

Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal

Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

Fecha de elaboración: Mayo de 2019

Coordinación

Dra. Graciela DEMIRDJIAN (Coordinación de Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Equipo elaborador

Dra. Soledad MONGES (Servicio de Neurología - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dra. Fernanda DE CASTRO PÉREZ (Jefa de Clínica Servicio de Clínica Pediátrica - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Lic. Julieta MOZZONI (Servicio de Kinesiología - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dra. Verónica AGUERRE (Jefa de Clínica Servicio de Neumonología - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dra. Carolina PALUMBO (Becaria Programa Interdisciplinario de Atención, Docencia e Investigación de Pacientes con Enfermedad Neuromuscular - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Bioq. Pablo GRAVINA (Jefe de Clínica Área Biología Molecular - Servicio de Genética - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Bioq. Verónica ARÁOZ (Área de Biología Molecular - Servicio de Genética - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dra. Carola SAURE (Jefa de Clínica Servicio de Nutrición - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dr. Rodolfo VERNA (Coordinador de la Unidad de Cuidados Paliativos - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dra. Vivian LESKE (Jefa de Clínica Servicio de Neumonología - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dra. Gisela VITERBO (Servicio de Endocrinología - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Lic. Soledad GÓMEZ (Servicio de Kinesiología - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dra. Daniela PALADINO (Servicio de Neuroortopedia - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dr. Eduardo GALARETTO (Servicio de Patología Espinal - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dr. Diego Amoedo (Jefe de Clínica Servicio de Clínica Pediátrica - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Revisores internos (por orden alfabético)

Dra. Fernanda LEDESMA (Coordinación de Bioética - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Dr. Roberto CARABALLO (Jefe de Servicio de Neurología - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan")

Revisión externa

Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria - Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación

ÍNDICE

SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES	4
GLOSARIO	11
OBJETIVOS Y ALCANCES DEL CONSENSO	12
METODOLOGÍA	12
INTRODUCCIÓN	13
EPIDEMIOLOGÍA	13
CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO	13
BASES GENÉTICAS	15
ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO	18
AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	41
BIBLIOGRAFÍA	44

RESUMEN

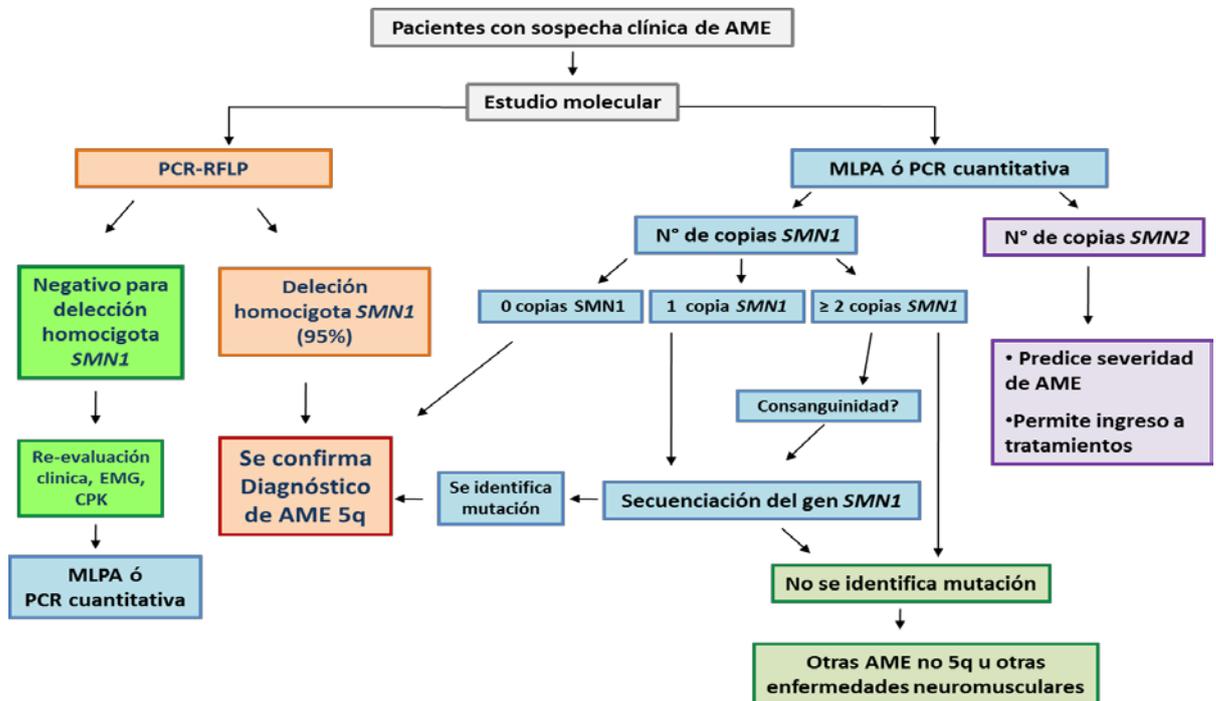
SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

A. MANEJO DIAGNÓSTICO

Se sugiere:

- Considerar clínicamente el diagnóstico de atrofia muscular espinal (AME) ante la presencia de hipotonía, retardo en la adquisición de las pautas madurativas motoras (sostén cefálico, sentarse o caminar) o debilidad muscular, asociado a buen desarrollo cognitivo.
- Interconsultar a un neurólogo para realizar interrogatorio dirigido y examen físico detallado en búsqueda de debilidad generalizada a predominio proximal y de miembros inferiores, fasciculaciones linguales, temblor fino distal, hipo o arreflexia, en pacientes sin compromiso cognitivo ni de la interacción social.
- Para confirmar el diagnóstico, se solicite estudio molecular por PCR-RFLP o MLPA según disponibilidad.
- Ante la presencia de PCR negativa, se sugiere reevaluación clínica del paciente y eventualmente estudio genético por técnica de MLPA que permite cuantificar el número de copias de los genes SMN1 y SMN2 (Ver Algoritmo Diagnóstico).
- No solicitar de forma rutinaria un electromiograma (EMG) para el diagnóstico de AME I y II.
- Considerar la realización de un electromiograma (EMG) en pacientes deambuladores con AME Tipos III y IV que muestren un patrón neurogénico sin compromiso sensitivo, con el fin de obtener un diagnóstico diferencial con las distrofias de cintura.
- Definir el tipo de AME según edad de inicio de los síntomas y logro motor máximo alcanzado para orientar sus cuidados

Algoritmo Diagnóstico



B. MANEJO INTERDISCIPLINARIO

- *Se sugiere que el tratamiento se realice preferentemente con un equipo multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de la patología y con soporte institucional adecuado.*

1. NEUROLÓGICO

Se sugiere:

- *Ante la positividad del estudio molecular, informar a la familia sobre el diagnóstico, características de la enfermedad, necesidades, potenciales complicaciones, pronóstico, riesgo de recurrencia y la importancia del manejo interdisciplinario para el cuidado proactivo de las comorbilidades y los avances terapéuticos.*
- *Consultar con un genetista para informar **tipo de herencia** y **riesgo de recurrencias** en futuros embarazos.*

2. CLÍNICO

- *Se sugiere que el médico clínico mantenga los controles pediátricos apropiados de alimentación, maduración, vacunación, escolaridad, etc. (Tabla 2)*

3. NEUMONOLÓGICO Y KINÉSICO RESPIRATORIO

Se sugiere:

- *Derivar al neumonólogo para evaluación de la función respiratoria, y prevención y tratamiento de las complicaciones asociadas a la debilidad de los músculos respiratorios.*
- *Que el neumonólogo investigue por interrogatorio dirigido la presencia de sintomatología respiratoria recurrente o persistente (broncorrea, neumonías, atelectasias, obstrucción bronquial), relacionada con la alimentación (disfagia para líquidos o sólidos, alimentación lenta, selección de texturas, tos, ahogos) o sugestivos de trastornos respiratorios del sueño (TRS: horas de sueño, fraccionamiento, ronquido, pausas respiratorias, síntomas de sudoración profusa, cefaleas matinales, dificultad para despertarse, disminución del apetito, disminución del rendimiento escolar, cambios en el humor, somnolencia diurna), y la capacidad de manejar efectivamente la secreciones respiratorias.*
- *Evaluar al examen físico: estado general y nutricional, sostén cefálico, características del tórax, asimetrías, presencia de escoliosis y su severidad, patrón ventilatorio, presencia de respiración paradojal, auscultación, signos vitales, efectividad de la tos.*
- *Indicar exámenes complementarios: radiografía (Rx) de tórax frente, pruebas de función pulmonar (PFP) y eventualmente estudio de sueño. (Ver Figura 7: algoritmo de evaluación neumonológica)*
- *a. En el manejo crónico: Se sugiere:*
 - *Abordar los cuatro problemas clave: mal manejo de secreciones, infecciones recurrentes, TRS y desarrollo pulmonar y torácico.*
 - *Para la correcta eliminación de las secreciones, promover una tos efectiva. (ver Sección Manejo Kinésico Respiratorio)*
 - *Para prevenir las infecciones respiratorias recurrentes: asegurar inmunizaciones con vacuna antigripal y antineumococo; indicar palivizumab en meses de circulación de virus sincicial respiratorio (VSR) para niños con AME I menores de dos años; y tratar los trastornos de deglución.*
 - *Indicar para los TRS, ventilación no invasiva (VNI) en caso de hipoventilación nocturna, o atelectasias e infecciones recurrentes sin respuesta a la asistencia kinésica respiratoria (AKR) y clearance adecuado de secreciones.*

- Para favorecer el desarrollo pulmonar y torácico de niños con AME Tipo I, considerar técnicas de aplicación de presión positiva y la indicación precoz de VNI. (Ver tabla 5: indicaciones de VNI)
- b. En el tratamiento de interurrencias respiratorias: Se sugiere:
 - Iniciar antibioticoterapia precoz.
 - Promover el decúbito dorsal plano (no semisentada).
 - Indicar AKR para facilitar la movilización y eliminación de secreciones y evitar atelectasias.
 - En ausencia de mejoría con la AKR intensiva y con oximetría de pulso <94%, indicar o ajustar VNI y eventualmente oxigenoterapia a bajo flujo.
 - Conversar con la familia y el paciente las opciones terapéuticas ante insuficiencia respiratoria (IR).

Resumen de las intervenciones respiratorias para cada tipo de AME:

	Evaluación	Intervención	Consideraciones especiales
AME I	Examen físico Intercambio gaseoso Clínica Controles trimestrales	AKR: hiperinsuflaciones y asistencia de la tos VNI Aspiración VAS Palivizumab hasta los 2 años Vacunas del calendario oficial Antigripal desde los 6 meses	Con el diagnóstico: inicio de AKR Inicio precoz de VNI en pacientes sintomáticos previa discusión y consenso con la familia
AME II	Examen físico Clínica Espirometría, P _I max , P _E max, SNIP ("Sniff Nasal Inspiratory Pressure ") a partir de 6 años Intercambio gaseoso Estudios de sueño Controles semestrales	AKR: hiperinsuflaciones y asistencia de la tos Vacunas del calendario oficial Antigripal desde los 6 meses Antineumococo desde los 5 años VNI en paciente sintomático o con evidencias de TRS (principalmente hipoventilación alveolar nocturna)	Con el diagnóstico: inicio de AKR Estudio de sueño según clínica y estudio de función pulmonar o en forma anual
AME III	Examen físico Clínica: Detección de síntomas de hipoventilación nocturna, efectividad de la tos. Espirometría, P _I max, P _E max, SNIP (a partir de 6 años) Controles anuales	Vacunas del calendario oficial Antigripal desde los 6 meses Anti neumococo desde los 5 años AKR: hiperinsuflaciones y asistencia de la tos	Especial atención durante interurrencias respiratorias y perioperatorio

4. ORTOPÉDICO

Se sugiere:

- Incluir una evaluación clínica de alineación de columna y postura en los controles habituales para detectar escoliosis y/o cifosis torácica.

- *Ante la sospecha de escoliosis y/o cifosis torácica, realizar Rx de columna frente y perfil en posición vertical (sentado o parado) para medir el ángulo de deformidad.*
- *En escoliosis con ángulos <20°, realizar controles cada seis meses para valorar progresión de la curva.*
- *En escoliosis con ángulos entre 20-45°, utilizar un corsé como paliativo para estabilizar el tronco hipotónico.*
- *Como tratamiento definitivo en escoliosis con curvas >50° o con progresión >10° por año, la cirugía de la columna (barras de distracción en pacientes esqueléticamente inmaduros <8-10 años, o artrodesis definitiva instrumentada de columna con o sin extensión a la pelvis en los maduros).*
- *Ante inestabilidad de la cadera (luxación o subluxación) uni o bilateral, no se sugiere cirugía.*
- *El manejo conservador de las contracturas con el uso precoz de férulas de reposo, ejercicios de movilidad y elongación y bipedestación asistida.*

5. KINÉSICO MOTOR (AKM)

Se sugiere:

- *Evaluación kinésica cada seis meses: medición de rangos de movilidad articular por goniometría y de fuerza muscular, examen postural, evaluación observacional del patrón de marcha en deambuladores, escalas funcionales y pruebas cronometradas para cada tipo de AME, y desempeño en actividades de la vida diaria (alimentación, higiene, vestido y transferencias).*
- *La rehabilitación motora dos o tres veces por semana y el uso del equipo ortésico adecuado según tipo de AME. (Ver resumen tabla 7)*

6. NUTRICIONAL Y GASTROINTESTINAL: Resumen de las Recomendaciones Nutricionales

AME I

Se sugiere:

- *Evaluar trastorno deglutorio alrededor de los seis meses de edad.*
- *Indicar alimentación por SNG para evitar microaspiración y fallo de medro.*
- *Consultar precozmente a un nutricionista para definir el plan nutricional.*
- *Suplementar con micronutrientes según déficits en interurrencias o ayuno por cirugía.*
- *Garantizar aporte hídrico adecuado.*
- *Consultar al fonoaudiólogo a partir de los seis meses de vida para evaluar y tratar los trastornos de deglución.*
- *Tratamiento precoz de la constipación.*
- *Evitar los ayunos prolongados teniendo en cuenta la edad del niño y el compromiso muscular. En menores de un año evitar ayunos mayores a cuatro horas y, en mayores de un año, evitar ayunos mayores a seis horas.*

AME II

Se sugiere:

- *Evaluar trastorno deglutorio a partir de los diez años, según interrogatorio, datos clínicos o video-deglución (VDG).*
- *En caso de desnutrición, evaluar sus causas e implementar la terapéutica adecuada.*
- *En caso de sobrepeso u obesidad, indicar un plan alimentario personalizado a los requerimientos nutricionales del paciente y plan de actividad física.*
- *Consultar a un nutricionista para confeccionar plan alimentario con supervisión cada tres a seis meses.*
- *Valorar suplementación de micronutrientes.*

- *Tratar activamente la constipación desde el diagnóstico.*
- *Evitar los ayunos prolongados teniendo en cuenta la edad del niño y el compromiso muscular. En mayores de un año evitar ayunos mayores a seis horas; en mayores de un año, evitar ayunos mayores a ocho horas.*
- *Que, previo al ayuno nocturno, se asegure el aporte de hidratos de carbonos de absorción lenta (legumbres, fideos, arroz).*

AME III

Se sugiere:

- *Evaluar sobrepeso, sobre todo a partir de la pérdida de la marcha.*
- *Evaluar desnutrición por evolución de la enfermedad, trastornos deglutorios o complicaciones respiratorias, generalmente en pacientes mayores a diez años.*
- *Suplementar micronutrientes según déficit.*
- *Tratar activamente la constipación sobre todo a partir de la pérdida de la marcha.*
- *Evitar ayunos mayores a seis horas en interurrencias respiratorias o ayunos prequirúrgicos.*

7. SALUD ÓSEA

Se sugiere:

- *Solicitar laboratorio con calcemia, fosfatemia, FAL, creatinina, vitamina D y PTH anualmente.*
- *Ante el diagnóstico de cifoescoliosis o dolor óseo agudo en la columna, realizar espinograma perfil anual para descartar fracturas vertebrales por compresión.*
- *Realizar densitometría ósea de columna lumbar y esqueleto total en pacientes que hayan padecido fracturas de huesos largos.*
- *Promover la ingesta láctea acorde a sus requerimientos nutricionales por edad:*
 - 2-5 años: \geq 500 ml/día*
 - 5-10 años: \geq 700 ml/día*
 - 10 años: \geq 900 ml/día*
 - Adolescentes: \geq 1000 a 1200 ml/día*
- *En caso de suplementación con calcio, se sugieren controles de calciuria cada seis meses:*
 - Dosaje de calcio en orina de 24 hs: valor normal <4 mg/kg/día*
 - Índice calciuria/creatininuria en la 2ª muestra de orina del día en ayunas: valor normal <0.2*
- *Suplementar con vitamina D a pacientes con deficiencia probada y que no puedan mantener los niveles recomendados (>30 ng/ml).*
- *Considerar la indicación de bisfosfonatos EV en fracturas de huesos largos o aplastamientos vertebrales.*

8. CARDIOLÓGICO

Se sugiere:

- *Indicar evaluación cardiológica completa al momento del diagnóstico de la enfermedad independientemente de la edad; considerar que existe mayor riesgo de compromiso cardiológico en AME I severos.*
- *En pacientes con AME II y III, realizar a los cinco años de edad una evaluación clínica cardiológica con electrocardiograma y ecocardiograma Doppler color para definir su estado basal.*

- *En pacientes con AME II o III en tratamiento con salbutamol, realizar control cardiológico anual con Holter de ritmo para descartar alteraciones del ritmo y valorar el seguimiento del tratamiento.*
- *En pacientes con incapacidad ventilatoria restrictiva y uso de VNI, realizar control cada 6 a 12 meses con el fin de descartar hipertensión pulmonar.*

9. CUIDADOS PERIOPERATORIOS:

a. Ante una cirugía programada se sugiere:

- *Realizar examen físico completo, con evaluación de la función pulmonar, efectividad de la tos, manejo de secreciones pulmonares, posibles TRS.*
- *Obtener Rx de tórax.*
- *Realizar interconsulta con neumonólogo, clínico y anestesista para evaluar la condición del paciente, sus riesgos y posibles complicaciones.*
- *Considerar factores de riesgo de complicaciones respiratorias (aspiración orofaríngea, reflujo gastro-esofágico y asma)*
- *Realizar consulta psicoprofiláctica adecuada.*
- *Manejar adecuadamente el dolor.*
- *Con función pulmonar o estudios de sueño alterados, considerar indicación de VNI nocturna y técnicas de asistencia de la tos previo a la cirugía. Iniciar VNI programada dos semanas antes de la cirugía en pacientes con capacidad vital forzada (CVF) <50% del valor predicho.*
- *En todos los casos optimizar las técnicas de asistencia de la tos y aclaramiento de secreciones dos semanas previas a la fecha quirúrgica*

b. Con el fin de evitar complicaciones post-anestésicas se sugiere:

- *Realizar ayuno habitual según edad con los siguientes cuidados.*
- *Ingerir líquidos claros azucarados hasta dos horas antes del procedimiento quirúrgico.*
- *Obtener laboratorio inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico (glucemia, pH, bicarbonato).*
- *Proveer flujo de glucosa a 5 mg/kg/min desde el comienzo del ayuno y durante el procedimiento quirúrgico.*
- *Realizar laboratorio durante el procedimiento quirúrgico (glucemia, pH, bicarbonato): cada 1 hora, si es menor a siete años y cada dos horas si es mayor a siete años.*

c. Postquirúrgico:

- *Mantener flujo de glucosa hasta que tolere completamente vía oral/enteral (SNG o gastrostomía).*
- *Realizar los mismos controles de laboratorio.*

10. SALUD MENTAL: resumen de los cuidados emocionales del paciente con AME y su familia.

Se sugiere:

- *Reflexionar en cada etapa de la enfermedad sobre las necesidades del paciente y la familia.*
- *Brindar al paciente y la familia un espacio en la consulta para fomentar la comunicación.*
- *Brindar al paciente información médica de su enfermedad acorde a su desarrollo y capacidad de comprensión. Tener en cuenta las necesidades del niño (qué quiere y qué no quiere saber).*
- *Prestar especial atención a los factores relacionados a la enfermedad, funcionamiento familiar, hermanos, relaciones sociales, desempeño escolar, mecanismos de afrontamiento, espiritualidad y relación con el equipo médico.*

- *Considerar a los grupos de apoyo (ejemplo: asociaciones de padres) como un dispositivo de sostén importante en la medida que ofrecen asesoramiento y aúnan esfuerzos para procurar más beneficios y mejores tratamientos para sus hijos.*

11. CUIDADOS PALIATIVOS

a. Al inicio de la enfermedad, se sugiere:

- *Explicar las variables clínicas y la trayectoria.*
- *Educar a la familia en la toma de decisiones sobre los diferentes tratamientos.*

b. Durante la evolución, se sugiere:

- *Ofrecer todas las opciones para un soporte adecuado, desde acompañamiento a la familia hasta medidas más invasivas, priorizando el control de síntomas y los cuidados del confort.*
- *Proveer el ajuste psicosocial durante las diferentes etapas de la enfermedad.*
- *Favorecer la transición a los servicios de adulto.*
- *Acompañar los desafíos sociales que implica la enfermedad.*
- *Tratar de disminuir el peso del cuidado y asegurar la provisión de cuidado continuo.*
- *Indicar tratamiento sintomático.*

c. Ante el agravamiento de la enfermedad, se sugiere:

- *Proveer un conocimiento sobre la muerte que permita una discusión amplia en el futuro.*
- *Favorecer las decisiones de reactivas a proactivas.*
- *Ayudar a enfrentar la inevitabilidad de una enfermedad limitante.*
- *Asegurar cuidados de fin de vida.*
- *Brindar cuidados paliativos en el ámbito del domicilio, la internación o la unidad de cuidados intensivos.*
- *En pacientes en etapa terminal con disnea indicar solución de morfina a dosis inicial de 0.05mg/kg cada cuatro horas por vía enteral, subcutánea o endovenosa y aumentar tantas veces como sea necesario hasta llegar al alivio.*
- *En la atención de los pacientes con AME tipo II-III asegurar los cuidados paliativos de un paciente crónicamente enfermo según sus diferentes necesidades a través del tiempo.*

GLOSARIO

- 1. Atrofia muscular espinal (MeSH: [Muscular Atrophy, Spinal](#)):** grupo de enfermedades caracterizadas por degeneración progresiva de las neuronas motoras de la médula espinal que resulta en debilidad y atrofia muscular, usualmente sin evidencia de injuria a los tractos corticospinales. Esta categoría incluye enfermedades como la de Werdnig-Hoffmann y las atrofas musculares espinales de comienzo tardío, la mayoría de las cuales son hereditarias.
- 2. Neuronas motoras (MeSH: [Motor neurons](#)):** neuronas que activan las células musculares.
- 3. PCR o reacción en cadena de polimerasa (MeSH: [Polymerase Chain Reaction](#)):** método *in vitro* eficiente, específico y de alta sensibilidad que se utiliza para diagnóstico de enfermedades, pruebas genéticas, análisis de mutaciones, detección de patógenos difíciles de aislar, etc.
- 4. Insuficiencia respiratoria (MeSH: [Respiratory insufficiency](#)):** fracaso en la adecuada provisión de oxígeno a las células del cuerpo y remover de ellas el exceso de dióxido de carbono.
- 5. Asistencia respiratoria (MeSH: [Respiratory therapy](#)):** cuidado de los pacientes con deficiencias y anomalías asociadas con el sistema cardiopulmonar. Incluye el uso terapéutico de gases medicinales y los aparatos para su administración, sistemas de control ambiental, aerosoles y humidificadores, soporte ventilatorio, ejercicios y drenaje broncopulmonar, rehabilitación respiratoria, resucitación cardiopulmonar y mantenimiento de la vía aérea.
- 6. Ventilación no invasiva (MeSH: [Non-invasive ventilation](#)):** técnicas para administrar respiración artificial sin la necesidad de intubación endotraqueal.
- 7. Ventilación asistida (MeSH: [Respiration, artificial](#)):** cualquier método de respiración que emplee medios mecánicos o no mecánicos para forzar el ingreso y egreso de aire en los pulmones. La respiración o ventilación artificial se utiliza en individuos que han cesado de respirar o tienen insuficiencia respiratoria para aumentar la toma de oxígeno y excreción de dióxido de carbono.
- 8. Palivizumab (MeSH: [Palivizumab](#)):** anticuerpo monoclonal y agente antiviral usado para prevenir infecciones por virus sincicial respiratorio en pacientes pediátricos de alto riesgo.
- 9. Osteoporosis (MeSH: [Osteoporosis](#)):** reducción de la masa ósea, sin alteración de la composición del hueso, que lleva a fracturas.
- 10. Escoliosis (MeSH: [Scoliosis](#)):** desviación lateral en la línea recta vertical normal de la columna.
- 11. Cifosis (MeSH: [Kyphosis](#)):** convexidad exagerada de la columna vertebral que en la región torácica genera una deformidad en giba o joroba.
- 12. Ensayo clínico (MeSH: [Clinical trial Publication Type](#) y [Clinical trial as Topic](#)):** estudio clínico en que los participantes (voluntarios o pacientes) son asignados a recibir una o más intervenciones (diagnósticas, terapéuticas o profilácticas) para que los investigadores puedan evaluar su seguridad y eficacia.

OBJETIVOS Y ALCANCES DEL CONSENSO

OBJETIVOS Y PROPÓSITOS GENERALES

El presente **consenso** tiene como **propósitos**:

1. Brindar recomendaciones prácticas para el seguimiento de los pacientes con **Atrofia Muscular Espinal (AME)** en todos los niveles de atención en salud.
2. Difundir el conocimiento actual sobre **AME** a fin de favorecer su reconocimiento y diagnóstico precoz.
3. Proveer información a los **profesionales de la salud** para anticiparse a las complicaciones que surgen con la progresión de la enfermedad, mejorar los cuidados oportunos y su calidad de vida.
4. Resaltar la importancia de la **atención interdisciplinaria** para el seguimiento de estos pacientes.

ALCANCES

Población diana: pacientes con sospecha o diagnóstico de **Atrofia Muscular Espinal**.

Población de usuarios: profesionales de la salud que asistan a pacientes con esta enfermedad en todos los niveles de atención.

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cuál es la incidencia de la AME?*
2. *¿Cómo se clasifican los distintos tipos de AME, qué características clínicas tiene y cuál es su pronóstico?*
3. *¿Cuáles son las bases genéticas de la AME y su tipo de herencia?*
4. *¿Cuál es el enfoque diagnóstico de la enfermedad?*
5. *¿Cuáles son las recomendaciones para el manejo interdisciplinario apropiado?*

METODOLOGÍA

GRUPO DE TRABAJO

Este consenso fue elaborado por el equipo que conforma el **Programa Interdisciplinario de Atención, Docencia e Investigación de Pacientes con Enfermedad Neuromuscular** del **Hospital Garrahan**, integrado por neurólogos, pediatras, neumonólogos, kinesiólogos, genetistas, ortopedistas, especialistas en patología espinal, cuidados paliativos, anatomopatólogos, cardiólogos, bioquímicos, endocrinólogos, nutricionistas y psiquiatras y el **Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación**.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones sobre diagnóstico y la mayoría de las intervenciones terapéuticas fueron elaboradas mediante consenso de expertos, considerándose por lo tanto **DÉBILES** desde la perspectiva de la metodología GRADE.

INTRODUCCIÓN

Las **enfermedades neuromusculares (ENM)** comprenden un amplio grupo de patologías relacionadas con el compromiso de las estructuras de la **unidad motora inferior**: motoneurona (MN) del asta anterior de la médula espinal (ME), nervios periféricos, unión neuromuscular y músculo esquelético.

Los pacientes con **atrofia muscular espinal (AME)** presentan debilidad y atrofia muscular progresiva secundaria a la degeneración de las **MN del asta anterior de la ME**. Es una enfermedad **autosómica recesiva (AR)** determinada por un defecto en el **gen SMN1 ("Survival motoneuron gene")**, localizado en el **cromosoma 5q11.2-q13.3**.¹ Existe un espectro clínico de presentación, clasificado por el **CONSORCIO INTERNACIONAL DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**² en **4 tipos** teniendo en cuenta la edad de inicio de los síntomas y los máximos logros motores alcanzados.³

Se han descrito **variantes atípicas de AME** con características clínicas y alteraciones genéticas diferentes, como compromiso distal, artrogriposis, parálisis diafragmática o degeneración pontocerebelosa progresiva.¹⁻⁴ Este **consenso** se refiere específicamente a los pacientes con **AME** relacionada al **cromosoma 5**, donde predomina la debilidad proximal.

A. EPIDEMIOLOGÍA

Es una **enfermedad autosómica recesiva (AR)** con una **incidencia de 1/6000-10000 nacidos vivos**⁵⁻⁶, la segunda en frecuencia después de la fibrosis quística entre las enfermedades genéticas graves con herencia autosómica recesiva. Es la causa más frecuente de muerte genéticamente determinada, con una **frecuencia de portadores de 1/40 a 1/50**.⁷⁻⁸

B. CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Todos los pacientes con **AME** presentan como **signos clínicos**: debilidad generalizada a predominio proximal y de miembros inferiores (MMII), reflejos osteotendinosos disminuidos o ausentes, compromiso de músculos intercostales con relativa preservación del diafragma, y nivel cognitivo conservado. Los diferentes **tipos de AME** se clasifican según la **edad de inicio de los síntomas** y los **máximos logros motores alcanzados**. (**TABLA 1**)

TABLA 1: FORMAS CLÍNICAS DE AME SEGÚN EDAD DE INICIO Y LOGROS MOTORES ALCANZADOS¹⁻³⁻⁷⁻

8

TIPO DE AME	Nº COPIAS SMN2	EDAD INICIO DE SÍNTOMAS	LOGRO MÁXIMO ALCANZADO	EDAD DE FALLECIMIENTO	INCIDENCIA ESTIMADA	PREVALENCIA ESTIMADA
TIPO I	1-2	0-6 meses	No sedestación A veces sostén cefálico Progresión rápida	< 2 años	60%	14%
TIPO II	2-3	7-18 meses	Sedestación independiente No deambulan independientes	> 2 años	27%	51%
TIPO III	3-5	> 18 meses	Deambulación independiente con dificultad	Adulto	12%	35%
TIPO IV	4-6	> 20 años	Deambulación durante la vida adulta	Adulto	< 1%	< 1%

1. AME I (Werdnig–Hoffman):

- El **inicio de síntomas** es antes de los **6 meses** de vida.
- No logran sedestación independiente, y sólo algunos niños logran sostén cefálico. Sin intervenciones respiratorias **fallecen** dentro de los **2 años** de vida.
- Se **sub-clasifican** como **AME 1A** a las formas severas de presentación en el *periodo neonatal*, **AME 1B** a la forma clásica de inicio antes de los **6 meses** y **AME 1C** a aquellos pacientes que logran sostener la cabeza a pesar de no lograr la sedestación.
- Al **examen físico** presentan: compromiso bulbar, fasciculaciones linguales, hipotonía, marcada debilidad generalizada a predominio proximal y de MMII; tórax en campana y respiración paradojal.
- **Diagnósticos diferenciales:** distrofias musculares congénitas, miopatías estructurales y neuropatías hereditarias severas.

2. AME II (Forma intermedia).

- El **inicio de síntomas** ocurre entre los **7 y 18 meses**.
- Logran mantenerse sentados de forma independiente. Existen pacientes **AME 2 “débiles”** que sólo alcanzan sedestación sin apoyo y **AME 2 “más fuertes”** que logran caminar con asistencia.
- Al **examen físico** presentan: debilidad generalizada a predominio proximal y de MMII asociado a temblor fino distal en los miembros superiores (MMSS).
- La **expectativa de vida** está relacionada con la prevención y tratamiento de las complicaciones que aparecen a lo largo de la vida. Estos pacientes pueden alcanzar la **adultez**.
- **Diagnóstico diferencial:** distrofias musculares congénitas y miopatías estructurales.

3. AME Tipo III (Kugelberg-Welander)

- **Inicio de síntomas** después de los **18 meses**.
- Logran caminar de forma independiente. Presentan caídas frecuentes, dificultad para levantarse del piso y subir escaleras.
- Se **sub-clasifican** en **III A** si los síntomas comienzan antes de los **3 años** y **III B** si aparecen después. El **44%** de los pacientes con **AME 3A** aún caminan a los **20 años**, mientras que el **90%** de los pacientes **AME 3B** logra hacerlo a la misma edad.³ La **expectativa de vida** es hasta la **adultez**.
- Al **examen físico** presentan: marcha basculante, debilidad generalizada a predominio proximal y de MMII con arreflexia.
- **Diagnóstico diferencial:** distrofias musculares de cintura.

4. AME IV o del adulto

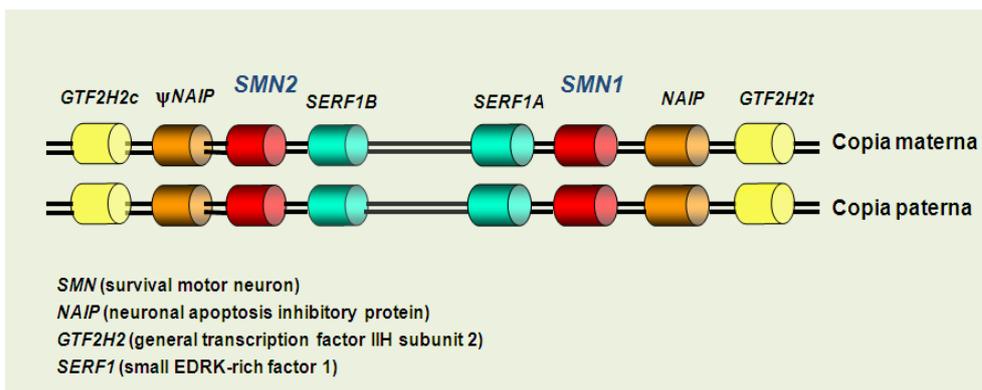
- **Inicio** entre la **2ª y 3ª década de la vida**.
- Logran caminar incluso en la adultez. La **expectativa de vida** es la **habitual**.

Funcionalmente se **clasifican** en “**no sedestadores**”, “**sedestadores**” y “**deambuladores**”.

C. BASES GENÉTICAS DE AME

El gen responsable de AME se denomina "*survival motor neuron*" (SMN) ⁹ y está localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (locus 5q13). Es un gen que está duplicado, existiendo una **versión telomérica** denominada SMN1 y otra **centromérica** llamada SMN2.⁷ Los individuos normales poseen dos copias del gen SMN1 y, en general, dos copias del gen SMN2. En esta región también se encuentran duplicados los genes NAIP, SERF1 y GTF2H2. (FIGURA 1)

FIGURA 1: GENES DE LA REGIÓN AME



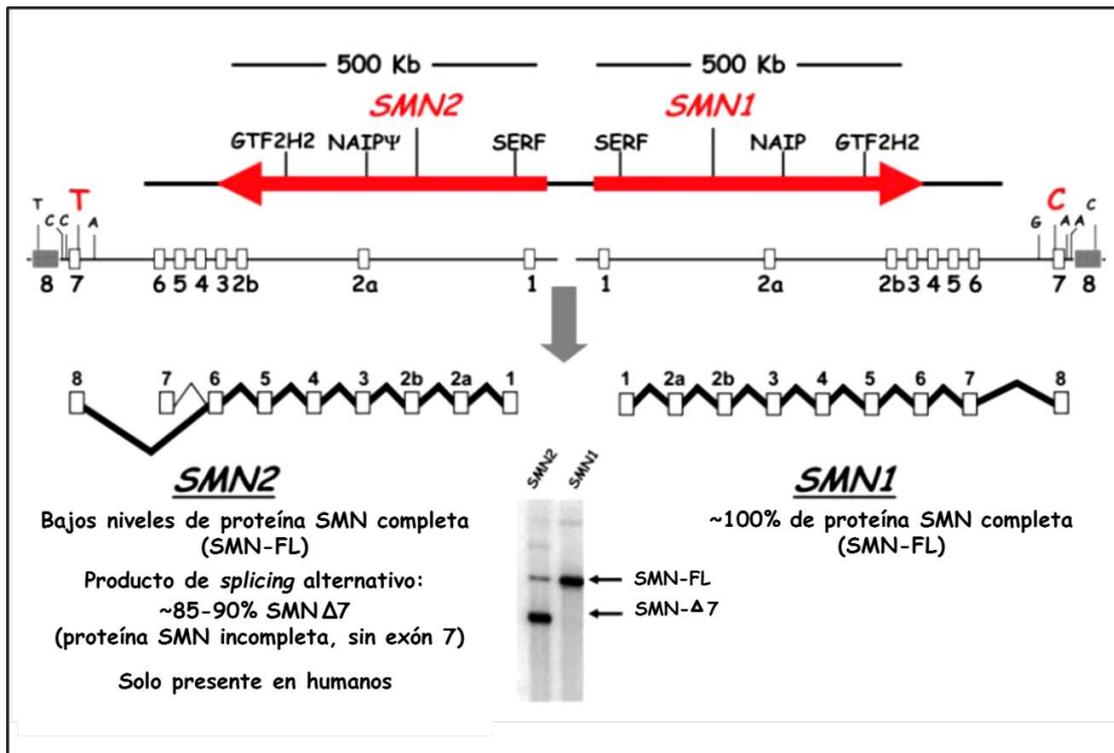
El 95% de los pacientes con AME presenta una **delección homocigota del gen SMN1** que involucra el exón 7, cualquiera sea la forma clínica que ellos presenten. Es decir que estos pacientes carecen de una parte del gen SMN1 y, por lo tanto, éste no podrá ejercer su función. El 90% de los pacientes también presenta delección del exón 8 del gen SMN1. El 5% de los pacientes puede presentar delección de una copia de SMN1 y una mutación puntual en la otra copia (**compuestos heterocigotas**) y, menos del 1% puede presentar una mutación puntual en cada una de las copias de SMN1. La **delección homocigota del gen SMN1** conduce a la **ausencia de proteína SMN**, lo que produce **degeneración de las neuronas motoras**.

Los genes SMN1 y SMN2 son prácticamente idénticos, poseen 9 exones (1, 2a, 2b, y 3 a 8); sólo difieren en 5 nucleótidos. Una diferencia crucial entre ellos es un cambio de una Citosina por una Timina en el exón 7 del gen SMN2. Este cambio determina una alteración en el mecanismo de *splicing* (**splicing alternativo**) que lleva a la exclusión del exón 7 en la mayoría de los transcritos SMN2; al perderse este exón se genera una proteína incompleta (SMN-7) que es inestable y se degrada rápidamente. El gen SMN1 produce un **100% de una proteína SMN de longitud completa (SMN-FL)** que es necesaria para el funcionamiento de las motoneuronas inferiores. En cambio, el gen SMN2 produce una pequeña proporción de la proteína completa y funcional y un **85-90% de la proteína incompleta (SMN-7)**. (FIGURA 2)

El **número de copias de SMN2** varía de un individuo a otro (hay quienes pueden tener hasta 6 copias). Existe una marcada correlación entre el **número de copias del gen SMN2** y el **fenotipo clínico**. Cuando aumenta el número de copias de SMN2, la cantidad de proteína generada por SMN2 también aumenta y en consecuencia se puede manifestar un fenotipo más leve de la enfermedad.

De estas observaciones se concluye que la AME es la consecuencia de una disminución o carencia efectiva de proteína SMN completa, y que su gravedad está influenciada fundamentalmente por la complementación del gen SMN2, aunque existen otros factores modificadores que aún no se conocen.

FIGURA 2: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE DIFERENCIAS ENTRE SMN1 Y SMN2 (adaptado de ¹⁰)



MODO DE HERENCIA Y RIESGO DE RECURRENCIA

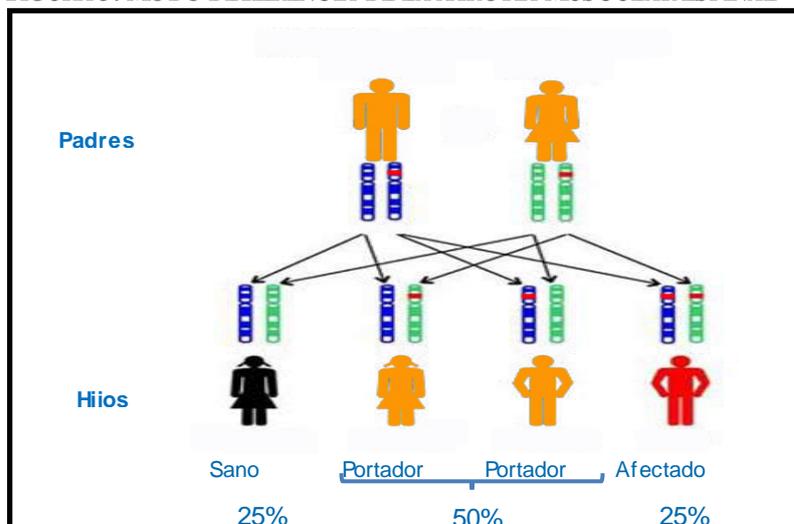
El modo de herencia de esta patología es **autosómico recesivo**. La mayoría de los pacientes hereda la delección del gen SMN1 de ambos padres. Cada uno de ellos tiene una copia alterada de este gen (genotipo 1/0) y no expresan la enfermedad (son **portadores asintomáticos**). En cada embarazo la pareja tiene un **25%** de posibilidades de tener un **hijo afectado**, un **50%** de que sea **portador** y un **25%** de que sea **normal**. (FIGURA 3) La **frecuencia de portadores en la población general** es aproximadamente de **1/40 a 1/50**.⁷⁻⁸

Aproximadamente un **4%** de los progenitores de un paciente afectado de **AME** por delección homocigota del gen SMN1 puede presentar dos copias del gen SMN1 sobre el mismo cromosoma (**genotipo 2/0**). En estas situaciones, a pesar de que el número de copias de SMN1 resulta normal el riesgo de recurrencia es el mismo que para los portadores con genotipo 1/0.

En el **2%** de los casos sólo uno de los padres es portador, entonces el paciente presenta una **alteración de novo** (ausente en el progenitor) en uno de sus alelos y en el otro una copia alterada heredada del otro progenitor. En estas situaciones el riesgo de recurrencia es menor.

Como en toda enfermedad de herencia autosómica recesiva, cuando se diagnostica un paciente es muy importante brindar **asesoramiento genético** y evaluar el estado de portador de los padres y de otros familiares en riesgo. Así también se requiere considerar de acuerdo a las distintas situaciones familiares la posibilidad de realizar estudios prenatales en embarazos en riesgo.

FIGURA 3: MODO DE HERENCIA DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL



ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Frente a un paciente con **características clínicas de AME** el primer estudio a solicitar es el **estudio molecular** que, de acuerdo a la disponibilidad, se puede realizar por **PCR-RFLP** o **MLPA**.

La **técnica de PCR-RFLP** permite detectar la delección homocigota del exón 7 del gen SMN1; este estudio no detecta individuos heterocigotas para la delección y tampoco permite cuantificar el número de copias del gen SMN2. El resultado se recibe dentro de los **7 días** de la toma de la muestra. Si la **PCR** es negativa se sugiere una reevaluación clínica del paciente y si persiste la sospecha clínica es necesario solicitar estudio genético por técnica de **MLPA**.

El **estudio de MLPA** permite cuantificar el número de copias de los genes SMN1 y SMN2. Por lo tanto, no sólo detecta pacientes con delección homocigota del gen SMN1 sino también aquellos con delección heterocigota. En estos casos, al presentar una única copia del gen SMN1, se realiza una secuenciación en busca de una mutación puntual en la única copia presente del gen SMN1.

Si bien el **número de copias del gen SMN2** no es necesario para el **diagnóstico de AME**, debería ser evaluado por su influencia en la severidad del fenotipo y su implicancia en posibles tratamientos.

Con respecto a otros estudios, la **creatinfosfokinasa (CPK)** habitualmente tiene valores normales pero algunos pacientes **AME III** pueden tener valores altos, similares a las distrofias musculares de cinturas.

El **electromiograma (EMG)** no suele ser necesario en los pacientes con **AME I y AME II** donde el examen físico detallado permite tener una alta sospecha diagnóstica, pero puede ser de utilidad en los **pacientes deambuladores (Tipos III y IV)**, en los que se observa un patrón neurogénico sin compromiso sensitivo, y cuyo diagnóstico diferencial desde el punto de vista clínico con las distrofias de cintura es más dificultoso. El **EMG** es una herramienta útil en los ensayos clínicos para cuantificar el número de unidades motoras y su relación con la evolución de cada paciente.¹¹ Las limitaciones están en relación a la experiencia del médico para realizar el estudio.

(VER ALGORITMO DIAGNOSTICO, versión adaptada de guías de estándares de cuidados 2007-2018)¹⁻¹²

Se sugiere:

- Considerar clínicamente el diagnóstico de **atrofia muscular espinal (AME)** ante la presencia de hipotonía, retardo en la adquisición de las pautas madurativas motoras (sostén cefálico, sentarse o caminar) o debilidad muscular, asociado a buen desarrollo cognitivo.
- Derivar a un **Neurólogo** para realizar **interrogatorio dirigido** y **examen físico detallado** en búsqueda de debilidad generalizada a predominio proximal y de miembros inferiores, fasciculaciones linguales, temblor fino distal, hipo o arreflexia, en pacientes sin compromiso cognitivo ni de la interacción social.
- Que, para **confirmar el diagnóstico**, se solicite **estudio molecular** por **PCR-RFLP** o **MLPA** según disponibilidad.
- Ante la presencia de **PCR negativa**, se sugiere reevaluación clínica del paciente y eventualmente **estudio genético** por técnica de **MLPA** que permite cuantificar el número de copias de los genes **SMN1** y **SMN2** (VER ALGORITMO DIAGNÓSTICO).
- No solicitar de forma rutinaria un **electromiograma (EMG)** para el diagnóstico de **AME I y II**.
- Considerar la realización de un **electromiograma (EMG)** en pacientes **deambuladores con AME Tipos III y IV** que muestren un patrón neurogénico sin compromiso sensitivo, con el fin de obtener un diagnóstico diferencial con las distrofias de cintura.
- Definir el **tipo de AME** según edad de inicio de los síntomas y logro motor máximo alcanzado para orientar sus cuidados

D. ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO

Los pacientes con **AME**, independientemente de su tipo, presentan durante su evolución compromiso de diferentes sistemas como el respiratorio, osteoarticular y nutricional, y aspectos involucrados como el psicológico y el social, que determinan que se trate de una **enfermedad compleja**. La **calidad y expectativa de vida** están relacionadas con la prevención y el tratamiento de las diferentes **comorbilidades**. El **abordaje interdisciplinario** es un elemento clave en el manejo de pacientes con **AME** definiendo una actitud proactiva y anticipatoria a las complicaciones que se van presentando durante la vida.

ROLES DEL EQUIPO INTERDISCIPLINARIO

- Diagnosticar y coordinar el cuidado multidisciplinario del paciente
- Prevenir, anticiparse y tratar las comorbilidades
- Promover la adherencia al tratamiento
- Favorecer su inserción social
- Mejorar la calidad de vida
- Colaborar en fortalecer los roles familiares y ser sus referentes

- *Se sugiere que el tratamiento se realice preferentemente con un equipo multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de la patología y con soporte institucional adecuado.*

ABORDAJE NEUROLÓGICO

Los pacientes con **AME** son derivados al neurólogo por presentar inicialmente hipotonía, retardo en la adquisición de las pautas madurativas (sostén cefálico, sentarse o caminar), o porque presentan debilidad muscular que ocasiona caídas frecuentes y dificultad para levantarse del piso.

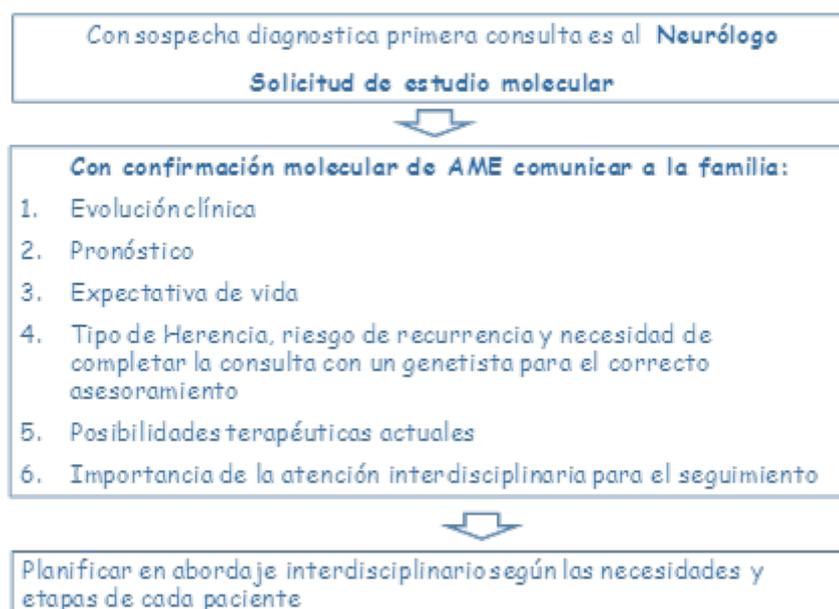
El rol fundamental del **neurólogo** es poder realizar un **interrogatorio** dirigido y un **examen físico** detallado en busca de signos clínicos orientadores como debilidad generalizada a predominio proximal y de MMII, presencia de fasciculaciones linguales, temblor fino distal e hipo o areflexia, en pacientes sin compromiso de la interacción social ni cognitivo.

Ante la sospecha clínica inicial el primer estudio que es necesario solicitar es el **estudio molecular** que se puede realizar por **PCR o MLPA** según la disponibilidad de cada centro (*VER ALGORITMO DIAGNÓSTICO*).

Ante la positividad del estudio se impone informar a la familia sobre el diagnóstico, y para ello se requiere de tiempo y la posibilidad de realizar la consulta en un lugar tranquilo sin interrupciones. Se les informará sobre las características de la enfermedad teniendo en cuenta los diferentes **tipos de AME**, las **necesidades** y **complicaciones** que irán surgiendo durante la evolución, y por último su **pronóstico**. Es importante comunicar el **tipo de herencia** y el **riesgo de recurrencias** en futuros embarazos, e introducir cómo será el manejo interdisciplinario y terapéutico adecuado. El mensaje tiene que ser realista pero al mismo tiempo mostrar todas las posibilidades que existen para actuar sobre las complicaciones y de esta manera mejorar la evolución de la enfermedad para lograr una mejor calidad de vida. (*FIGURA 4*)

FIGURA 4: CIRCUITO DE ATENCIÓN

CIRCUITO DE ATENCIÓN EN PACIENTES AME



Se sugiere:

- Que, ante la **positividad del estudio molecular**, informar a la familia sobre el diagnóstico, características de la enfermedad, necesidades, potenciales complicaciones, pronóstico, riesgo de recurrencia y la importancia del manejo interdisciplinario para el cuidado proactivo de las comorbilidades y los avances terapéuticos.
- Consultar con un **genetista** para informar **tipo de herencia** y **riesgo de recurrencias** en futuros embarazos.

ABORDAJE CLÍNICO

Esta población de pacientes, además de su enfermedad de base, tiene múltiples **aspectos sanos** que es necesario identificar y cuidar. Los pediatras tienen la función de reforzarlos ya que el equipo de salud, sus familias y la sociedad en general se centran en sus problemas de salud. ¹³ (TABLA 2)

TABLA 2: RECOMENDACIONES DE CONTROL PEDIÁTRICO

Alimentación	Lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses, con eventual complemento en caso de ser necesario
	Incorporación de semisólidos y sólidos a partir del 6° mes
	Suplementación con vitaminas A-D-C desde el nacimiento hasta los 12 meses, agregándole flúor a partir del 6° mes
	Suplementación con sulfato ferroso a 1-2 mg/kg/día a partir del 4° mes hasta el año de vida
Vacunación	Calendario oficial de vacunación
	Vacuna antineumocócica conjugada 13 serotipos en menores de 5 años, 4 dosis a los 2-4-12-18 meses de vida
	Vacuna antineumocócica de 23 serotipos: 1 dosis en > 5 años
	Vacuna antigripal anual al paciente y grupo familiar
	Anticuerpo monoclonal contra virus sincicial respiratorio en < 2 años según calendario oficial de la Secretaría de Salud de la Nación
Maduración	Estos pacientes tienen retraso de sus pautas motoras pero no en las cognitivas
	Es conveniente iniciar estimulación temprana en los < 2 años para el mejor desarrollo de sus funciones
	Control de esfínteres a igual edad que el resto de la población pediátrica
	Incentivar independencia y autonomía desde edades tempranas
Controles Odontológicos	Prevención de caries a partir de los 2 años de vida, indicando medidas de higiene por parte del paciente o del cuidador. En caso de imposibilidad por debilidad muscular, topicaciones anuales con flúor, restricción de los azúcares refinados. Derivación oportuna al especialista (paladar ojival, mala oclusión dentaria)
Controles Oftalmológicos	Estos pacientes no tienen compromiso por su enfermedad de base Controles habituales (agudeza visual y fondo de ojo) durante el 1° año de vida y previo al ingreso escolar
Escolaridad	Estos pacientes tienen nivel cognitivo normal
	Incentivar su inclusión en escuelas comunes desde escolaridad inicial, advirtiendo a la institución sobre la fatiga que pueden presentar durante la jornada escolar
	Indicar acompañantes motores para el mejor desempeño de sus capacidades
	Sugerir la adaptación del horario ante la necesidad de jornadas más cortas de lo habitual

	Trabajar en la postura adecuada del niño para evitar posturas anómalas
	Ofrecer los dispositivos necesarios que reemplacen la escritura normal (ejemplo: uso de computadora)
	Promover la intervención de maestras domiciliarias en casos de ausentismo escolar prolongado debido a interurrencias o cirugías
	Fomentar la incorporación de los niños a las actividades recreativas y sociales con sus pares
Adolescencia	Los adolescentes no presentan afectación del eje hormonal, pudiendo alcanzar caracteres sexuales adultos
	Pueden presentar retraso en las etapas del desarrollo puberal debido a la condición crónica de su enfermedad o al bajo peso, por lo que es necesario su adecuada evaluación
	Abordar temas relacionados a esta etapa del desarrollo: embarazo, enfermedades de transmisión sexual, abuso de sustancias, proyecto de estudio o laboral
	Incentivar la inclusión y socialización a través del deporte u otras actividades recreativas

- *Se sugiere que el médico clínico mantenga los **controles pediátricos** apropiados de **alimentación, maduración, vacunación, escolaridad, etc.***

EVALUACIÓN Y ABORDAJE NEUMONOLÓGICO

El **compromiso respiratorio** es la principal causa de morbilidad en pacientes con AME.¹⁴ El **abordaje terapéutico respiratorio** se basa en la prevención y el tratamiento de las complicaciones asociadas a la debilidad de los músculos respiratorios, para mejorar su calidad y expectativa de vida.

Compromiso respiratorio en AME

La función de los músculos respiratorios en AME está afectada y se caracteriza por **compromiso de músculos inspiratorios y espiratorios** con intercostales muy débiles y un diafragma relativamente más preservado.¹⁴ El diafragma es el músculo más utilizado para la respiración en niños con AME **tipo I y II**, desarrollándose frecuentemente **respiración paradójal** (FIGURA 5). En estos pacientes la posición horizontal favorece la función diafragmática. La caja torácica es muy complaciente en etapas tempranas de la enfermedad, por lo cual suele adoptar una forma particular acampanada y el desarrollo de *pectus excavatum* no es infrecuente. Progresivamente la distensibilidad pulmonar y torácica disminuyen, el sistema respiratorio se rigidiza y el volumen corriente baja. Estas características son compensadas por un aumento de la frecuencia respiratoria, y un patrón respiratorio rápido y superficial. La **cifoescoliosis** también contribuye con el desarrollo de la enfermedad restrictiva del tórax. Todos los factores mencionados colaboran con el desarrollo de una **insuficiencia respiratoria progresiva**.¹²⁻¹⁵ (TABLA 3) La debilidad de los músculos espiratorios impacta sobre la efectividad de la tos y la eliminación adecuada de las secreciones respiratorias.

El desarrollo de **trastornos respiratorios durante el sueño (TRS)** ocurre inicialmente en sueño REM y luego durante sueño no REM para evolucionar finalmente a una **insuficiencia ventilatoria** diurna y nocturna. Sin intervenciones, la insuficiencia ventilatoria lleva a la muerte. (FIGURA 6).¹²⁻¹⁵

FIGURA 5: MOVIMIENTO TORÁCICO INSPIRATORIO EN AME

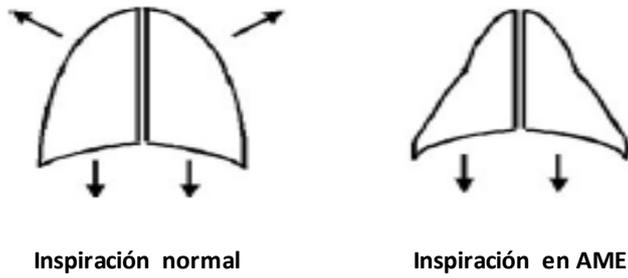
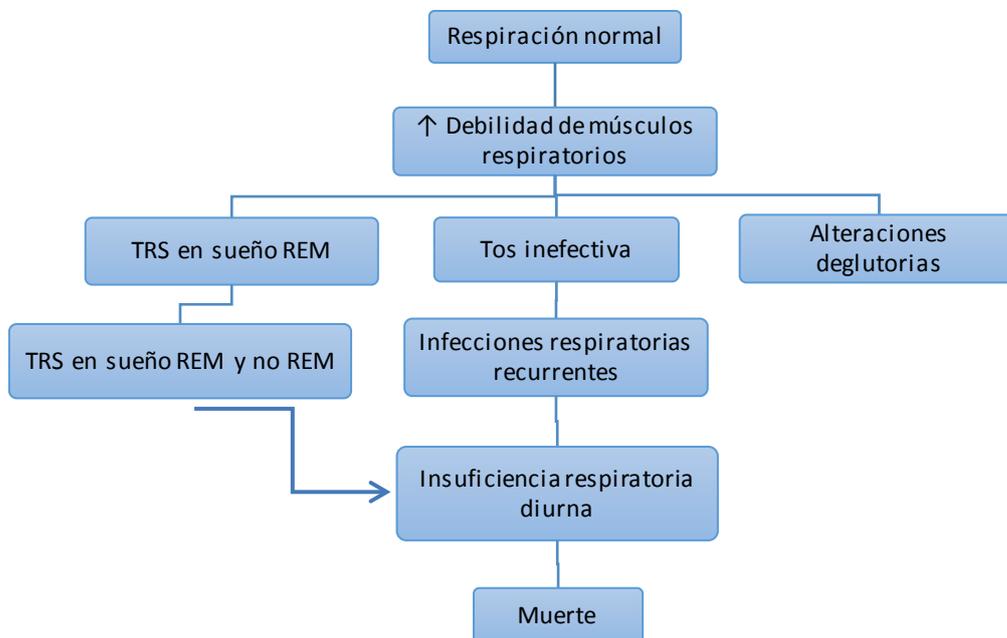


TABLA 3: PROBLEMAS RESPIRATORIOS CLAVES EN AME

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> a. Tos Inefectiva que no permite eliminar adecuadamente las secreciones y afecta uno de los mecanismos de defensa del sistema respiratorio b. Trastornos respiratorios durante el sueño c. Alteraciones del desarrollo tóraco-pulmonar d. Infecciones recurrentes |
|--|

FIGURA 6: HISTORIA NATURAL DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA EN AME



Características del compromiso respiratorio en los distintos tipos de AME (TABLA 4)

La probabilidad de desarrollar una insuficiencia respiratoria no es la misma en los diferentes tipos de AME, siendo inevitable en la **tipo I**, altamente frecuente en la **tipo II** e infrecuente en la **tipo III**.

1. AME I

El compromiso respiratorio es temprano y evoluciona rápidamente a una **insuficiencia respiratoria**. La presencia de **compromiso bulbar** trae como consecuencia un **trastorno deglutorio** y **síndrome aspirativo** que favorecen las infecciones a repetición y la broncorrea crónica. La disfagia y la fatiga durante la alimentación pueden resultar además en retraso del crecimiento y mayor debilidad muscular, y establecer así un círculo de pobre alimentación, fatiga y debilidad. La **muerte** suele ocurrir antes de los **2 años** de vida si no se realizan intervenciones terapéuticas sobre la ventilación.

2. AME II

Se caracteriza por el desarrollo de una **incapacidad ventilatoria restrictiva**, con una disminución constante y progresiva de la capacidad vital desde los primeros años de vida. La **escoliosis** es progresiva, afectando la función pulmonar y la mecánica ventilatoria. La aparición de **trastornos deglutorios** puede ocurrir en etapas más avanzadas de la enfermedad. ¹⁶

3. AME III

El **compromiso respiratorio** es **tardío**, es de tipo **restrictivo** y no suele progresar hacia insuficiencia respiratoria. Raramente requieren técnicas no invasivas de soporte ventilatorio y de *clearance* de secreciones en situaciones particulares, como intercurencias respiratorias y postoperatorios.

TABLA 4: COMPROMISO RESPIRATORIO EN AME

TIPO DE AME	CARACTERÍSTICAS DEL COMPROMISO RESPIRATORIO
AME I	Desarrollo de insuficiencia respiratoria crónica: INEVITABLE Respiración paradójal Compromiso bulbar con trastorno deglutorio, síndrome aspirativo crónico e infecciones recurrentes Riesgo de atelectasias, neumonía aspirativa, insuficiencia respiratoria aguda en intercurencias La muerte suele ocurrir antes de los 2 años de vida si no se realizan intervenciones terapéuticas sobre la ventilación
AME II	Desarrollo de insuficiencia respiratoria crónica: MUY FRECUENTE Enfermedad restrictiva. Disminución constante y progresiva de la capacidad vital forzada, escoliosis progresiva. Puede haber respiración paradójal Los trastornos deglutorios pueden ocurrir en etapas avanzadas de la enfermedad
AME III	Desarrollo de insuficiencia respiratoria: INFRECUENTE Compromiso respiratorio tardío, de tipo restrictivo Raramente requieren técnicas no invasivas de soporte ventilatorio (en las intercurencias respiratorias y en postoperatorios).

Evaluación neumonológica (VER ALGORITMO FIGURA 7)

La **evaluación neumonológica periódica** permite definir la presencia del compromiso respiratorio, su severidad y progresión en el tiempo. El **objetivo** central es la prevención de complicaciones e indicación de estudios complementarios y/o terapéuticas según los hallazgos.

1. Anamnesis: investigar:

- a. Patologías agregadas que puedan aumentar la morbilidad.
- b. Sintomatología respiratoria recurrente o persistente (broncorrea crónica, neumonías a repetición, atelectasias recurrentes, obstrucción bronquial, etc.).
- c. Sintomatología relacionada con la alimentación: disfagia para líquidos o sólidos, alimentación lenta, selección de texturas, tos o ahogos.
- d. Síntomas de TRS: horas de sueño, fraccionamiento, ronquido, pausas respiratorias, síntomas de sudoración profusa, cefaleas matinales, dificultad para despertarse, disminución del apetito, disminución del rendimiento escolar, cambios en el humor, somnolencia diurna.
- e. Incapacidad para eliminar efectivamente las secreciones respiratorias durante las interurrencias.

2. Examen físico: evaluar:

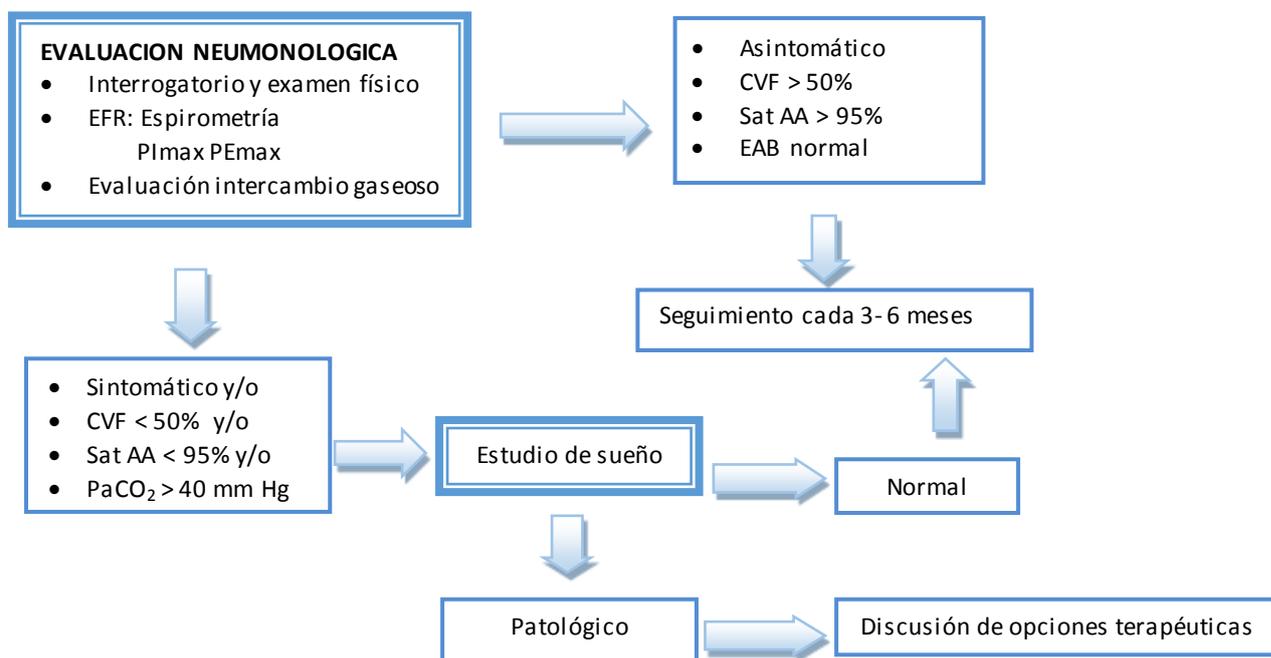
- a. Estado general y nutricional.
- b. Sostén cefálico, características del tórax, asimetrías, presencia de escoliosis y su severidad.
- c. Patrón ventilatorio, presencia de respiración paradójal.
- d. Auscultación, signos vitales.
- e. Efectividad de la tos.

3. Exámenes complementarios:

- a. **Radiografía (Rx) de tórax:** una **Rx de tórax frente** permite determinar la presencia de complicaciones y servir como punto de comparación para estudios futuros. Las Rx de tórax con escoliosis severa son muchas veces difíciles de interpretar, y es fundamental comparar estudios para detectar cambios parenquimatosos agudos. Las Rx habitualmente muestran un tórax en campana, de forma triangular, con vértice estrecho y costillas descendentes.
- b. **Pruebas de Función Pulmonar (PFP):** la **evaluación de la función pulmonar** se realiza a través de la **medición de las presiones inspiratoria y espiratoria máximas**, el **sniff nasal** y la **espirometría**, que evalúan la función de los músculos respiratorios y la presencia de enfermedad restrictiva, su severidad y progresión en el tiempo. Estas pruebas se realizan periódicamente en **AME II y III**, según el grado de afectación de la función pulmonar. Para la **evaluación del intercambio gaseoso** se utiliza la **oximetría de pulso** como medición más global en la consulta. Los **gases en sangre arterial**, la **CO₂ transcutánea** y la **CO₂ de fin de espiración**, permiten detectar la presencia de hipercapnia. La elección dependerá de su disponibilidad. El aumento del bicarbonato sérico y el exceso de base son indicadores indirectos de retención de CO₂.

c. **Estudios de Sueño:** la **oximetría**, **oxicapnografía** y **polisomnografía** permiten detectar, según su complejidad, la presencia de hipoxemia, hipercapnia, apneas, hipopneas, y respiración paradójal nocturnas. Son solicitados anualmente como controles o en función de la clínica del paciente. Se necesita un elevado nivel de sospecha ya que los síntomas pueden ser de instalación lenta e interpretarse erróneamente como parte del proceso natural de la enfermedad. Si hay sospecha de hipoventilación alveolar nocturna podrá realizarse una oxicapnografía de sueño; en caso de no contar con ella, una oximetría puede ser un paso inicial para la pesquisa. Si la hipoventilación es más severa con compromiso diurno y nocturno puede confirmarse con la presencia de hipercapnia en un EAB arterial.

FIGURA 7: ALGORITMO DE EVALUACIÓN NEUMONOLÓGICA



En función de la síntesis diagnóstica de cada consulta se establecen las distintas **intervenciones terapéuticas** (TABLA 5):

1. Manejo crónico

En el **manejo crónico** necesitan encararse los **cuatro problemas clave** mencionados previamente: **mal manejo de secreciones, infecciones recurrentes, TRS y desarrollo pulmonar y torácico.**

a. **Mal manejo de secreciones:** para la correcta **eliminación de las secreciones** debe lograrse una tos efectiva. La manera de mejorar la tos es aumentando los volúmenes pulmonares por encima de la capacidad vital inspiratoria y asistir a los músculos espiratorios con maniobras de compresión abdómino-torácica. Existen diferentes métodos y equipamientos para promover estos efectos, como la respiración glosofaríngea, las hiperinsuflaciones con bolsa de reanimación, equipos de respiración a presión positiva intermitente y equipos de presión positiva y negativa para asistencia de la tos. (VER SECCIÓN MANEJO KINESIOLÓGICO)

b. **Infecciones recurrentes:** las **medidas de prevención de infecciones respiratorias** incluyen:

- Inmunizaciones con vacuna antigripal y antineumococo según esquema
- Palivizumab en meses de circulación de VSR para niños con AME I en primeros 2 años de vida

- Tratamiento adecuado de los trastornos de deglución
- c. **TRS:** la **ventilación no invasiva (VNI)** es la indicación para el tratamiento de la hipoventilación nocturna. Esta modalidad terapéutica también está indicada en el caso de atelectasias e infecciones recurrentes sin respuesta a la optimización de otros tratamientos (AKR y *clearance* adecuado de secreciones). (VER TABLA 5)
- d. **Desarrollo pulmonar y torácico:** se ha propuesto el uso de técnicas de aplicación de **presión positiva** y **VNI** para favorecer el desarrollo pulmonar y torácico de pacientes con **AME Tipo I**.

En **AME I** la tendencia es la introducción temprana de métodos de **hiperinsuflación pulmonar** y **asistencia de los tos**. La **VNI** suele indicarse tempranamente. Es fundamental compartir la información y las decisiones con la familia y elaborar un plan anticipatorio a partir del momento de la confirmación diagnóstica. La progresión a **ventilación invasiva (VI)** por **traqueostomía** se discutirá y consensuará con cada familia teniendo en cuenta el estado clínico, pronóstico y calidad de vida del paciente. Es necesario informar las implicancias de la **VI** a largo plazo, sus costos emocionales, sociales y financieros. Para aquellas familias que prefieran los cuidados paliativos, el médico anticipará las distintas etapas que transitará el paciente. (VER SECCIÓN CUIDADOS PALIATIVOS) ¹⁷⁻¹⁸

El momento de requerir **VNI** en **AME tipo II** va a depender de la severidad de la debilidad. La realización de estudios de sueño en forma periódica permite la detección de **TRS** y la adecuada indicación de **VNI**. El riesgo de hipoventilación nocturna en estos pacientes aumenta durante las infecciones respiratorias y en los postoperatorios. ¹⁹

Los pacientes con **AME tipo III** raramente requieren **VNI**, aunque es recomendable considerar su necesidad como cuidado postquirúrgico.

Es necesario conversar con la familia y el paciente sobre las opciones terapéuticas ante la **insuficiencia respiratoria (IR)**. Esta discusión incluye información sobre la **VNI** en **insuficiencia respiratoria aguda (IRA)** y **crónica (IRC)** y la eventual indicación de **VI** en **IRA** que no revierte con **VNI**. Esto es especialmente importante en pacientes con **AME I**, mencionando expectativas y evolución esperable.

TABLA 5: INDICACIONES DE VNI

INDICACIONES DE VENTILACIÓN NO INVASIVA		
• Atelectasias e infecciones recurrentes sin respuesta a y <i>clearance</i> adecuado de secreciones)	la optimización de los tratamientos	(AKR)
• Hipoventilación alveolar nocturna evidenciada por un aumento de la pCO ₂ nocturna por encima de 50 mm Hg durante más del 25% del tiempo total de sueño en un paciente con síntomas de hipoventilación		
• Hipercapnia diurna		
• En el periquirúrgico de columna se evaluará en cada caso la conveniencia de iniciar VNI previo a la cirugía para familiarizar al paciente, facilitar la extubación precoz, disminuir la morbilidad postquirúrgica y prevenir complicaciones.		

2. Tratamiento de la infección respiratoria

Los niños con **AME** son particularmente vulnerables al desarrollo de **IRA** asociada a infecciones respiratorias, aspiración e ineffectividad de la tos.

Conceptos a tener en cuenta:

- Los niños con **AME** tienen mayor riesgo de desarrollar **IRA** frente a infecciones respiratorias aún banales.

- La debilidad muscular hace que los signos de dificultad respiratoria sean más sutiles.
- La **oximetría de pulso** es una herramienta fundamental en la evaluación del niño con intercurencia respiratoria.
- El **decúbito dorsal plano** (no semisentado) favorece el funcionamiento diafragmático en **AME tipo I y II** y es el decúbito preferencial durante las intercurencias.
- La **oxigenoterapia** corrige la hipoxemia, pero no mejora la ventilación.

*La **oxigenoterapia crónica** no es el tratamiento adecuado para la corrección del intercambio gaseoso, ya que mejora la saturometría pero no corrige el problema de base, pudiendo empeorarlo al disminuir el drive ventilatorio en pacientes hipercápnicos crónicos.*

Objetivos del tratamiento de la intercurencia respiratoria:

- Optimizar la eliminación de secreciones
- Normalizar el intercambio gaseoso.
- Evitar el desarrollo de complicaciones (atelectasias)

Estos objetivos se cumplen a través de **pasos secuenciales**:

- La **AKR**, con **movilización y eliminación de secreciones de vía aérea**, mediante los diferentes métodos descriptos, es prioritaria en el tratamiento de la intercurencia respiratoria.
- **Antibioticoterapia precoz.**
- En caso de **ausencia de mejoría** con la **AKR intensiva**, con **oximetría de pulso <94%**, se recomienda:
 - 2a. Ventilación no invasiva:** la **VNI binivelada** disminuye el trabajo respiratorio y mejora el intercambio gaseoso. El uso de la **VNI con AKR intensiva** disminuye la necesidad de intubación. En pacientes que se encuentran ya bajo modalidad de **VNI**, ajustar los parámetros.
 - 2b.** Si bien la **oxigenoterapia** no es de primera elección, ante la presencia de hipoxemia asociada a infección respiratoria aguda con **AKR** y técnicas de higiene bronquial optimizadas, puede considerarse el uso de **oxigenoterapia a bajos flujos**, con monitoreo estricto de la CO_2 .
- **Ventilación invasiva:** tempranamente en el diagnóstico de la enfermedad y periódicamente en su evolución, discutir con el paciente y su familia las conductas a tomar frente al desarrollo de **insuficiencia respiratoria aguda (IRA)** y al requerimiento de **VI**.
- Mantener buena **hidratación** y evitar los ayunos prolongados.

ABORDAJE KINÉSICO RESPIRATORIO (AKR) (VER RESUMEN TABLA 7)

El **AKR** es un pilar fundamental en la atención de los pacientes con **AME**. Consiste en la aplicación de **técnicas de asistencia de la tos** para **manejo de las secreciones**. (**TABLA 6**) Su uso tiene por **objetivo** aumentar los picos flujos espiratorios. Se clasifican según la fase de la tos a la que asisten. Se requiere aplicarlas diariamente en forma preventiva y aumentar la frecuencia durante las intercurencias respiratorias. Las **técnicas de movilización de secreciones** (vibración, drenaje postural, técnicas oscilatorias, etc.) siempre requieren asociarse a las técnicas de tos asistida y de aumento de volumen.

TABLA 6: TÉCNICAS DE ASISTENCIA DE LA TOS EN NIÑOS CON AME¹⁴⁻¹⁸⁻²⁰⁻²¹⁻²²⁻²³⁻²⁴

	Asistencia de la fase inspiratoria de la tos	Asistencia de la fase espiratoria de la tos	Asistencia de ambas fases de la tos
Técnicas	<p>Técnicas de aumento de volumen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiración glossofaríngea • Hiperinsuflación/<i>air stacking</i> con bolsa de reanimación • Uso de la presión positiva del asistente mecánico de la tos • Uso de equipos de presión positiva intermitente (<i>IPPB</i> o "<i>Intermittent Positive Pressure Breathing</i>"). 	<p>Maniobra de compresión abdominal o torácica que se aplica ante la tos espontánea o provocada, si el paciente tiene secreciones.</p>	<p>Dispositivos de asistencia mecánica de la tos (insuflador-exuflador mecánico)</p> <p>Indicado para pacientes que no pueden cooperar por su edad, son más débiles, tienen disfunción glótica leve/moderada o si no se observa respuesta adecuada al utilizar otras técnicas de asistencia de la tos</p>

Se sugiere:

- Consultar al **neumólogo** para **evaluación de la función respiratoria**, y prevención y tratamiento de las **complicaciones** asociadas a la debilidad de los músculos respiratorios.
- Que el **neumólogo** investigue por **interrogatorio dirigido** la presencia de sintomatología respiratoria recurrente o persistente (broncorrea, neumonías, atelectasias, obstrucción bronquial), relacionada con la alimentación (disfagia para líquidos o sólidos, alimentación lenta, selección de texturas, tos, ahogos) o sugestivos de trastornos respiratorios del sueño (TRS: horas de sueño, fraccionamiento, ronquido, pausas respiratorias, síntomas de sudoración profusa, cefaleas matinales, dificultad para despertarse, disminución del apetito, disminución del rendimiento escolar, cambios en el humor, somnolencia diurna), y la capacidad de manejar efectivamente la secreciones respiratorias.
- Evaluar al **examen físico**: estado general y nutricional, sostén cefálico, características del tórax, asimetrías, presencia de escoliosis y su severidad, patrón ventilatorio, presencia de respiración paradójica, auscultación, signos vitales, efectividad de la tos.
- Indicar **exámenes complementarios**: radiografía (Rx) de tórax frente, pruebas de función pulmonar (PFP) y eventualmente estudio de sueño. (VER FIGURA 7: ALGORITMO DE EVALUACIÓN NEUMONOLÓGICA)

a. En el manejo crónico:

- Abordar los **cuatro problemas clave**: mal manejo de secreciones, infecciones recurrentes, TRS y desarrollo pulmonar y torácico.
- Para la correcta **eliminación de las secreciones**, promover una **tos efectiva**. (Ver Sección Manejo Kinésico Respiratorio)
- Para **prevenir las infecciones respiratorias recurrentes**: asegurar inmunizaciones con vacuna antigripal y antineumococo; indicar **palivizumab** en meses de circulación de VSR para niños con **AME I < 2 años**; y tratar los **trastornos de deglución**.

- Indicar para los **TRS**, **ventilación no invasiva (VNI)** en caso de hipoventilación nocturna, o atelectasias e infecciones recurrentes sin respuesta a la **asistencia kinésica respiratoria (AKR)** y clearace adecuado de secreciones.

- Para favorecer el **desarrollo pulmonar y torácico** de niños con **AME Tipo I**, considerar técnicas de aplicación de **presión positiva** y la indicación precoz de **VNI**. (VER TABLA 5: INDICACIONES DE VNI)

b. En el tratamiento de interurrencias respiratorias. Se sugiere:

- Iniciar **antibioticoterapia** precoz.
- Promover el **decúbito dorsal plano** (no semisentada).
- Indicar **AKR** para facilitar la movilización y eliminación de secreciones y evitar atelectasias.
- En ausencia de mejoría con la **AKR** intensiva y con **oximetría de pulso <94%**, indicar o ajustar **VNI** y eventualmente **oxigenoterapia a bajo flujo**.
- Conversar con la familia y el paciente las opciones terapéuticas ante **insuficiencia respiratoria (IR)**.

RESUMEN DE LAS INTERVENCIONES RESPIRATORIAS PARA CADA TIPO DE AME:

	EVALUACIÓN	INTERVENCIÓN	CONSIDERACIONES ESPECIALES
AME I	Examen físico Intercambio gaseoso Clínica Controles trimestrales	AKR: hiperinsuflaciones y asistencia de la tos VNI Aspiración VAS Palivizumab hasta los 2 años Vacunas del calendario oficial Antigripal desde los 6 meses	Con el diagnóstico: inicio de AKR Inicio precoz de VNI en pacientes sintomáticos previa discusión y consenso con la familia
AME II	Examen físico Clínica Espirometría, P _I max, P _E max, SNIP ("Sniff Nasal Inspiratory Pressure") a partir de 6 años Intercambio gaseoso Estudios de sueño Controles semestrales	AKR: hiperinsuflaciones y asistencia de la tos Vacunas del calendario oficial Antigripal desde los 6 meses Antineumococo desde los 5 años VNI en paciente sintomático o con evidencias de TRS (principalmente hipoventilación alveolar nocturna)	Con el diagnóstico: inicio de AKR Estudio de sueño según clínica y estudio de función pulmonar o en forma anual
AME III	Examen físico Clínica: Detección de síntomas de hipoventilación nocturna, efectividad de la tos. Espirometría, P _I max, P _E max, SNIP (a partir de 6 años) Controles anuales	Vacunas del calendario oficial Antigripal desde los 6 meses Anti neumococo desde los 5 años AKR: hiperinsuflaciones y asistencia de la tos	Especial atención durante interurrencias respiratorias y perioperatorio

EVALUACIÓN Y ABORDAJE ORTOPÉDICO

Manejo de la escoliosis

Es la complicación musculoesquelética más común en pacientes con **AME**, con una **incidencia del 60-90%** en niños con **tipos 1 y 2**. Se presenta en la infancia temprana y se relaciona directamente con el grado de debilidad muscular. Las curvas progresan rápidamente, aún después de la madurez esquelética. Puede acompañarse de cifosis torácica. La **evaluación clínica** de la alineación de la columna y la postura forma parte de los controles habituales en niños con **AME**. Ante la sospecha de **escoliosis** se recomienda realizar una **Rx de frente y perfil de la columna en posición vertical** (sentado o parado) con el objetivo de medir el ángulo de la deformidad. Si el **ángulo de la escoliosis** es **<20°** realizar controles cada **seis meses** para valorar la progresión de la curva. Para **escoliosis** entre **20-45°** puede utilizarse un **corsé** para estabilizar el tronco hipotónico, especialmente en niños inmaduros esqueléticamente y si las curvas son flexibles. Sin embargo, el **corsé** es un **tratamiento paliativo**, ya que no hay evidencia que su utilización modifique la historia natural de la escoliosis en **AME**.

El **tratamiento definitivo** para curvas **>50°** o con una **progresión $\geq 10^\circ$ por año** es la **cirugía de la columna**, con el objetivo de lograr un tronco estable y balanceado en los planos frontal y sagital. Como se trata de una intervención compleja, es muy importante la evaluación prequirúrgica multidisciplinaria para decidir el momento oportuno, considerando los riesgos, aspectos nutricionales y respiratorios y los cuidados postoperatorios. En niños esqueléticamente inmaduros, **<8-10 años**, se recomienda la utilización de **barras de distracción sucesivas**, que estabilizan la columna pero permiten su crecimiento. Para evitar las intervenciones quirúrgicas a repetición, pueden usarse **barras controladas magnéticamente**. En pacientes esqueléticamente maduros se realiza la **artrodesis definitiva instrumentada** de columna, con o sin extensión a la pelvis. Con el advenimiento de nuevas terapias de aplicación intratecal, se recomienda liberar uno o dos niveles a nivel lumbar en la línea media en el momento de la cirugía.¹²

Inestabilidad de la cadera (luxación o subluxación)

Es una complicación ortopédica común en pacientes con **AME**, principalmente en los pacientes **no deambuladores**. La falta de bipedestación ocasiona menor crecimiento del trocánter mayor del fémur. A esto se suma la debilidad muscular y la laxitud ligamentaria, lo que predispone a *coxa valga* y a la luxación o subluxación de la cadera uni o bilateral. En general la cirugía no se recomienda debido al alto índice de complicaciones postoperatorias, la probable recidiva y porque no cambia el estado funcional del paciente. La luxación de cadera no empeora con la bipedestación, no produce dolor y no compromete al sentado o higiene del paciente.

Contracturas

Se deben a la reducción de la movilidad articular por la debilidad, posturas estáticas prolongadas y desbalance muscular. Pueden causar dolor y limitar la función. Son más frecuentes en los pacientes no deambuladores y las articulaciones más comprometidas son la cadera y la rodilla en flexión. El abordaje quirúrgico es controversial, sobre todo debido a la frecuencia de recidiva. Puede tener utilidad en pacientes seleccionados. La prioridad es el manejo conservador de las contracturas con el uso precoz de **férulas de reposo, ejercicios de movilidad y elongación** y la **bipedestación asistida**.¹²

Se sugiere:

- *Incluir una **evaluación clínica de alineación de columna y postura** en los controles habituales para detectar **escoliosis** y/o **cifosis torácica**.*
- *Ante la sospecha de **escoliosis** y/o **cifosis torácica**, realizar **Rx de columna frente y perfil** en posición vertical (sentado o parado) para medir el ángulo de deformidad.*
- *En **escoliosis** con **ángulos <20°**, realizar controles cada **seis meses** para valorar progresión de la curva.*

- *En escoliosis con ángulos entre 20-45°, utilizar un corsé como paliativo para estabilizar el tronco hipotónico.*
- *Como tratamiento definitivo en escoliosis con curvas >50° o con progresión >10° por año, la cirugía de la columna (barras de distracción en pacientes esqueléticamente inmaduros <8-10 años, o artrodesis definitiva instrumentada de columna con o sin extensión a la pelvis en los maduros).*
- *Ante inestabilidad de la cadera (luxación o subluxación) uni o bilateral, no se sugiere cirugía.*
- *Manejo conservador de las contracturas con el uso precoz de férulas de reposo, ejercicios de movilidad y elongación y bipedestación asistida.*

EVALUACIÓN Y ABORDAJE KINÉSICO MOTOR (AKM)

Para determinar un **plan de tratamiento kinésico motor** en pacientes con **AME** se prefiere considerar la **clasificación funcional de los subtipos de AME** propuesta por el **consenso** publicado en 2007 que divide a los pacientes en **no sedestadores, sedestadores y deambuladores (TABLA 7).**¹

Se recomienda evaluar al paciente cada *seis meses*. La **evaluación kinésica** incluye: ¹²⁻²⁷⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸

- medición de los rangos de movilidad articular mediante goniometría ²⁹⁻³⁰⁻³¹
- medición de la fuerza muscular
- examen postural
- evaluación observacional del patrón de marcha en pacientes deambuladores
- escalas funcionales y pruebas cronometradas para cada tipo de **AME**
- desempeño en **actividades de la vida diaria (AVD)**: alimentación, higiene, vestido y transferencias

TABLA 7: RECOMENDACIONES DE EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO KINÉSICO MOTOR SEGÚN TIPO DE AME

	<i>Grupo no sedestadores</i>	<i>Grupo sedestadores</i>	<i>Grupo deambuladores</i>
Escalas funcionales	<i>CHOP INTEND, HINE</i>	<i>HFMSE, RULM, MFM</i>	<i>HFMSE, pruebas cronometradas (tiempo que tarda en levantarse del piso, recorrer 10 metros, subir y bajar 4 escalones), prueba de marcha de 6 minutos.</i>
Control de las contracturas y equipamiento	<i>Uso de rollos o almohadones para evitar postura en abducción y flexión de los miembros inferiores. Movilización y elongación diaria de miembros superiores e inferiores. Férulas de reposo nocturnas (inmovilizadores o estabilizadores de rodillas, ortesis tobillo-pie, férulas de mano). Sillas de ruedas con asientos posturales.</i>	<i>Uso de rollos o almohadones para evitar postura en abducción y flexión de los miembros inferiores. Movilización y elongación diaria de miembros superiores e inferiores. Férulas de reposo nocturnas (inmovilizadores o estabilizadores de rodillas, ortesis tobillo-pie, férulas de mano). Bipedestación asistida, una hora diaria, 5 veces/semana.</i>	<i>Movilización y elongación diaria de miembros superiores e inferiores. Férulas nocturnas si hay contracturas. Sillas de ruedas manuales o dispositivos de traslado (scooter) para la comunidad o distancias largas.</i>

<p>Ejercicios y actividades funcionales</p>	<p>Estimular o facilitar la movilidad activa residual distal con dispositivos de sostén proximal tipo slings o suspensoterapia.</p> <p>Estimular el control nual en contra de la gravedad, ya sea en decúbito ventral o sentado con asistencia.</p> <p>Trabajo de rolados con asistencia y uso del prono (sólo en períodos de estabilidad clínica).</p> <p>Progresar a la sedestación asistida según tolerancia con sillas de traslado o de ruedas con asientos posturales, para controlar la cifoescoliosis.</p> <p>Uso de corsé con apertura abdominal para facilitar el control de tronco sentado y trabajar en esa posición control nual.</p>	<p>Sillas de ruedas manuales ultralivianas o motoras según fuerza proximal de miembros superiores.</p> <p>Actividades funcionales en colchoneta (rolados a decúbito lateral y prono, pasajes a sentado y acostado, cuadrupedia y gateo).</p> <p>Ejercicios de equilibrio y control de tronco en sentado largo y corto.</p> <p>Actividad física regular, preferentemente de tipo aeróbico, 2-3 veces/semana (hidroterapia, equinoterapia y deportes adaptados).</p> <p>Ejercicios activos/ resistentes de miembros superiores e inferiores si los valores de fuerza muscular son mayores a 3 según escala MRC.</p>	<p>Actividad física regular, preferentemente de tipo aeróbico, 2-3 veces/semana.</p> <p>Prolongar y facilitar la deambulación con todas las asistencias necesarias</p> <p>Ejercicios activos/ resistentes de miembros superiores e inferiores si los valores de fuerza muscular son mayores a 3 según escala MRC.</p>
--	---	---	---

CHOP INTEND: Children Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE: Hammersmith Infant Neurological Examination; HFMSE: Hammersmith Function Motor Scale Expanded; RULM: Revised Upper Limb Module; MFM: Motor Function Measure; MRC: Medical Research Council.

Se sugiere:

- **Evaluación kinésica cada seis meses:** medición de rangos de movilidad articular por goniometría y de fuerza muscular, examen postural, **evaluación observacional** del patrón de marcha en deambuladores, escalas funcionales y pruebas cronometradas para cada **tipo de AME**, y desempeño en actividades de la vida diaria (alimentación, higiene, vestido y transferencias).
- **Rehabilitación motora dos o tres veces por semana** y el uso del **equipo ortésico** adecuado según **tipo de AME**.

EVALUACIÓN Y ABORDAJE NUTRICIONAL Y GASTROINTESTINAL

Estos pacientes presentan diferentes **trastornos nutricionales y gastrointestinales**. Su magnitud y momento de presentación dependen del **tipo de AME**.¹⁻³²

- **Evaluación del estado nutricional**³³: No existe literatura que determine la composición corporal de estos pacientes, ni tablas específicas de percentilos para peso y talla. La evaluación correcta se realiza con los siguientes datos:
 - **Peso:** estos pacientes tienen menor masa muscular, por lo tanto menor peso real.
 - **Talla:** la medición de talla puede ser dificultosa debido a la falta de bipedestación, a retracciones articulares o a escoliosis. En pacientes **>2 años** se puede usar la **envergadura** en vez de la talla siempre que no haya retracciones de codos y muñecas.
 - **Índice de Masa Corporal:** subestima la grasa corporal por lo tanto para diagnóstico correcto de sobrepeso u obesidad se pueden medir **pliegues cutáneos**.
 - **Recordatorio alimentario detallado:** son importantes los datos del consumo de calcio.

- **Laboratorio anual:** hemograma, albúmina calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, glucemia, ionograma, vitaminas, lipidograma.
- b. Desnutrición, sobrepeso u obesidad:** Los pacientes con AME tiene requerimientos calóricos menores que la población sana dado que tienen menor masa magra metabólicamente activa.
- **Nutrición normal en AME:** niños en buen estado general, laboratorio normal y **peso en percentilo 3-25 con velocidad de peso normal.** Tomar este dato en cada paciente.
 - **Desnutrición: peso en percentilo <3 con baja velocidad de crecimiento. Causas:** trastornos deglutorios, fatiga muscular, insuficiencia respiratoria, hipoventilación alveolar, interurrencias respiratorias.
 - **Sobrepeso y obesidad:** pacientes con **peso > percentilo 50. Causas:** ingesta mayor a sus necesidades metabólicas, pérdida de la marcha con menor gasto calórico.
- c. Alteraciones en la succión y deglución³⁴:** Se presenta en el **36%** de los pacientes. Se debe a debilidad de los músculos orales y compromiso bulbar generando fatiga muscular. Están afectadas las fase I oral y II faríngea. El trastorno aparece primero para **líquidos** y luego para los **sólidos**.
- **Sospecha diagnóstica:** tarda más de **30 minutos** para comer una porción o biberón, tos durante la deglución, necesidad de tomar agua para deglutir, selectividad por comidas blandas, acomodación del cuello para tragar, interurrencias respiratorias frecuentes, broncorrea crónica.
 - **Confirmación diagnóstica: video-deglución (VDG)** para líquidos, semisólidos y sólidos.
 - **Tratamiento:** al inicio del trastorno deglutorio **espesamiento de líquidos y semisólidos por boca;** luego cuando el compromiso progresa **alimentación exclusiva por SNG o gastrostomía. Fonoaudiología y tratamiento de la deglución.**
- d. Reflujo gastroesofágico (RGE)³⁵:** es muy común en esta población.
- **Clínica:** vómitos, dolor abdominal, o interurrencias respiratorias.
 - **Diagnóstico: seriada gastroduodenal, PHmetria**
 - **Tratamiento:** disminuir los **volúmenes** de ingesta y aumentar su **frecuencia, espesamiento** de los alimentos. **Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol a 0.7-3.5 mg/kg/día.** Si el trastorno persiste indicar **cirugía correctora: funduplicatura de Nissen.**
- e. Constipación:** muy frecuente en estos pacientes. **Factores predisponentes:** falta de motilidad, dismotilidad intestinal.
- **Tratamiento:** dieta con alto aporte de **fibras**, aumentar la ingesta de **líquidos. Laxantes osmóticos: polietilenglicol a 1-3 mg/kg/día; enemas** en caso de impactación fecal.
- f. Intolerancia al ayuno prolongado:** El **ayuno mayor a seis horas** en estos pacientes con baja masa muscular y menor reservorio de glucógeno genera un estado de alta catabolismo con aparición precoz de hipoglucemia y acidosis metabólica. También está descrita disfunción mitocondrial que condiciona alteraciones de los ácidos grasos, agravando la acidosis metabólica del ayuno. En pacientes con **enfermedades agudas o ayunos prequirúrgicos** indicar precozmente un **aporte EV de glucosa de 5 mg/kg/minuto con controles de glucosuria.**

AME I. Se sugiere:

- **Evaluar trastorno deglutorio alrededor de los seis meses de edad.**

- Indicar **alimentación por SNG** para evitar microaspiración y fallo de medro.
- Consultar precozmente al **nutricionista** para definir el **plan nutricional**.
- Suplementar con **micronutrientes** según déficits en interurrencias o ayuno por cirugía.
- Garantizar **aporte hídrico** adecuado.
- Consultar al **fonoaudiólogo** a partir de los **seis meses** de vida para evaluar y tratar los trastornos de deglución.
- Tratamiento precoz de la **constipación**.
- Evitar los **ayunos prolongados** teniendo en cuenta la edad del niño y el compromiso muscular. En **menores de un año, evitar ayunos mayores a cuatro horas; en mayores de un año, evitar ayunos mayores a seis horas**.

AME II. Se sugiere:

- Evaluar **trastorno deglutorio** a partir de los **10 años**, según interrogatorio, datos clínicos o video-deglución (VDG).
- En caso de **desnutrición**, evaluar sus causas e implementar la terapéutica adecuada.
- En caso de **sobrepeso u obesidad**, indicar un plan alimentario personalizado a los requerimientos nutricionales del paciente y plan de actividad física.
- Consultar al **nutricionista** para confeccionar **plan alimentario con supervisión cada tres a seis meses**.
- Valorar suplementación de **micronutrientes**.
- Tratar activamente la **constipación** desde el diagnóstico.
- Evitar los **ayunos prolongados** teniendo en cuenta la edad del niño y el compromiso muscular. En **menores a un año, evitar ayunos mayores a seis horas; en mayores a un año, evitar ayunos mayores a ocho horas**.
- Que previo al ayuno nocturno, se asegure el aporte de hidratos de carbonos de absorción lenta (legumbres, fideos, arroz).

AME III. Se sugiere:

- Evaluar **sobrepeso** sobre todo a partir de la pérdida de la marcha.
- Evaluar **desnutrición** por evolución de la enfermedad, trastornos deglutorios o complicaciones respiratorias, generalmente en pacientes **mayores a 10 años**.
- Suplementar **micronutrientes** según déficit.
- Tratar activamente la **constipación** sobre todo a partir de la pérdida de la marcha.
- Evitar **ayunos mayores a seis horas** en interurrencias respiratorias o ayunos prequirúrgicos.

SALUD ÓSEA

La escasa movilización del aparato locomotor produce el **deterioro de la salud ósea** generando mayor riesgo de **osteopenia, osteoporosis y fracturas**. La actividad física contra-gravedad durante el crecimiento es un estímulo importante para la adquisición de masa ósea, ya que el osteocito responde al estímulo mecánico para sintetizar matriz ósea.³⁶ Los osteoclastos (células encargadas de la resorción ósea) responden a diferentes péptidos intracelulares que

los estimulan. La **proteína SMN** (neurona motora superviviente) tendría una interacción con estos péptidos, sugiriendo que los pacientes con **AME** tendrían mayor riesgo de pérdida ósea y fracturas por aumento de la resorción.³⁷ La **prevalencia de fracturas** en pacientes pediátricos con **AME** es de **9.3%-46%** según las series, siendo el fémur distal la localización más frecuente.³⁸ La **distribución** difiere según el **tipo de AME**:

- **I:** congénitas en región supracondílea del fémur.
- **II:** en miembros inferiores
- **III:** igual riesgo en miembros inferiores y superiores.³⁹

Los **factores de riesgo de osteoporosis** en los niños con **AME** son:

- Falta de bipedestación y /o inmovilidad
- Inmovilización rígida y prolongada para la consolidación de fracturas de huesos largos³⁵
- Disbalance de micronutrientes sobre todo calcio y vitamina D
- Mayor edad⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²

Diagnóstico de Osteopenia/Osteoporosis

Los niños con **AME** requieren una **historia clínica completa** que detalle aspectos de su salud ósea como los nutricionales e historia de fracturas. Se recomienda solicitar **laboratorio** (calcemia, fosfatemia, FAL, creatinina, vitamina D y PTH) anualmente o según evolución a criterio del especialista. Realizar un **espinograma perfil** anual si hay cifoescoliosis o dolor óseo agudo en la columna para evaluar presencia de fracturas vertebrales por compresión. La **densitometría ósea** de columna lumbar y esqueleto total está recomendada en pacientes que hayan padecido fracturas de huesos largos; el especialista evaluará su indicación e interpretación en forma individualizada.

Tratamiento de la Osteoporosis

a. Dieta, suplementación con Calcio y Vitamina D: las fuentes dietéticas naturales de **calcio y vitamina D** son mejores que la suplementación farmacológica. Promover la ingesta láctea acorde a sus **requerimientos nutricionales por edad:**³⁶⁻⁴³⁻⁴⁴

- **2-5 años:** ≥ 500 ml/día
- **5-10 años:** ≥ 700 ml/día
- **10 años:** ≥ 900 ml/día
- **Adolescentes:** ≥ 1000 a 1200 ml/día

Si es necesaria la **suplementación con calcio** la indicará el especialista, ya que el exceso de Ca sumado a la inmovilización en estos pacientes puede provocar hipercalcemia, nefrocalcinosis y daño renal. Se requieren **controles de calciuria** cada *seis meses* en todos los pacientes suplementados con calcio:

- **dosaje de calcio en orina de 24 hs:** valor normal <4 mg/kg/día
- **dosaje de calciuria/creatininuria en la 2ª muestra de orina del día en ayunas:** valor normal <0.2 .

Tratar con **vitamina D** a pacientes con deficiencia probada. La **suplementación** debe considerarse en todos los pacientes que no puedan mantener los **niveles recomendados** (>30 ng/ml).

b. Bisfosfonatos: no hay estudios que evalúen su uso en niños con **AME**. Los **bisfosfonatos EV** podrían tener indicación en fracturas de huesos largos o aplastamientos vertebrales.

Se sugiere:

- Solicitar **laboratorio** con calcemia, fosfatemia, FAL, creatinina, vitamina D y PTH anualmente.
- Ante el diagnóstico de cifoescoliosis o dolor óseo agudo en la columna, realizar **espinograma perfil anual** para descartar fracturas vertebrales por compresión.
- Realizar **densitometría ósea de columna lumbar y esqueleto total** en pacientes que hayan padecido fracturas de huesos largos.
- Promover la **ingesta láctea** acorde a sus **requerimientos nutricionales por edad**:
 - 2-5 años: ≥ 500 ml/día
 - 5-10 años: ≥ 700 ml/día
 - 10 años: ≥ 900 ml/día
 - Adolescentes: ≥1000 a 1200 ml/día
- En caso de **suplementación con calcio**, control de **calciuria** cada seis meses:
 - Dosaje de calcio en orina de 24 hs:** valor normal <4 mg/kg/día
 - Índice calciuria/creatininuria en la 2ª muestra de orina del día en ayunas:** valor normal <0.2
- Suplementar con **vitamina D** a pacientes con deficiencia probada y que no puedan mantener los **niveles recomendados** (>30 ng/ml).
- Considerar la indicación de **bisfosfonatos EV** en fracturas de huesos largos o aplastamientos vertebrales.

EVALUACIÓN Y ABORDAJE CARDIOLÓGICO

Los pacientes con AME no presentan en general compromiso del músculo miocárdico.

Los niños con AME I presentan mayor incidencia de alteraciones congénitas del tabique y trastornos del ritmo por alteración autonómica. Se indica **evaluación cardiológica completa** al diagnóstico de la enfermedad.⁴⁵⁻⁴⁶

En pacientes con AME II y III se recomienda realizar a los **cinco años** de edad una **evaluación clínica cardiológica** con **electrocardiograma** y **ecocardiograma Doppler color** para definir su estado basal.⁴⁵

Los pacientes AME II o III que estén en tratamiento con **salbutamol** requieren un **control cardiológico anual** con **Holter de ritmo** para descartar alteraciones del ritmo, y evaluar continuar el tratamiento.

Pacientes con **incapacidad ventilatoria restrictiva** y uso de VNI requieren controlarse cada **6 a 12 meses** para descartar hipertensión pulmonar.

Se sugiere:

- Indicar **evaluación cardiológica completa** al momento del diagnóstico de la enfermedad independientemente de la edad; considerar que existe mayor riesgo de **compromiso cardiológico** en AME I severos.

- *En pacientes con AME II y III, realizar a los cinco años de edad una evaluación clínica cardiológica con electrocardiograma y ecocardiograma Doppler color para definir su estado basal.*
- *En pacientes con AME II o III en tratamiento con salbutamol, realizar control cardiológico anual con Holter de ritmo para descartar alteraciones del ritmo y valorar el seguimiento del tratamiento.*
- *En pacientes con incapacidad ventilatoria restrictiva y uso de VNI, realizar control cada 6 a 12 meses con el fin de descartar hipertensión pulmonar.*

CUIDADOS PERIOPERATORIOS⁴⁷

Los pacientes con AME tienen **alta incidencia de complicaciones post-anestesia** (intubación prolongada, traqueotomía, infecciones nosocomiales, atelectasias y muerte). La VNI asociada a **técnicas de clearance mucociliar** agresivas puede mejorar la hipoventilación y disminuir la retención de secreciones en la vía aérea. Estos pacientes, ante ayunos prolongados, recurren a metabolismo anaerobio y entran en acidosis difícil de tratar con bicarbonato.

Ante una **cirugía programada** se sugiere:

- **Examen físico completo**, con evaluación de la función pulmonar, efectividad de la tos, manejo de secreciones pulmonares, posibles trastornos del sueño.
- **Rx de tórax.**
- **Interconsulta con neumonología (fuertemente recomendada), clínica y anestesia** para evaluar la condición del paciente, sus riesgos y posibles complicaciones.
- Considerar **factores de riesgo** (aspiración orofaríngea, reflujo gastro-esofágico y asma)
- Consulta **psicoprofiláctica** adecuada.
- Adecuado **manejo del dolor.**
- Ante **función pulmonar o estudios de sueño alterados**, considerar indicación de **VNI nocturna** y **técnicas de asistencia de la tos** previo a la cirugía. Los pacientes con **capacidad vital forzada (CVF) <50%** del valor predicho, requieren iniciar **VNI** en forma programada **2 semanas** antes de la cirugía.
- En todos los casos optimizar las **técnicas de asistencia de la tos y aclaramiento de secreciones 2 semanas** previas a la fecha quirúrgica.

Para evitar las **complicaciones post-anestésicas** se sugiere:

- **Ayuno:** el habitual según edad con los siguientes cuidados.
- **Líquidos claros azucarados:** hasta **dos horas** antes del procedimiento quirúrgico.
- **Laboratorio** inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico (en quirófano): glucemia, pH, bicarbonato.
- **Flujo de glucosa:** a **5 mg/kg/min** desde el comienzo del ayuno y durante el procedimiento quirúrgico.
- **Laboratorio** durante el procedimiento quirúrgico (glucemia, pH, bicarbonato); igual que en el prequirúrgico, pero cada **una hora**, si es **menor a siete años**, y cada **dos horas** si es **mayor a siete años**.

- **Postquirúrgico:** mantener el **flujo de glucosa** hasta que tolere **vía oral o enteral** (SNG o gastrostomía) en forma completa y realizar los mismos **controles de laboratorio**.

a. Ante una cirugía programada se sugiere:

- **Examen físico completo, con evaluación de la función pulmonar, efectividad de la tos, manejo de secreciones pulmonares, posibles TRS.**
- **Rx de tórax.**
- **Interconsulta con neumonólogo), clínico y anestesta para evaluar la condición del paciente, sus riesgos y posibles complicaciones.**
- **Considerar factores de riesgo de complicaciones respiratorias** (aspiración orofaríngea, reflujo gastro-esofágico y asma)
- **Consulta psicoprofiláctica adecuada.**
- **Adecuado manejo del dolor.**
- **Con función pulmonar o estudios de sueño alterados considerar indicación de VNI nocturna y técnicas de asistencia de la tos** previo a la cirugía. Iniciar VNI programada **2 semanas** antes de la cirugía en pacientes con **capacidad vital forzada (CVF) <50%** del valor predicho.
- **En todos los casos optimizar las técnicas de asistencia de la tos y aclaramiento de secreciones 2 semanas** previas a la fecha quirúrgica

b. Con el fin de evitar complicaciones post-anestésicas se sugiere:

- **Ayuno habitual según edad con los siguientes cuidados.**
- **Líquidos claros azucarados hasta dos horas** antes del procedimiento quirúrgico.
- **Laboratorio** inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico (glucemia, pH, bicarbonato).
- **Flujo de glucosa 5 mg/kg/min** desde el comienzo del ayuno y durante el procedimiento quirúrgico.
- **Laboratorio** durante el procedimiento quirúrgico (**glucemia, pH, bicarbonato**): **cada una hora, si es menor a siete años**, y **cada dos horas si es mayor a siete años**

c. Postquirúrgico:

Durante el postquirúrgico se sugiere

- **Mantener flujo de glucosa** hasta que tolere completamente **vía oral/enteral** (SNG o gastrostomía).
- **Realizar los mismos controles de laboratorio**

SALUD MENTAL

ASPECTOS EMOCIONALES DEL PACIENTE CON AME Y SU FAMILIA

El **impacto de la enfermedad**, tanto en el niño como en su familia, cambia según el momento evolutivo que estén atravesando. Momentos como el diagnóstico, la aparición de trastornos deglutorios, insuficiencia respiratoria, escoliosis, pérdida de la marcha en los niños con AME III o la transición al cuidado del adulto generan situaciones

nuevas de estrés y de duelo. El paciente y su familia necesitan reacomodar roles, funciones, expectativas a lo largo de todo el curso de la enfermedad. Es importante el trabajo del niño y su familia con integrantes del equipo de **salud mental**, que brinde ayuda para adaptarse a los cambios, dé continencia y detecte la aparición de trastornos emocionales muy frecuentes en esta población. (VER RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE SALUD MENTAL)⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰

Se sugiere:

- Reflexionar en cada etapa de la enfermedad sobre las necesidades del paciente y la familia.
- Brindar al paciente y la familia un espacio en la consulta para fomentar la comunicación.
- Brindar al paciente información médica de su enfermedad acorde a su desarrollo y capacidad de comprensión. Registrar las necesidades del niño (qué quiere y qué no quiere saber)
- Prestar especial atención a los factores relacionados a la enfermedad, funcionamiento familiar, hermanos, relaciones sociales, desempeño escolar, mecanismos de afrontamiento, espiritualidad y relación con el equipo médico.
- Considerar a los grupos de apoyo (ejemplo: asociaciones de padres) como un dispositivo de sostén importante en la medida que ofrecen asesoramiento y aúnan esfuerzos para procurar más beneficios y mejores tratamientos para sus hijos.

CUIDADOS PALIATIVOS (CP)⁵¹

Los pacientes que padecen AME, si bien comparten una serie de características genéticas y fisiopatológicas, según el **tipo de AME** seguirán trayectorias disímiles en cuanto a cuidados y comorbilidades. Es un imperativo ético ofrecer todas las opciones para un adecuado soporte, que abarcan desde el acompañamiento a la familia y el control de síntomas exclusivamente hasta medidas más invasivas como la incorporación de SNG para el trastorno deglutorio, la VNI para el control de la disnea, la traqueotomía y la asistencia respiratoria mecánica para la incapacidad ventilatoria. Estas decisiones actualmente conviven con nuevas líneas de tratamiento que podrían alterar la historia natural de la enfermedad. El proceso de toma de decisiones no es simple; en él no solo interviene el diagnóstico y la propuesta médica, sino la situación de la familia, sus valores, condicionantes socioeconómicos etc. Tiene suficiente complejidad como para definirlo como único para cada paciente y su familia. En todos los casos priorizamos el control de síntomas y los cuidados del confort.

Abordaje inicial en todos los pacientes con AME:

- Explicar las variables clínicas y la trayectoria
- Educar a la familia en la toma de decisiones sobre los diferentes tratamientos

Durante la evolución:

- Proveer el ajuste psicosocial durante las diferentes etapas de la enfermedad
- Favorecer la transición a los servicios de adulto
- Acompañar los desafíos sociales que implica la enfermedad
- Tratar de disminuir el peso del cuidado

- Proveer cuidado continuo
- Indicar tratamiento sintomático

Si la enfermedad se agrava:

- Proveer un conocimiento sobre la muerte que permita una discusión amplia en el futuro
- Favorecer las decisiones de reactivas a proactivas
- Ayudar a enfrentar la inevitabilidad de una enfermedad limitante
- Asegurar cuidados de fin de vida

Los CP pueden realizarse en el ámbito del **domicilio**, la **internación**, inclusive de la unidad de cuidados intensivos. Cada equipo definirá los roles y los alcances de la intervención de los CP según cada paciente y familia.

En pacientes en **etapa terminal** para el **tratamiento de la disnea** indicamos **solución de morfina** a una **dosis de inicio** de **0.05mg/kg cada cuatro horas** en el caso de “falta de aire”. Se puede administrar por **vía enteral, subcutánea o endovenosa** y se puede aumentar tantas veces como sea necesario hasta llegar al alivio.

En el caso de la atención de los pacientes con **AME tipo II-III** el modelo atencional se relaciona más con el de un paciente crónicamente enfermo, y sus diferentes necesidades a través del tiempo.

a. Al inicio de la enfermedad, se sugiere:

- *Explicar las variables clínicas y la **trayectoria***
- *Educar a la familia en la **toma de decisiones** sobre los diferentes **tratamientos***

b. Durante la evolución, se sugiere:

- *Ofrecer todas las opciones para un **sopORTE** adecuado, desde acompañamiento a la familia hasta medidas más invasivas, priorizando el control de síntomas y los cuidados del confort.*
- *Proveer el **ajuste psicosocial** durante las diferentes etapas de la enfermedad*
- *Favorecer la **transición** a los servicios de adulto*
- *Acompañar los **desafíos sociales** que implica la enfermedad*
- *Tratar de disminuir el **peso del cuidado** y asegurar la provisión de **cuidado continuo***
- *Indicar **tratamiento sintomático***

c. Ante el agravamiento de la enfermedad, se sugiere:

- *Proveer un **conocimiento sobre la muerte** que permita una discusión amplia en el futuro*
- *Favorecer las **decisiones de reactivas a proactivas***
- *Ayudar a enfrentar la inevitabilidad de una **enfermedad limitante***
- *Asegurar **cuidados de fin de vida***
- *Brindar CP en el **ámbito del domicilio, la internación o la unidad de cuidados intensivos***

- En pacientes en **etapa terminal** con disnea indicar **solución de morfina** a dosis inicial de **0.05mg/kg cada cuatro horas por vía enteral, subcutánea o endovenosa** y aumentar tantas veces como sea necesario hasta llegar al alivio.
- En la **atención de los pacientes con AME tipo II-III** asegurar los **CP** de un **paciente crónicamente enfermo** según sus diferentes necesidades a través del tiempo.

E AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

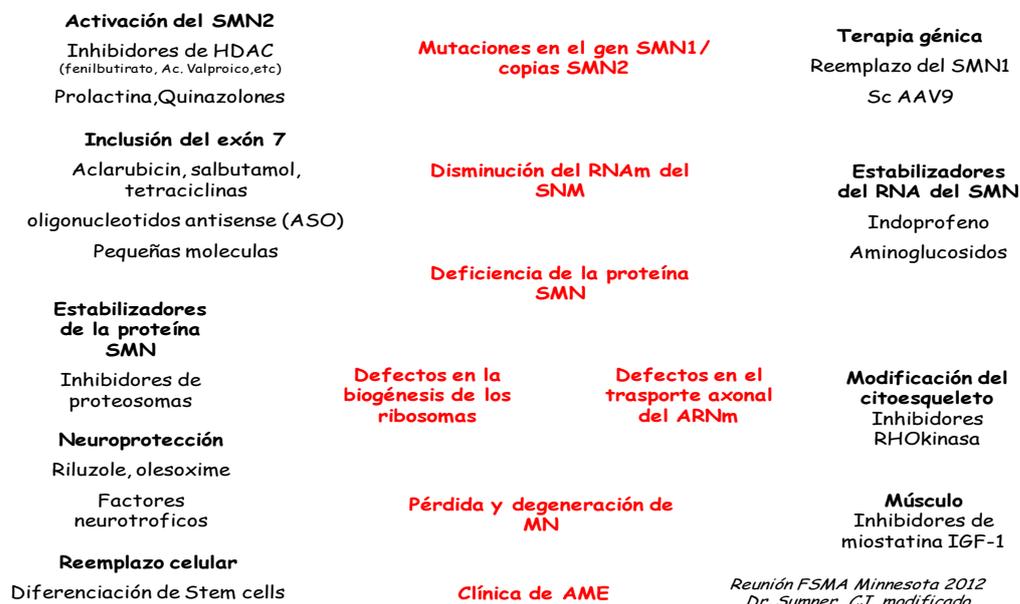
Desde el **descubrimiento del gen** en **1995** se han logrado grandes avances en la caracterización clínica, el descubrimiento de las base genéticas y la fisiopatología de la **AME**, contribuyendo a importantes avances en el tratamiento. Parte de este conocimiento se logró con los **estudios de historia natural**⁵²⁻⁵³⁻⁵⁴ que fueron vitales para acompañar el desarrollo de la investigación clínica.

En el año **2007** se publicaron las primeras **guías de cuidados para pacientes con AME** y fueron actualizadas en el **2018**.¹⁻¹² Se logró tener una visión integral, sistematizada y multidisciplinaria de los diferentes **tipos de AME** y de las **complicaciones** que surgen con la evolución de la enfermedad. Con los avances en los cuidados y el conocimiento de la fisiopatología, se desarrollaron diferentes **abordajes terapéuticos** en relación a la fisiopatología de la enfermedad. (**FIGURA 8**)

Existen **dos grupos** principales de **nuevas terapias: con base en la genética** (como el reemplazo del gen SMN1 y el aumento de la expresión del gen SMN2) y **no centradas en la genética** (como el desarrollo de neuroprotectores y productos para evitar la degeneración de las motoneuronas).⁵⁵

Un tratamiento accesible que ha mostrado beneficio en algunos pacientes con **AME** es el **salbutamol**, un beta 2 agonista indicado por **vía oral**. Algunos estudios muestran mejoría en las escalas funcionales, la función respiratoria, la fatiga, y aumento de la proteína SMN desde el gen SMN2 que se correlaciona con el número de copias del SMN2.⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹ Se inicia el tratamiento con **salbutamol** luego de los **tres años** cuando se ha completado el desarrollo pulmonar. Es necesario realizar **estudio cardiológico completo con Holter cardíaco** previo al inicio del tratamiento y una vez por año por la posibilidad de la aparición de taquicardia. La **dosis** es de **6 a 8 mg/día** dividida en **tres veces al día**.

FIGURA 8: ABORDAJES TERAPÉUTICOS (Adaptado de⁶⁰ y reunión de Minnesota 2012)



Teniendo en cuenta las características genéticas de la AME con una delección homocigota del gen SMN1 en todos los pacientes y un gen similar, el SMN2, como principal modificador del fenotipo, se han impulsado diferentes estudios para intentar aumentar la proteína SMN. Una de estas estrategias fue modificar la región promotora del gen SMN2 usando **ácido valproico, fenilbutirato o hidroxurea**. Estos estudios mostraron beneficios *in vitro* pero no en los ensayos clínicos en pacientes.

El **nusinersen (SPINRAZA®)** es un **oligonucleótido antisentido** que actúa sobre la lectura del ARNm de gen SMN2 permitiendo la inclusión del exón 7 del gen SMN2 al inhibir un inhibidor del *splicing* alternativo con la producción de proteína SMN. La aplicación de la medicación es **intratecal**.

En Argentina, el nusinersen (nombre comercial Spinraza) fue aprobado por la ANMAT en Marzo de 2019 para las siguientes indicaciones: pacientes con AME tipo I, II y IIIA. En Agosto de 2019, se crea mediante la resolución 1453/2019, la Comisión Nacional de Atrofia Muscular Espinal, CONAME, para el tratamiento y seguimiento adecuado de pacientes que padecen esta condición, en concordancia con la resolución RESOL-2019-1452-APN-SGS#MSYDS, por la cual se modifica el PROGRAMA MEDICO OBLIGATORIO (PMO), incorporándose el punto 7.3 bis en el Anexo I de la Resolución N° 201/02 del entonces MINISTERIO DE SALUD.

La evidencia disponible incluye dos ensayos clínicos publicados fase III aleatorizados contra procedimiento simulado (2:1) en pacientes con AME I, II y III no deambuladores.⁶¹⁻⁶² Los pacientes recibieron una **dosis de carga** los **días 0-15-30-60** y luego una **dosis de mantenimiento** cada **cuatro meses**. Las **reacciones adversas** más destacadas están en relación a la infusión como **síndrome post-punción**. Recientemente fueron descriptos **cinco pacientes** con **hidrocefalia** no relacionada con infección del SNC. Se ha descripto que los oligonucleótidos pueden producir **alteraciones renales y de la coagulación** por lo que son necesarios estudios de seguimiento de la función renal con proteinuria y de la coagulación. No existe evidencia del beneficio de esta medicación en los subgrupos de pacientes

adultos, pacientes con ventilación permanente, los que presentan síntomas en el período neonatal y aquellos con cirugía de la columna (TABLA 8)⁶³

Actualmente están en curso ensayos clínicos con diferentes fármacos (TABLA 9)

TABLA 8: TABLA DE EVIDENCIA DE ESTUDIOS CLÍNICOS REALIZADOS CON NUSINERSEN⁶⁴

	AME I		AME II-III		
	NURTURE	ENDEAR	CS12	CS3A	CHERISH
Diseño del estudio	Fase II, abierto, única rama	Fase III, aleatorizado, doble-ciego, placebo-control	Fase I, abierto, única rama	Fase III, abierto, única rama	Fase III, aleatorizado, doble-ciego, placebo-control
Pacientes	Presintomáticos AME I, 2 ó 3 copias SMN2	AME I, 2 copias SMN2	AME II y III	AME I	AME II (y III a)
Edad al screening	<6 semanas	<7 meses	2-15 años	3 semanas -7 meses	2-12 años
Resultados finales (endpoints) primarios	Tiempo al fallecimiento o tiempo a la traqueotomía o ventilación >6hs	Tiempo al fallecimiento o a necesidad de ventilación permanente, cambios en la escala de Hammersmith (HINE-2)	Seguridad	Cambios en la escala de Hammersmith (HINE-2)	Cambios en la escala de Hammersmith expandida (inicio-15 meses)
Duración	Inicio en 2015, en curso	13 meses. Cerrado después del análisis interino.	45 meses	45 meses	15 meses. Cerrado después del análisis interino.
Resultados	Mejoría comparado con la historia natural de AME I	Mejoría en relación al control	Seguro y bien tolerado	Mejoría comparado con la historia natural de AME	Mejoría en relación al control

TABLA 9: DESARROLLOS TERAPÉUTICOS PARA AME

	ESTRATEGIA TERAPÉUTICA	MECANISMO DE ACCIÓN	NOMBRE DE LA DROGA
Disminución de la proteína SMN por delección o mutaciones del gen SMN1	Reemplazar el gen <i>SMN1</i>	Reemplazo por virus vector del SMN1	AVXS -101
Disminución de la proteína SMN por delección o mutaciones del gen SMN1	Aumento del RNAm y proteína desde el gen <i>SMN2</i>	Modificar el <i>splicing</i> del RNAm para aumentar la proteína SMN funcional	Nusinersen RG7916 Branaplam
Pérdida de motoneuronas	Prevenir la muerte celular	Mantener la integridad de la mitocondria	Olexosime
Debilidad muscular y atrofia	Aumentar la fuerza muscular y resistencia	Activador de la troponina del musculo esquelético	CK-2127107

BIBLIOGRAFIA

- 1 Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child Neurol.* 2007; 22 (8): 1027-1049.
- 2 Munsat T, Davies K. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany) *Neuromuscul. Disord.* 1992; 423-428.
- 3 Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2006; 13 (2): 121-31.
- 4 Wee CD, Kong L, Sumner CJ. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr. Opin. Neurol.* 2010; 23 (5): 450-458.
- 5 Sproule D, Kaufman P. Therapeutic developments in spinal muscular atrophy. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2010; 3 (3): 173-185.
- 6 Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008; 371 (9630): 2120-2133.
- 7 Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2004; 4 (1): 15-29.
- 8 SMA Foundation. SMA Overview. Disponible en: <http://www.smafoundation.org/wp-content/uploads/2012/03/SMA-Overview.pdf>
- 9 Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995; 80 (1): 155-165.
- 10 Lorson CL, Rindt H, Shababi M. Spinal muscular atrophy: mechanisms and therapeutic strategies. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19 (R1): R111-1188.
- 11 Lewelt A, Krosschell KJ, Scott C, Sakonju A, Kissel JT, Crawford TO et al. Compound muscle action potential and motor function in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2010; 42 (5): 703-708.
- 12 Mercuri E, Finkel R, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone E et al. Diagnosis and management of Spinal Muscular Atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.* 2018; 28 (2): 103-115.
- 13 Sociedad Argentina de Pediatría. Libreta de Salud. 2012. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/profesionales/Libreta_Salud_SAP.pdf
- 14 Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G, Casiraghi JL; Italian SMA Family Association. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015. *Neuromuscul. Disord.* 2015; 25 (12): 979-989.
- 15 Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, Kaufmann P. The changing natural history of spinal muscular atrophy type I. *Neurology* 2007; 69: 1931-1936.
- 16 Bach J, Niranjana V, Weaver B. Spinal Muscular Atrophy type I. A noninvasive respiratory management approach. *Chest* 2000; 117: 1100-1106
- 17 Ioos C, Leclair Richard D, Mrad S et al. Respiratory Capacity Course in Patients with infantile SMA. *Chest* 2004; 126: 831-837.
- 18 Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, Gibson N, Gordon J, Hughes I, McCulloch R, Russell R, Simonds A. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012; 67 (1): 1-40.
- 19 Roper H, Quinlivan R on behalf of Workshop participants. Implementation of the consensus statement for the standard of care in spinal muscular atrophy when applied to infants with severe type I SMA in the UK. *Arch. Dis. Child.* 2010; 95 (10): 845-849.
- 20 Schroth M. Special considerations in the respiratory management of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatrics* 2009; 123 (Suppl.4): S245-S249.

-
- 21 Guerin C, Vincent B, Petitjean T, Lecam P, Luizet C, Rabilloud M et al. The short-term effects of intermittent positive pressure breathing treatments on ventilation in patients with neuromuscular disease. *Respir. Care* 2012; 55 (7): 866-872.
- 22 Fauroux B, Guillemot N, Aubertin G, Nathan N, Labit A, et al. Physiologic benefits of mechanical insufflation-exsufflation in children with neuromuscular diseases. *Chest* 2008; 133 (1): 161-168.
- 23 Homnick D. Mechanical Insufflation-Exsufflation for airway mucus clearance. *Resp. Care* 2007; 52 (10): 1296-1305.
- 24 Chatwin M, Toussaint M, Goncalves M, Sheers N, Mellier U, Gonzales-Bermejo J et al. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: a state of the art review. *Respiratory Medicine* 2018; 136: 98-110.
- 25 Montes J, Mc Dermott M, Dunaway S, Glanzman A, Riley S, Quigley J et al. Six-minute walk test demonstrates motor fatigue in Spinal Muscular atrophy. *Neurology* 2010; 74 (10): 833-838.
- 26 Lewelt A, Krosschell KJ, Stoddart GJ, Weng C, Xue M, Marcus RL et al. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2015; 52 (4): 559-567.
- 27 Madsen K, Hangen R, Preisler N, Thojersen F, Berthelsen M, Vissing J. Training improves oxidate capacity but not function in Spinal Muscular Atrophy type III. *Muscle Nerve* 2015; 52: 240-244.
- 28 Febrer Rotger A. *Rehabilitación de las enfermedades neuromusculares en la infancia*. Editorial Panamericana. España. 2015.
- 29 Wang H, Ju Y, Chen S, Lo S, Jong Y. Joint range of motion limitations in children and young adults with Spinal Muscular Atrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85 (10): 1689-1693.
- 30 Salazar R, Montes J, Young S, McDermott M, Martens W, Pasternak A et al. Quantitative Evaluation of Lower Extremity Joint Contractures in Spinal Muscular Atrophy: Implications for Motor Function. *Pediatr. Phys Ther.* 2018; 30 (3): 209-215.
- 31 Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E on behalf of the ENMC SMA Working Study Group. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.* 2015; 25: 593-602.
- 32 Moore G, Lindenmayer A, Mc Conchie G, Ryan M, Davidson Z. Describing nutrition in spinal muscular atrophy. A systematic review. *Neuromuscular Disorders* 2016; 26: 395-404.
- 33 Mehta N, Newmn H, Tarrant S, Graham R. Nutritional Status and Nutrition intakes challenges in Children with Spinal muscular atrophy. *Pediatr. Neurol.* 2016; 57: 80-83.
- 34 Willing T, Paulus J, Lacau S, Beon C, Navarro J. Swallowing problems in neuromuscular disorders. *Arch. Phys. Med. Rehab.* 1994; 75: 1175-1178.
- 35 Durkin E, Schroth M, Helin M, Shaaban A. Early laparoscopic fundoplication and gastrostomy in infants with spinal muscular atrophy type I. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43: 2031-2037.
- 36 Lewelt A, Krosschell K, Stoddard G, Weng C, Xue M, Marcus R, Swoboda K. Resistance strength training exercise in children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 559-567.
- 37 Meeting, 2012, Minneapolis, MN. Ness and S.D. Apkon. Bone health in children with neuromuscular disorders. *Journal Pediatric Rehabilitation Medicine: An Interdisciplinary Approach* 2014; 7: 133-142.
- 38 Fajak D, Kopschina C, Forst R, Gras F, Mueller L, Forst J. Fractures in proximal spinal muscular atrophy. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2010; 130: 775-780.
- 39 Poruk K, Hurst D, Smart A, Chisum, B, LaSalle A, Chan G, Gill G, Reyna S, Swoboda K. Observational study of caloric and nutrient intake, bone density, and body composition in infants and children with Spinal Muscular Atrophy type I. *Neuromuscul. Disord.* 2012; 22 (11): 966-973.
- 40 Khatri I, Chaudhry U, Seikaly M, Browne R, Iannaccone S. Low bone mineral density in spinal muscular atrophy. *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* 2008; 10.(1): 11-17.
- 41 Kinali M, Banks L, Mercuri E, Manzur A, Muntoni F. Bone mineral density in a paediatric spinal muscular atrophy population. *Neuropediatrics* 2004; 35 (6): 325-328.
- 42 Aton J, Davis R, Jordan K, Scott C, Swoboda K. Vitamin D Intake Is Inadequate in Spinal Muscular Atrophy Type I Cohort: Correlations With Bone Health. *J. Child Neurol.* 2013; 29 (3): 374-380.

-
- ⁴³ Kurihara N, Mena C, Maeda H, Haile D, Reddy S. Osteoclast-stimulating Factor Interacts with the Spinal Muscular Atrophy Gene Product to Stimulate Osteoclast Formation. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276 (44): 41035–41039.
- ⁴⁴ Cassinelli H, Alonso G, Gruñeiro L, Pipman V, Escobar M, Bergada I, Bengolea S, Comité de Endocrinología. Recomendaciones para optimizar la masa ósea en la infancia y adolescencia. *Archivos Argentinos de Pediatría* 2000; 98 (3): 214-216. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2000/00_214_216.pdf
- ⁴⁵ Rudnik-Schoneborn S, Heller R, Berg C, Betzler C, Grimm T, Eggerman T. Congenital heart disease is a feature of severe infantile spinal muscular atrophy. *J. Med. Genet.* 2008; 45: 635-638.
- ⁴⁶ Palladino A, Passamano L, Taglia A, D'Ambrosio P, Scutifero M, Cesi. Cardiac involvement in patients with spinal muscular atrophies. *Acta Myol.* 2011; 30: 175-178.
- ⁴⁷ Finkel R, Mercuri E, Meyer O, Simonds A, Schroth M, Graham R, Kirschner J et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 2018 ; 28: 197-207.
- ⁴⁸ Qian Y, McGraw S, Henne J, Recki J, Hobby K, Yeh W. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurology* 2015; 15: 217-218.
- ⁴⁹ Farrar M, Vucic S, Johnston H, Kiernan M. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J. Pediatrics* 2013; 162: 155-159.
- ⁵⁰ Nuñez, Blanca. Familia y discapacidad: de la vida cotidiana a la teoría. Lugar Editorial, 2007. Argentina. <http://sid.usal.es/libros/discapacidad/18921/8-1/familia-y-discapacidad-de-la-vida-cotidiana-a-la-teoria.aspx>
- ⁵¹ Garcia Salido A, de Paso Mora M, Monleon L, Martino A. Palliative care in children with spinal muscular atrophy type I: what do they need? *Palliat. Support Care* 2015; 13: 313-317.
- ⁵² Krosschell KJ, Bosch M, Nelson L, Duong T, Lowes LP, Alfano LN, et al. NeuroNEXT Clinical Trial Network and on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Motor Function Test Reliability during the NeuroNEXT Spinal Muscular Atrophy Infant Biomarker Study. *J. Neuromuscul. Dis.* 2018; 5 (4): 509-521.
- ⁵³ Montes J, McDermott MP, Mirek E, Mazzone ES, Main M, Glanzman AM, et al. Ambulatory function in spinal muscular atrophy: Age-related patterns of progression. *PLoS One* 2018; 13(6): e0199657.
- ⁵⁴ Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 2017; 82 (6): 883-891.
- ⁵⁵ Dowling JJ, D'Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am. J. Med. Genet. A.* 2018; 176 (4): 804-841.
- ⁵⁶ Pane M, Staccioli S, Messina S, D'Amico A, Pelliccioni M, Mazzone ES, et al. Daily salbutamol in young patients with SMA type II. *Neuromuscul. Disord.* 2008; 18 (7): 536-540.
- ⁵⁷ Tiziano FD, Lomastro R, Pinto AM, Messina S, D'Amico A, Fiori S, et al. Salbutamol increases survival motor neuron (SMN) transcript levels in leucocytes of spinal muscular atrophy (SMA) patients: relevance for clinical trial design. *J. Med. Genet.* 2010; 47 (12): 856-858.
- ⁵⁸ Giovannetti AM, Pasanisi MB, Cerniauskaitė M, Bussolino C, Leonardi M, Morandi L. Perceived efficacy of salbutamol by persons with spinal muscular atrophy: A mixed methods study. *Muscle Nerve* 2016; 54 (5): 843-849.
- ⁵⁹ Khirani S, Dabaj I, Amaddeo A, Olmo Arroyo J, Ropers J, et al. Effect of Salbutamol on Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr. Neurol.* 2017; 73: 78-87.
- ⁶⁰ Summer CJ. Therapeutics Development for Spinal Muscular Atrophy. *NeuroRx.* 2006; 3 (2):235-245.
- ⁶¹ Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. ENDEAR Study Group Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (18): 1723-1732.

⁶² *Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (7): 625-635.*

⁶³ *Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. Dev. Med. Child Neurol. 2018; 61 (1): 19-24.*

⁶⁴ *Messina S. New Directions for SMA Therapy. J. Clin. Med. 2018; 7 (9): 251-258.*



argentina.gob.ar/salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: Consenso AME

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 48 pagina/s.