

ACTUALIZACIÓN EN TRATAMIENTOS DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

RICARDO ERAZO TORRICELLI

Unidad Neuromuscular, Hospital Luis Calvo Mackenna, Providencia, Santiago de Chile, Chile

Resumen La atrofia muscular espinal (AME) fue descrita hace 130 años como entidad clínica y se reconoce hasta hoy como la enfermedad neuromuscular autosómica recesiva (5q,13,2) más grave en pediatría. Hasta el año 2015 el tratamiento de la AME se reducía al apoyo ventilatorio, nutricional y de rehabilitación. Actualmente, la existencia de tratamientos genéticos por modificación del gen mediante inclusión del exón 7 al gen *SMN2* (nusinersen y risdiplam) o inserción del gen *SMN1* través de transportador viral adenoasociado (onasemnogene) han modificado radicalmente la evolución clínica de los niños con AME, especialmente si son tratados en forma precoz. En esta revisión se detalla los efectos de los 3 tratamientos actualmente en uso a nivel mundial.

Palabras clave: atrofia muscular espinal, nusinersen, onasemnogene, risdiplam

Abstract *Update on spinal muscular atrophy treatments.* Spinal muscular atrophy (SMA) has been known as a clinical entity for 130 years is still recognized today as the most severe autosomal recessive neuromuscular disease (5q,13,2) in pediatrics. Until 2015, SMA treatment was limited to ventilatory, nutritional, and physical therapy support. Currently, the existence of genetic treatments: gene modification by inclusion of exon 7 to the *SMN2* gene (nusinersen and risdiplam) or insertion of the *SMN1* gene through the adeno-associated viral transporter (onasemnogene) have radically modified the clinical evolution of children with SMA, especially if they are treated early. This review details the effects of the 3 treatments currently in use worldwide.

Key words: spinal muscular atrophy, nusinersen, onasemnogene, risdiplam

La atrofia muscular espinal (AME) es la enfermedad neuromuscular letal de herencia autosómica recesiva más frecuente en pediatría. Es producida por mutación del gen de supervivencia neuronal *SMN1* ubicada en el cromosoma 5(5q 13,2) que produce pérdida progresiva de las neuronas motoras del asta anterior medular y del tronco cerebral que produce debilidad y atrofia muscular simétrica progresiva cuya gravedad depende de la edad de comienzo¹⁻³.

En el cromosoma 5 existen 2 genes *SMN*: *SMN1* que produce gran cantidad de proteína SMN suficiente para lograr la función normal de las motoneuronas medulares y el gen *SMN2* que produce solo el 10% del total de proteína SMN, pues sufre salto (*skipping*) del exón 7, fundamental para la síntesis de esta proteína¹⁻³. La incidencia mundial de AME fluctúa entre 1:6000 a 1:10000 de recién naci-

dos (RN) vivos¹⁻³. La forma más grave, AME 1 también denominada Werdnig-Hoffmann constituye más del 60% de todos los tipos de atrofia espinal. AME 2 (enfermedad de Dubowitz) representa el 20% y AME 3 (Kugelberg-Wellander) alrededor del 10%. AME 4 o forma adulta de la enfermedad tiene la incidencia más baja¹⁻³. Todos los AME por mutación 5q constituyen el 95% de los pacientes con AME.

El otro 5% de los casos de AME es causado por mutaciones no 5q¹⁻⁵.

En esta revisión se describirá la efectividad y seguridad de los 3 tratamientos genéticos aprobados hasta ahora.

Aspectos clínicos

La AME 5q pediátrica se clasifica en 3 tipos que se diferencian clínicamente de acuerdo a la edad de comienzo e hitos de desarrollo motor que logran alcanzar.

Pacientes AME 1: inician síntomas antes de los 6 meses y presentan hipotonía, debilidad muscular de predominio proximal, arreflexia osteotendinosa respiración paradójica (diafragmática), compromiso bulbar (fasciculaciones linguales y disfagia).

Pacientes AME 2: (Enfermedad de Dubowitz); se inicia entre los 6-18 meses de vida y se expresan por debilidad muscular progresiva que predomina en extremidades inferiores, arreflexia, temblor fino de manos (poliminimio-clono), dificultad respiratoria y de deglución. Desarrollan escoliosis y contracturas durante su evolución.

AME 3: (Enfermedad de Kugelberg-Wellander): se inicia después de los 18 meses de vida y se expresa por debilidad muscular progresiva especialmente de extremidades inferiores, arreflexia rotuliana, poliminimio-clono y marcha independiente pero anormal por atrofia del cuádriceps que dificulta la extensión de rodillas. Rara vez se asocia a escoliosis grave y no presentan dificultad respiratoria ni trastorno de deglución¹⁻⁵.

AME 4: es la forma más leve de atrofia muscular espinal que se inicia en la edad adulta y es de expresión muy leve o incluso asintomática. Generalmente tienen dificultad para correr y levantarse desde el suelo (maniobra de Gowers)¹⁻⁵. Se define como AME 0 a una forma infrecuente y extremadamente grave de inicio prenatal, que se expresa por diplejía facial e incapacidad para deglutir y respirar independientemente, desde el nacimiento¹⁻⁵.

Genética

Genéticamente todos los pacientes con AME tienen delección homocigota del gen *SMN1* por lo cual la gravedad del cuadro depende exclusivamente del número de copias del gen *SMN2* que tengan. La forma más grave del AME tiene solo 1 copia de gen *SMN2* mientras la forma más leve (AME tipo 4) tiene 4 a 8 copias¹⁻⁵.

Desafortunadamente no existe una correlación absoluta entre el número de copias

SMN2 y gravedad del AME^{1-4,6} lo que hace que exista variabilidad fenotípica incluso intrafamiliar⁶. Esto tiene implicancias también con relación al estudio genético

neonatal que puede ser potencialmente controversial y generar algunos dilemas éticos^{1,4}.

Existen biomarcadores específicos de AME medibles en sangre y líquido cefalorraquídeo que permiten conocer el grado de actividad o gravedad de la enfermedad^{7,8}. Son de utilidad para monitorear la efectividad de los tratamientos aplicados a los pacientes con AME.

En la Tabla 1 se presenta un esquema detallado de las características clínicas y genéticas de los diferentes tipos de atrofia muscular espinal (AME).

Desde hace varias décadas se han estudiado diversas terapias no genéticas para la atrofia muscular espinal, enfocadas a mejorar la función de la motoneurona, de la placa neuromuscular o del músculo, con diversos grados de efectividad reportada^{1,3,4}. A partir del año 2010 se iniciaron estudios de tratamientos genéticos para modificar o reemplazar el gen *SMN2* en diferentes países, varios de los cuales lograron su objetivo¹⁻⁵.

Tratamiento de la atrofia muscular espinal

Antes del inicio de tratamientos con fármacos específicos no genéticos y genéticos, el manejo de los pacientes con AME se limitaba al apoyo ventilatorio, nutricional, traumatólogo y de rehabilitación.

Este apoyo sigue siendo fundamental, especialmente en el manejo de los AME más graves en quienes la ventilación mecánica invasiva y la gastrostomía son fundamentales para mantenerlos en condiciones estables a mediano y largo plazo.

En las últimas 2 décadas se han investigado diversos ensayos terapéuticos genéticos y no genéticos focalizados en mejorar la función de la proteína SMN.

Fármacos no genéticos: Se han probado fármacos que mejoran la transcripción de la proteína SMN (inhibidores de histona-acetilasa, hidroxiurea, prolactina, quinazolina y oligonucleótidos que activan el lnc ARN), y otros que

Tabla1.– Características genéticas y clínicas de historia natural de la atrofia muscular espinal

Tipo de AME	Edad de comienzo	Hitos motores	Signos clínicos clave	Número copias SMN2
AME 0	Prenatal	VM desde RN	Cuadriplejía, diplejía facial	1 copia
AME 1	0-6 meses	no logra sedestación	pobre control cefálico, fasciculaciones linguales	2 copias
AME 2	6-18 meses	se sienta, no se para sin apoyo	no bipedesta	2-3 copias
AME 3	Más de 18 meses	marcha independiente (MI)	Poliminimio-clono (PMC) signo de Gowers, PMC, arreflexia rotuliana	3-4 copias
AME 4	Más de 21 años	MI	Corre con dificultad fatigabilidad o normal	4-8 copias

AME: atrofia muscular espinal

en neuronas y células gliales. Otro estudio en ratas demostró que el OAS actúa durante varios meses en las neuronas, al detectar cambios del empalme del gen *SMN2* incluso 6 meses después de su administración, lo que sugiere que esta larga vida media del OAS permitiría su administración en intervalos de varios meses para pacientes con AME¹.

Los estudios clínicos de nusinersen en todos los tipos de AME han demostrado significativa eficacia, tolerabilidad, seguridad y consistencia farmacológica con su mecanismo de acción⁹⁻¹¹.

Los pacientes con AME I aumentan significativamente su expectativa de vida y en su mayoría mejora en forma importante sus hitos motores, incluso llegando niveles de desarrollo motor normal.

En los pacientes con AME de inicio tardío (II y III) se observa mejoría en la calidad de vida para ellos y sus cuidadores¹¹.

En los pacientes adultos se observó mejoría clínica en la mayoría, pero no en todos.

Los estudios antes mencionados incluyeron pacientes post sintomáticos.

El estudio NURTURE realizado en pacientes presintomáticos mostró un extraordinario efecto en los lactantes tratados, lo que ilustra la importancia de la conducta proactiva para iniciar la terapia lo más pronto posible. Este estudio incluyó pacientes que recibieron la primera dosis a las 6 semanas de vida o menos, basados en el número de copias del gen *SMN2* y la concordancia de fenotipo con el de un hermano afectado, clasificándolos como portadores de AME I o II (15 niños con 2 copias y 10 niños con 3 copias de *SMN2*)¹⁰.

A los 2 años 9 meses de seguimiento, todos los niños permanecían con vida y sin requerimiento de ventilación permanente, evolución radicalmente opuesta al curso natural de la enfermedad. La función motora se midió a través de los hitos motores logrados: gateo, sedestación, bipedestación, marcha (con o sin apoyo).

Los 10 niños que tenían 3 copias del gen *SMN2* alcanzaron un desarrollo motor normal y todos (los 25 niños) lograron sedestación. La mayoría de los pacientes con 2 copias del gen *SMN2* alcanzaron logros motores no esperados en la historia natural de la AME I, aunque los logros más difíciles, como la bipedestación y la marcha solo se obtuvieron en el 20% de los pacientes en la evaluación inicial (provisoria)¹⁰. El 80% restante de los pacientes con 2 copias *SMN2* logró pararse o caminar, pero solo el 27-40% (4/12 bipedestación independiente y 6/15 marcha autónoma) dentro de los plazos esperados para obtener estos hitos en la población general¹⁰. En resumen, todos los resultados obtenidos en este estudio superan los hitos obtenidos por los hermanos con AME de los pacientes del estudio que no recibieron tratamiento precoz y muestran mayor mejoría de hitos motores que los pacientes tratados en etapa sintomática.

En el nivel molecular, el neurofilamento de cadena pesada (p-NF-H) ha demostrado ser un potencial biomarcador de gravedad de la enfermedad y respuesta al tratamiento en pacientes con AME. p-NF-H es una proteína estructural específica del citoesqueleto neuronal que es liberada al líquido cefalorraquídeo y sangre cuando se produce daño axonal^{7, 8}. En el estudio NURTURE se observaron niveles altos de p-NF-H en todos los niños presintomáticos, demostrando que la AME está biológicamente activa, justificando el tratamiento precoz. Al igual que en los demás estudios, la proteína p-NF-H muestra rápida disminución de su nivel en los niños tratados, hasta estabilizarse en un nivel bajo^{7, 8, 10}.

A pesar de los grandes beneficios del nusinersen, que modifican dramáticamente el curso natural de AME, también tiene algunos problemas. En primer lugar, la administración por vía intratecal es relativamente invasiva, requiere uso de anestesia y puede ser difícil de lograr en pacientes pequeños y en niños con escoliosis. Los riesgos potenciales del nusinersen son la toxicidad renal, trastornos de la coagulación y trombocitopenia. Finalmente, su alto costo que asciende a los 500 000 dólares el primer año y 250 000 en los años siguientes, constituye una barrera que dificulta el acceso al fármaco^{1,3,12}.

Onasemnogene abeparvovec

La segunda terapia aprobada para AME utiliza vectores recombinantes adeno asociados que transportan ADN *SMN1* normal, faltante en pacientes con AME, para insertarlo en las motoneuronas del asta anterior medular. Se denomina onasemnogene y su nombre comercial es Zolgensma® (antes llamado AVXS-101) y está indicado en pacientes con AME menores de 2 años de vida (y con peso que no exceda los 13.5 kilos). A través de la infusión endovenosa del Zolgensma®, el vector no replicante scAAV9 cruza la barrera hemato-encefálica, penetrando en las células por endocitosis, incluidas las motoneuronas, depositándose en el núcleo celular. Una vez dentro del núcleo el vector viral transduce a la célula huésped para transcribir la doble hebra de ADN completo del gen *SMN1*, restableciendo la función normal de las neuronas motoras¹³⁻¹⁵. Este medicamento se administra mediante infusión endovenosa única durante 60 minutos para producir el efecto terapéutico.

Los ensayos clínicos de onasemnogene mostraron una mejoría significativa en los pacientes tratados presintomáticamente. Los pacientes con 3 copias de gen *SMN2* alcanzaron los hitos motores a la edad normal de adquisición.

En cambio, los pacientes con 2 copias del gen *SMN2* alcanzaron los hitos motores normales en su mayoría, pero no todos. Estudios a largo plazo de evolución de

niños tratados post sintomáticamente demostró que ninguno perdió los hitos motores ya adquiridos, lo cual constituye un dramático contraste con la evolución natural de la enfermedad. Los logros motores más relevantes fueron el control cefálico, el giro de supino a prono y la sedestación sin apoyo por 30 segundos^{14,15}. Además, menos del 50% de los niños logró bipedestación o marcha (con o sin apoyo) en el grupo postsintomático. Un hecho muy relevante fue la significativa mejoría de la función ventilatoria en todos los pacientes del grupo presintomático y postsintomático. Esto contrasta con la evolución natural de los niños con AME grave sin tratamiento genético, que requieren ventilación mecánica invasiva permanente en el 90% de los casos al cumplir 2 años de vida.

Los problemas inherentes al tratamiento genético con onasemnogene consisten en primer lugar en asegurar que los niños seleccionados para tratamiento no tengan anticuerpos para el adenovirus (generalmente transmitidos por la madre) pues pueden inactivar al vector viral tornando inefectiva la terapia.

Una vez administrado el onasemnogene, se debe monitorizar la función hepática antes de la infusión hasta 3 meses después, pues el fármaco aumenta significativamente el riesgo de complicaciones hepáticas, fundamentalmente aumento de transaminasas. También puede producirse trombocitopenia y elevación de la troponina-1, por lo cual deben realizarse controles de exámenes antes y después de realizado el tratamiento¹³⁻¹⁵.

La última consideración es el valor prohibitivo del onasemnogene que alcanza 2.1 millones de dólares y que lo categoriza como el tratamiento más caro del mundo^{11,16}.

Risdiplam

La terapia genética más recientemente aprobada para niños con AME, es el risdiplam (Evrysdi®), se trata de una pequeña molécula biodisponible de administración oral diaria que traspasa la barrera hemato-encefálica penetrando así al sistema nervioso central. Su acción es similar al nusinersen, modificando el empalme del exón 7 al gen *SMN2*. Esta molécula promueve la inclusión del exón 7 al unirse a 2 sitios (2 y 5) del ARN pre mensajero. Esto produce estabilización de una ribonucleoproteína (RNP) que confiere la especificidad de risdiplam de acción en gen *SMN2* por sobre otros genes^{16,17}.

Risdiplam fue aprobado por FDA el año 2020 para todos los pacientes con AME a partir de los 2 meses de vida. Los ensayos clínicos han mostrado significativa mejoría en la función motoray niveles de *SMN* con más marcado beneficio en los pacientes de menor edad. Aproximadamente el 90% de los pacientes con AME1 permanecían con vida después de un año de tratamiento (a los 15 meses de vida o más) y ninguno requirió ventilación permanente a los 28 meses de vida y el 41%

de los niños con AME tipo I logró sedestación por más de 5 segundos. Los pacientes con AME II y III también mostraron significativa mejoría en la función motora en comparación con los tratados con placebo después de 12 meses de terapia con risdiplam^{16,17}.

El precio actual de risdiplam ha ido descendiendo y actualmente alcanza los 150000 a 200000 dólares al año (de acuerdo al peso del niño) en Sudamérica. Aunque esto constituye un hecho positivo, la principal ventaja de risdiplam en relación al onasemnogene y nusinersen, es su administración oral que permite realizar la terapia en forma ambulatoria (en el hogar) y no intrahospitalaria¹.

Conclusiones

Las nuevas terapias genéticas para AME constituyen sin duda un enorme avance en la terapia de esta grave enfermedad neurodegenerativa, pero aún no logran la cura de la misma, aún con terapia muy precoz.

Se requieren más estudios clínicos para determinar la tolerabilidad, seguridad, efectividad y distribución periférica a corto y largo plazo de las terapias con risdiplam, nusinersen y onasemnogene para los niños con AME tipo I, II y III.

Conflicto de intereses: Investigador principal del Hospital Luis Calvo Mackenna de estudio multicéntrico del laboratorio Biogen 232SMS203 "Estudio de incremento de la dosis, aleatorizado y controlado de Nusinersen (BIIB058) en participantes con atrofia muscular espinal". Centro activado el 19 de mayo, 2022.

Bibliografía

- Ojala KS, Reedich EJ, Didonato ChJ, Meriney SD. In search of a cure: a development of therapeutics to alter the progression of spinal muscular atrophy. *Brain Sci* 2021; 11: 194.
- Friedman Ross L, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: past, present and future. *Neoreviews* 2019; 20; e437-e451.
- Chaytow H, Faller KME, Huang YT, Gillingwater TH. Spinal muscular atrophy: from approved therapies to future therapeutics targets for personalized medicine. *Cell Rep Med* 2021; 2: 100346.
- Shorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy-new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscl Dis* 2020; 7: 1-13.
- Aslesh T, Yokota T. Restoring SMN expression: overview of the therapeutic developments for the treatment of spinal muscular atrophy. *Cells* 2022; 11: 417.
- Butchbach MER. Genomic variability in the survival motor neuron genes (SMN1 and SMN2): implications for spinal muscular atrophy phenotype and therapeutics development. *Int J Mol Sci* 2021; 22; 7896.
- Pino MG, Rich KA, Kolb SJ. Update on biomarkers in spinal muscular atrophy. *Biomark Insights* 2021; 16: doi: 10.1177/11772719211035643.
- Chen TH. Circulating microRNAs as potential biomarkers and therapeutics targets in spinal muscu-

- lar atrophy. *Ther Adv Neurol Disord* 2020; 13: doi: 10.1177/1756286420979954.
9. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388: 3017-26.
 10. De Vivo DC, Bertini E, Swodova KJ, 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. *Neuromuscul Disord* 2019; 29: 842-56.
 11. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 2019; 92: e2492-e506.
 12. Paracha N, Hudson P, Mitchell S, Sutherland CS. Systematic literature review to assess the cost and resource use associated with spinal muscular atrophy management. *Pharmacoeconomics* 2022; 40 (Suppl 1): 11-38.
 13. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021; 20: 284-93.
 14. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA Neurol* 2021; 78: 834-41.
 15. Day JW, Chiriboga CA, Crawford TO, et al. AVXS-101 phase 3 study in spinal muscular atrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1-8.
 16. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2021; 384: 915-23.
 17. Darras BT, Masson R, Mazurkiewics-Belzinska M, et al. Risdiplam treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med* 2021; 385: 427-35.