de CPAP/BIPAP
3. Antecedente de naturaleza genética de carácter autosómica recesiva

---

ANTECEDENTES

Diagnostico

02

PCR:  
Ausencia exon 7 - 8 y en SMM 1

---

Prueba molecular

# Características clínicas

DEBILIDAD  
MUSCULAR

Incapacidad  
transportar cargas

SIGNO U  
INVERTIDA

Hipotonia axial  
importante

AREFLEXIA  
HIPOREFLEXIA

FASCICULACIÓN  
LINGUALES

LLANTO  
ANORMAL

Llanto hipotónico,  
vigoroso

POLYMYOCLONUS

POSTURA LIBRO  
ABIERTA

Succión anormal

- AME TIPO 1 Y 2
- Microaspiraciones

# Características clínicas

## BIPEDESTACION

Retardo en adquisición  
o pérdida de esta

Displasia de  
cadera

## MARCHA

- Vasculación bilateral exagerada de la pelvis
- Hiperlordosis lumbar

Obesidad  
centripeta

## SBO RECURRENTE

- Diagnóstico reciente de SBO recurrente

Compromiso  
respiratorio

- Compromiso anteroposterior de caja torácica
- Respiración paradójica
- Deformidad torácica

# Diagnostico

1. Electrodiagnostico
  - a. Electromiografía de neuroconducción de las cuatro extremidades
    - i. Denervación
    - ii. Fasciculaciones
2. Resonancia magnética cráneo espinal
  - a. Disminución del cordón medular - Sustancia gris
  - b. Afectación músculos compartimento anterior cadera
3. Estudios geneticos - Gold Standard
  - a. Cromosoma 5q
  - b. Ligamiento multiple SMN1, SMN2
4. Biopsia muscular
  - a. No es necesaria



# Tratamiento

1. Apoyo social, psicológico y red de apoyo
  2. Nutrición, neumología, cardiología, gastroenterología, ortopedia y genética
  3. Terapia física, ocupacional, lenguaje/deglución y respiratoria
  4. Pirisdostigmina, salbutamol, medicamentos modificador de la enfermedad
  5. Terapia genética
  6. Traque/gastrostomía y ventilación mecánica
  7. Cuidado paliativo, espiritual y de sexualidad
-

# RETO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

01

AME 0 Y 1

Hospitalización y diagnóstico definitivo

02

AME 2

Priorizar diagnóstico definitivo en forma ambulatoria

03


AME 3 y 4

Estudio forma ambulatoria antes de la pérdida de la marcha

# ESPECTRO CLINICO



- Pacientes que debutan con síntomas entre nacimiento y 6 meses, que no logran sentarse ( AME I Tipo A-B-C)
- Pacientes entre 6 meses y 18 meses ( AME Tipo II ) - Se sientan pero no caminan
- Pacientes con síntomas después de 18 meses, lograron caminar pero le cuesta vencer gravedad
  - Pacientes con AME tipo IIIA alta probabilidad de pérdida de deambulación, en la niñez
  - Pacientes con AME tipo IIIB, alta probabilidad de pérdida de deambulación en la adultez



EN 1995 SE EMPIEZA A TRABAJAR EN MODELOS DE TERAPIA, QUE FINALIZAN EN 2016 - 2019 -2020 CON APROBACIÓN DE LA FDA DE TRES MEDICAMENTOS QUE PERMITEN AUMENTAR LA CANTIDAD DE PROTEÍNA SMN,.

- NURSINERSEN
  - ZOLGENSMA
  - RISDIPLAM
- 

# TRATAMIENTOS APROBADOS

## TERAPIA MOLECULAR

Intratecal  
cada 4 meses

Modificación del pre mRNA a nivel del *smn1* la capacidad de que el exón 7 sea incluido y produzca mayor cantidad de proteína *smn* funcional

## MOLECULAS PEQUEÑAS

Oral/crónica

Moléculas atraviesan barrera hematoencefálica, llegan a la motoneurona, capacidad de producir proteína deficitaria

## TERAPIA GENICA

Endovenosa -  
dosis única

Adenovirus como vector permite entrada en barrera hematoencefálica, quien lleva el ADN del SMN1 a la motoneurona para producir más proteínas

# Tiempo de diagnóstico y tratamiento

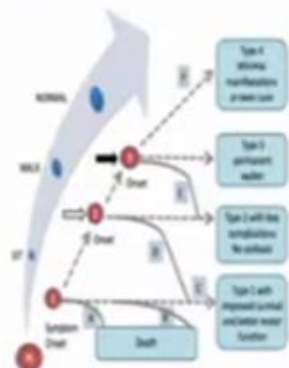
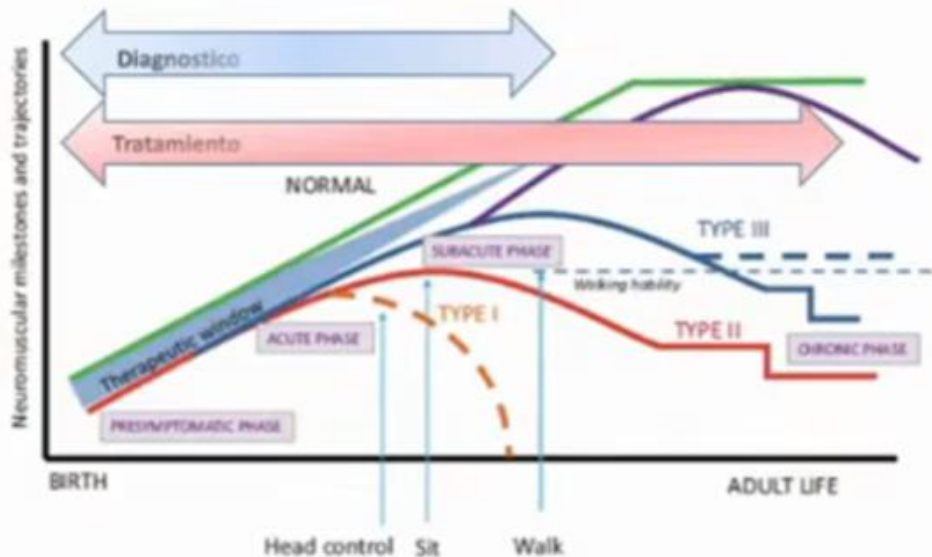
Sant Joan de Déu  
Barcelona · Hospital

paciente pre sintomático  
con 2 copias de SMN2

Non-Sitters

Sitters

Walkers



Tiempo diagnóstico y tratamiento precoz impactó de forma positiva en paciente

## AME TIPO II

- Más complejo abordaje AME TIPO II, por ser de carácter lentamente progresivo
  - Tratamiento AME tipo II antes de los 3.5 años tasa de mejoría de 8.6 puntos
    - Mientras que tratamiento entre 3.6 - 4.9 años tasa de mejoría de 3.0 puntos
  - Tratamiento enfocado en nivel de funcionalidad y tiempo y momento de intervención
  - Tratamiento oral con Risdiplam con evidencia en estudios de buenos resultados
    - Tratamiento pre sintomático
-

# AME

Realidad de los tratamientos  
en los adultos



## AME TIPO II

- Más complejo abordaje AME TIPO II, por ser de carácter lentamente progresivo
  - Tratamiento AME tipo II antes de los 3.5 años tasa de mejoría de 8.6 puntos
    - Mientras que tratamiento entre 3.6 - 4.9 años tasa de mejoría de 3.0 puntos
  - Tratamiento enfocado en nivel de funcionalidad y tiempo y momento de intervención
  - Tratamiento oral con Risdiplam con evidencia en estudios de buenos resultados
    - Tratamiento pre sintomático
-

# GENERALIDAD A ME ADULTOS

**Table 4** Adult phenotypes of spinal muscular atrophy

Functional classification <sup>a</sup>	Non-sitters	Sitters	Walkers
Traditional classification <sup>b</sup>	Types I, II and some IIIa	Type II and some IIIa	Type IIIb, IV and some IIIa
Physical manifestations	Very severe weakness: -Quadriplegia -Weakness of face and bulbar muscles -Small movements of distal limb muscles -Areflexia	Very severe weakness: -Paraplegia -Distal arm movement -Areflexia	Pattern of weakness: Legs>arms Proximal>distal Reduced or absent reflexes in legs, may be normal in arms Calf hypertrophy No facial or bulbar weakness
Complications/ comorbidities	-Severe restrictive respiratory disease Ventilator support, Recurrent pneumonia/aspiration ±tracheostomy -Severe scoliosis /spinal fusion Contractures	Respiratory disease Non-invasive ventilation Scoliosis	Normal respiratory function

<sup>a</sup> Functional classifications compiled from adult SMA descriptions in the literature [2, 22, 25–27]

<sup>b</sup> Traditional SMA classifications: Type I - symptom onset < 6 months, unable to sit independently; Type II - symptom onset between 6 and 18 months, achieved ability to sit independently; Type IIIa - symptom onset < 3 years, achieved ability to walk independently; Type IIIb – symptom onset > 3 years, achieved ability to walk independently; Type IV - adult onset SMA

- En el paciente adulto nos guiamos más según grados de funcionalidad
- Clasificación en Non- sitters / Sitters / Walkers

# Factores que impactan en historia natural de la AME

Factores que intervienen en progresión de la enfermedad

- Edad
  - Estado funcional basal
  - Duración de la enfermedad
  - Standards of Care
  - Contracturas
  - Escoliosis
  - Resultados clínicos empleados para evaluar el cambio
-

# Generalidades

- La probabilidad de deambulaci3n continua a los 20 a1os de edad varía entre el 16 y el 33.5% para la AME tipo IIIa y entre el 84 y el 100% para la AME IIIb
- Mientras que la probabilidad de deambular despu3s de los 40 a1os o 40 a1os despu3s del inicio varían del 22 al 45% para la AME tipo IIIa ( inicio < 3 a1os) y del 50 - 68% para la AME tipo III b (inicio > 3 a1os)
- Respuesta al tratamiento
  - Menor gravedad de la enfermedad al inicio del estudio se correlacionó con una mayor mejora en la funci3n motora
- Prioridades y objetivos terap3uticos
  - Verticalizaci3n de la cabeza, funci3n bulbar, funci3n respiratoria, funci3n de los brazos, del tronco, de piernas y sntomas generalizados

# Evidencia

- El beneficio con SPRINRAZA no depende de la edad de los pacientes, sino de la función motora basal.
  - La evidencia demuestra:
    - Mejoría significativa y acumulativa en la función motora en los pacientes
    - Eliminación del tiranuglo invertido para Spinraza
    - Guía definida para la práctica clínica sobre el retraso de dosis
  - Única terapia en la AME que no necesita seguimiento adicional
  - Ha demostrado un favorable y consistente perfil de seguridad en la práctica clínica real sin nuevos EA identificados

# Evaluación calidad de vida en adulto

- Objetivo conseguir la mejor calidad de vida
- 3 de 4 pacientes con AME refirieron mejoras en :
  - Fuerza muscular 67%
  - Resistencia 63%
  - Autonomía 42%
  - Movilidad 25%
- Objetivo de la evaluación se basa en el mantenimiento autonomía y movilidad del paciente
- Se debe tener en cuenta espectro del paciente con AME (Edad y severidad)
  - Pacientes non sitter
  - Pacientes sitter
  - Pacientes Walker

# Definición expectativas

- Paciente AME adulto es valiente, resiliente ya acostumbrado a vencer adversidades
- Conocedor del deterioro físico progresivo
- Pacientes tiene diversos objetivos terapéuticos en base al fenotipo
- Paciente adulto suele ser resiliente y con un fuerte sentido de orgullo y de autoestima;sin embargo muchos también habían experimentado periodos de tristeza y soledad, particularmente en respuesta al deterioro físico y al declive funcional

# Manejo paciente con AME en UCI Pediátrica

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**

Please keep this slide for attribution



# AME ante agudización respiratoria

1. Frente a una agudización respiratoria, tendremos como consecuencia una insuficiencia ventilatoria con afectación en:
  - a. Musculatura inspiratoria
    - i. Músculos intercostales y diafragma
  - b. Musculatura espiratoria
    - i. Reflejo de tos
  - c. Bulbar
    - i. Alteración en deglución, fonación y tos
2. Abordaje convencional
  - a. Oxígeno - intubación - traqueostomía
    - i. Extubación electiva de ventilación no invasiva según protocolo de JBach
  - b. Paliativos
    - i. Suplemento de oxígeno
    - ii. Sedación y narcóticos

# AME ante agudización respiratoria

1. Frente a una agudización respiratoria, tendremos como consecuencia una insuficiencia ventilatoria con afectación en:
  - a. Musculatura inspiratoria
    - i. Músculos intercostales y diafragma
  - b. Musculatura espiratoria
    - i. Reflejo de tos
  - c. Bulbar
    - i. Alteración en deglución, fonación y tos
2. Abordaje convencional
  - a. Oxígeno - intubación - traqueostomía
    - i. Extubación electiva de ventilación no invasiva según protocolo de JBach
    - ii. Oxígeno no alivia o cura o alivia cansancio muscular
  - b. Paliativos
    - i. Suplemento de oxígeno
    - ii. Sedación y narcóticos

# Manejo de fisioterapia y valoración en niños afectados de atrofia muscular espinal

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**

Please keep this slide for attribution

## Finalidad del tratamiento

1. Condición de salud determinada por:
    - a. Función / Estructura corporal (Deficiencia)
    - b. Actividad (Limitación en la actividad)
    - c. Participación (Restricción de la participación)
  2. Qué influyen en factores:
    - a. Ambientales
    - b. Personales
-

# Estrategias

1. Estrategias de fisioterapia según evidencia científica
    - a. Poca evidencia . Estudio pocos homogéneos
    - b. Se habla de recomendaciones
    - c. Un enfoque multidisciplinario es el elemento clave en el manejo
    - d. Fisioterapia una parte efectiva que contribuye a cambiar historia natural
    - e. Correcta valoración (musculoesquelética, escalas de valoración funcional...)
    - f. Consenso de expertos
-

## Contracturas y deformidades

1. Posiciones mantenidas durante largo periodo de tiempo, desequilibrios musculares, calidad del músculo
2. Hay un 90 - 95% en MMII
3. Se consideran intratables sin son mayores de 45°
4. Dificultan el movimiento, producen dolor con el paso del tiempo y se asocian a la discapacidad así como disminuir la calidad de vida relacionada con la salud.
5. Existe evidencia limitada que sugiere que las intervenciones de estiramiento benefician las funciones y estructuras corporales; programas de bipedestacion mejoran la densidad mineral ósea.

## Función

1. ¿Entrenamiento físico mejora el rendimiento funcional en la atrofia muscular espinal tipo 3?
  - a. La revisión incluyó sólo un estudio de 14 participantes que caminen (10 - 14 años) con AME tipo 3 (3a y 3b) tratamiento combinado en el hogar de 6 meses cicloergómetro y programa de entrenamiento de fuerza.
  - b. La fuerza muscular mostró una mejora en el grupo de entrenamiento en comparación al grupo de entrenamiento habitual.
  - c. No hubo evidencia de un efecto sobre la calidad de vida de los niños

## Resistencia

1. La seguridad de ejercicios de entrenamiento de fuerza de resistencia progresiva en el hogar en niños con AME tipo II y III; se ejercitaron hasta 14 músculos proximales bilaterales 3 veces por semana durante 12 semanas
2. Las sesiones de entrenamiento fueron sin dolor y no se produjeron eventos adversos
3. Se observaron tendencia en la mejora de la fuerza y la función motora
4. Programa de ejercicios de entrenamiento de resistencia progresivo de 12 semanas, de 3 días a la semana, es factible, seguro y bien tolerado en niños con AME.



## Consenso expertos

1. Evaluaciones clínicas con la escala motora infantil CHOP INTEND
2. Escalas funcionales como Escala Hammersmith
3. Programas de ejercicio eran más importantes para los niños deambulantes
4. Correcta sedestación y bipedestación
5. Actividad física/marcha con adaptaciones
  - a. Productos de apoyo
  - b. Fisioterapia respiratoria
6. Tres intervenciones eficaces:
  - a. Yeso en tobillo para mejorar flexión dorsal pasiva del tobillo
  - b. Ortesis para mejorar la marcha
  - c. Bipedestación para mejorar densidad ósea de las extremidades inferiores
  - d. Estiramientos (lentos, mantenidos y constantes)

# Escalas valoración

1. Observacionales:
  - a. AIMS
  - b. HINE
  - c. Hammersmith
  - d. Extended
2. Cuestionarios:
  - a. PedsQL
  - b. EK2
  - c. PEDI
  - d. INQoL
3. Test
  - a. 6MWT
  - b. 10 minutos
  - c. Test Up and Go
4. Sistemas de clasificación
  - a. GMFMS
  - b. MACS

# CONCLUSIÓN

- Necesidad de utilizar y valorar con escalas de valoración
- Utilizar correctamente las escalas
- Valorar qué muestra de intervención terapéutica es eficaz
- Anima a validar escalas
- Publicar artículos en revistas científicas para compartir experiencia en bien de nuestros pacientes y familias