

# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Terapia génica vs Terapias modificadoras del splicing  
en la Atrofia Muscular Espinal: un análisis de la eficacia  
y potencial terapéutico

Autora: Diana Sofia Castro Sousa

Director: Dr. Juan José Nieto Barceló

Murcia, mayo de 2026







# TRABAJO FIN DE GRADO



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Medicina

Terapia génica vs Terapias modificadoras del splicing  
en la Atrofia Muscular Espinal: un análisis de la eficacia  
y potencial terapéutico

Autora: Diana Sofia Castro Sousa

Director: Dr. Juan José Nieto Barceló

Murcia, mayo de 2026





**UCAM**  
UNIVERSIDAD CATÓLICA  
SAN ANTONIO

## DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Castro Sousa	Nombre: Diana Sofia
DNI: 15806677	Grado: Medicina
Facultad: Medicina	
Título del trabajo: "TERAPIA GÉNICA VS TERAPIAS MODIFICADORAS DEL SPLICING EN LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: UN ANÁLISIS DE LA EFICACIA Y POTENCIAL TERAPEUTICO."	

El **Dr. Juan José Nieto Barceló**, Tutor del trabajo reseñado arriba, acredito su idoneidad y otorgo el V, B,<sup>o</sup> a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 10 de Abril de 2026

Fdo.:



## **AGRADECIMENTOS**

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor Juanjo, por confiar en mi propuesta, por su disposición y rigor y por guiarme con profesionalidad en cada etapa de este proceso.

Aos meus pais, João e Maria, expresso a minha mais profunda gratidão por acreditarem em mim incondicionalmente e por sustentarem, mais uma vez, os meus sonhos como se fossem seus. Obrigada pelo exemplo de resiliência e pela força que sempre me ensinaram a encontrar.

À minha irmã, Sandra, agradeço pelo apoio silencioso, pela compreensão e por seres o exemplo de quem me orgulho de seguir.

Ao Plácido, agradeço por nunca permitires que desistir fosse uma opção, pela constância e calma no meio do caos e pela força quando me faltava a minha.

Aos meus sobrinhos, Afonso e Francisco, obrigada pelos instantes de leveza que melhoraram os meus dias e por me lembrarem, tantas vezes, da beleza que existe na simplicidade.

Ao Quim, agradeço pelo amor imenso e pela ternura. É um privilégio tê-lo a meu lado a testemunhar as minhas conquistas.

À Gabi, obrigada por caminhares comigo, pela tua presença constante, pelas tuas palavras que me lembraram sempre que eu seria capaz.

À Flávia, agradeço por me lembrares que algumas ligações são maiores do que qualquer distancia.

À Rita, obrigada pela preocupação e pela motivação firme para que levasse este percurso até ao fim.

À Mariana e à Mars, obrigada por terem tornado este percurso mais leve.

À Sílvia, ao Clemente, à Jéssica e à Márcia, agradeço pela motivação persistente e por nunca deixarem que me esquecesse do caminho que estava a construir.

Aos meus avós e à D. Celeste, obrigada por iluminarem o meu caminho.



# ÍNDICE

## AGRADECIMIENTOS

## ABREVIATURAS

## RESUMEN

## DESCRIPTORES

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>19</b>
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)	19
FISIOPATOLOGÍA	19
CLÍNICA	20
TIPOS	21
DIAGNÓSTICO	22
TRATAMIENTO	22
Terapias Modificadoras del Splicing	23
Terapias Génicas	23
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>25</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
OBJETIVO GENERAL	25
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>27</b>
DISEÑO	27
ESTRATEGIA DE LA BÚSQUEDA	27
SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	28
Criterios de inclusión de los artículos incluidos en la revisión	28
Criterios de exclusión de los artículos no incluidos en la revisión	28
Evaluación de la calidad. Criterios CASPe	29
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>31</b>
NUSINERSEN (SPINRAZA)	31
RISDIPLAM (EVRYSDI)	32
ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA)	33
EFICACIA COMPARATIVA	34
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>35</b>
PERIODO PRESINTOMÁTICO	35

PERIODO SINTOMÁTICO	36
AME de inicio precoce (AME tipo 1)	36
AME de inicio tardío (AME tipo 2 y AME tipo 3)	37
SEGURIDAD	38
ESTRATEGIAS DE RESCATE Y SWITCH TERAPÉUTICO	39
<b>7. CONCLUSIÓN</b>	<b>41</b>
LIMITACIONES AL ESTUDIO	42
PROPUESTA DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN	42
<b>8. ANEXO CRITERIOS CASPE PARA DIFERENTES TIPOS DE ESTUDIO</b>	<b>43</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>45</b>

## ÍNDICE DE ELEMENTOS GRÁFICOS

### 10.1. FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fisiopatología de la AME (Artigo 7).	49
<b>Figura 2.</b> Diagrama de flujo para la selección de artículos.	49
<b>Figura 3.</b> Distribución de artículos en función del fármaco según el fenotipo.	50

### 10.2. TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Diagnóstico diferencial de la AME.	50
<b>Tabla 2.</b> Características de los artículos seleccionados: título, autor(es), año de publicación, tipo de estudio, test CASPe y tamaño muestral.	51
<b>Tabla 3.</b> Propuesta de proyecto de investigación.	53

## **ABREVIATURAS**

AME: Atrofia muscular espinal

SMN: Neurona motora de supervivência

SMN1: Neurona motora de supervivência 1

SMN2: Neurona motora de supervivência 2

NMS: Neurona motora superior

NMI: Neurona motora inferior

EMG: Eletromiografia

AAV: Vector de vírus adenoasociado

ARN: Ácido ribonucleico

ASO: Oligonucleótido antisentido

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Ads: Adenovirus

LV: Lentivirus

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos.



## **RESUMEN**

**Introducción:** La atrofia muscular espinal es una enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva causada por la deficiencia de la proteína SMN. Este estudio analiza la eficacia clínica y el potencial terapéutico de la terapia génica y de las terapias modificadoras del splicing.

**Material y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática a partir de una pregunta de investigación bajo la metodología PICO, enfocada en niños con AME tipo 1, 2 y 3. Se consultaron bases de datos como PubMed, PubMed, Uptodate, Embase y Clinicalkey, priorizando estudios más recientes. Se incluyeron estudios que cumplieron los criterios de inclusión: población pediátrica, artículos en inglés o español y estudios con metodologías sólidas.

**Resultados:** Los estudios evidencian que las terapias han cambiado significativamente la historia natural de la AME, especialmente cuando el tratamiento se inicia en fase presintomática. En la AME tipo 1, el Onasemnogene abeparvovec muestra respuestas más rápidas y mayor probabilidad de alcanzar hitos motores complejos en edades tempranas, mientras que el Nusinersen y Risdiplam estabilizan la función motora y reducen la necesidad de ventilación en la AME tipo 2 y 3. En términos de seguridad, todas las terapias presentan un perfil favorable, destacando la necesidad de vigilancia rigurosa en el caso de la terapia génica debido al riesgo de toxicidad aguda. Algunos estudios muestran que el cambio o rescate terapéutico constituye una estrategia viable, permitiendo beneficiar de la sinergia de los distintos mecanismos de acción.

**Conclusiones:** Las terapias actuales cambian notoriamente la evolución natural de la AME, sin embargo, se destaca la implementación del cribado neonatal como un componente clínico determinante para garantizar la eficacia de cualquier estrategia terapéutica.

**Palabras clave/Descriptor:** Atrofia Muscular Espinal, Nusinersen, Risdiplam, Onasemnogene abeparvovec, Eficacia.



## **ABSTRACT**

**Introduction:** Spinal muscular atrophy is an autosomal recessive neurodegenerative disease caused by SMN protein deficiency. This study analyzes the clinical efficacy and therapeutic potential of gene therapy and splicing-modifying therapies.

**Materials and Methods:** A systematic review was conducted based on a research question using the PICO methodology, focusing on children with SMA types 1, 2, and 3. Databases such as PubMed, Uptodate, Embase, and Clinicalkey were consulted, prioritizing more recent studies. Studies that met the inclusion criteria were included: pediatric population, articles in English or Spanish, and studies with solid methodologies.

**Results:** Studies show that therapies have significantly changed the natural history of SMA, especially when treatment is started in the presymptomatic phase. In SMA type 1, Onasemnogene abeparvovec shows faster responses and a higher probability of reaching complex motor milestones at an early age, while Nusinersen and Risdiplam stabilize motor function and reduce the need for ventilation in SMA types 2 and 3. In terms of safety, all therapies have a favorable profile, highlighting the need for rigorous monitoring in the case of gene therapy due to the risk of acute toxicity. Some studies show that therapeutic switching or rescue is a viable strategy, allowing patients to benefit from the synergy of different mechanisms of action.

**Conclusions:** Current therapies significantly change the natural course of SMA; however, the implementation of neonatal screening stands out as a determining clinical component to ensure the efficacy of any therapeutic strategy.

**Keywords/Descriptors:** Spinal Muscular Atrophy, Nusinersen, Risdiplam, Onasemnogene abeparvovec, Efficacy.



## INTRODUCCIÓN

### 1. Atrofia Muscular Espinal (AME)

La AME fue descrita por primera vez por Hoffman y Werdnig en la década de 1890 y durante décadas existieron dudas sobre si la AME era una entidad clínica única. En 1990, se comprobó la homogeneidad genética al mapearse los loci en la región del cromosoma 5q13. En 1995, se identificó el gen SMN1, así como el gen SMN2, que revolucionó el diagnóstico clínico.

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad de la neurona motora inferior con herencia autosómica recesiva monogénica, ligada al cromosoma 5q (1,2). Se caracteriza por la degeneración de neuronas motoras alfa del asta anterior de la medula espinal, lo que produce debilidad progresiva y atrofia muscular (2,3). La AME es considerada una de las enfermedades neurodegenerativas más común de la infancia y una de las principales causas de mortalidad infantil (1,3).

#### 1.1. Fisiopatología

La AME está causada por mutaciones o deleciones de ambos los alelos del gen de supervivencia de la neurona motora 1 (SMN1) en el cromosoma 5q13.2. Este gen codifica la proteína SMN, indispensable para la supervivencia y el funcionamiento adecuado de las motoneuronas. La deficiencia de esta proteína desencadena una serie de alteraciones celulares que comprometen el mantenimiento estructural y funcional de la neurona **[Figura 1]**. Como consecuencia, se produce una degeneración progresiva e irreversible de la motoneurona (2,4,5). Las mutaciones del gen SMN1 son responsables por las características clínicas de la enfermedad (6).

El gen de supervivencia de la neurona motora 2 (SMN2), similar al SMN1, actúa como el principal modificador del fenotipo (6). La principal diferencia entre ambos es una transición de C a T en el exón 7 del SMN2, lo que conduce principalmente a la producción de una proteína SMN no funcional que se degrada rápidamente (2). Sin embargo, aproximadamente un 10% transcrito produce proteína SMN funcional de longitud completa (2,7). De este modo, la

pérdida de la proteína SMN1 se compensa en parte con la síntesis de la proteína SMN2 y, en general, cuanto mayor es el número de copias del SMN2, menor la gravedad de la enfermedad (2,8). Aun así, esta relación no es lineal: un mismo número de copias no determina de forma absoluta la gravedad ni permite establecer de forma inequívoca el subtipo de la enfermedad.

A diferencia de las enfermedades de la neurona motora superior (NMS), que implica daño en las neuronas localizadas en la corteza motora cerebral, la AME es considerada una enfermedad de la neurona motora inferior (NMI), caracterizada por la degeneración progresiva y pérdida irreversible de las neuronas del asta anterior de la médula espinal o de los núcleos del tronco cerebral (9). Debido a que ambas entidades comparten la debilidad muscular como eje central, el diagnóstico diferencial resulta importante fundamentándose en hallazgos clínicos. Así como las enfermedades de la neurona motora superior forman parte del diagnóstico diferencial de la AME, las neuropatías periféricas y las miopatías deben también ser consideradas en este contexto **[Tabla 1]**.

## **1.2. Clínica**

En cuanto a la clínica, la AME suele presentarse con síntomas de la 2ª neurona motora. Se caracteriza por atrofia y debilidad muscular progresiva, que compromete esencialmente los músculos proximales de las extremidades y del tronco. Esta debilidad se acompaña por la disminución de los reflejos osteotendinosos, que suelen estar marcadamente disminuidos o abolidos en fases avanzadas de la enfermedad. La musculatura bulbar puede verse comprometida, lo que se traduce clínicamente en disartria, disfagia y dificultades para la masticación que incrementan el riesgo de aspiración y desnutrición. De la misma forma, la debilidad de la musculatura respiratoria representa una de las principales complicaciones clínicas, ya que favorece la predisposición a infecciones respiratorias recurrentes y a la insuficiencia respiratoria. A lo largo de la evolución clínica, la debilidad sostenida y el desequilibrio muscular favorecen la aparición de deformidades ortopédicas, tales como escoliosis, contracturas articulares y deformidades torácicas, que agravan el compromiso funcional y respiratorio (2,7,10).

### 1.3. Tipos

La enfermedad se clasifica en 5 tipos clínicos según la edad de inicio y la gravedad, relacionándose generalmente de forma inversa con el número de copias de SMN2.

- a. **AME tipo 0:** Es la forma más grave, con aparición en el periodo prenatal y se presenta con disminución o pérdida del movimiento fetal intra-útero (2,8). Al nacer, aparece debilidad severa, hipotonía y, en general, solo sobreviven días o semanas (8). En ausencia de tratamiento, la causa de muerte suele ser la insuficiencia respiratoria antes de los 6 meses. Se presenta con sólo 1 copia de SMN2 (2).
- b. **AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig-Hoffmann:** Se considera la AME infantil, aparece antes de los 6 meses y es el subtipo más frecuente (2,8). Los pacientes no logran sentarse sin apoyo y desarrollan debilidad respiratoria progresiva que, en el curso natural de la enfermedad, conduce al fallecimiento antes de los 2 años (8,11). Se presenta con 2 o 3 copias de SMN2 (2).
- c. **AME tipo 2 o enfermedad de Dubowitz:** Aparece antes de los 18 meses con capacidad de sentarse solos, pero no pueden ponerse de pie ni caminar de forma autónoma (1,7). Puede desarrollarse escoliosis progresiva. Generalmente presentan 3 copias del SMN2 y la supervivencia puede extenderse hasta los 25 años, sin tratamiento (2).
- d. **AME tipo 3 o enfermedad de Kugelberg-Welander:** Comienza después de los 18 meses y se considera una forma leve de presentación con 3 o 4 copias de SMN2 (1,2). Los pacientes pueden ponerse de pie y caminar de forma independiente, siendo frecuentes las caídas y la dificultad de subir escaleras. Sin embargo, puede evolucionar hacia la pérdida de la marcha. La esperanza de vida de los pacientes es igual a la de la población general (2,8).
- e. **AME tipo 4:** Es la forma más leve, con 4 a 8 copias de SMN2, y la menos frecuente. La presentación es tardía, después de los 30 años y la esperanza de vida es normal (2).

#### **1.4. Diagnóstico**

El diagnóstico definitivo de la AME se establece mediante estudios genéticos que evalúan el número de copias de SMN1 y SMN2. La delección o mutación bialélica de SMN1 confirma el diagnóstico (3,6,12).

La electromiografía (EMG) ha sido históricamente una herramienta estándar en la evaluación diagnóstica de la AME, sin embargo, su uso ha sido ampliamente sustituido por la disponibilidad de pruebas genéticas. La EMG evidencia potenciales de gran amplitud y larga duración, disminución del reclutamiento, fibrilaciones y ondas positivas, con velocidad de conducción sensitiva normal y sigue siendo útil para el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neuromusculares.

El diagnóstico precoz es fundamental para mejorar el pronóstico. En la actualidad, se están llevando a cabo diversos estudios piloto con el objetivo de incluir la AME en los programas de cribado neonatal. El diagnóstico de la AME es sencillo y se trata de una enfermedad que cuenta con opciones terapéuticas. La detección precoz a través del cribado neonatal permite una mayor eficacia de los tratamientos, lo cual se considera crucial dado que los fármacos son más efectivos cuando se inician en la fase presintomática de la enfermedad, evitando así la pérdida irreversible de motoneuronas y mejorando considerablemente el pronóstico del paciente (5,7).

#### **1.5. Tratamiento**

Aunque durante muchos años la AME se consideró una enfermedad incurable, el desarrollo de nuevos fármacos transformó significativamente la vida de los pacientes. Entre 1995-2015 se evaluaron diversos tratamientos sin resultados concluyentes. Posteriormente, la investigación se centró en el desarrollo de fármacos para aumentar la producción de la proteína SMN funcional, explorando el potencial del gen SMN2 para compensar, en cierta medida, la pérdida de SMN1. En 2009-2010, estudios con vectores de virus

adenoasociado (AAV) constatan la posibilidad de atravesar la barrera hematoencefálica, allanando el camino para la terapia génica (1,13,14).

### **1.5.1. Terapias Modificadoras del Splicing**

Las terapias modificadoras del splicing actúan sobre el ácido ribonucleico (ARN). Su objetivo es incrementar la producción de la proteína SMN funcional a partir del gen SMN2 (2,15).

El Nusinersen (Spinraza) es un oligonucleótido antisentido (ASO) y fue el primer fármaco aprobado para la AME. Está indicado para todos los tipos de AME. Los ASO no pueden atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se administra por vía intratecal. La pauta de administración consiste en 4 dosis a lo largo de 8 semanas inicialmente, administrándose posteriormente dosis de mantenimiento cada 4 a 6 meses (1,2).

El Risdiplam (Evrysdi) es el primer tratamiento oral para la AME cuya administración es diaria. Está indicado para pacientes pediátricos y adultos de todas las edades (1).

### **1.5.2. Terapias Génicas**

La terapia génica ofrece un enfoque distinto al de los tratamientos tradicionales, pues busca corregir la causa subyacente de la enfermedad, introduciendo una copia funcional del gen alterado, actuando directamente sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN).

Los vectores son el medio por lo cual se administra el material genético en las células. Los más empleados son los vectores virales, especialmente los virus adenoasociados (AAV) por su baja inmunogenicidad, ausencia de patogenicidad y capacidad de lograr una expresión génica estable. Los adenovirus (Ads) contienen alta eficiencia de transducción y se utilizan en terapias contra el cáncer y vacunas. Por fin, los lentivirus (LV), pertenecientes a la familia de los retrovirus, con gran capacidad de ofrecer expresión génica estable a largo plazo y se utilizan en el tratamiento de leucemias (15,16). Uno de los principales obstáculos a la eficacia de vectores virales es la respuesta inmune que pueden inducir. La inmunidad innata puede reconocer sus componentes virales y producir inflamación, reduciendo la eficiencia de transducción. Además,

la inmunidad adaptativa mediante anticuerpos preexistentes puede neutralizar el vector y generar respuestas citotóxicas contra células transducidas.

La terapia génica surge entre 1995-2015, con la clonación de los genes SMN. En lo sucesivo, uno de los objetivos era identificar los vectores con mayor seguridad. Actualmente, el virus adeno-asociado (AAV) es el vector más ampliamente utilizado y cuyas terapias génicas fueron aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) (15).

El Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma), basado en el vector AAV9, es la única terapia génica aprobada por la FDA para el tratamiento de la AME. Se administra en dosis única intravenosa y está aprobado en pacientes pediátricos menores de 2 años con mutación bialélica del gen SMN1, con peso inferior a 21kg y hasta 3 copias de SMN2 (6,10). El tratamiento requiere corticoterapia preventiva y monitorización estrecha por posibles efectos adversos, especialmente hepáticos y hematológicos (3). Por ello, la terapia génica está contraindicada en pacientes con infección activa y enfermedad hepática grave además de títulos elevados de anticuerpos anti-AAV9 (2,3,10). Tampoco se recomienda la terapia génica en pacientes fuera de los límites de edad y peso establecidos o con afectación clínica muy avanzada una vez que pueden estar demasiado debilitados para obtener los beneficios del tratamiento (2).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La AME ha dejado de considerarse una enfermedad mortal gracias al desarrollo de terapias que han cambiado la evolución natural de la enfermedad. No obstante, aunque la terapia génica y los modificadores del splicing han demostrado aumentar significativamente la supervivencia, aún persisten dudas sobre su eficacia diferencial a largo plazo y su impacto en la función motora, según el momento en que se inicie el tratamiento.

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo general**

Realizar una revisión bibliográfica sobre el tratamiento de la atrofia muscular espinal, a fin de comparar la eficacia clínica de la terapia génica comparada con las terapias modificadoras del splicing.

### **3.2. Objetivos específicos**

- Examinar la eficacia de los distintos tratamientos en la disminución o estabilización de los síntomas motores asociados a la AME, identificando el grado de mejoría funcional.
- Evaluar la eficacia de los distintos tratamientos según el tipo de AME, determinando posibles diferencias entre los distintos subtipos de la enfermedad.
- Evaluar el impacto del tratamiento precoz en la historia natural de la enfermedad, determinando en qué medida altera la progresión neurodegenerativa.
- Caracterizar el perfil de seguridad y conveniencia de las vías de administración, analizando la elección terapéutica individualizada.
- Definir el papel de la terapia combinada o el rescate terapéutico en la maximización del potencial motor del paciente, identificando las sinergias entre mecanismos de acción como potenciador de la respuesta motora.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. Diseño

El presente trabajo se ha diseñado como una revisión sistemática centrada en el análisis comparativo entre la terapia génica y las terapias modificadoras del *splicing* en el tratamiento de la AME, analizando su eficacia clínica y potencial terapéutico. La estrategia de búsqueda bibliográfica se ha delimitado temporalmente entre los años 2016 y 2026.

Para la estructuración de la investigación, se empleó la metodología PICO, una herramienta estandarizada que permite formular preguntas clínicas precisas y optimizar la búsqueda de literatura relevante. Este acrónimo facilita la definición de los cuatro pilares del estudio:

- **P (Población, Paciente o Problema):** población pediátrica con diagnóstico de atrofia muscular espinal tipo 1, 2 y 3.
- **I (Intervención):** tratamiento con terapia génica (Onasemnogene abeparvovec) o terapias modificadoras del *splicing* del gen SMN2 (Nusinersen y Risdiplam).
- **C (Comparación):** comparación de la eficacia y potencial terapéutico entre la terapia génica con las terapias modificadoras del *splicing* del gen SMN2.
- **O (Resultados):** eficacia en la función motora, supervivencia, seguridad y potencial terapéutico a largo plazo.

### 4.2. Estrategia de la búsqueda

El proceso de búsqueda comenzó con la selección de las bases de datos a utilizar. Se consultaron las siguientes bases de datos, de las cuales se obtuvieron los artículos para fundamentar la presente revisión bibliográfica:

- PubMed
- Uptodate
- Embase
- Clinicalkey

### **4.3. Selección de artículos [Figura 2]**

#### **4.3.1. Criterios de inclusión de los artículos incluidos en la revisión**

- Artículos originales, ensayos clínicos, estudios de casos y controles, estudios cohortes y revisiones sistemáticas publicados entre 2016 y 2026.
- Estudios realizados en la población pediátrica con diagnóstico de AME tipo 1, 2 o 3 confirmado con pruebas genéticas.
- Artículos que comparen o permitan establecer comparaciones entre la terapia génica con Onasemnogene abeparvovec y las terapias modificadoras del *splicing* (Nusinersen, Risdiplam).
- Estudios que incluyan medidas de resultado tales como supervivencia, función motora, hitos del desarrollo motor, necesidad de soporte ventilatorio, eventos adversos con un periodo de seguimiento al menos de 6 meses.
- Artículos escritos en español o inglés.

#### **4.3.2. Criterios de exclusión de los artículos no incluidos en la revisión**

- Artículos publicados hace más de 10 años para garantizar que la revisión incluya los avances más recientes.
- Estudios realizados sin datos clínicos en humanos, realizados en población sana, adultos o que no especifiquen un diagnóstico de AME.
- Artículos publicados en idiomas distintos al inglés o español.
- Estudios que no especifiquen el tipo de AME o que incluyan únicamente AME tipo 0 o tipo 4, debido a sus características clínicas distintivas.
- Artículos que se centren exclusivamente en aspectos fisiopatológicos, genéticos o de cuidados de soporte sin evaluar terapias modificadoras de la enfermedad.
- Editoriales, opiniones de expertos sin base empírica o artículos con deficiencias metodológicas significativas.

#### **4.3.3. Evaluación de la calidad. Criterios CASPe**

Para garantizar el rigor de la revisión, se aplicaron los criterios CASPe. Este instrumento facilitó la evaluación sistemática de los artículos seleccionados, analizando específicamente su validez, la consistencia de sus resultados y su utilidad práctica en el contexto de estudio [Anexo].



## 5. RESULTADOS

Tras la aplicación de los filtros de búsqueda, los criterios de inclusión y exclusión, y la evaluación de calidad metodológica basada en los criterios CASPe, se seleccionó un total de 17 artículos. [Tabla 2] [Figura 3]

### 5.1. Nusinersen (Spinraza)

El Nusinersen fue el primer tratamiento aprobado, enfocado en la modificación del splicing del gen SMN2 y marcó un cambio fundamental en el enfoque terapéutico.

La evidencia clínica ha demostrado que el momento de inicio del tratamiento es un factor determinante en su eficacia. En este sentido, **Darryl C. De Vivo et al. (2019)**, observaron la intervención precoz durante el periodo presintomático en pacientes con predicción de AME tipo 1 y AME tipo 2. En los pacientes con predicción a AME tipo 1, se observó que 100% de los lactantes sobrevivieron, alcanzando hitos motores como sentarse y caminar (100% sentar sin apoyo, 87% caminar con apoyo, 80% caminar sin apoyo). En los pacientes con AME tipo 2, el 100% alcanzó todos los hitos motores principales, incluyendo sentarse solo, caminar con ayuda y caminar solo. Los pacientes con mayor número de copias del gen SMN2 lograron mejores resultados.

En pacientes sintomáticos con AME tipo 1, **Richard S. Finkel et al. (2017)**, establecieron que el tratamiento reduce 47% el riesgo de muerte o ventilación, con un 51% de respondedores motores, evidenciando mejoras en la función motora comparando con el grupo de control. Observaron también que la probabilidad de supervivencia libre de eventos fue mayor en los lactantes con una duración de la enfermedad más corta en comparación con aquellos con una duración más larga.

Estudios más recientes han aportado evidencia sobre los efectos del Nusinersen a medio y largo plazo. **Anne Tschertter et al. (2022)** observaron que el efecto terapéutico fue más notorio en los pacientes con AME tipo 1 especialmente cuando el tratamiento fue iniciado precozmente. Sin embargo, los pacientes con AME tipo 2 y 3 también mejoraron o estabilizaron su función motora.

**Gyula Acsadi et al. (2021)** evaluaron a pacientes que no cumplían criterios para otros ensayos clínicos. Observaron que la mayoría (89%) de pacientes con predicción clínica a AME tipo 1 (de inicio en la infancia con síntomas  $\leq 6$  meses) tratados precozmente, presentó mejoras motoras y menor necesidad de ventilación en comparación con el grupo que empezó tratamiento más tardíamente. En los pacientes con predicción a AME tipo 2 y 3 (de inicio tardío con síntomas  $> 6$  meses), el 100% fueron respondedores motores y casi ninguno necesitaba soporte ventilatorio.

**Dan Li et al. (2024)** observaron que, tras el tratamiento, no hay una diferencia significativa en el grado de mejora de la función motora entre los pacientes con AME tipo 2 y tipo 3, sino que los pacientes que iniciaron tratamiento antes de los 5 años obtuvieron mejores resultados motores en comparación con los demás, También estudió los efectos adversos más comunes – cefalea, vómitos, dolor lumbar -, confirmando que la seguridad es generalmente favorable.

## **5.2. Risdiplam (Evrysdi)**

El Risdiplam actúa también como modificador del splicing del gen SMN2, con la ventaja de la administración oral y diaria.

**Richard S. Finkel et al. (2025)** estudiaron el tratamiento en pacientes presintomáticos. En los lactantes con 2 copias de SMN2 (predicción a AME tipo 1), observaron que el 88% podían sentarse sin apoyo a los 12 meses, el 100% podían sentarse solos y el 40% podían caminar independientemente a los 24 meses. Por otro lado, los pacientes con 3 copias de SMN2 (predicción a AME tipo 2) al final de 12 meses, el 100% se sentaban sin apoyo y a los 24 meses, el 100% podían caminar solos. Por último, de los lactantes con 4 copias de SMN2 (predicción a AME tipo 3), el 100% podían sentarse sin apoyo a los 12 meses y caminar de forma independiente a los 24 meses.

En el espectro de la AME tipo 2 y 3, **Maryam Oskoui et al. (2023)** estudiaron a pacientes no caminantes y comprobaron que el tratamiento garantiza la estabilización de la función motora y de los hitos funcionales durante un periodo de 24 meses, en contraste con el deterioro progresivo que caracteriza la evolución natural de la enfermedad. Estableció que los efectos adversos

asociados al tratamiento – pirexia, cefalea, diarrea, vómitos, tos - suelen disminuir a los 2 años de tratamiento.

Una contribución importante proviene del estudio de **Claudia A. Chiriboga et al. (2024)** que validó la seguridad y la evolución clínica motora en pacientes previamente tratados con otras terapias. Además, observaron un aumento de 2 veces en los niveles de la proteína SMN tras 4 semanas de tratamiento, manteniéndose estables por 24 meses. En cuanto a los efectos adversos, observaron que, en los pacientes previamente tratados con otros fármacos y posteriormente con Risdiplam, los efectos adversos disminuyeron considerablemente.

### **5.3. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma)**

El Onasemnogene abeparvovec es la terapia génica usada en el tratamiento que utiliza el vector viral AAV9 para introducir la copia funcional del gen SMN1.

**Kevin A. Strauss et al. (2022)**, en el estudio SPRINT, en que evalúa lactantes presintomáticos con 2 o 3 copias de SMN2, confirmaron que los pacientes pueden lograr hitos motores complejos en las ventanas temporales normales: el 100% de los pacientes con 2 copias podrían sentarse solos durante 30 segundos, el 64% caminar de forma independiente y el 100% sobrevivir sin ventilación permanente; el 100% de los pacientes con 3 copias se mantienen de pie solos, el 93% pueden caminar de forma independiente y el 100% de los pacientes sobrevivir sin ventilación y sin soporte nutricional.

**Hugh J. McMillan et al. (2025)** expandieron estas conclusiones a pacientes con mayor peso corporal (8,5Kg - 21Kg), demostrando que la eficacia se mantiene, a pesar de que se exige una monitorización rigurosa, evaluando la hepatotoxicidad (83% de los pacientes presentaron elevación de las transaminasas) y la trombocitopenia (71% de los pacientes de forma transitoria y asintomática). Observaron que la influencia más clara del peso se relaciona con la duración del tratamiento corticoide dado que los pacientes de los grupos más pesados (>13kg) necesitan una exposición más prolongada.

El estudio de **Ilaria Bitetti et al. (2022)** introduce el concepto de “switch” positivo, en el que la terapia génica rescata a los pacientes con AME tipo 1 con

respuesta insuficiente a Nusinersen, siendo posible el alcance de hitos motores adicionales. Observaron, además, que la edad de inicio del tratamiento puede influenciar la respuesta, ya que los aumentos más significativos ocurrieron en pacientes con edad <12 meses.

La seguridad es una preocupación fundamental; además de los riesgos de toxicidad hepática y trombocitopenia descritos por **Hugh J. McMillan et al. (2025)**, **Peerada Pongsakornkullachart et al. (2025)** reportaron resultados fatales en pacientes con enfermedad avanzada y soporte ventilatorio previo.

#### **5.4. Eficacia comparativa**

El análisis cruzado de los datos revela que, aunque todas las terapias modifican la historia natural de la enfermedad, existen matices importantes para la decisión clínica.

**Christos Kokaliaris et al. (2024)** compararon el Risdiplam con el Nusinersen en el tratamiento de la AME tipo 1, observando que el Risdiplam puede ofrecer ventajas en la supervivencia global (reducción de 78% en la tasa de mortalidad) y en la función motora en comparación con los datos históricos de Nusinersen, **Mahmoud Reza Ashrafi et al. (2024)** compararon el Risdiplam con el Nusinersen en el contexto de pacientes con AME tipo 2 y 3 y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los fármacos en las escalas motoras, lo que sugiere una eficacia comparable en estos fenotipos.

**Juliette Ropars et al. (2025)** y **Matthias Bischof et al. (2021)** compararon el Onasemnogene abeparvovec con el Nusinersen en el tratamiento de AME tipo 1 y concluyeron que el grupo de pacientes tratado con la terapia génica presentó mejores resultados motores y más rápidamente, menor necesidad de apoyo nutricional y ventilatorio y mayor supervivencia libre de eventos que el grupo de Nusinersen. **Juliette Ropars et al. (2025)** también evaluaron la proporción de pacientes con respuesta clínica insatisfactoria, observando una tasa del 25% en aquellos tratados con Onasemnogene abeparvovec y del 67% en los tratados con Nusinersen.

## **6. DISCUSIÓN**

La transición del paradigma terapéutico en la AME representa uno de los hitos más significativos de la medicina genética. La coexistencia de la terapia génica con las terapias modificadoras del splicing, plantea cuestiones críticas sobre la superioridad clínica y la durabilidad de las respuestas terapéuticas. Esta revisión bibliográfica analiza las variables críticas que modulan la eficacia y potencial terapéutico.

### **6.1. Periodo presintomático**

Los resultados de la revisión son unánimes al identificar el tratamiento presintomático como factor predictivo de eficacia, independientemente del mecanismo de acción del fármaco. Los estudios (17–20) han demostrado que, al intervenir antes de la degeneración masiva de las neuronas motoras, es posible alcanzar hitos motores reales en pacientes con predicción a AME tipo 1 y 2. Es notable observar que, bajo tratamiento presintomático, la distinción clásica entre los fenotipos tiende a volverse menos clara. No obstante, el número de copias del gen SMN2 continúa siendo un marcador pronóstico clave. Los pacientes con 3 copias suelen alcanzar los hitos motores de manera consistente con cualquiera de las tres terapias, mientras que aquellos con 2 copias muestran una respuesta heterogénea. Esto indica que, incluso antes de la aparición de síntomas, la reserva de neuronas motoras al nacimiento y la capacidad de producción de la proteína SMN funcional siguen siendo factores limitantes del potencial motor máximo. Esta observación es fuertemente corroborada a partir de otros estudios (21) que establecen una correlación directa entre la precocidad de la terapia y la obtención de scores funcionales superiores, sugiriendo que la ventana de oportunidad neonatal es el principal determinante pronóstico. Es de notar que en los estudios de tratamiento con Nusinersen (18) los pacientes alcanzaron hitos motores en un periodo de tiempo más corto. Sin embargo, el número total de pacientes que logró estos hitos fue menor en comparación con los pacientes tratados con Risdiplam (17) en los que una mayor proporción de participantes consiguió alcanzar dichos logros motores, aunque en un periodo más largo. Esto sugiere que el Nusinersen induce una respuesta motora más rápida en los pacientes que responden al tratamiento, lo que puede ser especialmente

relevante en fases tempranas de la enfermedad, donde preservar la función motora lo antes posible es crítico. De forma similar, en los estudios de tratamiento con Onasemnogene abeparvovec (19,20) los pacientes lograron alcanzar hitos motores complejos. Sin embargo, al igual que en el caso del Nusinersen, la proporción total de pacientes que alcanzó estos logros fue menor, lo que pone de manifiesto que, aunque la intervención precoz mejora significativamente el pronóstico funcional, la magnitud de la respuesta puede variar entre individuos y entre diferentes estrategias terapéuticas.

## **6.2. Periodo sintomático**

### **6.2.1. AME de inicio precoz (AME tipo 1)**

En lo que respecta a la AME tipo 1, la evidencia demuestra un cambio de paradigma en el pronóstico de la enfermedad, históricamente mortal en los primeros años de vida. Estudios (22) establecieron el Nusinersen como un hito terapéutico, al reducir en un 47% el riesgo de muerte o ventilación y promover la respuesta motora en más de mitad de los pacientes. No obstante, la eficacia de esta intervención está intrínsecamente ligada a la precocidad: diversos estudios (22–24) coinciden en la conclusión de que tanto la supervivencia libre de eventos como la ganancia motora son significativamente superiores cuando el tratamiento se inicia en las fases tempranas de la enfermedad sintomática. Más recientemente, la literatura sugiere que las nuevas modalidades terapéuticas pueden ofrecer beneficios adicionales. Un estudio (25) señala una mayor reducción de la mortalidad y mejor adquisición de hitos motores con Risdiplam en comparación con los datos históricos de Nusinersen. Estas diferencias podrían estar relacionadas, en parte, con la administración oral diaria del Risdiplam que permite una distribución sistémica y homogénea y facilita la adherencia terapéutica, al tratarse de un procedimiento menos invasivo y más cómodo para el paciente. Paralelamente, la terapia génica con Onasemnogene abeparvovec parece establecer un nuevo nivel de eficacia: los estudios (26,27) revelan resultados motores más rápidos y complejos, así como una mayor supervivencia libre de eventos. Esta superioridad es contextualizada por otros estudios (28) que estimaron una supervivencia libre de eventos de 96,5% a los 12 meses tras el tratamiento con terapia génica, lo que es especialmente

importante en la AME 1, donde la insuficiencia respiratoria y las dificultades de alimentación son determinantes pronósticos clave. A nivel motor, otros estudios (21) corroboran señalando que, aunque el Nusinersen y el Risdiplam garantizan mejoras funcionales importantes, el Onasemnogene abeparvovec podría alcanzar un techo terapéutico potencialmente más alto y rápido en pacientes con AME tipo 1. Esto sugiere que, la terapia génica, al actuar directamente sobre la causa genética subyacente y restablecer la producción de la proteína SMN, podría ofrecer una eficacia superior en comparación con las terapias modificadoras del splicing. Asimismo, la disparidad en las tasas de respuesta clínica insatisfactoria (25% con terapia génica frente a 67% con Nusinersen) refuerza que la terapia génica ofrece una mayor probabilidad de lograr una respuesta clínicamente significativa. Esto sugiere una mayor eficacia global y una menor variabilidad en la respuesta entre pacientes, lo que aumenta la previsibilidad del beneficio terapéutico.

#### **6.2.2. AME de inicio tardío (AME tipo 2 y AME tipo 3)**

En lo que respecta a los fenotipos de inicio tardío, la evidencia clínica actual sugiere que el principal beneficio terapéutico reside en la estabilización de la función motora y la ruptura de la historia natural de deterioro progresivo. Estudios (29) confirman que el tratamiento garantiza la persistencia de hitos funcionales durante periodos prolongados. Esta capacidad de mejora o estabilización es respaldada también por otros estudios (23), aunque se observa que la magnitud de la respuesta motora puede ser menos acentuada que en la AME tipo 1, sugiriendo que, estos pacientes presentan una pérdida más prolongada de motoneuronas en el momento de inicio de tratamiento. En consecuencia, el potencial de recuperación funcional es más limitado y el efecto terapéutico se orienta principalmente a preservar la función motora y frenar la progresión del deterioro. Esta lectura está confirmada por otros estudios (21) que señalan que las mejoras motoras en los tipos de inicio tardío son modestas, pero clínicamente significativas ante el historial natural de la enfermedad. No obstante, otros estudios (24) reportaron una tasa de respondedores motores del 100% sugiriendo que estos resultados altamente favorables podrían estar vinculados a la naturaleza intrínsecamente más leve de estos fenotipos y no solo

a la eficacia del fármaco. Un factor crítico identificado por estudios (30) es la edad de inicio de la terapia: los pacientes tratados antes de los 5 años obtuvieron resultados superiores, lo sugiere una correlación negativa entre la edad y la eficacia clínica, indicando que el tiempo de exposición a la enfermedad es un factor crítico en todos los fenotipos, no solo en los más graves. En cuanto a la elección del fármaco, los estudios (31) no identificaron diferencias estadísticamente significativas entre el Risdiplam y el Nusinersen en estos pacientes, implicando que la elección terapéutica puede depender de otros factores más allá de diferencias sustanciales en eficacia.

### **6.3. Seguridad**

El análisis de las estrategias terapéuticas para la AME revela que la elección de la vía de administración es indisociable del perfil de seguridad y la adherencia al tratamiento. El Nusinersen, según los estudios (30) presenta una seguridad generalmente favorable sugiriendo que el riesgo está asociado a la vía de administración y no necesariamente a la acción farmacológica del tratamiento. Por su parte, los estudios (29) confirman el perfil de seguridad favorable del Risdiplam cuya administración oral evita procedimientos invasivos, lo que se convierte en una alternativa ventajosa en pacientes con escoliosis, cirugías previas o dificultades anatómicas. Por último, los estudios (32,33) son consistentes con la literatura (28) advirtiendo sobre riesgos críticos como la hepatotoxicidad y la trombocitopenia, en pacientes tratados con Onasemnogene abeparvovec, especialmente en pacientes con mayor peso o enfermedad avanzada, exigiendo protocolos rigurosos de monitorización. Estos hallazgos subrayan, una vez más, que el diagnóstico precoz y el tratamiento presintomático son cruciales una vez que la eficacia de la terapia génica disminuye en estadios avanzados de la enfermedad.

### **6.4. Estrategias de rescate y switch terapéutico**

La evolución del arsenal terapéutico ha permitido explorar estrategias de rescate y transición entre fármacos, con el fin de optimizar la respuesta clínica en pacientes con resultados subóptimos. Los estudios (34) demuestran un efecto de rescate positivo con Onasemnogene abeparvovec en pacientes con AME tipo

1 que presentaron una respuesta insuficiente al Nusinersen, Este fenómeno sugiere que los distintos tratamientos pueden actuar de forma sinérgica –mientras que el Nusinersen aumenta la producción de proteína SMN, la terapia génica introduce una copia funcional del gen, lo que puede potenciar la producción global de la proteína y mejorar la respuesta clínica incluso cuando la terapia previa fue insuficiente. De manera complementaria, otros estudios (35) validaron la seguridad de la transición a Risdiplam en pacientes previamente tratados con otras terapias, observando no solo la estabilización de los niveles de la proteína SMN, sino también una reducción significativa de los efectos adversos notificados. Sin embargo, el éxito de estas estrategias de combinación o sucesión terapéutica sigue dependiendo estrictamente de la ventana de oportunidad; como advierten estudios (32), la eficacia del rescate disminuye drásticamente en estadios avanzados de degeneración neuromotora. Así, la transición terapéutica surge no sólo como una alternativa conveniente en la administración, sino como una herramienta clínica estratégica para maximizar el potencial motor residual del paciente.



## 7. CONCLUSIÓN

1. La AME es una patología neurodegenerativa de extrema gravedad, caracterizada por una pérdida rápida e irreversible de motoneuronas. La historia natural de la enfermedad sin intervención conlleva una elevada morbilidad, en los casos más graves, mortalidad precoz.
2. La precocidad de la intervención es el factor aislado más determinante. El tratamiento en el periodo presintomático permite alcanzar hitos motores cercanos al desarrollo normal, lo que convierte al cribado neonatal en una prioridad absoluta para frenar la enfermedad.
3. En la AME de inicio precoz, Onasemnogene abeparvovec muestra resultados superiores y más rápidos en la adquisición de hitos motores complejos y en la supervivencia libre de eventos.
4. En los fenotipos de inicio tardío, aunque la progresión es más lenta, el enfoque principal se desplaza hacia la estabilización y preservación de la función motora, donde el Nusinersen y el Risdiplam demuestran una eficacia comparable en la interrupción del deterioro funcional.
5. El perfil de seguridad y la vía de administración deben adaptarse a cada caso clínico individual. El Risdiplam ofrece una alternativa oral sistémica menos invasiva; el Nusinersen mantiene un perfil de seguridad sólido para el uso crónico; y la terapia génica, al ser una dosis única, requiere una vigilancia rigurosa debido a su perfil de toxicidad aguda.
6. La posibilidad de realizar un cambio o rescate terapéutico es una herramienta estratégica crucial. Permite que los pacientes con una respuesta subóptima puedan beneficiarse de la sinergia entre diferentes mecanismos de acción, tratando de maximizar el potencial motor.
7. La implementación del cribado neonatal se consolida como pilar clínico indispensable para el éxito de cualquier estrategia terapéutica, al permitir el abordaje en la fase presintomática, garantizando el tratamiento en la ventana de máxima oportunidad.

### **7.1. Limitaciones al estudio**

Este estudio se fundamenta en una revisión bibliográfica de la literatura disponible, por lo tanto, no constituye una investigación original, sino una síntesis y análisis de estudios previamente publicados. Entre las principales limitaciones se encuentra la escasez de datos de seguimiento a largo plazo, principalmente en lo que respecta a la terapia génica. Otra limitación relevante es la heterogeneidad clínica y genética que dificulta establecer comparaciones estandarizadas. Asimismo, la mayoría de los datos provienen de ensayos clínicos con limitada evidencia en la vida real, lo que puede afectar la generalización.

### **7.2. Propuesta de proyecto de investigación**

Estudio de investigación - Impacto del cribado neonatal en la evolución funcional de la Atrofia Muscular Espinal: estudio comparativo entre el abordaje presintomático y el diagnóstico clínico tradicional.

## 8. ANEXO CRITERIOS CASPe PARA DIFERENTES TIPOS DE ESTUDIO

### Criterios CASPe para casos y controles

- a) ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?
- b) ¿Los autores han utilizado un método apropiado para responder a la pregunta?
- c) ¿Los casos se reclutaron/incluyeron de una forma aceptable?
- d) ¿Los controles se seleccionaron de una manera aceptable?
- e) ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
- f) A. ¿Qué factores de confusión han tenido en cuenta los autores? B. ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial de los factores de confusión en el diseño y/o análisis?
- g) ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
- h) ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Cuál es la precisión de la estimación del riesgo?
- i) ¿Te crees los resultados?
- j) ¿Se pueden aplicar los resultados a tu medio?
- k) ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?

### Criterios CASPe para estudios de cohortes

- a) ¿El estudio se centra en un tema claramente definido?
- b) ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada?
- c) ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?
- d) ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?
- e) ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?
- f) ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
- g) ¿Cuál es la precisión de los resultados?
- h) ¿Te parecen creíbles los resultados?
- i) ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?
- j) ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? 11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?

### **Criterios CASPe para ensayo clínico**

- a) ¿Se orienta el ensayo sobre una pregunta claramente definida?
- b) ¿Se realizó la asignación de los pacientes a los tratamientos de manera aleatoria?
- c) ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?
- d) ¿Se ha mantenido un diseño “ciego” respecto al tratamiento, tanto de los pacientes, clínicos y personal del estudio?
- e) ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?
- f) Aparte de la intervención experimental, ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?
- g) ¿Cuál es la magnitud del efecto?
- h) ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?
- i) ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio o población local?
- j) ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
- k) ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y costes?

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *IJMS*. 2023 Jul 26;24(15):11939. doi:10.3390/ijms241511939
2. Spinal muscular atrophy - UpToDate. Spinal muscular atrophy.
3. Angilletta I, Ferrante R, Giansante R, Lombardi L, Babore A, Dell'Elice A, et al. Spinal Muscular Atrophy: An Evolving Scenario through New Perspectives in Diagnosis and Advances in Therapies. *IJMS*. 2023 Oct 3;24(19):14873. doi:10.3390/ijms241914873
4. Simic G. Pathogenesis of proximal autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Acta Neuropathol*. 2008 Sep;116(3):223–34. doi:10.1007/s00401-008-0411-1
5. Day JW, Howell K, Place A, Long K, Rossello J, Kertesz N, et al. Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. *BMC Pediatr*. 2022 Nov 3;22(1):632. doi:10.1186/s12887-022-03671-x
6. Jędrzejowska M. Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *DNND*. 2020 Dec;Volume 10:39–47. doi:10.2147/DNND.S246907
7. Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2021 Jul;38:100899. doi:10.1016/j.spen.2021.100899
8. Yan L, Zhang J, Zheng J, Hao H. Biomarkers in spinal muscular atrophy. *Front Neurol*. 2025 Jul 18;16:1636992. doi:10.3389/fneur.2025.1636992
9. Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2022 Oct;400(10360):1363–80. doi:10.1016/S0140-6736(22)01272-7
10. Prior TW, Leach ME. Spinal Muscular Atrophy.
11. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, Connell AJ, Delon I, Kingsbury Z, et al. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genetics in Medicine*. 2020 May;22(5):945–53. doi:10.1038/s41436-020-0754-0

12. Babić M, Banović M, Berečić I, Banić T, Babić Leko M, Ulamec M, et al. Molecular Biomarkers for the Diagnosis, Prognosis, and Pharmacodynamics of Spinal Muscular Atrophy. *JCM*. 2023 Aug 1;12(15):5060. doi:10.3390/jcm12155060
13. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan;80(1):155–65. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3
14. Oskoui M, Kaufmann P. Spinal Muscular Atrophy. *Neurotherapeutics*. 2008 Oct;5(4):499–506. doi:10.1016/j.nurt.2008.08.007
15. Overview of gene therapy, gene editing, and gene silencing - UpToDate.
16. Li X, Le Y, Zhang Z, Nian X, Liu B, Yang X. Viral Vector-Based Gene Therapy. *IJMS*. 2023 Apr 23;24(9):7736. doi:10.3390/ijms24097736
17. R14 Risdiplam in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy.
18. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*. 2019 Nov;29(11):842–56. doi:10.1016/j.nmd.2019.09.007
19. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022 Jul;28(7):1390–7. doi:10.1038/s41591-022-01867-3
20. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022 Jul;28(7):1381–9. doi:10.1038/s41591-022-01866-4
21. Giess D, Erdos J, Wild C. An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2024 Jul;51:84–92. doi:10.1016/j.ejpn.2024.06.004

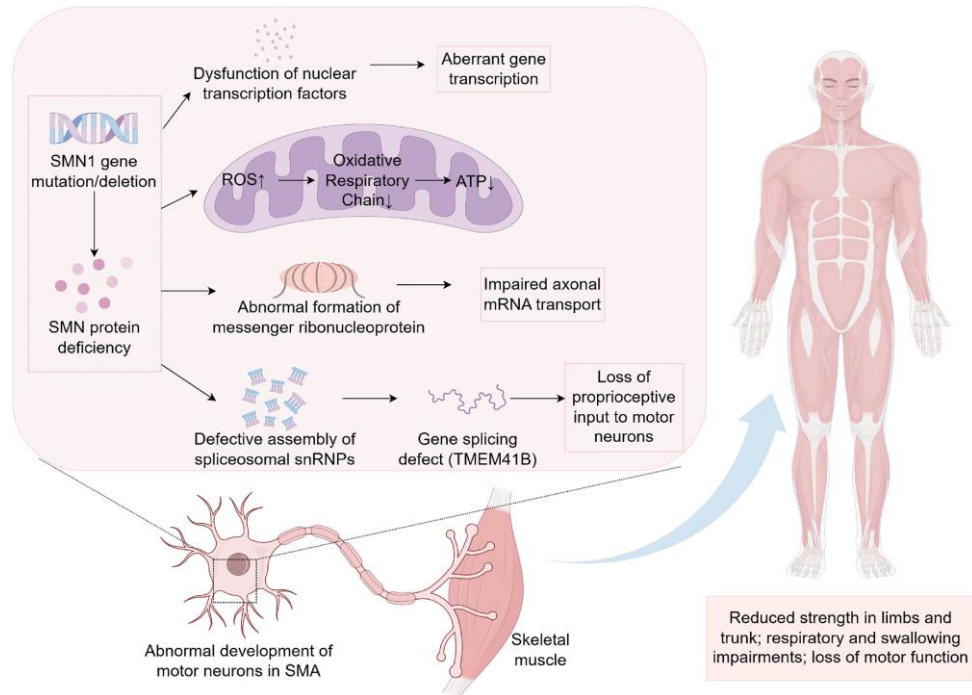
22. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723–32. doi:10.1056/NEJMoa1702752
23. Tscherter A, Rüschi CT, Baumann D, Enzmann C, Hasselmann O, Jacquier D, et al. Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland. *Neuromuscular Disorders*. 2022 May;32(5):399–409. doi:10.1016/j.nmd.2022.02.001
24. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle and Nerve*. 2021 May;63(5):668–77. doi:10.1002/mus.27187
25. Kokaliaris C, Evans R, Hawkins N, Mahajan A, Scott DA, Sutherland CS, et al. Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Risdiplam and Nusinersen in Children with Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther*. 2024 Jun;41(6):2414–34. doi:10.1007/s12325-024-02845-6
26. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Current Medical Research and Opinion*. 2021 Oct 3;37(10):1719–30. doi:10.1080/03007995.2021.1947216
27. Ropars J, Cances C, Garcia-Uzquiano R, Gomez-Garcia De La Banda M, Barnerias C, Audic F, et al. Comparative Clinical Outcomes of Nusinersen and Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy Type 1. *JAMA Netw Open*. 2025 Oct 8;8(10):e2536348. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.36348
28. Fernandes BD, Krug BC, Rodrigues FD, Cirilo HNC, Borges SS, Schwartz IVD, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis. Brogna C, editor. *PLoS ONE*. 2024 May 7;19(5):e0302860. doi:10.1371/journal.pone.0302860

29. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Saito K, et al. Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *J Neurol*. 2023 May;270(5):2531–46. doi:10.1007/s00415-023-11560-1
30. Li D, Yang J, Wang X, Yang L, Luo R, Huang S. Analysis of the efficacy and adverse effects of nusinersen in the treatment of children with spinal muscular atrophy in China. *Brain and Behavior*. 2024 Jul;14(7):e3630. doi:10.1002/brb3.3630
31. Ashrafi MR, Babae M, Hashemi Nazari SS, Barzegar M, Ghazavi M, Beiraghi Toosi M, et al. Comparative efficacy of risdiplam and nusinersen in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients: A cohort study using real-world data. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2024 Nov;11(6):1190–9. doi:10.1177/22143602241288087
32. Sanmaneechai O, Pongsakornkullachart P, Kulsirichawaraj P, Kongkasuwan R, Tovichien P, Jitwongwai S, et al. Fatal outcomes following onasemnogene abeparvovec in advanced-stage spinal muscular atrophy [Internet]. In Review; 2024 [cited 2026 Mar 26]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-4555695/v1> doi:10.21203/rs.3.rs-4555695/v1
33. McMillan HJ, Baranello G, Farrar MA, Zaidman CM, Moreno T, De Waele L, et al. Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Abeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study. *Neurology*. 2025 Jan 28;104(2):e210268. doi:10.1212/WNL.0000000000210268
34. Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Ther*. 2023 Aug;30(7–8):592–7. doi:10.1038/s41434-022-00341-6
35. Chiriboga CA, Bruno C, Duong T, Fischer D, Mercuri E, Kirschner J, et al. JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam. *J Neurol*. 2024 Aug;271(8):4871–84. doi:10.1007/s00415-024-12318-z

# 1. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

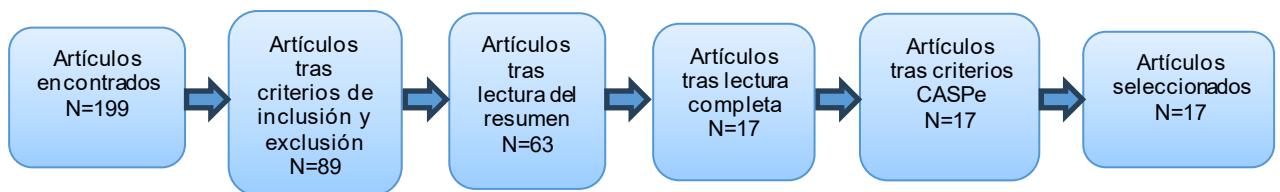
## 10.1 FIGURAS

**Figura 1. Fisiopatología de la AME.**



Yan L, Zhang J, Zheng J, Hao H. Biomarkers in spinal muscular atrophy

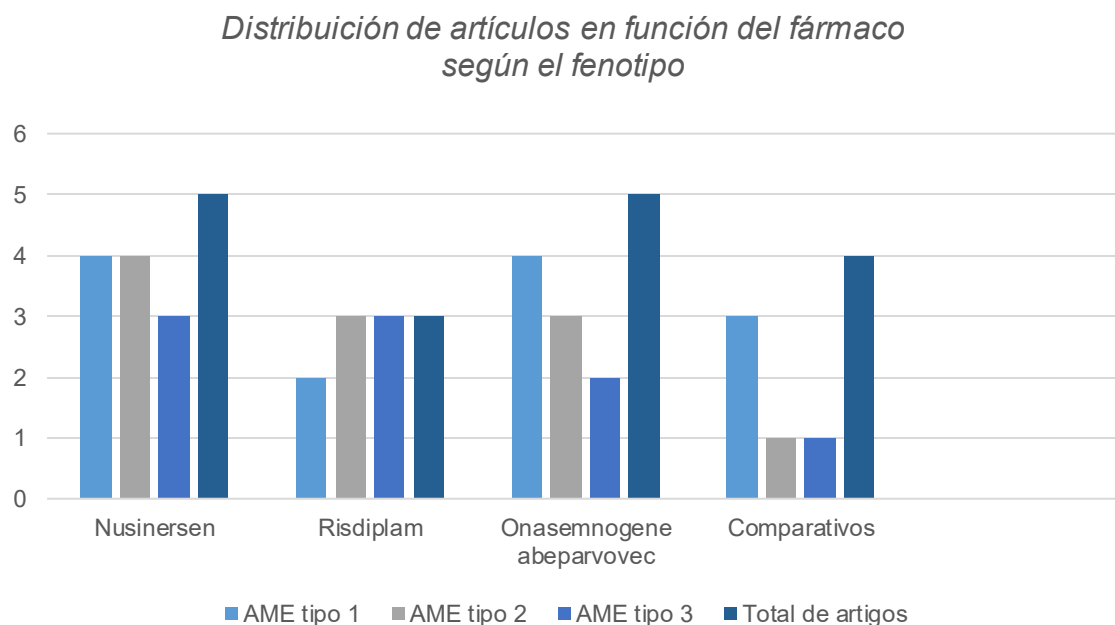
**Figura 2. Diagrama de flujo para la selección de artículos.**



Elaboración propia

N: Número de artículos

**Figura 3. Distribución de artículos en función del fármaco según el fenotipo.**



## 10.2 TABLAS

**Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la AME.**

	<b>Enfermedad de NMS</b>	<b>Enfermedad de NMI</b>	<b>Neuropatías periféricas</b>	<b>Miopatías</b>
<b>Distribución de debilidad</b>	Difusa. Distal > Proximal	Proximal o distal. Simétrica en AME	Distal (en "guante y calcetín)	Proximal y simétrica
<b>Tono Muscular</b>	Aumentado	Disminuido	Disminuido	Normal o disminuido
<b>Reflejos osteotendinosos</b>	Hiperreflexia Clonus	Hiporreflexia o arreflexia	Hiporreflexia o arreflexia	Normales o hiporreflexia
<b>Signo de Babinski</b>	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
<b>Atrofia muscular</b>	Mínima o por desuso	Marcada y precoz	Distal marcada	Proximal
<b>Fasciculaciones</b>	Ausentes	Presentes	Ocasionales	Ausentes
<b>Sensibilidad</b>	Intacta	Intacta	Alterada (parestesias)	Intacta

**Tabla 2. Características de los artículos seleccionados: título, autor(es), año de publicación, tipo de estudio, test CASPe y tamaño muestral.**

AUTORES	AÑO DE PUBLICACIÓN	TIPO DE ESTUDIO	TESTE CASPe	TAMAÑO MUESTRAL
<b>TÍTULO: JEWELFISH: 24-month results from an open-label study in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam</b>				
Claudia A. Chiriboga <i>et al.</i>	2024	Ensayo Clínico	8/11	n=174
<b>TÍTULO: Analysis of the efficacy and adverse effects of nusinersen in the treatment of children with spinal muscular atrophy in China</b>				
Dan Li <i>et al.</i>	2024	Cohorte	11/11	n=84
<b>TÍTULO: Comparative Clinical Outcomes of Nusinersen and Gene Therapy in Spinal Muscular Atrophy Type 1</b>				
Juliette Ropars <i>et al.</i>	2025	Cohorte	11/11	n=24
<b>TÍTULO: Comparative efficacy of risdiplam and nusinersen in Type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients: A cohort study using real-world data</b>				
Mahmoud Reza Ashrafi <i>et al.</i>	2024	Cohorte	11/11	n=125
<b>TÍTULO: Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland</b>				
Anne Tscherter <i>et al.</i>	2022	Cohorte	11/11	n=44
<b>TÍTULO: Fatal outcomes following onasemnogene abeparvovec in advanced-stage spinal muscular atrophy</b>				
Peerada Pongsakornkullachart <i>et al.</i>	2025	Cohorte	11/11	n=8
<b>TÍTULO: Long-Term Comparative Efficacy and Safety of Risdiplam and Nusinersen in Children with Type 1 Spinal Muscular Atrophy</b>				
Christos Kokaliaris <i>et al.</i>	2024	Revisión sistemática	10/10	3 estudios
<b>TÍTULO: Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1.</b>				
Matthias Bischof <i>et al.</i>	2021	Revisión sistemática	10/10	2 estudios

<b>TÍTULO: Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study.</b>				
Matthias Bischof <i>et al.</i>	2019	Ensayo clínico	8/11	n=25
<b>TÍTULO: Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.</b>				
Richard S. Finkel <i>et al.</i>	2017	Ensayo clínico	11/11	n=122
<b>TÍTULO: Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial</b>				
Kevin A. Strauss <i>et al.</i>	2022	Ensayo clínico	8/11	n=15
<b>TÍTULO: Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial</b>				
Kevin A. Strauss <i>et al.</i>	2022	Ensayo clínico	8/11	n=14
<b>TÍTULO: Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study</b>				
Ilaria Bitetti <i>et al.</i>	2022	Cohorte	10/11	n=9
<b>TÍTULO: Risdiplam in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy</b>				
Richard S. Finkel <i>et al.</i>	2025	Ensayo clínico	8/11	n=26
<b>TÍTULO: Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Abeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study</b>				
Hugh J. McMillan <i>et al.</i>	2025	Ensayo clínico	8/11	n=24
<b>TÍTULO: Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study</b>				
Gyula Acsadi <i>et al.</i>	2021	Ensayo clínico	10/11	n=21
<b>TÍTULO: Two-year efficacy and safety of risdiplam in patients with type 2 or non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA)</b>				
Maryam Oskoui <i>et al.</i>	2023	Ensayo clínico	11/11	n=183

**Tabla 3. Propuesta de proyecto de investigación.**

<b>Título del Proyecto</b>	Impacto del cribado neonatal en la evolución funcional de la Atrofia Muscular Espinal: estudio comparativo entre el abordaje presintomático y el diagnóstico clínico tradicional.
<b>Hipótesis</b>	La intervención presintomática ofrece resultados funcionales superiores y mayor supervivencia libre de eventos en comparación con el tratamiento tras la aparición de síntomas clínicos.
<b>Objetivos</b>	<p><b>General:</b> Evaluar la diferencia en la adquisición de hitos motores entre pacientes diagnosticados por cribado neonatal y pacientes diagnosticados por sospecha clínica, a los 24 meses de seguimiento.</p> <p><b>Específicos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Comparar la eficacia de las tres terapias actuales en ambos grupos para determinar la diferencia en la adquisición motora.</li> <li>3. Cuantificar la necesidad de ventilación asistida y soporte nutricional en ambas cohortes.</li> <li>4. Correlacionar el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la primera dosis de tratamiento, para definir el límite temporal.</li> </ol> <p>Identificar la tasa de fracaso terapéutico y necesidad de estrategias de rescate en ambas cohortes.</p>
<b>Metodología</b>	<p><b>Diseño:</b> Cohorte</p> <p><b>Población:</b> Recién nacidos y lactantes diagnosticados con AME.</p> <p><b>Grupos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo A: pacientes diagnosticados por cribado neonatal.</li> <li>- Grupo B: Pacientes diagnosticados por sintomatología clínica.</li> </ul> <p><b>Instrumentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación de la función motora: Escala INE-2 (Hammersmith Infant Neurological Examination), CHOP-INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), MFM-32 (Motor Function Measure).</li> </ul>
<b>Plan de trabajo</b>	<p>Fase 1. Selección de participantes y obtención de consentimientos.</p> <p>Fase 2. Evaluación clínica y funcional.</p> <p>Fase 3. Análisis de datos.</p> <p>Fase 4. Redacción y difusión del informe.</p>
<b>Aspectos éticos</b>	<p>Consentimiento informado.</p> <p>Confidencialidad y privacidad.</p> <p>Aprobación por comité de ética institucional.</p>
<b>Tamaño muestral</b>	<b>Total:</b> 50 (25 grupo A y 25 Grupos B)



