



INNOVAR ES...

Atrofia muscular espinal: tiempo es cerebro



Entrevista con **MIRIAM JIMÉNEZ**, neuróloga pediatra y directora médica de Biogen.

La atrofia muscular espinal es una enfermedad genética que daña y mata las neuronas motoras, que controlan el movimiento del cuerpo, así como las funciones de respiración y deglución. El tipo más frecuente de la enfermedad se presenta en los primeros dos años de vida, e históricamente ha tenido un pronóstico poco favorable. Sin embargo, esto ha cambiado gracias a tratamientos innovadores que representan un parteaguas, permitiendo que los pacientes gocen de una calidad de vida que era hasta hace poco impensable.

¿Qué es la atrofia muscular espinal?

Los músculos del cuerpo se mueven porque un nervio les da la orden. En los movimientos voluntarios, esta orden se origina en la corteza cerebral, baja por la médula espinal y se transmite a los músculos a través de las neuronas motoras. En los movimientos reflejos, la orden surge en la médula espinal. Para que la neurona motora funcione, debe mantenerse viva. Esto lo hace gracias a una proteína que se llama proteína de supervivencia de la neurona motora.

En la atrofia muscular espinal (AME) esta proteína no se produce, porque el gen que la tendría que producir, llamado gen de Supervivencia de la Neurona Motora, o gen SMN1, no existe, al no haberse heredado del padre ni de la madre, como debería ocurrir.

Habitualmente contamos con una copia del gen, que se llama SMN2. Este gen de reserva produce proteína de baja calidad y en una mínima cantidad, que permite que la neurona motora logre sobrevivir temporalmente y mantener una parte de su función.

Entre menos copias del gen SMN2 se tengan –podemos tener entre una y ocho–, menos proteína se tiene, y en

consecuencia el nervio y el músculo mueren rápidamente. La enfermedad se llama atrofia muscular espinal porque el músculo va perdiendo su masa, al no ser estimulado por ningún nervio.

¿Cómo se manifiesta la AME?

La pérdida de masa y volumen muscular se traducen en la flacidez en las extremidades –principalmente en su parte proximal, la más cercana al tronco–, en el tronco y en el cuello. Los pacientes no tienen reflejos osteotendinosos y no alcanzan los hitos motores propios de distintas etapas del neurodesarrollo, como sostener el cuello, sentarse, girar sobre su eje, ponerse en cuatro puntos, ponerse de pie, dar los primeros pasos, subir escalones, caminar hacia atrás.

La falta de estos hitos motores causa complicaciones. Si un niño no puede sostener el cuello, no podrá hacer el proceso de deglución de una manera adecuada. Puede haber pequeñas microaspiraciones, en las que el líquido o los alimentos no se van hacia el esófago, sino hacia la tráquea, lo que puede ocasionar infecciones respiratorias como la neumonía. Como su tórax no tiene un



Imagen: Shutterstock

adecuado movimiento –porque unos de los músculos afectados son los encargados de los movimientos respiratorios–, no tienen una buena mecánica ventilatoria, lo cual complica la respiración y contribuye al desarrollo de infecciones respiratorias.

¿En qué etapa de la vida se presenta la AME?

La AME es más frecuente en la edad pediátrica: entre 50% y 70% de los casos se presentan en los primeros dos años. Sin embargo, puede presentarse a lo largo de la vida. Hay varios subtipos de AME. El más frecuente, que se presenta antes de los 6 meses, es el tipo 1. El tipo 2 se presenta entre los 6 y los 36 meses, el

tipo 3 a partir de los 36 meses, y el tipo 4 en la edad adulta.

Los síntomas son distintos en cada tipo, porque los niños que empezaron más tarde tienen más proteína, sus músculos han tenido alguna respuesta y habrán logrado algunas habilidades motoras. Los casos de tipo 2 podrán sostener el cuello y sentarse, pero difícilmente van a caminar; los de tipo 3 pueden caminar, pero se fatigan rápidamente y van a tener mucha dificultad para hacer algunas actividades motoras como subir y bajar escaleras, o andar en triciclo. Los de tipo 4 podrán hacer todo lo anterior, pero con un alto grado de fatigabilidad. Los podemos identificar porque,

por ejemplo, ya no pueden caminar distancias largas y se cansan muchísimo.

¿Cuáles son los retos de diagnosticar la AME?

En la AME, como en muchas de las enfermedades neurológicas o neurodegenerativas, estamos luchando contra el tiempo. “Tiempo es cerebro” es una frase que se acuñó en referencia al evento vascular cerebral, pero la hemos llevado a otros padecimientos como la AME porque, en efecto, la velocidad con la que nos damos cuenta de que algo no anda bien en el cerebro o en el resto del sistema nervioso nos permitirá tomar una acción temprana que ayude a preservar la función motora.

Con frecuencia, los padres detectan que su hijo no está alcanzando sus hitos motores, y los médicos les dicen que los niños son flojos o que es cosa de tiempo. Pero no hay niños flojos, un bebé no decide voluntariamente cuándo quiere sostener la cabeza. El no alcanzar hitos motores puede indicar un problema de neurodesarrollo y debe ser una bandera roja para que los padres acudan con un neurólogo pediatra. Ante la presencia de flacidez, pérdida de tono muscular, que se llama síndrome hipotónico, tenemos que hacer un abordaje diagnóstico para identificar las causas, entre ellas la AME.

Para confirmar la enfermedad, se hacen pruebas de diagnóstico molecular, primero para identificar si el gen SMN1 está presente y para determinar cuántas copias del SMN2 hay. Es importante

decir que ni el tamiz neonatal, ni el tamiz ampliado –que incluyen entre 20 y 60 enfermedades– contemplan esta enfermedad.

La AME tiene una prevalencia de entre 4 y 6 casos por cada 100 mil nacidos vivos. Esto quiere decir que cada año nacen en México alrededor de 65 niños con esta condición. No sabemos cuál es la tasa de diagnóstico, pero tenemos elementos para pensar que existe un subdiagnóstico. De modo que tenemos un área de oportunidad para contar con un registro de estos pacientes. Esto ayudaría a tener un diagnóstico oportuno y una atención integral.

¿De qué forma afecta la AME la calidad de vida de los pacientes y sus familias?

La calidad de vida se ve afectada en función del subtipo de la enfermedad. Cuando se presentan los tipos 1 y 2, y la enfermedad ocurre en la etapa pediátrica, el impacto no solo es para el paciente, sino para toda la familia. Implica cuidados y una total dependencia. Cuando la enfermedad se presenta en adolescentes y adultos, hay una carga directa a la calidad de vida para el paciente, para su familia y para los cuidadores, pero en menor medida que en los casos pediátricos. Los adultos van a requerir diferentes aditamentos para la deambulaci3n, y dependiendo de las circunstancias sociales lograrán tener un empleo y ser econ3micamente productivos.

EN SÍNTESIS

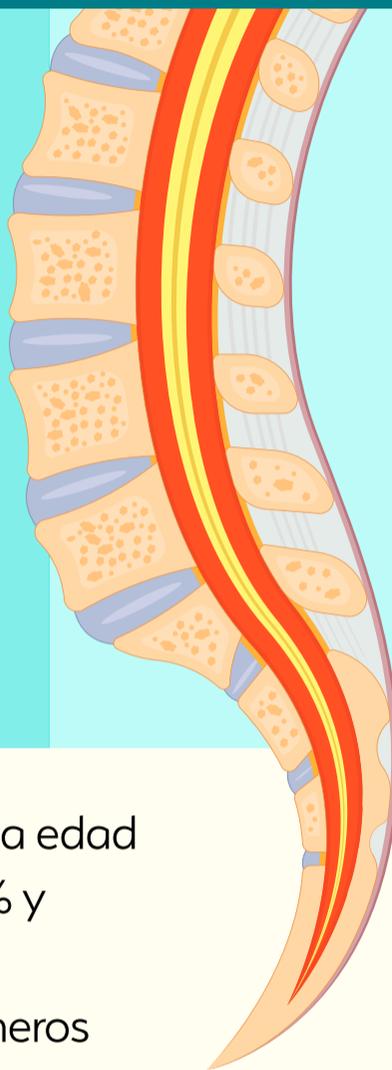
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

Es una enfermedad genética que daña y mata las neuronas motoras, que controlan el movimiento del cuerpo y las funciones de respiración y deglución.

Es más frecuente en la edad pediátrica: entre 50% y 70% de los casos se presentan en los primeros dos años de vida. Pero puede presentarse en edades más avanzadas.

Diagnosticarla a tiempo es fundamental para tomar acciones tempranas que ayude a preservar la función motora.

El primer tratamiento para la AME se aprobó en 2016. Ha significado un parteaguas para las personas que viven con esta enfermedad.



El primer tratamiento farmacológico para la AME fue aprobado por la FDA en 2016. ¿Cómo se trataba antes?

Siempre se ha requerido el apoyo de muchas especialidades: el que coordina es el neurólogo pediatra, pero hay especialistas en nutrición, ortopedia, neumología, rehabilitación, para poder dar una mejor calidad de vida. Por ejemplo, en los casos tipo 2 y 3 dejan de funcionar los músculos que sostienen la columna vertebral, y esta se curva anormalmente. En estos casos, los ortopedistas hacen un increíble trabajo al fijar la columna y poder ayudar a tener una mejor mecánica ventilatoria. Esto se hacía desde antes de los tratamientos actuales.

¿Cómo se desarrolló el tratamiento?

La enfermedad se describió por primera vez en 1891 y no supimos cuál era la causa sino hasta 1995, prácticamente un siglo después, cuando la doctora Judith Melki identificó la ausencia del gen SMN1 y al gen accesorio SMN2.

Una vez entendida la causa, se hicieron los primeros estudios para analizar cómo se podría ayudar a estos pacientes a través de la biología molecular, y siguieron los desarrollos clínicos. Desde que se empezó a estudiar hasta que se aprobó la primera molécula sólo pasaron 16 años, lo cual es muy rápido si consideramos todo lo que implica entender una enfermedad genética y desarrollar una clase terapéutica como son los

oligonucleótidos antisentido, que son diseñados para hacer una modificación o una intervención directa sobre el gen.

¿Cómo funciona el tratamiento?

Identificados los genes SMN1 y SMN2, se buscó determinar por qué el gen SMN2 no produce la cantidad y calidad de proteína que se esperaría. Se descubrió que el gen tiene un fragmento que se llama empalme aleatorio, una secuencia que podía estar o no presente. Si estaba, se producía la proteína de calidad adecuada, pero si no estaba, se producía una proteína de baja calidad que se desintegraba muy rápidamente.

Lo siguiente fue entender por qué ese empalme a veces está y a veces no. Se encontró que no está porque otra proteína se une y no permite que se produzca el empalme. Para impedir que la proteína se una, se diseñó un tipo de molécula llamada oligonucleótido antisentido, que bloquea la unión de la otra proteína, y permite así que el empalme se produzca adecuadamente. De este modo el gen se vuelve funcional y puede producir la proteína de calidad adecuada.

¿Cuál es el impacto de este tratamiento en la vida del paciente?

¿Por qué importa que se administre de forma oportuna?

Para las personas que viven con AME, los tratamientos han implicado un antes y un después. Los pacientes con AME tipo 1, en ausencia de tratamiento,

morían antes de los dos años. Con el uso del tratamiento adecuado, han empezado a ganar habilidades motoras, y hoy se están evaluando sus efectos a mediano y largo plazo. Era inimaginable pensar que un paciente de AME tipo 1 iba a vivir para poder sostener el cuello, sentarse, comer o hablar. Estamos en una etapa científicamente muy alentadora en cuanto a lo que podemos hacer por este tipo de pacientes y sus familias.

Es cierto que no hay actualmente un tratamiento que cure. Cuando una persona tiene esta enfermedad, su vida gira en torno a la cantidad de proteína que produce y la medida en que esta sea capaz de ayudar a que los músculos realicen sus funciones. Por eso, entre más rápido hacemos un diagnóstico, más rápido podemos preservar estas neuronas vivas. Si nos tardamos en hacer un diagnóstico y tener acceso al tratamiento, habrá menores oportunidades de mejora. Así, es fundamental hacer un diagnóstico oportuno y empezar temprano para trabajar con una mayor población neuronal y, por lo tanto, tener mayor función motora.

En la historia natural de la enfermedad, los niños con AME siempre presentaban un declive de sus hitos motores. Pero los tratamientos actuales pueden frenar esa pérdida, de modo que se estabilice en su estado al momento de la intervención. Lo que se ha visto con pacientes que acceden de manera temprana al tratamiento es que ganan habilidades motoras, lo que quiere decir

que la neurona motora está estimulando lo suficiente al músculo.

¿Hacia dónde avanza la innovación en este campo?

Aún estamos aprendiendo sobre los efectos del tratamiento. Tenemos pacientes que podrían estar en breve cumpliendo diez años de seguimiento. Aquí hay varias interrogantes: ¿cómo se van a comportar? ¿Qué van a hacer? ¿Cuáles son las comorbilidades?

Lo segundo es seguir atendiendo la enfermedad, ver cómo podemos ayudar a los pacientes a través de este abordaje multidisciplinario y con biomarcadores que nos permitan tener un dato paraclínico de la respuesta o de la evolución de la enfermedad y las respuestas a tratamiento. Sin duda, en los siguientes años tendremos biomarcadores que sumarán muchísimo a las evaluaciones clínicas que hoy se están haciendo para estos pacientes.

Finalmente, un punto muy importante es cómo ayudar a que los adultos

con este padecimiento se mantengan productivos, y llevarlos a hacer cosas que antes ni siquiera imaginábamos que pudieran hacer.

Cuando yo me entrené como neuróloga pediatra, en 2007, aprendíamos a tener una conversación difícil con los padres de niños con AME, para explicarles que para esto no había tratamiento y que íbamos a hacer todo lo que estuviera en nuestras manos para que llevara la mejor calidad de vida. Hoy el escenario ha cambiado y la conversación es muy distinta con los padres o con los pacientes. Todo lo que se ha vivido en los últimos años ha sido una sorpresa muy positiva para mí.



Este artículo fue publicado en el número 10 (julio / octubre 2022) del *Tamiz Cuatrimestral*

[Leer aquí](#)