

upna

Universidad Pública de Navarra
Nafarroako Unibertsitate Publikoa

Facultad de Ciencias de la Salud
Osasun Zientzien Fakultatea

Atrofia Muscular Espinal y la importancia de la genética.

Grado en Enfermería

Erizaintza Gradua

Trabajo Fin de Grado/ Gradu Bukaerako Lana

Estudiante: Uxue Gil Lizarraga

Tutora: Esther Vicente Cemborain

Mayo, 2021

ÍNDICE

1- INTRODUCCIÓN/ ANTECEDENTES/ JUSTIFICACIÓN:	1
2-OBJETIVOS:	11
Objetivo general:	11
Objetivos específicos:.....	11
3-MATERIALES Y METODOLOGÍA:	12
3.1. Bases de datos y palabras clave	12
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	14
3.3 Herramientas de búsqueda:	15
3.4 Diagrama de flujo:	18
4- RESULTADOS:	19
4.1 ¿Qué son las enfermedades neuromusculares y concretamente, las enfermedades de la motoneurona?(19)	19
4.2 ¿Qué es la Atrofia Muscular Espinal Proximal?	20
4.3 Epidemiología:	22
4.4 Gen y diagnóstico:	23
GENÉTICA:	23
GEN SMN1:.....	24
GEN SMN2:.....	25
4.5 Herencia de la AME:	27
4.6 Subtipos de la AME:	28
• <i>AME tipo 1 o enfermedad de Werding- Hoffman:</i>	28
• <i>AME tipo 2, enfermedad de Dubowitz o forma intermedia:</i>	29
• <i>AME tipo 3 o enfermedad de Kugelberg- Welander:</i>	29
• <i>AME tipo 4:</i>	30
4.7 Confirmación del diagnóstico:	32
4.8 Recibir el diagnóstico:	34
4.9 Aspectos no motores de la enfermedad:	34
4.10 Tratamiento:	37
A- <i>NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO:</i>	37
B- <i>TRATAMIENTO NO CURATIVOS, CUIDADOS:</i>	39
5-DISCUSIÓN:	45
6-CONCLUSIONES:	50
7. PROPUESTA TEÓRICA	53
7.1. Introducción:	53

7.2. Objetivos:	54
7.3. Material y métodos:	54
8. AGRADECIMIENTOS:	65
9 - BIBLIOGRAFÍA:	66
10- ANEXOS:	76

ÍNDICE DE TABLAS:

<u>Tabla 1:</u> Umbrales de prevalencia en diversas regiones del mundo según las distintas definiciones de enfermedad rara	pág. 5
<u>Tabla 2:</u> Grado de afectación del estudio ERES.....	pág. 7
<u>Tabla 3:</u> Retraso diagnóstico por edades	pág. 7
<u>Tabla 4:</u> Tabla de la búsqueda de información.....	pág. 15-16-17
<u>Tabla 5:</u> Tabla de las enfermedades según la motoneurona afectada y su origen.....	pág.20
<u>Tabla 6:</u> Copias SMN2 esperadas dependiendo del tipo de la AME.	pág.26
<u>Tabla 7:</u> Características de los diferentes subtipos de la enfermedad AME.....	pág. 31-32

ÍNDICE DE FIGURAS:

<u>Figura 1:</u> Diagrama de flujo.....	pág. 18
<u>Figura 2:</u> Clasificación de Atrofia Muscular Espinal según Orphanet.....	pág.22
<u>Figura 3:</u> Tríptico.....	pág.56
<u>Figura 4:</u> Ejemplo visual de la herencia mendeliana autosómica dominante.....	pág.60
<u>Figura 5:</u> Ejemplo visual de la herencia mendeliana autosómica recesiva.....	pág.61
<u>Figura 6:</u> Ejemplo visual de la herencia mendeliana recesiva ligada al sexo.....	pág.63
<u>Figura 7:</u> Ejemplo visual de la herencia mitocondrial.....	pág. 64

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

ER: Enfermedad Rara

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrofia

OMS: Organización Mundial de la Salud

FEDER: La Federación Española de Enfermedades Raras

ENSERio: Estudio sobre la situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España.

AME/SMA: Atrofia Muscular Espinal / Spinal Muscular Atrophy.

ENM: Enfermedad Neuromuscular

MNI/MNS: Motoneurona inferior / motoneurona superior

ARN/ARNm: Ácido ribonucleico / Ácido ribonucleico mensajero.

ADN: Ácido desoxirribonucleico

SMN 1 / 2: Gen de supervivencia de la motoneurona 1 / 2

CK: Creatina Quinasa

TC: Tomografía Computarizada

FDA: Food and Drugs Administration

VNI: Ventilación No Invasiva

BiPAP: Sistema de Bipresión Positiva de la vía Aérea

SNG / SNY: Sonda Nasogástrica – Sonda Nasoyeyunal

RGE: Reflujo Gastroesofágico

IMC: Índice Masa Corporal

RESUMEN	ABSTRACT	LABURPENA
<p>Introducción: La atrofia Muscular Espinal es una enfermedad neuromuscular rara de origen genético, con una morbimortalidad alta. Su diagnóstico y enfoque terapéutico han evolucionado mucho en los últimos años gracias al conocimiento genético. Por ello, destaca la importancia de un adecuado asesoramiento y diagnóstico genético, que influirán en la toma de decisiones en un futuro. Esta idea se generaliza a todas las enfermedades hereditarias, como lo son la mayoría de las enfermedades raras.</p>	<p>Introduction: Spinal muscular atrophy is a rare neuromuscular disease of genetic origin, with a high morbimortality. Its diagnosis and therapeutic approach have evolved greatly in recent years thanks to genetic knowledge. Therefore, the importance of an adequate genetic counseling and diagnosis, which will influence decision making in the future, stands out. This idea is generalized to all hereditary diseases, as are most of the rare diseases.</p>	<p>Sarrera: Atrofia muskular espinala jatorri genetikoak gaixotasun neuromuskular arraro bat da eta honek morbimortalitate handia du. Haren diagnostikoak eta ikuspegi terapeutikoak bilakaera handia izan dute azken urteotan, ezagutza genetikoari esker. Horregatik, aholkularitza eta diagnostiko genetiko egokia egitearen garrantzia nabarmentzen da, etorkizunean erabakiak hartzeko orduan eragina izango baitute. Ideia hau gaixotasun hereditario guztietara orokortzen da, gaixotasun arraro gehienak hereditarioak baitira.</p>
<p>Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la definición, etiología, diagnóstico, sintomatología, prevalencia, tratamiento, evolución y abordaje de las enfermedades raras, concretamente de la Atrofia muscular espinal proximal y sus subgrupos explicando los últimos estudios.</p>	<p>Objective: To carry out a literatur review of the definition, etiology, diagnosis, symptomatology, prevalence, treatment, evolution and approach to rare diseases, specifically proximal spinal muscular atrophy and its subgroups, explaining the latest studies.</p>	<p>Helburua: Gaixotasun arraroen eta zehazki, Atrofia Muskular Espinalaren definizioa, sintomatología, prebalentzia, tratamendua, eboluzioa eta abordaiaren berrikuspen bibliografikoa egitea.</p>
<p>Metodología: Revisión bibliográfica sistemática sobre las</p>	<p>Methodology: Systematic bibliographic review about rare diseases and Spinal</p>	<p>Metodologia: Gaixotasun arraroen eta zehazki, Atrofia Muskular</p>

<p>enfermedades raras y en concreto sobre la Atrofia Muscular Espinal Proximal y sus subtipos, usando diferentes bases de datos (Sirius, Google Académico, Scielo, Dialnet...), páginas de asociaciones y bibliografía recomendada.</p>	<p>Muscular Atrophy, using different data bases (Sirius, Google Scholar, Scielo, Dialnet...), association websites and recommended bibliography.</p>	<p>Espinalaren berrikuspen bibliografiko sistematikoa, datu base ezberdinak (Sirius, Google Akademikoa, Scielo, Dialnet...), elkarteen web orriak eta gomendatutako bibliografía erabiliz.</p>
<p>Conclusiones: Debido a los buenos resultados en la administración precoz de los nuevos tratamientos, y el diagnóstico genético, es importante desarrollar un adecuado asesoramiento y consejo genético para la toma de decisiones del futuro; tanto para el diagnóstico precoz como para el tratamiento precoz. O para futuros embarazos.</p>	<p>Conclusions: Due to the good results in their early administration of the new treatments, and genetic diagnosis, it is important to develop an adequate genetic counseling and advice for future decision making; both for early diagnosis and early treatment. Or for future pregnancies.</p>	<p>Ondorioak: Administrazio goiztiarrean emaitza onak izan dituzten tratamendu berriak direla, eta diagnostiko genetiko dela eta, garrantzitsua da aholkularitza eta aholku genetiko egokia garatzea etorkizuneko erabakiak hartzeko; bai diagnostiko goiztiarrerako, bai tratamendu goiztiarrerako. Edo etorkizuneko haurdunaldietarako.</p>
<p>Palabras clave: Enfermedades Raras, Atrofia muscular espinal, Enfermería, Neuromuscular, cuidados.</p>	<p>Key words: Rare Diseases, Spinal muscular atrophy (SMA), Care, Nursery, neuromuscular.</p>	<p>Hitz-gakoak: Gaixotasun Arraroak, Erizaintza, Atrofia Muskular Espinala, Zaintza, Neuromuskularra.</p>
<p>Número de palabras: 14398</p>	<p>Number of words: 14398</p>	<p>Hitzkopurua: 14398</p>

1- INTRODUCCIÓN/ ANTECEDENTES/ JUSTIFICACIÓN:

La humanidad siempre ha sentido especial interés en conocer, controlar y sanar las diferentes enfermedades, sin embargo, por motivos socioeconómicos y el menor conocimiento científico, el objetivo principal es atender enfermedades más prevalentes y que más afectan a la sociedad, es decir, de mayor morbi-mortalidad. Antiguamente, el interés se enfocaba en los problemas infecciosos, pero con el paso del tiempo, en los países más desarrollados, la atención se fue centrando en enfermedades crónicas y los problemas causados por estas, que con el paso del tiempo van adquiriendo una mayor relevancia. Este cambio es causado por el progresivo aumento de la esperanza de vida y consecuentemente por el envejecimiento de la población. (1)

Sin embargo, en los países desarrollados poco a poco nace un interés importante en cuanto al cuidado y conocimiento de las Enfermedades Raras. (1) La Enfermedad rara (ER) se define como aquella que tiene una prevalencia de menos de 5 casos por cada 10 mil habitantes. (2) Estas enfermedades suelen tener altas tasas de morbi-mortalidad, pero tienen unos recursos terapéuticos muy limitados. El interés por estas enfermedades no nace en esos países por tener una alta tasa de estas o por ser concretas de estos países sino porque se trata de unas enfermedades que tienen una gran necesidad de cuidados asistenciales y sociales. Estas enfermedades son crónicas, y por lo general invalidantes, progresivas, degenerativas y con una alta tasa de mortalidad. Por todos los aspectos mencionados anteriormente su cuidado consta de un alto coste social y sanitario que conlleva la necesidad de estudiar a fondo estas enfermedades. (1)

El término de enfermedad, durante la historia, ha sido un concepto muy difícil de definir y con diversos cambios y opiniones. La dificultad de definir el concepto de enfermedad también dificulta la definición de ER. (3) El concepto de “enfermedad rara” nace junto a la de “medicamentos huérfanos” a mediados de los años 80. Los dos conceptos se desarrollan de manera paralela. La “Orphan Drug” (4) (Una ley

para fortalecer el desarrollo de los medicamentos huérfanos) definió en el año 1983 las enfermedades raras como enfermedades tan infrecuentes en los Estados Unidos que no existen razones para el desarrollo y la producción de los medicamentos para esa enfermedad, porque estas no tienen posibilidades de que puedan reembolsar mediante sus ventas el coste que estos han precisado en el país. (4).

La definición de ER se relacionaba con el ámbito epidemiológico y sanitario, y hacía referencia a aquellas enfermedades que afectaban a menos de 200.000 personas en todo el país. El término se basaba en un concepto porcentual, es decir, hacía referencia a las enfermedades menos frecuentes. (3)

En Europa, se introdujo este concepto a finales del siglo XX en el “Programme of Community Action on Rare Diseases” (1999-2003) (5), que definió las enfermedades raras como aquellas que originan peligro de invalidez crónica o muerte, con una prevalencia tan baja (menor de 5 casos por 10.000 habitantes) que sería necesario que coincidieran condiciones favorables y actuaciones especiales y multidisciplinares para poder evitar una morbimortalidad perinatal o precoz. Además, se reconocían como enfermedades con una excesiva disminución de la calidad de vida y alteración socioeconómica de la persona afectada. (6). Los medicamentos huérfanos son los fármacos que no son desarrollados por la industria farmacéutica por razones económicas, pero que sí responden a las necesidades públicas. (2)

Las enfermedades raras, por lo general, son enfermedades crónicas que producen una gran morbilidad y mortalidad. Se caracterizan por ser enfermedades potencialmente degenerativas que consecuentemente crean una discapacidad y dependencia rápidas, con cambios en la calidad de vida de las personas. (1)

En realidad, el término de enfermedades raras es un término “paraguas”. Es decir, es un concepto para facilitar la actuación de un grupo muy heterogéneo que tienen en común su baja prevalencia, pero a pesar de eso, son enfermedades que abarcan

prevalencias diferentes, diferentes etiologías y afectaciones, lo que hace que su clasificación sea muy difícil. (1). Su clasificación también es compleja porque si se considera la clasificación definitiva la realizada con los aspectos numéricos, se ignora el aspecto fisiológico y/o fisiopatológico. Sería un concepto relativo, por ello, es importante la incorporación de los aspectos de discapacidad y calidad de vida en la definición. (1). El programa “Programme of Community Action on Rare Diseases” (anteriormente mencionado) marcó su definición para enfermedades cuya prevalencia es menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes en la Comunidad Europea. Sin embargo, dicho término no es válido en otros países del mundo, por ejemplo, en EEUU se habla de “enfermedad rara” si hay menos de 200.000 casos en su territorio. (7)

Estas enfermedades son unas patologías que si las contabilizamos una a una afectan a muy pocas personas pero que si las tomamos en su conjunto implica a una gran parte de los ciudadanos, y con ellos sus familias. (3) Es decir, la paradoja de la rareza de estas enfermedades combina la característica de la baja prevalencia de forma individual (por cada ER) con el gran número de ellas existentes, lo que conlleva a que haya una probabilidad baja de padecer una enfermedad rara concreta pero no tanto cualquiera de ellas. (6)

Es de una gran dificultad determinar cuántas personas están afectadas por una de ellas. Sin embargo, existen características comunes que nos ayudan a determinar y definir las enfermedades como enfermedades raras y agruparlas a pesar de la amplia variedad de patologías: (3)

- Una gran parte son crónicas. (8)
- Tienen una gran complejidad etiológica y diagnóstica. (8)
- Tienen un alto índice de morbimortalidad. Muchas son potencialmente mortales. (8)
- Producen un elevado grado de discapacidad y dependencia. (8)
- Un 80% de ellas son de origen genético. (8)

- Dos tercios, se manifiestan antes de cumplir los 2 años de edad. (8)
- Se considera un colectivo con necesidades sociosanitarias específicas. (8)

La mayoría de este tipo de enfermedades raras aparecen en la edad pediátrica. Esto sucede por la alta incidencia de enfermedades de origen genético y por las anomalías congénitas. Sin embargo, aunque parezca contradictorio, la prevalencia es mayor en los adultos, debido a la alta mortalidad de muchas enfermedades infantiles como malformaciones, enfermedades genéticas graves o enfermedades de aparición tardía (ejemplo: ELA). (7) En muchos casos, la causa de las ER es la mutación de un gen, pero existen otras causas que conllevan la aparición de ER. Los factores ambientales, como el tabaco, exposiciones a agentes químicos juegan un papel importante en la aparición de estas. (9)

En el año 2003 se creó la Red Epidemiológica de Investigación en Enfermedades Raras (REPIER). Esta red fue la primera en desarrollar una distribución geográfica de enfermedades raras en España y facilitó la creación de planes autonómicos y acciones sociosanitarias. Además, se planteó un marco de necesidades a desarrollar que al tiempo fueron reconocidas por la Comisión Europea de Enfermedades raras como necesidades a resolver. (7)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) comunica de la existencia de más de 5000 enfermedades raras. Orphanet (www.orpha.net), portal europeo sobre las enfermedades raras y medicamentos huérfanos, recogía 6172 trastornos en octubre de 2018 (5304 excluyendo tumores raros, enfermedades infecciosas e intoxicaciones, que en estas utilizan la incidencia en lugar de la prevalencia puntual como indicador). (6)

Las definiciones de enfermedad rara dependen del territorio y la legislación de donde se hable (TABLA 1) y esto supone un problema. (6) Actualmente se estima que existen de 5.000 a 7.000 enfermedades raras diferentes y se dice que un 6 – 8% de la población mundial puede estar afectada por algún tipo de enfermedad rara, es

decir, más de 3 millones de españoles, 27 millones de europeos y 25 millones de norteamericanos (10), aunque estas cifras están siendo cuestionadas por la comunidad científica. (6, 11) En España, la Federación Española de ER, FEDER (2010), estima que estas enfermedades afectan a alrededor de 3 millones de personas. (9)

Tabla 1. Umbrales de prevalencia en diferentes regiones según sus distintas definiciones de ER y de enfermedad ultra-rara. [Elaboración propia]. Basada en la publicada por Vicente E, et al. En 2020(6)

Región	Definición	Umbral máximo (Casos / 10 ⁵ hab.)	Habitantes / 1 caso
Singapur	< 20.000 casos	356-638	157-280
OMS	65-100 casos/10 ⁵ hab.	65-100	1.000-1.538
EEUU	< 200.000 casos	61-86	1.163-1.640
Unión Europea (UE)*	< 5 casos/10 ⁴ hab. ^a	50	2.000
Corea del Sur	< 20.000 casos	39-42	2.381-2.564
Australia	< 2.000 casos	8-11	9.090-12.500
Noruega	< 100 casos/10 ⁶ hab.	10	10.000
Colombia	1 caso/5·10 ³ hab.	20	5.000
Enfermedad ultra- rara (UE)	≤ 1 caso / 5·10 ⁴ hab	2	50.000
China	< 1 caso / 5·10 ⁵ hab.	0,2	500.000

*Países que adoptan la definición de ER de la Unión Europea (UE): Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Croacia, República Checa, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Polonia, Portugal, Rumanía, Serbia, Suiza y Turquía. Además: Canadá, Argentina, Chile y México.

La Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) desarrolló en 2009 un estudio sobre la situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España (ENSERio). Este estudio refleja el origen del vínculo de las personas que padecen alguna ER está en el entorno social, es decir, comparten situaciones de desigualdad en el acceso a la atención sanitaria acceso al diagnóstico además del acceso a aspectos básicos de la vida social. (10, 12). El colectivo de ER se forma de personas con una gran diversidad interna, pero que comparten la lucha sobre el desconocimiento y aislamiento y rechazo social que sufren además de luchar por las mejoras en las carencias estructurales del sistema social para satisfacer así sus necesidades. (3) Las enfermedades raras son un total desafío para los sistemas sanitarios porque son enfermedades que son unas grandes desconocidas y como consecuencia con un abordaje de mucha dificultad. Por todo ello, es importante difundir y proporcionar información adecuada y específica de una manera adaptada, para poder así mejorar el diagnóstico y la atención sanitaria a los diferentes pacientes que padecen alguna enfermedad rara. (13, 14)

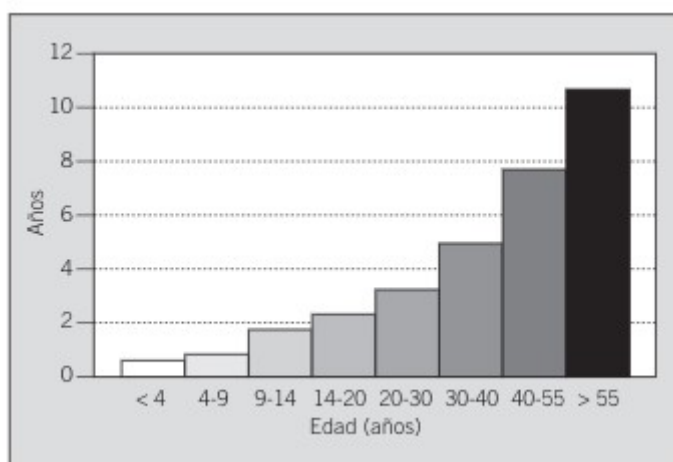
Afrontar las necesidades sociosanitarias es algo que se busca desde hace mucho tiempo. Los pilares para conseguir el bienestar sociosanitario de la sociedad hasta ahora han sido los siguientes: las pensiones, el sistema nacional de salud y el sistema educativo. No obstante, se ha sumado un cuarto pilar, el sistema nacional de dependencia. El significado de dependencia lleva consigo dos elementos: la persona dependiente y la necesidad de atención de esa persona. Este concepto, puede hacer referencia a la necesidad individual o colectiva. Afrontar la dependencia no es una necesidad nueva, hacer frente al deterioro físico y psíquico de la persona ha sido necesario siempre, pero estos últimos años este tema está tomando la relevancia social que le corresponde. Hasta hace poco, se ha considerado un tema privado que debía ser resuelto por los responsables mediante un apoyo "informal". La dependencia puede estar presente en todos los grupos de edad, aunque muchas veces se habla de la dependencia consecuente de la edad, también hay que tener en cuenta la dependencia vinculada a discapacidad. (1)

Las enfermedades raras, son enfermedades crónicas y degenerativas que precisan de cuidados prolongados e intervenciones multidisciplinares. Ocasionan un deterioro significativo de la calidad de vida de las personas afectadas y sus familias, en el ámbito psíquico, social, de inclusión en el medio escolar o laboral, de necesidades familiares y económicas, etc. Muchas de estas enfermedades aparecen en la infancia, eso implica que las necesidades duran un periodo largo y requieren acciones planificadas a largo plazo y de un modo continuado. (13) Además, la falta de información y formación sobre ellas tienen como consecuencia problemas a los que deben enfrentarse en una situación de aislamiento social. (13)

Tabla 2: Grado de afectación del estudio ERES (15)

Área/Grado	Total n (%)	Sexo		Grupos de edad	
		Varón n (%)	Mujer n (%)	Edad pediátrica n (%)	Edad adulta n (%)
Física					
Afectación leve	129 (18,9)	71 (20,3)	58 (17,6)	41 (28,9)	86 (16,3)
Afectación moderada	235 (34,4)	106 (30,3)	127 (38,5)	26 (18,3)*	203 (38,6)*
Afectación grave	235 (34,4)	125 (35,7)	110 (33,3)	42 (29,6)	187 (35,6)
Sensorial					
Afectación leve	197 (29,2)	95 (27,7)	102 (31)	39 (27,9)	153 (29,4)
Afectación moderada	101 (15)	35 (10,2)	65 (19,8)	13 (9,3)	87 (16,7)
Afectación grave	60 (8,9)	31 (9)	29 (8,8)	10 (7,1)	48 (9,2)
Social					
Afectación leve	186 (27,3)	95 (27,2)	89 (27,1)	34 (24,1)	147 (28,0)
Afectación moderada	177 (26)	99 (28,4)	78 (23,7)	35 (24,8)	140 (26,7)
Afectación grave	152 (22,3)	72 (20,6)	80 (24,3)	25 (17,7)	125 (23,8)
Emocional					
Afectación leve	232 (34)	123 (35,3)	109 (32,8)	52 (37,1)	176 (33,3)
Afectación moderada	222 (32,5)	105 (30,2)	116 (34,9)	26 (18,6)	192 (36,4)
Afectación grave	117 (17,1)	53 (15,2)	64 (19,3)	17 (12,1)	99 (18,8)

Tabla 3: Retraso diagnóstico por edades (15)



Las personas con enfermedades raras deben beneficiarse de la actuación de los servicios sanitarios y sociales para aumentar su autonomía, atenuar sus limitaciones o sufrimientos y facilitar su integración en la sociedad. Para ello, nace la necesidad de plantearse un nuevo modelo de atención. (13)

Las personas afectadas por una ER precisan una valoración, plan, intervención, seguimiento y evaluación biopsicosocial. (9) La atención biopsicosocial implica una atención superior a la atención médica, es decir, una atención basada en la persona y no en la enfermedad, de una manera integral y holística. Esto debe ser realizado por un equipo interdisciplinar e intrainstitucional o interinstitucional. (9) Dentro de esto, el movimiento asociativo tiene una gran importancia, ya que los lazos sociales se consideran necesarios para que las personas afectadas desarrollen un confort afectivo y de esa manera afrontar la enfermedad con efectividad. (16)

La enfermedad revisada en este trabajo se llama Atrofia muscular espinal proximal. Esta enfermedad es un trastorno muscular que se caracteriza en que el músculo va progresivamente debilitando como consecuencia de la degeneración y pérdida de las neuronas motoras inferiores de la médula espinal y en los núcleos del tronco encefálico. (2) Dentro de este trastorno, se han definido 4 subtipos de la enfermedad. Estos subtipos se definen en función de la edad de aparición y de la gravedad. (17, 18)

La clasificación es la siguiente:

1. AME tipo 1 (SMA1): Esta aparece antes de los 6 meses de edad y es la forma más grave.
2. AME tipo 2 (SMA2): Esta aparece entre los 6-18 meses de edad.
3. AME tipo 3 (SMA3): Este aparece entre la infancia y la adolescencia (>18 meses)
4. AME tipo 4 (SMA4): Esta aparece en la edad adulta y es la forma menos grave. Inicio de los síntomas después de los 20 años de vida

Todos estos, tienen en común una debilidad muscular (mayormente, simétrica y progresiva) y una atrofia de gravedad variable. Principalmente la debilidad muscular y la atrofia afectan a los músculos respiratorios y a los miembros inferiores. (2, 17)

JUSTIFICACIÓN:

En general, en la sociedad, hay un gran desconocimiento y aislamiento de las enfermedades raras, además de un gran rechazo social. A pesar de que conjuntamente las enfermedades raras sean un problema con alta afectación de personas en la sociedad, tienen muy poca difusión y visibilidad, esto incluye a los propios profesionales de la salud. Esta ignorancia nos lleva a tener la necesidad de fomentar los conocimientos sobre este grupo de enfermedades en la sociedad y en el personal sanitario para poder cubrir las necesidades de estas de una manera adecuada en el sistema sanitario y social, y dejar de lado el gran rechazo social que sienten ya que son muchas las personas que se ven afectadas por este grupo de enfermedades “raras”.

Durante estos últimos años han ganado fuerza y visibilidad otras enfermedades raras como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) o la Fibrosis Quística. Estas dos enfermedades han tenido gran visibilidad en la sociedad por su aparición televisiva e incluso en Redes sociales. La ELA es una enfermedad rara hoy en día muy conocida en la sociedad a pesar de su baja incidencia. En mi caso, he elegido trabajar sobre la enfermedad neuromuscular. Atrofia muscular espinal proximal (AME). A pesar de que la enfermedad AME tiene aspectos parecidos y en común con la enfermedad ELA, no es tan conocida como ésta. Además, las enfermedades raras son un desafío para la sanidad. El desconocimiento ante estas patologías es grande y los propios profesionales sanitarios tienen problemas a la hora de ofrecerles cuidados, lo que conlleva a un gran problema en nuestro sistema de salud porque estos pacientes tienen el derecho a una asistencia equitativa y de calidad, una asistencia integral que debería aumentar la calidad de vida y a brindar apoyo tanto a los pacientes como a sus familiares. Es importante que se aborde

adecuadamente el proceso de enfermedad por lo que los profesionales sanitarios deberían tener una formación adecuada para tratar estas enfermedades e informar adecuadamente a los pacientes y familiares.

El desconocimiento de estas enfermedades también conlleva a que el diagnóstico adecuado de las mismas sea más difícil y muchísimos pacientes reciben un diagnóstico tardío, esto conlleva un proceso de incertidumbre que supone un gran sufrimiento y por ello, el acompañamiento del personal sanitario y su seguimiento adecuado en todo el procedimiento es muy importante.

A nivel personal, he elegido este tema por mi interés hacia este tipo de enfermedades que tienen muy poca visibilidad en nuestra sociedad y muchas veces pasan desapercibidas en nuestros sistemas sanitarios y de los servicios sociales públicos e incluso privados, y la posibilidad de adquirir mayores conocimientos al respecto. Debido a todos los aspectos mencionados anteriormente, he querido dar a conocer la gravedad incapacitante de esta enfermedad y su carácter progresivo.

2-OBJETIVOS:

Objetivo general:

-Realizar una revisión bibliográfica sobre la definición, etiología, diagnóstico, sintomatología, prevalencia, tratamiento, evolución y abordaje de las enfermedades raras, concretamente de la Atrofia muscular espinal proximal y sus subgrupos explicando los últimos estudios.

Objetivos específicos:

- Describir la importancia de un diagnóstico precoz y asesoramiento genético en este tipo de enfermedades.
- Describir las necesidades socio-sanitarias de las personas afectadas por AME o sus familiares.
- Diseñar una propuesta de enseñanza para ofrecer información a pacientes, a familiares e incluso a sanitarios sobre las enfermedades de causa hereditaria (como es el caso de la enfermedad AME) y lo que cada herencia implica.
- Reflejar la importancia del cuidado físico y psicológico de los pacientes afectados por AME.

3-MATERIALES Y METODOLOGÍA:

Este trabajo consiste en una revisión bibliográfica de la Atrofia muscular espinal proximal y sus subtipos a través de la recogida de información, investigación y análisis, a través de las bases científicas y publicaciones llevadas a cabo por autores que se han basado en la evidencia científica.

La última parte del trabajo se basa en el desarrollo de una propuesta de intervención destinada a los pacientes y familias para dar a conocer las enfermedades hereditarias y los tipos de herencia que se puedan dar. Esta intervención también servirá para introducir el concepto de enfermedades raras y la importancia de las mismas en la sociedad.

Para el desarrollo, realización y organización de este trabajo se han seguido los pasos marcados en la “Guía de Trabajo de Fin de Grado” y se ha completado el curso “CI para SAN TFG” ofrecido por la Universidad Pública de Navarra (UPNA) a través del portal “miaulario”.

La metodología y materiales utilizados para el trabajo han sido los siguientes:

3.1. Bases de datos y palabras clave

La búsqueda de información se ha realizado entre los meses de octubre de 2020 a mayo de 2021.

Las bases de datos utilizadas para la realización del trabajo son las siguientes:

- Pubmed
- Dialnet
- Scielo
- Sirius
- Google académico

Las palabras clave que se han utilizado para la búsqueda de los artículos han sido:

- Enfermedades raras + sociosanitario
- Enfermedades neuromusculares
- Enfermedad rara + Biopsicosocial
- Enfermería + AME
- Enfermedades raras
- Enfermedad + genética
- Tratamiento + AME
- Consejo genético
- Diagnostico tardío + enfermedades raras.

En el caso de la base de datos internacional se utilizaron las palabras claves:

- Spinal muscular atrophy (SMA)
- Spinal muscular atrophy + diagnosis
- Rarediseases + SMA
- Rarediseases + epidemiology
- Motoneurondiseases + classification
- Therapy + SMA
- Social costs + SMA

También se han utilizado otras fuentes de información:

1. Páginas web de asociaciones relacionadas con esta enfermedad:

-La Federación de Enfermedades Raras (FEDER) (<http://www.enfermedadesraras.org>)

-Federación Española de Enfermedades Neuromusculares (ASEM)

<https://www.asem-esp.org/>

-Fundame (<https://www.fundame.net/fundame.html>)

- Eurordis (<https://www.eurordis.org>)

- SMA NBS Alliance (<https://www.sma-screening-alliance.org>)

2. Otros portales web con información general acerca de las enfermedades raras, neurodegenerativas, neuromusculares y relacionadas con las enfermedades de las motoneuronas:

- Orphanet (<http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES>)
- CREER (https://creerfermedadesraras.imserso.es/creer_01/index.htm)
- Sociedad Española de Neurología (<https://www.sen.es/>)

3. Documentos web acerca de las estrategias en España: Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud

4. Otros portales web oficiales:

- Oficina de publicaciones de la unión Europea: (<https://op.europa.eu/es/>)
- Pagina web WHO (World Health Organization) : (<https://www.who.int/>)
- U.S Government Information: (<https://www.govinfo.gov/>)
- Instituto de Investigación Sanitaria La Fe: <https://www.iislafe.es/es/>
- Ministerio de sanidad: (<https://www.mscbs.gob.es/>)

5. Documentos proporcionados por RERNA: REGISTRO POBLACIONAL DE ENFERMEDADES RARAS DE NAVARRA.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión:

-La fecha de publicación ha sido revisada y se han priorizado los documentos publicados en el periodo 2010-2020, pero no se han excluido documentos fuera de ese periodo que obtienen información relevante.

- Que el texto estuviera en inglés o en castellano.

- Que el documento estuviera en texto completo es una característica de importancia, pero en caso de que eso no fuese así se ha hecho uso del recurso “préstamo interbibliotecario” ofrecido por la universidad

-Que informasen acerca de las enfermedades raras en general, más específicamente sobre las enfermedades neuromusculares y que informarse desde una perspectiva sanitaria y científica.

-Que informasen acerca de la enfermedad Atrofia Muscular Espinal Proximal desde una perspectiva sanitaria y científica.

- Que algunos de los documentos encontrados pertenecieran a asociaciones para conocer aspectos más sociales en cuanto a estas enfermedades, ya que son un gran apoyo en la sociedad y unas grandes fuentes para la visibilidad de las enfermedades raras.

Exclusión:

Se excluyeron todos aquellos documentos cuyo tema central difería de los expuestos anteriormente.

3.3 Herramientas de búsqueda:

Tabla 4: Tabla búsquedas realizadas en diferentes bases de datos. [Elaboración propia]

Bases de datos/fuentes	Filtros	Términos	Resultados
Scielo	-2000-2020	Enfermedades raras	192 resultados. Elegidos 3. Usado 3.
	-2010-2020	Spinal Muscular Atrophy	99 resultados

			Elegidos 2. Usado 1.
Dialnet	Español 2010-2019 + 2020 Texto completo	Enfermedades raras	511. Elegidos 4. Usado 2.
	Inglés-español Artículos de revista. Texto completo	Enfermedades + genética	852 resultados. Elegidos 2. Usado 1.
Sirius	Inglés- Español Texto completo 2010-2020	Spinal Muscular Atrophy	Resultados 62. Elegidos: 3 Usado:1
	-Español Texto completo -Publicaciones académicas. 2010-2020	Enfermedades neuromusculares.	Resultados:325. Elegidos: 5 Usados:2
	-Texto completo -2010-2020 -Español	Tratamiento atrofia muscular espinal	Resultados 81: Elegidos:7 Usados:5
	-2010-2020 -Texto completo -Españolor inglés	Diagnostico tardío + enfermedades raras	Resultados 500 Elegidos:3 Usados: 1
	-2010-2020 -texto completo	Diagnosis spinal muscular atrophy	Resultados: 3168 Elegidos: 3 Usados: 1
	-Español -Texto completo -2010-2020	Enfermería + atrofia muscular espinal	Resultados 9: Elegidos :2 Usados: 1
Google	-2010-2020	Enfermedades raras + aspecto	Resultados:6790

Académico	-Español -Texto completo	biopsicosocial	Elegidos: 4 Usados:2
	-2010-2020 -texto completo	Motoneuron diseases + classification	Resultados: 17.800 Elegidos:4 Usados:1
	-2010-2020 -Texto completo	Consejo genético.	Resultados: 15700 Elegidos: 6 Usados: 2
	-2010-2020 -Texto completo	Social costs + spinal muscular atrophy	Resultados:8420 Elegidos: 2 Usados:2
	-2010-2020 -Texto completo	Therapy + spinal muscular atrophy	Resultados: 17600 Elegidos: 3 Usados:1
	-2000-2020 -Texto completo	Socio sanitario + enfermedades raras	Resultados: 1400 Elegidos:4 Usados: 3 (2 repetidas)
Pubmed	-5 years - Full free text. - Full text.	Rare Diseases + Spinal Muscular Atrophy	98 resultados. Elegidos 2. Usados 1.
	-Full free text -Full text -2000-2021	Rare diseases epidemiology concept	76 resultados. Elegidos 3. Usados 1.
	-free full text -Full text -2010-2020 -ingles	Spinal Muscular Atrophy	Resultados: 2059 Elegidos: 4 Usados:1

3.4 Diagrama de flujo:

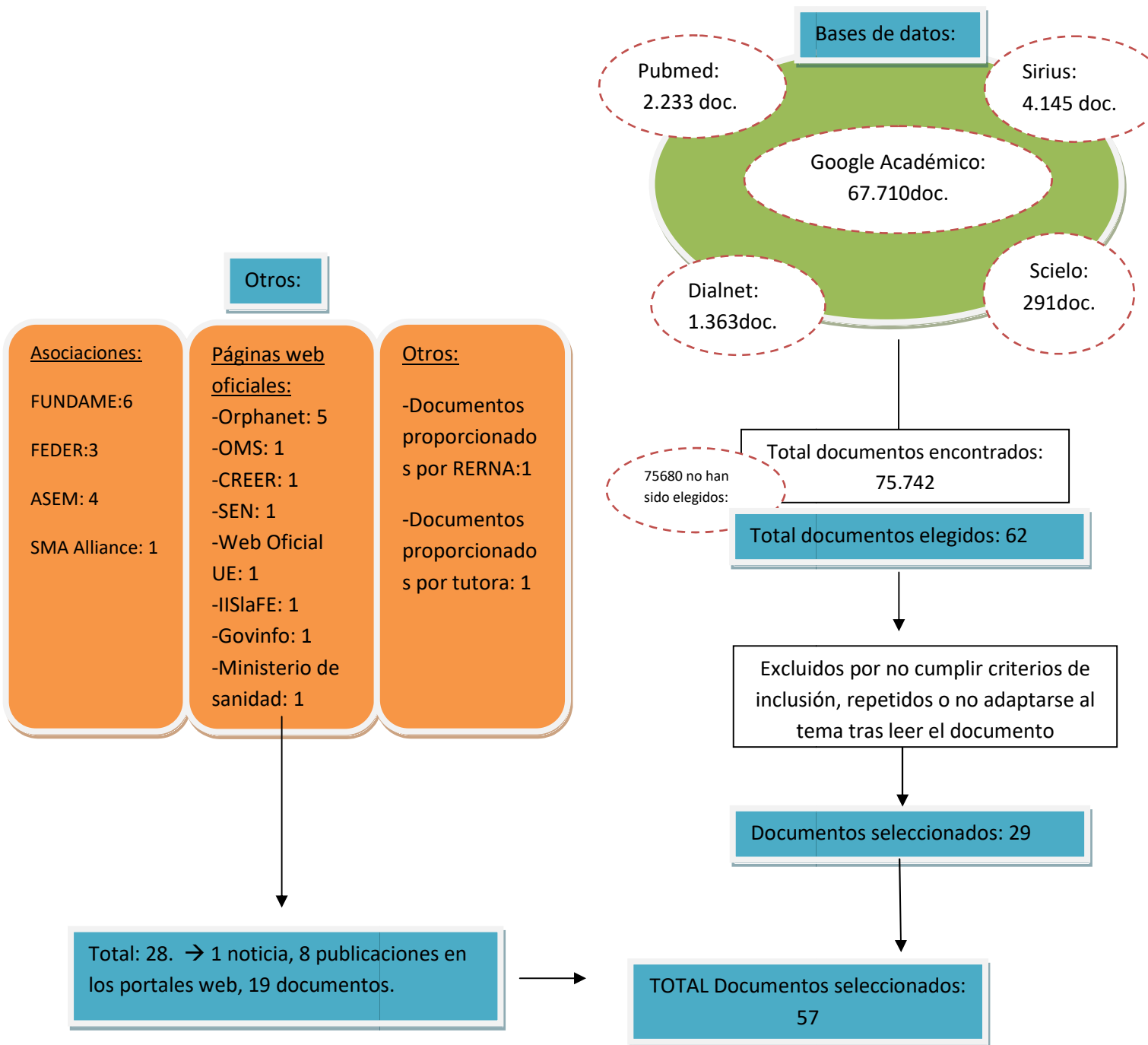


Figura 1: Diagrama de flujo. [Elaboración propia]

4- RESULTADOS:

4.1 ¿Qué son las enfermedades neuromusculares y concretamente, las enfermedades de la motoneurona?(19)

Las enfermedades neuromusculares (ENM) son un grupo de enfermedades consecuentes a la afectación de algún componente de la unidad motora, es decir, estas enfermedades pueden ser afecciones de las motoneuronas (células nerviosas que controlan la acción de los músculos), del nervio periférico (en brazos, piernas, cuello y cara), de la unión neuromuscular (donde se juntan el nervio y el músculo) o del propio músculo. (19, 20) La gran mayoría de ellas son enfermedades de origen genético, aunque también pueden ser enfermedades de causa adquirida (21). Estas enfermedades se caracterizan por ser enfermedades progresivas y degenerativas. (19) La aparición de estas enfermedades pueden producirse en diferentes etapas de la vida. (19)

Las enfermedades de la motoneurona son un grupo heterogéneo de enfermedades. La causa de estas puede ser hereditarias o esporádicas y se caracterizan por la degeneración de la neurona motora de la asta anterior de la médula o bulbo (motoneurona inferior-MNI), de la neurona motora piramidal que está situada en el córtex cerebral (motoneurona superior-MNS) o mixta, es decir, la afectación de ambas. Es un grupo de enfermedades llamadas neuropatías, y se diferencian de las neuropatías periféricas porque estas además de los nervios afectan a las neuronas. (17, 22)

Los síntomas están ligados al origen de la enfermedad, es decir, de la afectación de la vía motora, aunque otros sistemas también se pueden ver afectados. Teniendo esto en cuenta, se crea un espectro clínico que puede ser esporádico o hereditario y sus síntomas serán consecuencia de una afectación predominante de la MNS o de una afectación predominante de la MNI. A veces las afectaciones de una u otra se solapan. (17)

Dentro de este grupo heterogéneo, se diferencian tipos de enfermedades que comparten la forma y la edad de presentación, curso clínico y pronóstico. (17, 22)

Tabla 5: Tabla de las enfermedades según la motoneurona afectada y su origen. Basada en la publicada por Pérez Matos JA, et al. 2019. (17)

Afectación motoneurona-origen	Esporádico	Hereditario
Mayor afectación MNI	-Atrofia Muscular progresiva -Diplejía braquial amiotrófica -Diplejia crural amiotrófica	Atrofia Muscular Espinal/bulboespinal
Mayor afectación MNS	Esclerosis Lateral primaria	-Paraparesias Espásticas familiares -Predominante de MNS -Parálisis pseudobulbar
Ambas	Esclerosis lateral amiotrófica	Esclerosis lateral amiotrófica familiar

4.2 ¿Qué es la Atrofia Muscular Espinal Proximal?

La atrofia muscular espinal (AME) es una afección neuromuscular rara y hereditaria. (23) (Figura 2) Es una enfermedad de las neuronas motoras de la médula espinal (18, 24) y en los núcleos del tronco encefálico que provoca debilidad muscular progresiva y pérdida de movimiento debido al desgaste muscular (**atrofia muscular**) (24, 25). Se caracteriza por la afectación de las células de la asta anterior de la médula espinal, con debilidad proximal y simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. (18) Esto puede afectar la capacidad de gatear, caminar,

respirar, tragar, y comprometer el movimiento de los brazos, piernas, manos, y cuello. (23) El nivel de afectación de esas neuronas no es similar en todos los pacientes y se clasifica en grupos en base de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución. (18) Existen diferentes formas de AME con un amplio espectro de severidad entre los niños, jóvenes y los adultos que la padecen. (24) Las formas más comunes de AME se conocen ampliamente como 'AME 5q' y a menudo se clasifican más detalladamente asignándoles un "tipo específico de AME". (23) Se definen 4 subtipos de la enfermedad en función de la edad de aparición y de la gravedad. (17) (Figura 2)

Su descripción clínica ocurrió en la segunda mitad del siglo XIX por el neurólogo austríaco Guido Werdnig (1844-1919) y el alemán Johann Hoffmann (1850-1919),(25) y durante estos casi 150 años se la ha considerado una enfermedad de evolución fatal, sin tratamiento ni esperanzas de curación para los afectados que la padecían. Desde 1995, gracias a la identificación del gen causante por el grupo de la Dra. Judith Melki, del Hospital Necker Enfants Malades de París, se ha avanzado mucho en las bases moleculares y conocimientos de la AME y, por primera vez, aparecen expectativas razonables de un posible tratamiento que aunque no cure inicialmente el problema, al menos detenga el proceso de degeneración y muerte de las neuronas motora (18, 24, 25, 26, 27)

La Atrofia Muscular Espinal (AME) ligada al gen SMN1 es la principal causa de mortalidad infantil debido a enfermedades neuromusculares hereditarias. (28)

- > [Enfermedad neurológica rara](#) ORPHA:98006
 - └ [Enfermedad neuromuscular](#) ORPHA:68381 -
 - └ [Enfermedad de las motoneuronas](#) ORPHA:98503 -
 - └ [Enfermedad genética de la motoneurona](#) ORPHA:98505 -
 - └ [Atrofia muscular espinal proximal](#) ORPHA:70 -
 - └ [Atrofia muscular espinal proximal tipo 1](#) ORPHA:83330
 - └ [Atrofia muscular espinal proximal tipo 2](#) ORPHA:83418
 - └ [Atrofia muscular espinal proximal tipo 3](#) ORPHA:83419
 - └ [Atrofia muscular espinal proximal tipo 4](#) ORPHA:83420

Figura 2: Clasificación de Atrofia Muscular Espinal según Orphanet. Fuente: https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Classif.php?lng=ES&data_id=181&PatId=633&search=Disease_Classif_Simple&new=1

4. 3 Epidemiología:

La AME es la segunda enfermedad hereditaria grave más común de la infancia y ocasiona una importante morbimortalidad en la edad infantil con consecuencias perjudiciales para paciente, familia y sistema de salud. (29) Afecta a uno de cada 5.000-11.000 recién nacidos, y la frecuencia de portadores heterocigotos se estima entre 1/35 y 1/70 individuos de la población general.(29, 30) Probablemente la incidencia actual en nuestro medio haya disminuido desde que se cuenta con el diagnóstico y consejo genético a progenitores portadores y sus familiares cercanos.(27)

Una revisión publicada en 2017 por Verhaart y colaboradores (31) analiza varios estudios de países como Islandia, Suecia, Noruega, Finlandia, Estonia, Polonia, Reino Unido, Italia, Arabia Saudí, Libia, China, Canadá y Estados Unidos, mostrando una distribución irregular de pacientes con AME en todo el mundo según la región, las

características de la población y el período de estudio. La incidencia de AME estimada en esos países osciló entre 6/100.000 nacidos vivos en Canadá y 13,7/100.000 en Islandia. Los estudios de prevalencia también aportaron datos muy heterogéneos, desde la prevalencia de Canadá de 0,74/100.000 habitantes (1962-1964) hasta la de Arabia Saudí de 13,26/100.000 habitantes (1989). (31) Hay que tener en cuenta que en algunas regiones del planeta los datos epidemiológicos son muy escasos y que, además, la “rareza” de la AME puede dar lugar a importantes errores de cálculo en los indicadores epidemiológicos de esta enfermedad.(30)

La Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME) estima que, en España, existen 1.500 familias que tienen o han tenido parientes afectados (<https://www.fundame.net/sobre-ame/que-es-la-ame.html>). (32)

El Registro Poblacional de ER de Navarra (RERNA) presentó en 2017 un estudio del período 2000-2015 en el que identificó 13 casos de AME, de los que el 69% eran mujeres, estimando una prevalencia puntual de AME en Navarra a 1/1/2016 de 1,25 casos por 100.000 habitantes.(33)

4.4 Gen y diagnóstico:

GENÉTICA:

Muchas de las enfermedades raras, son enfermedades hereditarias, por lo que son enfermedades que se transmiten de los padres a las próximas generaciones. Son enfermedades desarrolladas como consecuencia de anomalías en el ADN, es decir, alteraciones en la información que tenemos para el funcionamiento adecuado de nuestro organismo. (34) Esta información está presente en nuestras células en forma de cromosomas. La función principal de los genes es utilizar la información del ADN para que el cuerpo sintetice las proteínas necesarias. Esto se realiza a través del ARNm. (25)

Esta síntesis de proteínas se realiza mediante dos fases:(25)

1- Transcripción: La síntesis del ARNm a partir del ADN. Una de las dos cadenas del ADN es copiada, y como consecuencia se crea el transcrito primario o pre-RNA. En este transcrito primario, se eliminan y se añaden suplementos para que así este se estabilice. Las partes que se eliminan se llaman intrones y su eliminación se hace mediante un proceso molecular llamado *splicing*. Una vez eliminados los intrones, quedan los exones (la parte del pre-ARNm queda tras la eliminación) y estos se empalman entre sí para crear el ARNm.(25)

2- Traducción: La producción de las proteínas realizada por los ribosomas a consecuencia del ARNm. El ARNm maduro sale del núcleo al citoplasma para la síntesis proteica. (25)

GEN SMN1:

El desarrollo de esta enfermedad se debe a la alteración del gen SMN1 (gen de supervivencia de la motoneurona 1) que se encuentra en el cromosoma 5q13. (27)

En la mayoría de las personas, aparece en dos copias de este gen telomérico, cada una heredada de cada progenitor. (25) Este gen contiene la información para hacer que la proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN) mantenga sanas las neuronas motoras inferiores de la médula espinal.

Las personas afectadas por la AME, se deben a la ausencia de una de estas o a una mutación en una o en ambas copias de su gen SMN1. (23) El 95-98% sucede por una delección homocigota del exón 7 del gen SMN1 y el 2-5% es por una heterocigosidad compuesta. (27) Esto implica la ausencia de la producción de la proteína SMN que necesitan para que las neuronas motoras inferiores se mantengan sanas. (23)

Sin esa proteína, las neuronas motoras inferiores se deterioran. Su afectación hace que la capacidad de las neuronas para llevar señales eléctricas desde el cerebro a los músculos se vea disminuida o restringida. La falta de señales conlleva a una debilidad muscular y motora importante y puede afectar tanto al movimiento como

a la respiración y deglución, funciones importantes para la vida. (23, 34) Los músculos se van inmovilizando y así va disminuyendo la actividad de las fibras musculares, lo que conlleva a una falta de fuerza e hipotonía muscular. (34)

El gen SMN1 se encuentra en el quinto cromosoma en la región etiquetada como 'q' (el brazo largo del cromosoma), por ello los principales tipos de AME se conocen como "AME 5q". (23, 25)

El ser humano, tiene una o más copias de este gen, pero en un nivel más centromérico (En la región estrecha que separa el brazo corto (p) y el brazo largo (q) del cromosoma), en el mismo cromosoma y se denomina SMN2. (27)

GEN SMN2:

Este es el gen de la supervivencia de la motoneurona 2 (SMN2), a veces conocido como el "gen de respaldo" para la AME (23). Se considera como un modificador del fenotipo (25). Este gen se diferencia mínimamente en unos pocos nucleótidos del gen SMN1 pero funcionalmente la diferencia es importante. (27) Este gen también tiene que ver en la producción de la proteína SMN pero, sin embargo, la mayor parte de las proteínas SMN producidas por el gen SMN2 carecen de un elemento clave, en comparación con la que generalmente es producida por el gen SMN1 y esto sucede por la ausencia del exón 7 del gen SMN2. (23, 27, 34) La diferencia del gen SMN2 del gen SMN1, es que en este la citosina se convierte en timina (en el dicho exón 7), esto se considera una mutación silenciosa porque no se predice el cambio de aminoácido y así hay más facilidad de que ese exón se una con proteínas inhibitoras que excluyen del proceso splicing. (25) De esa manera, ocasiona que la mayor parte del mRNA producida carezca del exón 7. (35) Esto hace que la proteína SMN funcional se produzca solamente un 10%, comparada con la que se produce a partir del gen SMN1 y el 90% sea proteína incompleta, más corta, inestable, no funcional y rápidamente destructible. (27, 34) Eso significa que, aunque el gen SMN2 puede producir una cierta cantidad de proteína SMN funcional, no puede compensar la proteína adecuada en las personas con gen SMN1 defectuoso. (27, 35)

Los pacientes con AME tienen varias copias del gen SMN2. (27) El número de copias del gen SMN2 puede variar de una persona a otra de 1 a 5. (34) Tener más copias del gen SMN2 implica una mayor cantidad de proteína SMN funcional y generalmente se asocia con síntomas menos graves de la enfermedad. (27) Hay una correlación inversa entre las copias del gen y la gravedad de la enfermedad. (27) Esto último crea un gran interés terapéutico enfocado en el gen SMN2 en las personas con AME. (34)

Tabla 6: Copias SMN2 esperadas dependiendo del tipo de AME. [Elaboración propia]. Basada en las publicadas por Pascual Pascual SI, et al. 2017 (27) y Tizzano Ferrari E, et al. 2018. (25)

AME I	2 copia
AME II	2-4 copias
AME III	3-4 copias
AME IV	4 o + copias

Sin embargo, no se puede precisar la gravedad de la enfermedad solo centrándose en el número de copias del gen SMN2. La gravedad también se debe a otros factores genéticos, por ejemplo, otros genes (polimorfismos del gen SMN2 o factores epigenéticos) modifican la expresión de la enfermedad y la correlación de la cantidad de proteína SMN producida por el gen SMN2. (27)

La función del SMN es fundamental en todas las células del organismo y su ausencia total implicaría la letalidad en el mismo útero y la vida no podría ser posible. No obstante, la mínima cantidad de SMN completa producida por el gen SMN2 es suficiente para llevar a cabo el nacimiento y el desarrollo de la persona, aunque no evita la aparición de la enfermedad. (25)

El conocimiento de estas bases genéticas ha sido fundamental para el diagnóstico y evolución de la enfermedad, además de para probar y desarrollar alternativas terapéuticas. (25)

Ante la sospecha clínica de un paciente con AME, el primer paso será el estudio genético, que informará sobre la presencia o ausencia del SMN1. También habrá que valorar la edad de aparición de síntomas y la cantidad de copias del gen SMN2, para clasificar el diagnóstico concreto y la posible evolución, aunque la correlación no sea absoluta. (25)

4.5 Herencia de la AME:

Su herencia es autosómica recesiva (27). Esto significa que la enfermedad (AME 5q) se transmite de padres a hijos a través de genes SMN1 defectuosos. (23)

Que la enfermedad siga los patrones de la herencia autosómica recesiva implica lo siguiente: (23)

-Las personas que heredan dos copias defectuosas del gen SMN1 (una del padre y otra de la madre) padecen de AME. (Ambos progenitores son portadores)

-Las personas que heredan una copia defectuosa y una copia sana del gen *SMN1* son portadoras de AME. Las portadoras no tienen ningún síntoma de la enfermedad AME.

-Las personas que heredan dos copias sanas del gen *SMN1* no tienen AME y no son portadoras.

Esta enfermedad es hereditaria, pero alrededor del 2% de los individuos presenta una nueva y espontánea mutación probablemente como consecuencia de un error en el ADN del óvulo o espermatozoide. Esto se llama mutación “de novo”. (23)

Es importante explicar a la familia los resultados de las pruebas genéticas que han llevado al diagnóstico de AME, y que ellos entiendan la razón por la que su hijo ha heredado esa enfermedad. También es importante explicar bien el tipo de herencia

que es para tener en cuenta para las posibles opciones para futuros embarazos. El consejo genético debe tener lugar con un profesional de la salud que tenga formación experta en genética. (23) (ANEXO 1)

4.6 Subtipos de la AME:

La AME se clasifica en 4 subgrupos dependiendo de la gravedad de los síntomas, edad de aparición y evolución.

- *AME tipo 1 o enfermedad de Werding- Hoffman:*

La atrofia muscular espinal proximal tipo 1 (SMA1) es una forma infantil grave de atrofia muscular espinal proximal (SMA). (36). Es la forma más grave y la más común (50%). (35) Este subtipo se manifiesta entre el periodo neonatal y los primeros seis meses de vida. Este subtipo se caracteriza por ser de una evolución corta y rápida, y la mayoría de los afectados mueren antes de los dos años de vida. (27) Los afectados presentan debilidad muscular, arreflexia (falta de reflejos) e hipotonía generalizada (en las extremidades inferiores, sobretodo), además de fasciculaciones linguales. (35) En estos bebés son característicos el llanto débil, dificultades al toser, trastorno de deglución e inadecuado manejo de las secreciones orales. El tórax suele ser con forma de campana por consecuencia de la debilidad de los músculos intercostales y la indemnidad del diafragma; su respiración suele ser característica. Muchos de estos no muestran sensibilidad y la debilidad es tan intensa que no son capaces de sostener la cabeza y ningún paciente llega a tener la capacidad de sentarse. (17, 35, 37)

Se distinguen tres subtipos según la aparición de síntomas y control cefálico: Tipo Ia, tipo Ib y tipo Ic. Desde el menor tiempo de aparición de síntomas y menor control cefálico (tipo Ia) al mayor tiempo de aparición de síntomas y mayor control cefálico. (tipo Ic). (35)

Por otro lado, existe una forma congénita de este subtipo muy grave. A veces se le llama AME tipo 0, que se manifiesta con artrogriposis y tiene una gran mortalidad. En este subtipo se ha visto que alguno de estos pacientes puede tener malformaciones y complicaciones cardíacas. (37)

- *AME tipo 2, enfermedad de Dubowitz o forma intermedia:*

La atrofia muscular espinal proximal tipo 2 (SMA2) es una forma infantil crónica de atrofia muscular espinal proximal (SMA) (38). Los síntomas de este subtipo aparecen entre los primeros seis meses de vida y los 18 meses de vida, por lo que, a diferencia del anterior, estos si llegan a sentarse (suelen ir perdiendo esta habilidad) (35) pero, por otro lado, nunca llegan a deambular de manera autónoma, sin ayuda. Algunos de estos pacientes llegan a poder colocarse en bipedestación mediante ortesis pero todos están confinados al uso de silla de ruedas. En este subtipo, la sintomatología es muy marcada: temblor de manos (denominado minipolimioclonus), complicaciones respiratorias (es la habitual causa de muerte (26, 35), escoliosis (altera la mecánica torácica y el funcionamiento muscular contribuyendo así a las dificultades respiratorias) (26), problemas ortopédicos. La evolución de este subtipo y la supervivencia dependen de muchos factores y las intervenciones adecuadas para las sintomatologías, como el uso de la ventilación mecánica no invasiva, una adecuada rehabilitación para evitar contracturas, cirugía de la escoliosis etc. (17, 35, 37)

- *AME tipo 3 o enfermedad de Kugelberg- Welander:*

La atrofia muscular espinal proximal tipo 3 (SMA3) es una forma relativamente leve de atrofia muscular espinal proximal (SMA). (39) Los síntomas en este subtipo de enfermedad se empiezan a manifestar a partir de los 18 meses. Estos pacientes llegan a ser capaces de deambular y por lo general, suelen sobrevivir hasta la edad adulta. Cuanto antes comiencen con la sintomatología más precozmente pierden

las capacidades de deambulaci3n (la capacidad suele disminuir en la 3ª o 4ª d3cada de vida) (35), bipedestaci3n y probablemente tengan que manejarse con la silla de ruedas. Los pacientes que consiguen deambular suelen tener problemas como dificultad para correr, subir escaleras, levantarse de la silla y suelen tener caídas frecuentes. Adem3s de eso, se caracteriza por el temblor en las manos y la debilidad de la cintura escapular. (35) En algunos pacientes, la capacidad de deambulaci3n se mantiene durante mucho tiempo, aunque con muchas dificultades. (37) Generalmente, a diferencia del AME tipo II, estos no sufren escoliosis ni insuficiencia respiratoria y suelen tener una expectativa de vida casi normal. (35)

Se distinguen dos subtipos: Tipo IIIa (los sntomas aparecen antes de los 3 aros) y Tipo IIIb (los sntomas aparecen despu3s de los 3 aros) (35)

- *AME tipo 4:*

La atrofia muscular espinal proximal tipo 4 (SMA4) es la forma de aparici3n adulta de la atrofia muscular espinal proximal. (40) Este subtipo se manifiesta en la segunda o tercera d3cada de vida, es decir, la clnica comienza despu3s de los 20 aros y por lo general su afectaci3n clnica es leve o moderada. (17) Estos pacientes a diferencia de los otros tipos deambulan durante toda la vida y su expectativa de vida se acerca mucho a la de la poblaci3n general. (35, 37)

Todas estas formas son graduales segun edad, desde la m3s grave (tipo 1) a la m3s leve (tipo 4). El subtipo 1 es el m3s característico y especial. Como se ha mencionado anteriormente, la edad de comienzo de las manifestaciones es determinante de un pron3stico y clasificaci3n, pero la evoluci3n de la enfermedad ser3 la que determine qu3 tipo de enfermedad tiene la persona. Por ejemplo, una persona podr3a comenzar con la sintomatolog3a a los 5 meses (es decir, como en el tipo 1) pero luego la evoluci3n de la enfermedad determina que es una AME tipo 2. (37)

La mitad de las personas afectadas se diagnostican del subtipo tipo 1 (35, 37), y el resto (50%) son los otros tipos, los más crónicos. La incidencia de enfermos recién nacidos (tipo 1) es de 1 de cada 6.000 siendo así uno de los trastornos de herencia autosómico recesivo más letal y más frecuente en la infancia. La incidencia de los demás tipos, tipos 2-3-4, (tipos crónicos) es de 1 de cada 10000, siendo así el segundo trastorno neuromuscular más frecuente en la edad pediátrica. (37)

Tabla 7: Características de los diferentes subtipos de la enfermedad AME. [Elaboración propia]. Basada en las publicadas por Urrutia-Osorio M.E, et al. 2020 (41), Tizzano Ferrari E, et al. 2010 (37) y Torío Salvador, M. et al. En 2019 (35)

Tipo de AME	Otro nombre	Edad aparición sintomatología	Esperanza de vida	Desarrollo motor.	CIE-10	Nº orpha
Tipo I	Enfermedad de Werding-Hoffman	0-6 meses	Menos de 2 años la mayoría, sin soporte respiratorio.	No llegan a sentarse.	G12.0	83330
Tipo II	Enfermedad de Dubowitz	6-18 meses	>2 años	Se sienta sin apoyo. No bipedestación, no deambulación.	G12.1	83418
Tipo III	Enfermedad de Kugelberg-Welander	> 18 meses.	Casi normal.	Bipedestación y deambulación casi normal. Con pérdida de capacidad.	G12.1	83419
Tipo	Atrofia	> 21 años.	Normal	Afectación clínica	G12.1	83420

IV	muscular espinal proximal del adulto.			leve o moderada. Deambulan durante toda la vida.		
----	--	--	--	---	--	--

4.7 Confirmación del diagnóstico:

El diagnóstico de esta enfermedad y de todos sus subtipos principalmente se basa en la historia clínica del paciente, es decir, en la herencia y genética de esta enfermedad, edad de inicio, sintomatología etc. Para el diagnóstico, también es importante y necesario realizar un estudio genético y electrofisiológico, y la biopsia muscular. Además, la determinación de CK (creatina quinasa) y el TC (tomografía computarizada) muscular pueden ayudar a diferenciar esta enfermedad de las distrofias musculares. (42)

Como hemos mencionado, además de la historia clínica del paciente se realizan las siguientes pruebas complementarias: (17)

- Estudio genético:

El estudio genético, en la actualidad, es el resultado más importante para el diagnóstico de la AME. El estudio, ha hecho que la biopsia muscular y el electromiograma se realicen de forma esporádica. (17)
Con el estudio genético se pueden confirmar el 95% de los casos de AME. (25)

Se realiza un análisis del ADN por amplificación selectiva mediante PCR (Reacción en cadena de la polimerasa, es una reacción química que los biólogos moleculares utilizan para crear copias de fragmentos de ADN) de los exones 7 y 8 del gen SMN-1 en caso de AME, mostraría una ausencia de dicho gen y la presencia del gen

SMN2. Así, se confirma el diagnóstico de AME por afectación del gen SMN1 en la mayoría de los casos. (37)

En el estudio genético también se investiga el número de copias SMN2, ya que puede ser un indicador útil para el pronóstico de la enfermedad, y el manejo. Pero esto no siempre es así. (23)

- Electromiograma:

El electromiograma, muestra signos de denervación, como potenciales de fibrilación y ondas positivas, así como potenciales de unidad motora de gran amplitud. (17) Además, pueden observarse potenciales de acción polifásicos de poca amplitud. (37) En general, se puede observar que las velocidades de conducción de nervios motores y sensitivos son de características normales. (17)

- Biopsia muscular:

Ya que el estudio genético se ha convertido el elemento principal para la confirmación del diagnóstico, la biopsia muscular ha dejado de ser una prueba de primera línea y se ha convertido en un elemento esporádico y se realiza cuando no es posible mediante la genética diagnosticar un caso. (37)

La biopsia muscular en un paciente con AME muestra un patrón neuropático con las fibras hipertrofiadas, con características histoquímicas de tipo I (lentas) y fibras pequeñas redondeadas. (17)

- Creatina quinasa: La enzima creatina quinasa (CK), en la AME, el aumento es leve o moderado, pero en el subtipo III, algunos pacientes, el resultado de CK suele estar mucho más elevado de lo normal, (17) lo que hace que se pueda confundir el diagnóstico con distrofias musculares de cinturas. (37)

4.8 Recibir el diagnóstico:

Aunque el 80% de las enfermedades raras tiene un origen genético, según Eurordis, menos del 50% de pacientes recibe consejo genético adecuado. (13) Por ello, es esencial informar sobre el diagnóstico con una buena comunicación y asesoramiento genético. Es importante incluir en la reunión con la familia las causas de la enfermedad, en qué se basa la enfermedad, el correcto manejo de la misma, pronóstico, grupos de apoyo y asesoramiento genético. Además de las opciones de tratamiento y poder así consensuar la toma de decisiones sobre las mismas o en su defecto la posibilidad de medidas paliativas. (25) La educación y recomendaciones deben ser adecuadas. (23, 43)

4.9 Aspectos no motores de la enfermedad:

Además de los aspectos físicos y orgánicos de las enfermedades neuromusculares, y en este caso de la AME, existen ciertas complicaciones o dificultades no orgánicas, es decir, psicológicas y emocionales que afectan tanto a los propios afectados como a los familiares. Las personas afectadas (en el caso de los subtipos 3 y 4) y sus familiares se ven envueltos en una tormenta de sentimientos y emociones. Estas complicaciones aparecen desde el momento en el que hay una sospecha de la posibilidad de padecer una enfermedad neuromuscular y el manejo de estas situaciones suele desencadenar estrés en el paciente y familia. (28)

En el caso de la AME, aunque la afectación sea de las propias neuronas responsables de los músculos, la capacidad intelectual y cognitiva no se ve afectada, un aspecto muy positivo que es necesario comunicar a las familias y al propio paciente (en según qué subtipos de AME) para tenerlo en cuenta en la toma de decisiones en cuanto a las intervenciones futuras. (28)

Por estas razones, es fundamental enfocarse en desarrollar estrategias de ayuda tanto para el paciente como para su familia, para así disponer de un acompañamiento y apoyo emocional en todo el proceso en la convivencia con la

enfermedad AME. Sin embargo, no debemos olvidarnos de los aspectos motores. (28)

En muchísimos casos, suele transcurrir un periodo largo de incertidumbre hasta que se llega al diagnóstico. (7) En ese proceso tan largo, las familias suelen tener sentimientos de frustración, desesperanza, rabia etc. que dificultan el afrontamiento a cambios o nuevas sintomatologías. En el momento en el que se confirma el diagnóstico de la enfermedad AME, se generan situaciones agudas de estrés, preocupación por el futuro y desesperanza, por ello, es necesario que los progenitores y otros familiares reciban la información clara y precisa en cada momento sobre qué es la enfermedad, complicaciones, causa y herencia, posibles tratamientos etc. En estas situaciones tan complejas, es necesario que los profesionales sanitarios lleven a cabo un trabajo de comunicación, empatía, apoyo y demás. Los momentos de la confirmación del diagnóstico suelen ser momentos relevantes y marca la diferencia de un periodo anterior en el que la enfermedad no estaba presente, no tenía nombre o no era esperado. (44)

Por otro lado, la pérdida progresiva de movilidad y autonomía, muchos pacientes suelen vivirlo de una manera triste y con impotencia. La degeneración neuromuscular progresiva que sufren tiene un gran impacto en las personas, ya que afecta directamente a la autoimagen y al bienestar emocional. A medida que va avanzando la debilidad muscular se sienten más dependientes y son plenamente conscientes de las limitaciones que tienen, eso hace que se vean totalmente diferentes a otras personas sin esas limitaciones y muchas veces esto les causa sentimientos de frustración, depresión o trastornos de conducta, sobre todo en los pacientes que son afectados de esta manera en la adolescencia. (28)

En el proceso de debilidad y aumento de dependencia, se precisa de una cuidadora. El vínculo entre la cuidadora y el afectado requiere una comunicación y vínculo emocional que ayude a cubrir tanto las demandas emocionales como físicas. (28) En muchos casos, estas situaciones suelen ser una sobrecarga también para los cuidadores y esto se valora mediante la Escala Zarit. (45) (anexo 3).

Otro aspecto importante es proporcionar y fomentar la relación con otras familias y pacientes para compartir experiencias, para proporcionar un apoyo, buscar soluciones de problemas comunes e incluso para colaborar en la investigación de estas enfermedades. (37) Para ello, es importante enseñarles y proporcionarles información sobre el movimiento asociativo, es decir, sobre las asociaciones que funcionan como sistemas de apoyo y de recursos. Gracias a las asociaciones las personas crean lazos sociales que se consideran necesarios para un confort afectivo y psicológico. (16) En las asociaciones las personas pueden encontrar información especializada, asesoramiento, ayudas mutuas de personas con situaciones parecidas, ocio y tiempo libre, recursos para llevar a cabo sus demandas y reivindicarse ante los poderes públicos de la sociedad. (16)

Los pacientes y familias que sufren de la enfermedad AME disponen de las siguientes asociaciones y federaciones en España que pueden servirles de apoyo psicosocial: (2)

Específicos de la AME y enfermedades neuromusculares:

A nivel estatal:

- FUNDAME - Fundación Atrofia Muscular Espinal
- Federación ASEM - Federación Española de Enfermedades Neuromusculares

A nivel europeo:

- SMA Europe www.sma-europe.eu

Generales de las enfermedades raras:

A nivel regional:

- ABAIMAR: Associació Balear d'Infants amb Malalties Rares
- EGEREC - Federación Gallega de Enfermedades Raras e Crónicas
- D'GENES Asociación de Enfermedades Raras y Trastornos Generalizados del Desarrollo de Totana
- GERNA - Grupo de enfermedades raras de Navarra

- FECAMM –Federació Catalana de Malalties Minoritaries

A nivel estatal:

- FEDER - Federación Española de Enfermedades Raras

4.10 Tratamiento:

A- NUEVO ENFOQUE TERAPÉUTICO:

El tratamiento hasta los últimos años ha sido paliativo aportado y trabajado por un equipo multidisciplinar, pero en la actualidad nos encontramos ante un nuevo escenario terapéutico gracias a los avances que están surgiendo y que están mostrando una gran eficacia. (24)

Un tratamiento que está teniendo una gran importancia en los últimos años es el nuevo tratamiento aprobado de Nursinersen. Este tratamiento se basa en un oligonucleótido antisentido que interacciona con el pre-ARNm cambiando así el *splicing* y mejorando la transcripción del SMN2 para promover la adecuada producción de la proteína SMN (46). Su administración es intratecal. (42) Estos, son análogos a secuencias del ARN que se unen al pre-ARNm y omiten o añaden exones en sus transcripciones de ARNm. Es decir, Nursinersen se une al pre-ARNm de gen SM2 y ayuda a la inclusión del exón 7 por lo que así se incrementa la proteína SMN y su producción. (24, 26)

Esta terapia ha mostrado mejoras tanto en la supervivencia como en la función motora de los pacientes. En España, se aprobó este tratamiento en el año 2018 y su aprobación se basó en los estudios ENDEAR (AME tipo 1) y CHERISH (AME tipo 2) que demostraron una eficacia significativa y gran aporte de seguridad. (24). En los ensayos clínicos publicados, se muestran resultados positivos en los pacientes, tanto en la función motora como en el tiempo de ventilación. (25) Con todos estos datos, Nursisen fue aprobado para todo tipo de AME y edad por la *Food and drug administration (FDA)* de Estados Unidos en 2016 y por la Agencia Europea del medicamento en 2017. (24, 25)

En los ensayos clínicos también se pudo observar que cuanto antes se administre la medicación, la respuesta ante este tratamiento es mayor y se obtienen resultados

más eficaces. Esto también se documenta en el ensayo NURTURE (ensayo activo) que administra este tratamiento a pacientes padecen la enfermedad, pero de manera asintomática a las pocas semanas de vida y se ha visto que su evolución ha sido casi normal. (25) Además, se pudo observar que en pacientes afectados con manifestaciones el primer mes de vida, la respuesta al tratamiento fue más lenta y no tan exitosa (la evolución de la enfermedad llevaba a cabo complicaciones graves y letales). Por último, se observó que había pacientes que sus funciones básicas motoras se mantenían (no agravaban) y más adelante podrían realizar una respuesta al tratamiento. (25)

Por otro lado, posteriormente, se han realizado ensayos clínicos de un tratamiento basado en las terapias de reemplazo genético mediante un fármaco denominado AVXS-101 (Zolgensma) que tras los buenos y positivos resultados de la misma fue aprobado en el año 2019 por la FDA. Este tratamiento se basa en el reemplazo del gen SMN1 mediante un vector viral (AVV9), que contiene la versión normal del gen SMN1, que con una dosis intravenosa cruza la barrera hematoencefálica (27) y que así se realiza una copia funcional de la misma, (25) produciendo así la proteína SMN, y como consecuencia mejorando la función y supervivencia de la motoneurona. Sin embargo, este tratamiento actualmente se encuentra en proceso de evaluación por la Agencia Europea del medicamento. (24)

No obstante, se están realizando otros estudios y ensayos clínicos de diferentes terapias como medicamentos orales que modifican la inclusión del exón 7 y que están teniendo resultados positivos e interesantes. (25) También se están realizando ensayos de terapias con células madre. (27) Sin embargo, en los tratamientos también hay que evaluar los resultados a largo plazo de pacientes que llevan muchos años con la enfermedad. (25)

A pesar del tratamiento, siempre es importante tratar los cuidados integrales con un equipo multidisciplinar adecuado para una correcta evolución, como pueden ser una adecuada rehabilitación, soporte nutricional, el cuidado respiratorio (la ventilación mecánica no invasiva), etc. (25, 27)

El alto coste de estas terapias supone un gran compromiso por parte de las industrias farmacológicas y las autoridades sanitarias para asegurar equidad en cuanto al acceso de dichos tratamientos a todos los pacientes. (25)

La incidencia de la AME, su mortalidad y el beneficio de una temprana intervención lleva a cabo la reflexión de incluir la enfermedad dentro de los programas de cribado neonatal, ya que con el estudio genético se pueden confirmar el 95% de los casos de AME y el tratamiento se aplicaría en pacientes pre-sintomáticos. (25)

B- TRATAMIENTO NO CURATIVOS, CUIDADOS:

Hasta hace poco, el tratamiento de la AME se basaba en unos cuidados sintomáticos con el objetivo de dar soporte a las complicaciones de la enfermedad que principalmente suelen ser comorbilidades respiratorias, ortopédicas (articulaciones y óseo) y nutricionales, y así aumentar la esperanza de vida de estos pacientes. Para ello, es fundamental la atención y ejecución de un equipo multidisciplinar e integral. (47)

Cuidados y manejo respiratorio:

Los problemas respiratorios clave en la AME son los siguientes: (43, 48)

- Imposibilidad de toser: deterioro en la eliminación de secreciones.
- Hipoventilación nocturna
- Pulmones menos desarrollados: escaso desarrollo caja torácica
- Infecciones respiratorias de repetición

Esto es especialmente importante en relación con la morbimortalidad ya que en la AME tipo 1 la insuficiencia respiratoria es inevitable, en la AME tipo 2 es frecuente, especialmente las infecciones virales, y menos frecuente, pero puede ocurrir en la AME tipo 3. (43, 48)

La eliminación de secreciones de la vía aérea es muy importante tanto en el manejo agudo como en el crónico. Para el despeje de la vía aérea, es importante la

estimulación a la tos tanto de manera manual (con ambú) como asistida mediante máquinas de insuflación-exuflación, y esto se debe realizar todos los días para evitar los tapones mucosos y microatelectasias. Además, las técnicas de movilización de secreciones son muy efectivas y abarcan kinesioterapia respiratoria torácica y drenaje postural. Por otro lado, la oximetría debe ser usada y la aspiración puede servir de gran ayuda para la retirada de secreciones tras estimular la tos. (43, 48)

Para la hipoventilación nocturna la Ventilación No Invasiva (VNI) ayuda a los trastornos respiratorios nocturnos, pero es importante combinarlo con una vía aérea despejada. Además, el uso de VNI con BIPAP nocturno y por períodos cortos durante el día puede mejorar el desarrollo tanto torácico como pulmonar y reducir las deformaciones. La oxigenoterapia acoplada con la VNI debe usarse para corregir la desaturación. En caso de que la VNI fallase, la intubación y la ventilación mecánica invasiva deberían usarse en un periodo corto para su recuperación. Por último, la traqueotomía y ventilación se indican en pacientes no sedantes con infecciones pulmonares agudas frecuentes, pero está puede que no mejore la calidad de vida ni reducir las hospitalizaciones. Cuando la función respiratoria va deteriorándose y complicándose más, estará indicado el manejo de unos cuidados paliativos. (43, 48)

Las infecciones respiratorias se intentan prevenir mediante educación y vacunas neumococo e influenza cada año en mayores de 6 meses. Por otro lado, muchas infecciones son consecuencia de las broncoaspiraciones por ello, deberemos trabajar en la eliminación de secreciones, en el apoyo en la deglución y en el manejo del reflujo gastroesofágico. (43, 48)

Los problemas respiratorios, son multifactoriales y se relacionan con otros mecanismos del cuerpo, por ello será importante el apoyo nutricional (la desnutrición puede aumentar la debilidad muscular), hidratación, manejo reflujo gastroesofágico, y cuidados ortopédicos. (43, 48)

Cuidados y manejo nutricional: (23, 43)

Los principales problemas gastrointestinales y nutricionales en la enfermedad AME son los siguientes:

- Trastorno de deglución
- Disfunción gastrointestinal
- Problemas de crecimiento. Sobrepeso y bajo peso.

En cuanto al trastorno de deglución, los pacientes con la AME nada más recibir el diagnóstico se deben someter a una prueba de deglución (estudio de video fluoroscopia o deglución con bario modificado). Si tras la prueba se valora dificultad para tragar (disfagia) existen dos formas para suministrar alimentos: una sonda nasogástrica (SNG), es decir, una sonda que va desde la nariz hasta el estómago, o una sonda nasoyeyunal (SNY), es decir, una sonda que va desde la nariz hasta el intestino delgado. Estas dos opciones, suelen ser opciones de corto plazo, para un periodo más amplio, se recomienda aplicar un tubo de gastrostomía, es decir, un tubo que se introduce de manera quirúrgica desde el abdomen al estómago. Otras veces, los trastornos de deglución tienen relación con la debilidad de los músculos maxilares que dificulta la deglución. Es importante tratar bien los problemas de deglución ya que pueden conllevar a una broncoaspiración y como consecuencia infección de la vía aérea, por ello, cuando hay disfagia es importante valorar la consistencia de los alimentos y el uso de espesantes alimentarios. (23, 43, 49)

Los afectados por la AME suelen sufrir problemas gastrointestinales como reflujo esofágico, distensión abdominal etc. El reflujo esofágico (RGE) es importante detectarlo rápido buscando síntomas y realizando estudios de motilidad del intestino ya que el vaciamiento gástrico tardío puede conllevar al RGE. El uso de neutralizantes del ácido o inhibidores de la secreción ácida pueden ayudar sistemáticamente a corto plazo, pero a largo plazo pueden traer problemas. Cuando existe un vaciamiento gástrico tardío o una motilidad intestinal lenta los agentes procinéticos pueden ser útiles. También se recomiendan los probióticos. Los pacientes con la AME, suelen tener problemas para metabolizar la grasa y por ello a veces acumulan mucha cetona, por ello se recomienda una dieta estable en azúcares y proteínas para generar energía y evitar grasas. Es recomendable revisar

los niveles de albúmina para valorar el estatus proteico. En los pacientes con AME, se debe evitar el ayuno, para evitar hipoglucemias. (23, 43, 49)

En cuanto a los problemas de crecimiento, la disfagia conlleva la disminución de la ingesta de calorías. Por otro lado, los pacientes con AME no sedestadores, suelen tener problemas respiratorios, por ello, precisan mucho gasto energético para respirar y hacer frente a las infecciones respiratorias. La escasa ingesta y gran gasto energético pueden tener como consecuencia la desnutrición y pueden tener muchos problemas para aumentar su peso. Los pacientes con la AME, sedestadores y ambulantes, en cambio, a veces suelen tener problemas de sobrepeso por la escasa actividad llevan a cabo un consumo energético menor lo que puede conllevar a un riesgo de sobrepeso. Por todo lo anterior, es importante que cada niño tenga un estado nutricional óptimo. Es recomendable realizar un registro de dieta de 3 días para así evaluar su estado nutricional. Es importante calcular el índice de masa corporal (IMC) y documentar una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. (23, 43, 49)

Cuidados y manejo ortopédicos:

Los principales problemas debido a la debilidad muscular suelen ser las contracturas, la deformación de la columna, la osteopenia y las fracturas. (43, 49)

Los cuidados y tratamientos dependen del subtipo de la AME, edad y evolución de cada paciente. Un aspecto importante de los cuidados y valoraciones, son el uso de escalas y evaluaciones para poder así valorar la función motora, fuerza, equilibrio y marcha de estos. Unos ejemplos de estas escalas serían la escala Funcional Motora de Hammersmith (HFMSE) y la escala de EGEN KLASSIFIKATION. (Anexo 2) (45) Además de las terapias y cuidados basados en las articulaciones y en los huesos como ortesis en las extremidades superiores, en estos pacientes es importante el aporte nutricional adecuado, los controles medioambientales y del domicilio adecuados, el manejo del dolor y el manejo postural. Son importantes los equipos de apoyo y terapias de la actividad de la vida diaria. (43, 49)

Muchos de los afectados por la AME pueden sufrir escoliosis, subluxación de cadera, deformidades de los tobillos y los pies. Es importante valorar el estado de estos pacientes mediante radiografías. En los pacientes con escoliosis, es importante valorar la posibilidad de intervenir mediante cirugía ya que una cirugía precoz, suele obtener mejores resultados. Para la subluxación de cadera, en la mayoría de las circunstancias se puede evitar la cirugía. Por último, en pacientes con deformidades en los tobillos y pies una liberación de tejidos blandos y kinesioterapia puede mejorar los resultados. (43, 49)

Por ello, es importante resaltar el carácter formativo de los profesionales sanitarios, ante la atención de las personas afectadas por las ER, tanto de profesionales de Atención Primaria como Hospitalaria, siendo quizás la Atención Primaria la primera vía de contacto de estos pacientes. La formación debe ser la adecuada en todo el equipo multidisciplinar (enfermería, medicina general, pediatría, etc.) (13) Enfermería juega un papel fundamental en la atención de los pacientes afectados por las enfermedades raras: los cuidados, el seguimiento y la educación de los niños y de sus familias. Además de los aspectos técnicos y profesionales, destaca la labor que realizan a través de la comunicación y educación, mostrando empatía y confianza para así conseguir unos cuidados enfermeros de calidad y mejorar la calidad de vida del paciente. (50)

Manejo psicosocial:

La perspectiva biopsicosocial es necesaria en la atención al paciente. La enfermedad obliga al paciente y a su entorno a modificar su vida de forma general, requiriendo además cuidados especializados y prolongados dada la discapacidad y la dependencia. Por estas razones, la atención ha ido evolucionando hacia una atención centrada en la persona y no en la patología, donde la valoración integral, holística, es realizada por un equipo interdisciplinar y multidisciplinar, prestando especial atención a la pérdida de autonomía del paciente y a sus consecuencias. El papel del abordaje psicológico toma un papel importante, ya que tanto el paciente

como su familia tienen que hacer frente a unas situaciones de gran complejidad y carga emocional. El apoyo y el acompañamiento psicológico se hacen esenciales a lo largo de todo el proceso de enfermedad y es necesario que tanto el paciente como la familia sean atendidos desde un punto de vista psicológico. Para ello, es importante la atención de un profesional en psicología como el apoyo psicosocial y social que proporcionan las asociaciones. (9, 28, 44, 51, 52)

5-DISCUSIÓN:

Las enfermedades raras, hoy en día, suponen un gran reto para la salud pública. Son crónicas, y por lo general invalidantes, progresivas, degenerativas y con una alta tasa de mortalidad, pero tienen unos recursos terapéuticos muy limitados. (1) Por todos los aspectos mencionados anteriormente su cuidado consta de un alto coste social y sanitario (1) y los poderes políticos y públicos son los que deben garantizar programas, servicios y medios para mejorar la calidad de vida de personas afectadas por este tipo de enfermedades. Según la definición Europea, para que una enfermedad sea considerada rara tiene que presentar una prevalencia por debajo de 5 casos por cada 10.000 habitantes. (2)

La Atrofia Muscular Espinal es una enfermedad rara de las neuronas motoras de la médula espinal que es hereditaria y degenerativa. (18, 24). Esta EERR provoca debilidad muscular progresiva y pérdida de movimiento debido al desgaste muscular (**atrofia muscular**). (24, 25) El nivel de afectación de esas neuronas no es similar en todos los pacientes y se clasifica en subtipos en base de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución (subtipos AME). (18) Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. (27) Hasta ahora su tratamiento era paliativo (sobre todo en los subtipos I y II) pero actualmente, con la investigación se están viendo grandes avances terapéuticos con resultados muy positivos. Se han realizado diferentes ensayos clínicos y se ha podido apreciar que tras un diagnóstico precoz, la administración del tratamiento temprano mediante la terapia “Nursisen” aprobada en España en el año 2018 que demuestra gran eficacia y seguridad en sus estudios ENDEAR (AME tipo 1) y CHERISH (AME tipo 2) (24) o mediante el tratamiento “Zolgensma” basado en terapias de reemplazo genético que fue aprobado en el año 2019 por la FDA (se encuentra en proceso de evaluación por la Agencia Europea del medicamento) (25), mejoran significativamente el pronóstico y evolución del paciente. (24) Además, se están realizando otros estudios y ensayos clínicos de diferentes terapias. (25)

En cuanto a los diagnósticos, este es un aspecto complicado en las EERR ya que la baja incidencia y el poco conocimiento social de las mismas muchas veces tiene

como consecuencia un diagnóstico tardío de estas enfermedades, y muchas veces incluso, un diagnóstico erróneo. En el caso de la AME, existe mucha información acerca de la causa de esta enfermedad, es decir, sobre su causa genética. Su conocimiento facilita el desarrollo del diagnóstico. En la actualidad, es el resultado más significativo para el diagnóstico de la AME es el estudio genético, (17) porque mediante este, además del diagnóstico, también se investiga la cantidad de copias SMN2 existentes, lo que puede ser indicador del pronóstico de la enfermedad y su manejo (aunque la correlación con la proteína SMN2 no siempre sea así). (23) El conocimiento anticipado de la enfermedad y de sus posibles características de evolución ayuda a poder actuar con antelación y aplicar los posibles tratamientos a tiempo y así obtener resultados positivos, ya que en los estudios existentes de los nuevos tratamientos para la AME se están viendo resultados muy buenos en su administración precoz. (25)

Esta revisión bibliográfica tiene interés social, ya que recoge datos e información de una enfermedad que a pesar de ser rara afecta a una cantidad de personas importante y es desconocida para la gran parte de la sociedad.

A pesar de la incidencia de esta enfermedad y que la información sobre esta es más limitada, un punto fuerte del trabajo ha sido que mucha información es aportada por asociaciones, grupos que implican un gran apoyo social para los afectados, y aportan muchos datos relevantes para ayudar a las personas y fomentar conocimientos en la sociedad. Estas asociaciones, además, aportan muchas guías e indicaciones sobre los cuidados para así poder mejorar su calidad de vida (para los autocuidados y ser lo más independiente posible) ya que es un aspecto importante y que realmente afecta tanto a la persona como a sus familiares.

Por otro lado, destaca en la búsqueda bibliográfica la gran cantidad de información encontrada sobre los nuevos tratamientos posibles y los buenos resultados de estos. También destacan en la búsqueda, los artículos sobre la causa de esta enfermedad (la causa genética).

De la misma manera que en el trabajo ha habido puntos fuertes también ha habido ciertas debilidades o limitaciones. En este caso la debilidad más importante ha sido encontrar artículos sobre la enfermedad AME y la enfermería. He encontrado poquísima información resaltando la importancia y participación de enfermería en los cuidados y atención de los pacientes, cuando es un profesional que actúa de manera significativa ante estos aspectos junto a los demás profesionales (de manera multidisciplinar). Enfermería juega un papel fundamental dentro de este equipo en el campo de los cuidados, el seguimiento y la educación de los niños y de sus familias. Los cuidados enfermeros de calidad tienen como consecuencia una adecuada calidad de vida del paciente y su entorno familiar. (50) Otro de los puntos débiles del trabajo, ha sido la lectura de los artículos en inglés, su comprensión me ha supuesto un mayor esfuerzo y más complejo que con los artículos en español, por lo que la mayoría de las veces la información ha tenido que ser complementada con artículos en español.

Una gran limitación ha sido buscar y conseguir información epidemiológica sobre la AME ya que hay escasos estudios publicados basados en los registros poblacionales. Existen registros poblacionales de EERR de España, tanto a nivel estatal como autonómico, pero los datos más recientes no se han publicado. Por otro lado, el Instituto de Salud Carlos III implementó en 2005 (y mantiene en la actualidad) un registro de pacientes que se ofrecen de manera voluntaria para aportar sus datos y así realizar estudios epidemiológicos. Sin embargo, al ser de manera voluntaria no están todos los casos de España registrados y no son unos resultados muy “realistas”.

Después de realizar la búsqueda bibliográfica destaca, como se ha mencionado anteriormente, la información tan llamativa encontrada sobre los nuevos tratamientos y sus resultados tan positivos. Desde mi punto de vista personal, teniendo en cuenta que estos tratamientos (Nursisen y Zolgensma) son tan positivos en su intervención temprana y la incidencia de la AME es significativa dentro de las enfermedades raras, hace reflexionar sobre la posibilidad de incluir la AME en los programas de cribado neonatal, dado que, como se ha destacado en el

trabajo, mediante el estudio genético podemos diagnosticar la mayoría de los casos. Esto haría que el tratamiento se basaría esencialmente en casos pre-sintomáticos y prevendríamos el desarrollo de la misma. Por lo que... ¿Por qué no incluir la AME en el cribado neonatal? ¿Ayudaría a las familias con posibilidad de tener un hijo afectado?

Por ahora, en varios países de Europa, como Alemania, Noruega, Serbia, Polonia, Eslovenia y los Países Bajos, la atrofia muscular espinal (AME), ha sido aprobada en los programas nacionales de detección en recién nacidos (de cada país) y está pendiente de implementación. En España y en otros países como Italia, desde febrero del 2021 se están llevando a cabo pruebas piloto para la detección de la AME en recién nacidos. (53) Estas pruebas piloto en España, se están realizando en el Hospital La Fe de Valencia con la ayuda de Instituto de Investigación Sanitaria la Fe (IIS Fe). (54) Lo que confirma, la reflexión sobre la importancia de la introducción de esta enfermedad en los programas de cribados neonatales para llevar a cabo un diagnóstico precoz, lo que implica una intervención rápida así como temprana, y posiblemente una mejor evolución de la enfermedad.

Realmente es muy buena noticia la posibilidad de que en un futuro se pueda añadir al cribado neonatal la detección de la enfermedad AME y por ello es importante recalcar la importancia de un correcto asesoramiento y consejo genéticos. Que los pacientes y sus familias conozcan bien qué implica tener esa enfermedad hereditaria es muy importante para conocer las posibilidades hereditarias que puede haber y cómo se pueden detectar.

Al igual que en la AME (enfermedad genética y hereditaria), dentro de las enfermedades raras existen muchísimas enfermedades que son genéticas y hereditarias (la mayoría) lo que conlleva también la necesidad de un asesoramiento adecuado sobre las posibilidades hereditarias que esas enfermedades pueden tener, para que la familia y el paciente entiendan lo que implica padecer ese tipo de enfermedades y su transmisión generacional. Lo mismo sucede con las enfermedades que no están dentro de las enfermedades raras pero que sí son hereditarias.

En conclusión, es importante que las familias afectadas por una enfermedad hereditaria reciban un asesoramiento genético y sobre las herencias para que conozcan bien el tipo de herencia que conlleva la enfermedad que padecen. Por ello, destaca la necesidad de entregar información sobre los diferentes tipos de herencias durante el contacto con el sistema sanitario como puede ser el caso del diagnóstico de una enfermedad hereditaria rara como la AME. Su adecuada información y asesoramiento es importante para poder tomar unas decisiones totalmente informadas y de manera consciente.

6-CONCLUSIONES:

1. Las enfermedades raras son un problema de gran importancia dentro de la sanidad pública porque, a pesar de que la prevalencia de padecer una enfermedad rara en concreto sea baja, en su totalidad afectan a un gran porcentaje de personas. Además de que la mayoría de estas enfermedades son enfermedades crónicas, degenerativas y discapacitantes.
2. A pesar de que cada enfermedad es diferente, dentro de las EERR existen características comunes que ayudan a determinar, definir y agruparlas: la mayoría son crónicas, su etiología y diagnóstico es complejo, tienen un alto índice de morbimortalidad, son mayormente discapacitantes y crean una gran dependencia. La mayoría son de origen genético, su aparición suele ser antes de los 2 años ($\frac{2}{3}$ de los casos) y se considera un colectivo con necesidades sanitarias específicas.
3. La Atrofia Muscular Espinal es una enfermedad rara de las neuronas motoras de la médula espinal que es hereditaria y degenerativa. La herencia de la AME, es autosómica recesiva.
4. La causa del desarrollo de la enfermedad AME (Atrofia Muscular Espinal) se debe a la alteración del gen SMN1 que se encuentra en el cromosoma 5q13. La alteración de este gen implica la ausencia de producción de la proteína SMN. Proteína necesaria para que las neuronas motoras inferiores se mantengan sanas y así llevar señales eléctricas desde el cerebro a los músculos.
5. Existe una correlación entre la cantidad de copias del gen SMN2 con la gravedad de la enfermedad AME. Cuantas más copias menos gravedad.

6. Existen 4 subtipos de AME que se clasifican según la gravedad de los síntomas, edad de aparición y evolución. La AME tipo I es el subtipo con peor pronóstico y gravedad de los síntomas, además de ser el subtipo de aparición más temprana (antes de los 6 meses de vida). Por lo contrario, la AME tipo IV es el subtipo con la aparición más tardía (después de los 20 años) y con la sintomatología y pronóstico más leves.
7. La Atrofia Muscular Espinal (AME) ligada al gen SMN1 es la principal causa de mortalidad infantil debido a enfermedades neuromusculares hereditarias. Afecta a uno de cada 5.000-11.000 recién nacidos, y la frecuencia de portadores heterocigotos se estima entre 1/35 y 1/70 individuos de la población general.
8. Hasta hace poco no había tratamiento, y los cuidados eran únicamente paliativos para la AME. Actualmente, existen nuevos tratamientos que están obteniendo grandes resultados positivos. Se han visto resultados muy positivos en las intervenciones tempranas de los tratamientos.
9. El estudio genético es el resultado más importante para el diagnóstico de la AME (confirma el diagnóstico en el 95% de los casos). Además, también investiga el número de copias SMN2: indicador útil para el pronóstico de la enfermedad.
10. Es necesario que los profesionales sanitarios y no sanitarios (profesionales sociales) trabajen de forma multidisciplinar y coordinada, para poder abordar a los pacientes y sus familias enfocado desde un ámbito psicosocial y así conseguir unos cuidados integrales e íntegros, para así mejorar la evolución, sintomatología y calidad de vida del paciente y de su familia. Este aspecto debe ir enfocado tanto en pacientes con tratamiento paliativo como en pacientes con tratamiento no paliativo.

11. El movimiento asociativo es importante para desarrollar el confort afectivo del paciente y de la familia. Además de que son recursos sociales de gran efectividad para el desarrollo y manejo frente a las enfermedades; ya que aportan muchos datos relevantes para ayudar a las personas y fomentar conocimientos en la sociedad.
12. Es necesario que estos pacientes reciban una adecuada educación sanitaria sobre su enfermedad. Ello les va a influir a tener una mejor calidad de vida dentro de su patología.
13. Es importante que los pacientes y familias con enfermedad hereditaria o con alta sospecha sólida, reciban un asesoramiento genético adecuado y reciban información sobre los diferentes tipos de herencias durante el contacto con el sistema sanitario (consulta de genética, Atención Primaria...) como puede ser el caso del diagnóstico de una enfermedad hereditaria como AME.
14. La enfermería es fundamental tanto en el asesoramiento como en los cuidados de la AME.

7. PROPUESTA TEÓRICA

7.1. Introducción:

Tras la revisión bibliográfica realizada sobre la AME, se ha puesto de manifiesto la importancia de un diagnóstico precoz. Esta enfermedad, es de herencia autosómica recesiva, por ello para su diagnóstico, la prueba principal, es estudio genético. Con el estudio genético, en poco tiempo, en el 95% de los casos se puede confirmar el diagnóstico. (25) Por ello, destaca la importancia de un consejo y asesoramiento genético adecuado, para que el paciente o la familia conozca bien cuál es la causa de la enfermedad y qué implica que sea hereditaria, en este caso de herencia autosómica recesiva, para el futuro tanto de la familia como del propio paciente.

La mayoría de las enfermedades raras son enfermedades hereditarias. Por ello, nos centraremos en la necesidad de entregar información sobre los diferentes tipos de herencias en diferentes ámbitos del sistema sanitario (Atención Primaria, Genética...) dependiendo del caso; como, por ejemplo, cuando haya una sospecha sólida de enfermedad genética o cuando se diagnostica una enfermedad hereditaria rara como la AME. Su adecuada información y asesoramiento es importante para poder tomar unas decisiones totalmente informadas y de manera consciente. A veces, en la consulta los pacientes pierden información debido al estrés que un nuevo diagnóstico provoca y mucha información se escapa, por ello, entregar un tríptico puede ser de gran ayuda para ellos, para que así, en casa, puedan leerlo con tranquilidad y entenderlo mejor, siempre que lo necesiten. Además, leer el tríptico en casa puede ayudar a que reflexionen y cualquier duda que les surja en casa puedan después consultarlo con profesionales sanitarios tranquilamente.

A los pacientes se les debe prestar información, por lo que entregar un tríptico "simple" complementado con imágenes visuales acerca de los diferentes tipos de herencias puede resultar realmente favorecedor para que ellos entiendan y adquieran los conocimientos adecuados sin la necesidad de tener que consultar internet, lo que puede llevar a obtener información errónea sobre las herencias.

Por todo lo anterior, se va a desarrollar un tríptico explicando los diferentes tipos de herencia que puede haber, poniendo como ejemplo enfermedades raras con ese tipo de herencia. Este tríptico podrá servir para cualquier tipo de enfermedad hereditaria, para que esté en consulta de genética y a disposición de cualquier profesional de atención primaria y otras especialidades que lo requieran, así como de las asociaciones de pacientes.

7.2. Objetivos:

7.2.1. Objetivo principal.

Ofrecer accesibilidad a la información a pacientes y a familiares sobre las enfermedades de causa hereditaria y lo que cada herencia implica para el futuro de la familia y de los propios pacientes a través de un tríptico de fácil comprensión y con ejemplos de diferentes enfermedades raras.

7.2.2 Objetivos secundarios.

- Fomentar los conocimientos sobre herencias genéticas de las familias y pacientes para poder así consensuar la toma de decisiones de manera adecuada y conocedora.
- Visibilizar las enfermedades raras poniéndolas como ejemplo de los tipos de herencia.
- Aportar apoyo escrito y visual para las explicaciones dadas por el personal sanitario y asociaciones.

7.3. Material y métodos:

7.3.1. Población diana:

La siguiente propuesta va dirigida a personas recién diagnosticadas de una enfermedad hereditaria o que presenten una historia familiar de la misma. Además, puede servir para los pacientes que estén pensando en someterse al test pre-sintomático, y a sus familiares.

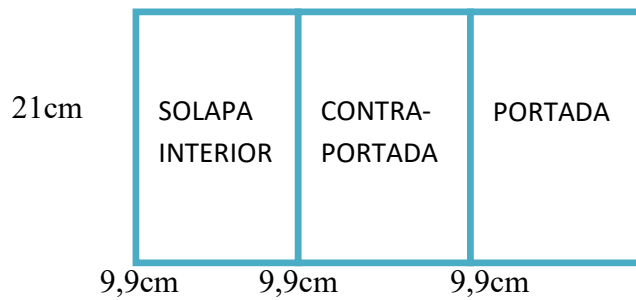
7.3.2. Lugar:

Los trípticos estarán a disposición de los pacientes en las salas de espera de la consulta especializada de genética que en el caso de Navarra se encuentran en el Complejo Hospitalario de Navarra. También estarán a disposición de los médicos y enfermeras de dichas consultas para que puedan entregárselo a quien consideren oportuno e incluso utilizarlo como refuerzo en su explicación y aportación de información. Además, los trípticos podrán estar disponibles en centros de salud de atención primaria. Estarán en las consultas de médicos y enfermeras de dichos centros, para que puedan servir de apoyo a los profesionales en sus explicaciones o para las pacientes que acuden con dudas a sus centros de salud. Por último, este tríptico podrá estar en diferentes asociaciones, como un instrumento de apoyo e información para los afectados y sus familias.

7.3.3. Equipo: Se contará con la ayuda de los médicos y enfermeras para el uso y distribución de los trípticos. Además de las asociaciones.

7.3.4. Tríptico:

CARA 1(cara exterior)



CARA 2(cara interior)

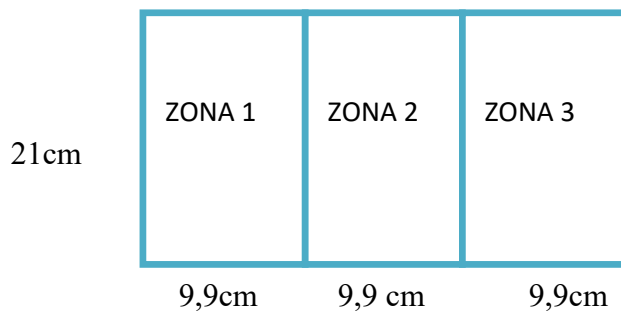


Figura 3: Tríptico. [Elaboración propia]

La información aportada en el tríptico estará basada en documentos de evidencia científica.

PORTADA:

La portada contará con el siguiente título " Generación tras generación: ¿Qué implica tener una enfermedad hereditaria?" junto con dos imágenes representativas.

CONTRAPORTADA:

- Explicación sobre la herencia mitocondrial y sus posibilidades de transmisión.
- Ejemplo visual de las posibilidades de transmisión de la herencia mitocondrial.

- Ejemplos de enfermedades raras de herencia mitocondrial.

SOLAPA INTERIOR:

En el tercer cuerpo de la cara exterior (la solapa interior del tríptico) se ubicarán los siguientes aspectos:

- Explicación sobre el tipo de herencia mendeliana recesiva ligada al sexo y sus posibilidades de transmisión.
- Ejemplo visual de las posibles transmisiones dentro de la herencia mendeliana recesiva ligada al sexo.
- Ejemplos de enfermedades raras de herencia mendeliana autosómica recesiva ligada al sexo.

ZONA DEL INTERIOR 1:

- Una pequeña introducción a las enfermedades hereditarias y tipos de herencia posibles.

ZONA DEL INTERIOR 2:

- Tipos de herencias: Explicación sobre la herencia mendeliana autosómica dominante y sus posibilidades de transmisión.
- Ejemplos visuales de las diferentes posibilidades de transmisión de esta herencia. (herencia mendeliana autosómica dominante).

- Ejemplos de enfermedades raras de herencia mendeliana autosómica dominante. (Los ejemplos serán enfermedades categorizadas dentro de las enfermedades raras para así de alguna manera visibilizar este grupo de enfermedades, ya que un gran porcentaje de este grupo son hereditarias y el asesoramiento genético es un aspecto con gran relevancia).

ZONA DEL INTERIOR 3:

- Comienzo de la explicación de la herencia mendeliana autosómica recesiva y sus posibilidades de transmisión.
- Ejemplos visuales de las diferentes posibilidades de transmisión dentro de este tipo de herencia. (herencia mendeliana autosómica recesiva).
- Ejemplos de enfermedades raras de herencia mendeliana autosómica recesiva.

Todo este contenido, estará adaptado a la sociedad mediante un lenguaje claro y sencillo para que adquieran al máximo posible la información de manera adecuada. Estará acompañado con ejemplos visuales para fomentar y facilitar la comprensión de la información. En caso de necesidad, se podría ampliar la información a través de enlaces o bibliografía contrastada de interés.

El tríptico contendrá el siguiente contenido:

TÍTULO:

GENERACIÓN TRAS GENERACIÓN ¿Qué implica tener una enfermedad hereditaria?

INTRODUCCIÓN:(55, 56, 57)

Las enfermedades genéticas se producen como consecuencia de alteraciones o mutaciones en el ADN. Estas mutaciones pueden aparecer de forma espontánea (mutación *de novo*), o transmitirse por generaciones mediante distintos patrones de herencia genética.

La información genética se transmite a través del ADN y este ADN junto con las proteínas se organiza en cromosomas, que están formados por varias unidades funcionales denominadas genes.

Los cromosomas están presentes en pares homólogos, uno proviene de la madre y el otro del padre. Por ello, los genes también se encuentran en pares y cada gen de cada par se denominan alelos.

El ser humano tiene 23 pares de cromosomas: 22 pares denominados autosomas y un último par de cromosomas sexuales: XX en mujeres y XY en hombres

Primeramente, hay que diferenciar las herencias autosómicas de las herencias sexuales:

-La herencia autosómica implica que el gen alterado se encuentra en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales (autosomas) y afecta por igual a los dos sexos (mujer y hombre).

-La herencia ligada al sexo, en cambio, implica que el gen alterado se encuentra en el último par de cromosomas (los cromosomas sexuales), más frecuentemente en concreto en el X, por lo que no afectará por igual a los dos sexos. El gen alterado se encuentra en el cromosoma X.

TIPOS DE HERENCIA:

Herencia mendeliana autosómica dominante (55, 56, 57)

Esta herencia se da cuando el alelo alterado, en este caso representado como "D", predomina sobre el sano que en este caso está representado como "d" y basta una sola copia para que se exprese la enfermedad.

El alelo alterado puede heredarse tanto del padre como de la madre.

Por lo general, se da en todas las generaciones de la familia.

Se pueden dar los siguientes casos:

-Si alguno de los progenitores padece la enfermedad y el otro no, la probabilidad es que el 50% de sus descendientes padezca la enfermedad.

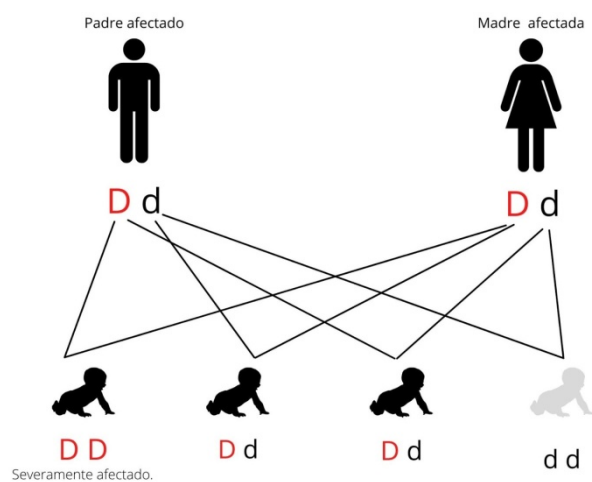


Figura 4: Ejemplo visual de la herencia mendeliana autosómica dominante.

Elaboración propia.

Ejemplos de enfermedades con este tipo de herencias:

- Enfermedad de Huntington
- Distrofia Miotónica
- Acondroplasia
- Síndrome de Marfan.

Herencia mendeliana autosómica recesiva: (55, 56, 57)

La herencia autosómica recesiva se da cuando el alelo alterado (r) es recesivo sobre el sano (R).

Los portadores de una sola copia del alelo alterado no se expresarán la enfermedad.

El alelo alterado tiene que heredarse tanto del padre como de la madre para que se manifieste la enfermedad

Los descendientes de una pareja de portadores:

-tienen una probabilidad del 50% de ser portadores, del 25% heredar los dos alelos alterados y desarrollar la enfermedad; y una probabilidad del 25% de no heredar ningún alelo patológico y no desarrollará la enfermedad ni será portador(a).

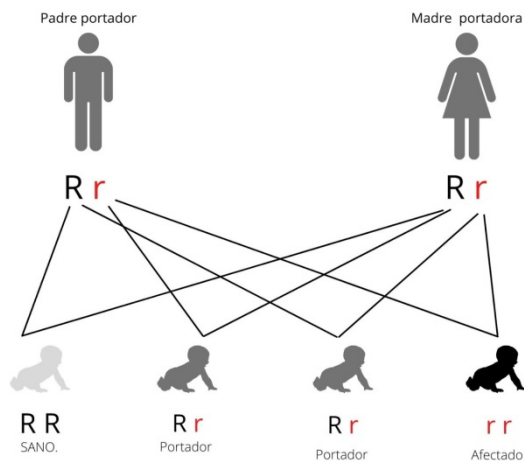


Figura 5: Ejemplo visual de la herencia mendeliana autosómica recesiva.

Elaboración propia.

-Para que un portador tenga un descendiente afectado es necesario que el otro progenitor también sea portador o esté afectado.

- Para que un afectado tenga un descendiente con la enfermedad es necesario que el otro progenitor también sea portador (o afectado).

- Un hijo sano, no portador de ningún alelo patológico, aunque sus padres tengan el gen alterado, de ninguna manera puede transmitir la enfermedad a sus descendientes, ya que él no tiene el alelo alterado.

Ejemplos de enfermedades con este tipo de herencias:

- Atrofia Muscular Espinal (AME)
- Fibrosis quística
- Alfa Talasemia
- Fenilcetonuria
- Hemocromatosis neonatal.

Herencia mendeliana recesiva ligada al sexo (55, 56)

Esta es una herencia recesiva ligada principalmente al cromosoma X. (*r*)

El alelo alterado es recesivo sobre el sano. (La presencia de una sola copia no es suficiente para desarrollar la enfermedad).

Se da con más frecuencia en hombres dado que tienen un solo cromosoma X, por lo que si heredan el alelo mutado desarrollarán la enfermedad.

En las mujeres, al tener dos cromosomas X, sería necesario tener los dos cromosomas X alterados para desarrollar la enfermedad. Si solo tuvieran uno no desarrollarían la enfermedad, ya que la otra X "sana" lo compensaría. (Serían portadoras).

No hay transmisión varón-varón.

Todas las hijas de un varón afecto son portadoras.

La descendencia de una mujer portadora tendrá un 50% de riesgo de heredar la enfermedad (independientemente de su sexo): si lo hereda un niño desarrollará la enfermedad ya que solo tienen un cromosoma X, y si lo hereda una niña será portadora ya que la otra X "sana" lo compensaría.

La descendencia de una mujer afectada y un hombre sano se esperaría que el 100% de las hijas fueran portadoras y el 100% de los hijos desarrollaran la enfermedad.

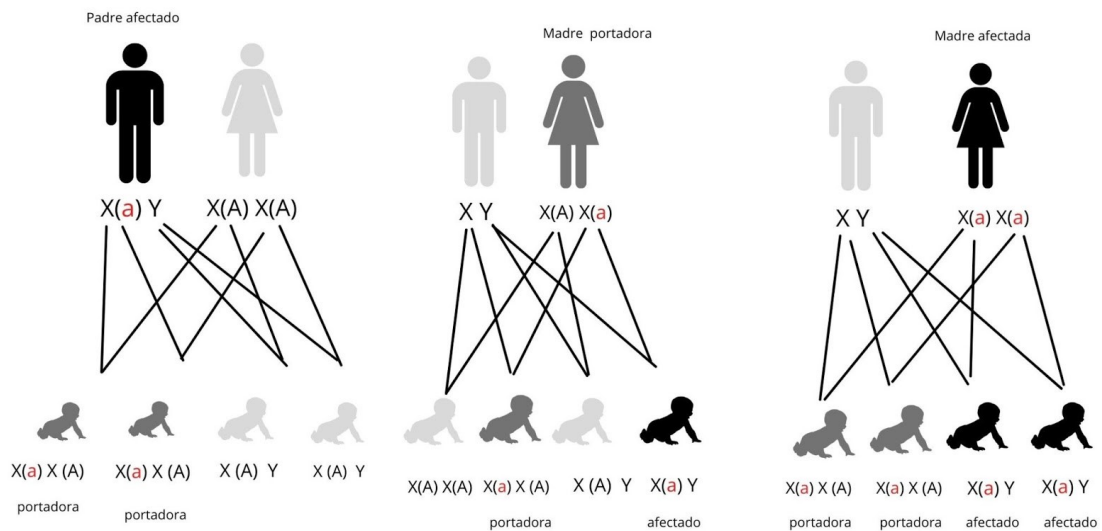


Figura 6: Ejemplo visual de la herencia mendeliana recesiva ligada al sexo.

Elaboración propia.

Ejemplos de enfermedades con este tipo de herencias:

- Distrofias Musculares de Duchenne y Becker.
- Hemofilia A
- Hemofilia B.
- Ictiosis recesiva ligada al cromosoma X

Herencia mitocondrial (55)

La mayor parte del material genético se encuentra en los cromosomas del núcleo celular, pero en las mitocondrias también hay una pequeña cantidad de ADN que se llama ADN mitocondrial.

La transmisión sigue un patrón diferente ya que las mitocondrias sólo se heredan de la madre.

- Todos los hijos e hijas de una madre afecta de una enfermedad mitocondrial heredarán las mitocondrias, por lo que también se verán afectados por la enfermedad.
- Los hijos e hijas de un padre con una enfermedad mitocondrial no heredarán sus mitocondrias y por tanto, no se verán afectados por la enfermedad.

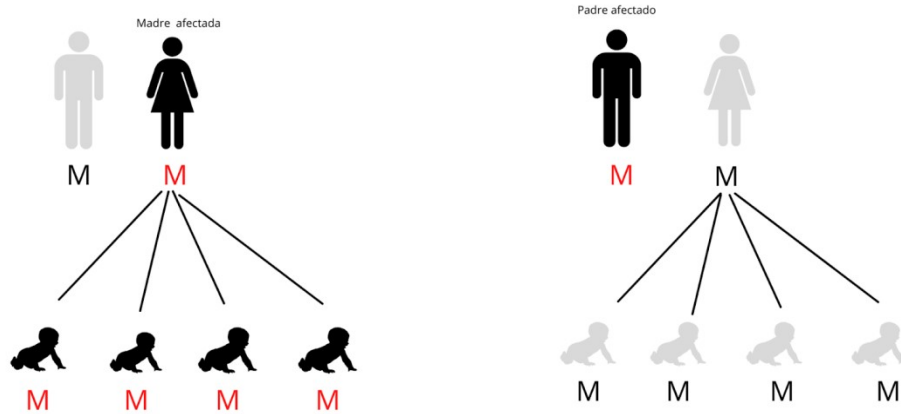


Figura 7: Ejemplo visual de la herencia mitocondrial. Elaboración propia.

Ejemplos de enfermedades con este tipo de herencias:

- Síndrome de Alpers-Huttenlocher.
- Enfermedad de Leigh de herencia materna.
- Síndrome de NARP.
- Deficiencia aislada de complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.

-Información sobre las Enfermedades raras:

Orphanet: <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=ES>

-Información sobre genética:

National Human Genome Research Institute: <http://www.genome.gov/es/genetics-glossary>

8. AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, me gustaría agradecer a mi familia todo el esfuerzo realizado para mi formación y su apoyo durante estos 4 años de carrera universitaria.

A mis amistades de la universidad por animarnos mutuamente y apoyarnos durante toda la carrera y a mis amistades de mi pueblo por animarme a formarme en esta profesión que desde siempre me ha apasionado.

También me gustaría agradecer a todas las enfermeras que me han ido formando, guiando y ayudando en las diferentes prácticas, ya que habéis sido un pilar esencial en mi formación. Además de agradecer al profesorado de la universidad.

Por último, agradecer a mi tutora Esther Vicente, por aportarme seguridad y apoyo frente a este trabajo, resolver mis dudas y ayudarme con la información y realización del trabajo. Este trabajo no habría sido posible sin su implicación.

9 - BIBLIOGRAFÍA:

1. Avellaneda A., Izquierdo M., Torrent-Farnell J., Ramón J.R. Enfermedades raras: enfermedades crónicas que requieren un nuevo enfoque sociosanitario. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2007 Ago [citado 2021 Abr 29];30(2):177-190. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000300002&lng=es.
2. Orphanet [internet]. Portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. [Consultado 12 feb 2021] Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
3. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), El Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER), Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio. Ed. 1ª. 2018. Recuperado a partir de: https://enfermedades-raras.org/images/pdf/FINAL-ENSERio_Estudiosobre-situacion%20de-Necesidades-Sociosanitarias-Personas-conEnfermedades-Raras-en-Espana.pdf
4. US Food and Drug Administration. Orphan Drug Act of 1983, Public Law No 97-414, 97th Congress (4 January 1983). Statute 96. p.2049-66. 1983. (Consultado el 23 de Mayo de 2021.) Disponible en: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/STATUTE-96/pdf/STATUTE-96-Pg2049.pdf>
5. European Parliament, the council and the Commission. Programme of Community Action on Rare Diseases (1999-2003). Decisión No 1295/1999/EC . [Internet] 1999. (Consultado el 23/03/2021.) Disponible en: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/208111e4-414e-4da5-94c1-852f1c74f351/language-en%20>.

6. Vicente E, Pruneda L., Ardanaz, E. Paradoja de la rareza: a propósito del porcentaje de población afectada por enfermedades raras. *GacSanit.* 2020;[citado 2021 Abr 29];34(6):536–8. Disponible en: <https://www.gacetasanitaria.org/es-pdf-S0213911120300753>
7. Posada De la Paz M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abitua I. Enfermedades raras. Concepto, epidemiología y situación actual en España. *AnSistSanitNavar* [Internet]. 2008;[citado 2021 Abr 29];31(Suplemento 2):9–20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18953369>
8. Seco Saucos MO, Ruiz Callado R. Las enfermedades raras en España. Un enfoque social. *Prisma Social* [Internet]. 29 de diciembre de 2016 [citado 29 de abril de 2021];(17):373-95. Disponible en: <https://revistaprismasocial.es/article/view/1289>
9. Puente-Ferreras A, Barahona Gomáriz M.J, Fernández Lozano M.P. LAS ENFERMEDADES RARAS: NATURALEZA, CARACTERÍSTICAS E INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL. *Portularia*. [Internet] 2011. [Consultado el 20 de abril de 2021] 11(1): 11-23. ISSN: 1578-0236. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1610/161018226002.pdf>
10. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Información general sobre enfermedades raras [Internet]. FEDER. [Consultado 3 Marzo de 2021]. Disponible en: <https://enfermedadesraras.org/index.php/enfermedades-raras>
11. Vicente E, Pruneda L, Ardanaz, E. Regarding the estimations of people affected by rare diseases. *Eur J Hum Genet*. [Internet]. 2020 [Consultado 22 Nov 2012]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41431-020-00763-z>
12. FEDER (Federación Española de Enfermedades Raras). Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras en España. Estudio ENSERio.2009.

13. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud [Internet] 2009 [Consultado el 3 de Marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>
14. La organización Mundial de la Salud. Constitución de la Organización Mundial de la Salud. [internet] 1946. [Consultado el 20 de Abril de 2021]: Disponible en: <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd47/SP/constitucion-sp.pdf?ua=1>
15. Avellaneda Fernández A, Layola M, Izquierdo Martínez M, Guilera M, Badia Llach X, Ramón JR. Impacto sociosanitario en pacientes con enfermedades raras (estudio ERES). Medicina Clínica. 2007; 129(17): 646-651. ISSN 0025-7753. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775307729512?casa_token=gY_L-2O3G94AAAAA:R0ktRmz_BIDX0QoksLhC90hvE3LyGF0PpBM4S3eAwrmJlHICFjvejxUcCCLN8NhbjPegTgEjRw
16. Del Barrio J. A., Castro A. Infraestructura y recursos de apoyo social, educativo y sanitario en las enfermedades raras. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2008 [citado 2021 Abr 29] ; 31(Supl 2): 153-163. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400011&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400011&lng=es)
17. Pérez Matos JA, Oliviero A, Morín Martín M. Enfermedades de las motoneuronas. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2019. [Citado el 10 de Abr 2021];12(75):4412–22. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541219300733#!>
18. Tizzano Ferrari E. .ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: Contribuciones para el conocimiento, prevención y tratamiento de la enfermedad y para la

- organización de familias. 2011.[Citado el 10 de Abr 2021]; Disponible: <https://www.fundame.net/documentacion/Tizzano%20Premio%20Reina%20Sofia.pdf>
19. Federación Asem. ¿Qué son las Enfermedades Neuromusculares? [Internet]. [Consultado 2 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.asem-esp.org/que-son-las-enm/>
20. Castiglioni C, Jofré J, Suárez B. Enfermedades neuromusculares. Epidemiología y políticas de salud en Chile. Revista médica Clínica Las Condes.[Internet] 2018;[Citado el 3 de Marzo de 2021]; 29(6):594–8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018301184>
21. Castiglioni C, Bevilacqua JA, Hervias KC. Enfermedades neuromusculares en el adolescente. síntomas y signos clínicos orientadores al diagnóstico. Revista médica Clínica Las Condes.[Internet] 2015;[Citado el 3 de Marzo de 2021]; 26(1):66–73. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864015000115>
22. StatlandJM,.Barohn RJ, McVey AL, Katz JS, Dimachkie MM. Patterns of Weakness, Classification of Motor NeuronDisease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurol Clin. 2015; 33:735–748
23. Fundación Atrofia Muscular Espinal, FUNDAME. Guía sobre los Estándares Internacionales de 2017 sobre Cuidados para la AME. [Internet] 2017; [Citado el 3 de Marzo de 2021]. Disponible en: https://treat-nmd.org/wp-content/uploads/2020/11/uncategorized-FINAL-A-Guide-to-the-2017-International-Standards-of-Care-for-SMA_Spanish_Electronic-version.pdf
24. Marina Jimenez L, González Santiago P, Gómez Carrasco J.A. Atrofia muscular espinal: nuevos paradigmas terapéuticos. Revista de Investigación y Educación en Ciencias de la Salud (RIECS). [Internet]. 2020; [Citado el 3 de Marzo de 2021]; 5(1) 82-85. ISSN: 2530-2787. Disponible en: <https://www.riecs.es/index.php/riecs/article/view/211/288>

25. Tizzano Ferrari E. La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. Revista médica Clínica Las Condes. [Internet] 2018; [Citado el 3 de Marzo de 2021]; 29(5): 512-520. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300993?via%3Dihub>
26. Palomino MA, Castiglioni C. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas. Rev Chil Pediatr. [Internet] 2018; [Citado el 3 de Marzo de 2021]; 89(6):685-693. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300044>
27. Pascual Pascual SI, García Romero M. Posibilidades de tratamiento en la atrofia espinal infantil. Revistade Neurología.[Internet] 2017; [Citado el 3 de Marzo de 2021]; 64 (Supl 3): S19-S24 . Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/680569/posibiliddes_pascual_rn_2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y
28. Nascimento A, Ortez C, Zschaek I. Fundación Atrofia Muscular Espinal, FUNDAME [Internet]. Sobre la Historia natural de la enfermedad y su impacto psicológico en niños, jóvenes y familias afectas por la ATROFIA MUSCULAR ESPINAL. [Citado el 3 de Marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.fundame.net/investigacion-ame/ultimas-noticias/142-andres-nascimento-sobre-la-historia-natural-de-la-enfermedad-y-su-impacto-psicologico.html>
29. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. Orphanet J RareDis. 2017;12(1):1–7.
30. Darbà J, Marsà A. Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: A retrospective multicentre database analysis. BMJ Open. 2019;9(11):1–6.

31. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1–15.
32. Fúndame. Fundación Atrofia Muscular Espinal, FUNDAME. [internet]. Qué es la AME. [Consultado el 2 de Mayo de 2021] Disponible en: <https://www.fundame.net/sobre-ame/que-es-la-ame.html>
33. Vicente E, Bengoa-Alonso A, Ramos-Arroyo MA, Nuin-Villanueva MA, Lasanta MJ, Guevara M, et al. Atrofia Muscular Espinal en el Registro poblacional de Enfermedades Raras de Navarra, 2000-2015. *Gac Sanit.* 2017;31(Esp Cong):229.
34. Federación ASEM, AFMATELETHON. Saber& entender informes: N°1 Avances en la atrofia muscular espinal proximal asociada al gen SMN1. 2012; <https://www.asem-esp.org/>
35. Torío Salvador M. NUSINERSEN EN EL TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: EXPERIENCIA EN PEDIATRÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA. [trabajo fin de grado en Internet].(Valladolid) Universidad de Valladolid. 2019. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/36506/TFG-M-M1495.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
36. Orphanet Portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Atrofia muscular espinal proximal tipo 1. [internet]. [Consultado 12 feb 2021] Disponible en: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> .
37. Tizzano Ferrari E. ATROFIA MUSCULAR ESPINAL INFANTIL. *Protocdiagn ter pediatr.* [Internet] 2010; [Citado el 3 de Marzo de 2021]; 1:125-30. ISSN 2171-8172 Disponible en: <https://www.fundame.net/documentacion/Guia%20AME%20Pediatria.pdf>
38. Orphanet Portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Atrofia muscular espinal proximal tipo 2. [internet]. [Consultado 12 feb 2021]

- Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11565&MISSING%20CONTENT=Atrofia-muscular-espinal-proximal-tipo-2&search=Disease_Search_Simple
39. Orphanet Portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Atrofia muscular espinal proximal tipo 3. [internet]. [Consultado 12 feb 2021]
Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11566&MISSING%20CONTENT=Atrofia-muscular-espinal-proximal-tipo-3&search=Disease_Search_Simple
40. Orphanet. Portal de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Atrofia muscular espinal proximal tipo 4. [internet]. [Consultado 12 feb 2021]
Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=11567&MISSING%20CONTENT=Atrofia-muscular-espinal-proximal-tipo-4&search=Disease_Search_Simple
41. Urrutia-Osorio M.E, Ruiz-García M. Perfil demográfico y clínico de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 31 pacientes. Acta Pediatr Mex.[Internet] 2020 marzo-abril; [Citado el 3 de Marzo de 2021]; 41(2):47-57. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2010/1173>
42. Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares Sociedad Española de Neurología. ENFERMEDADES DE LA MOTONEURONA. 2004.
43. TREAT-NMD, Neromuscular Network. Normas de Atención y Cuidados en Atrofia Muscular Espinal. [internet]. 2007; [Consultado el 12 de abril de 2021]
Disponible en: https://www.fundame.net/documentacion/Cuidados_FAME_Es_v0.7.pdf
44. Federación ASEM, AFMATELETHON. Saber& entender informes: N°16. COMUNICAR EL DIAGNÓSTICO de una enfermedad neuromuscular. [internet] 2019; [consultado en 20 de Marzo de 2021]. Disponible en: https://www.asem-esp.org/wp-content/uploads/2020/07/Comunicar-el-diagnostico-de-una-ENM_.pdf

45. García Antolín A, Martín Villamor P(dir). CUIDADOS DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL. a [trabajo fin de grado en Internet].[Valladolid]: Universidad de Valladolid; 2017. [citado 20 de abril de 2021]. Recuperado a partir de: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/24599/TFG-H925.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
46. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-On set Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. [Internet] 2017; [Citado el 3 de Marzo de 2021] 377(18):1723-32. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702752?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed
47. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. J Manag Care Spec Pharm [Internet]. 24 de diciembre de 2018 [citado 17 de abril de 2021]; 24(12-a Suppl):S3-S16. Disponible en: <https://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3>
48. Palomino MA, Castiglioni C. Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas. Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era. Rev Chil Pediatría. [internet] 2018 [consultado el 20 de abril de 2021]; 89(6):685-93. Disponible en:<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v89n6/0370-4106-rcp-01208.pdf>
49. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al.; SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.[Internet] 2018; [citado 17 de abril de 2021] 28(2): 103-115. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896617312841>

50. CREER: DEPARTAMENTO DE ENFERMERÍA DEL CREER EL PAPEL DE LA ENFERMERÍA EN ENFERMEDADES RARAS. [internet] 2017; [citado 17 de abril de 2021]. Recuperado a partir de: <https://blogcreer.imserso.es/el-papel-de-la-enfermeria-en-enfermedades-raras/>
51. Federación ASEM, AFMATELETHON. Saber& entender informes: Nº13. Apoyo psicológico y enfermedades neuromusculares. [Internet] 2009; [Consultado el 20 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.asem-esp.org/wp-content/uploads/2019/09/Apoyo-psicologico-y-ENM_Saber-Entender_Informe-2014.pdf
52. García Torres R, Núñez Partido JP (dir). LAS ENFERMEDADES RARAS EN EL SISTEMA FAMILIAR. [trabajo fin de grado en Internet [Madrid]: UNIVERSIDAD PONTIFICIA DE COMILLAS; 2018. [citado 20 de abril de 2021]. Recuperado a partir de: <https://repositorio.comillas.edu/xmlui/bitstream/handle/11531/36224/TD00356.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
53. SMA Newborn Screening Alliance. Status of new born screening for Spinal Muscular Atrophy. [internet]. Disponible en: <https://www.sma-screening-alliance.org/map/>
54. Instituto de Investigación Sanitaria la Fe. La Fe pondrá en marcha un programa piloto de cribado neonatal para detectar la atrofia muscular espinal. Martes, 16 de febrero de 2021. [internet] Disponible en: <https://www.iislafe.es/es/actualidad/noticias/3163/la-fe-pondra-en-marcha-un-programa-piloto-de-cribado-neonatal-para-detectar-la-atrofia-muscular-espinal>
55. González-Lamuño D., García Fuentes M. Enfermedades de base genética. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2008 [citado 2021 May 08]; 31(Suppl 2): 105-126. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400008&lng=en.

56. Guillén-Navarro E., BALLESTA-MARTÍNEZ M.J., LÓPEZ-GONZÁLEZ V. Genética y enfermedad. Concepto de genética médica. Revista Nefrología. [internet] 2011. [Consultado el 8 Mayo 2021]; 2(1): 1-119. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-comentarios-genetica-enfermedad-concepto-genetica-medica-articulo-X2013757511002585>
57. Ars E. Métodos de diagnóstico genético de las enfermedades renales hereditarias. El consejo genético. Revista nefrología. [internet] 2011. [consultado el 8 Mayo 2021]; 2(1); 1-119. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-metodos-diagnostico-genetico-enfermedades-renales-articulo-X2013757511002577>

10- ANEXOS:

ANEXO 1: (24)

Los siguientes diagramas explican las posibilidades, **para cada embarazo**, de que un descendiente herede AME en diferentes familias. Las posibilidades de heredar AME son las mismas para hombres y mujeres.

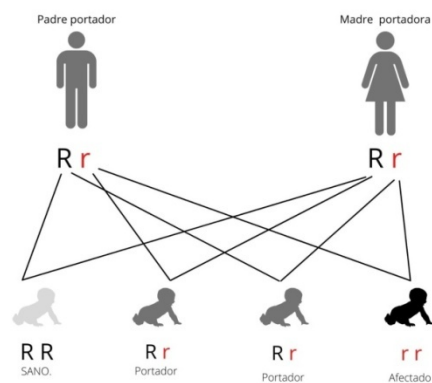
FAMILIA 1:

Ambos padres son portadores. Para cada embarazo, las probabilidades a priori son:

-El 25% (1 de cada 4) de los descendientes tiene ambas copias defectuosas del gen SMN1 y tendrá AME.

-El 50% (1 de cada 2) de los descendientes tiene una copia defectuosa y una copia sana del gen SMN1 y será portador

-El 25% (1 de cada 4) de los descendientes tiene dos copias sanas del gen SMN1 y no será portador ni tendrá AME.

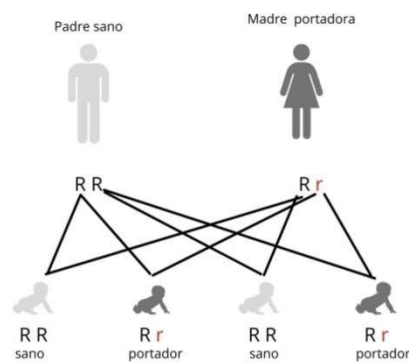


FAMILIA 2:

Un padre es un portador, el otro padre no tiene AME y no es un portador. Para cada embarazo, las probabilidades a priori son:

50% (1 de cada 2) de los descendientes tiene dos copias sanas del gen SMN1 y no tendrá AME y no será portador.

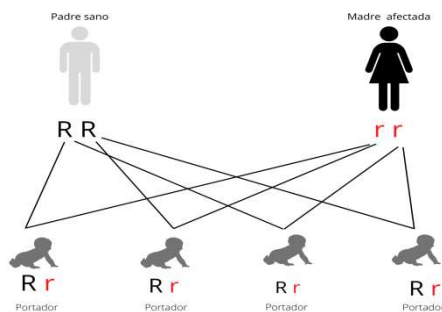
50% (1 de cada 2) de los descendientes tiene una copia defectuosa y una copia sana del gen SMN1 y será portador.



FAMILIA 3.

Un padre tiene AME; el otro no tiene AME y no es portador. Para cada embarazo, las posibilidades son:

100% (4 en cada 4) de los descendientes tienen una copia defectuosa y una copia sana del gen SMN1 y serán portadores.

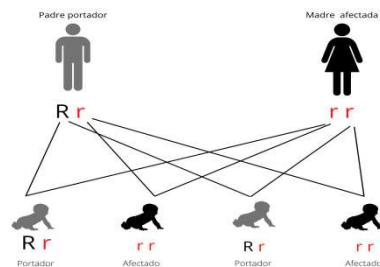


FAMILIA 4.

Un padre tiene AME; el otro es un portador. Para cada embarazo, las probabilidades a priori son:

-50% (1 de cada 2) de los descendientes tiene dos copias defectuosas del gen SMN1 y tendrá AME

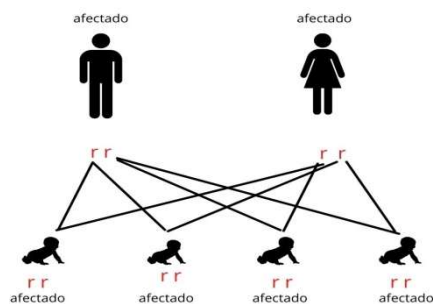
-50% (1 de cada 2) de los descendientes tiene una copia defectuosa y una copia sana del gen SMN1 y será portador.



FAMILIA 5:

Ambos padres tienen AME. Para cada embarazo, las posibilidades son:

-100% (4 de cada 4) de los descendientes tienen dos copias defectuosas del gen SMN1 y tendrán AME



ANEXO 2: Egen Klassifikation (47)

Ítem 1. Capacidad para utilizar la silla de ruedas.

- ¿Cómo te mueves por interiores y al aire libre?

Capaz de utilizar una silla de ruedas manual sobre terreno llano, 10 m < 1 minuto (0 puntos).

Capaz de utilizar una silla de ruedas manual sobre terreno llano, 10 m > 1 minuto (1 punto).

Incapaz de utilizar silla de ruedas manual, utiliza silla de ruedas eléctrica (2 puntos).

Utilización de silla de ruedas eléctrica, pero a veces tiene dificultades para dirigirla (3 puntos).

Ítem 2. Capacidad de transferencia desde la silla de ruedas.

-¿Cómo pasas desde tu silla de ruedas a una cama?

Capaz de realizar la transferencia desde la silla de ruedas sin ayuda (0 puntos).

Capaz de realizar la transferencia de forma independiente desde la silla de ruedas (únicamente) con el uso de alguna ayuda técnica (sin ayuda de otra persona) (1 punto).

Necesidad de ayuda o asistencia en la transferencia con o sin ayudas técnicas adicionales (polipasto, plano deslizante) (2 puntos).

Debe ser levantado sujetándole la cabeza cuando es transferido desde la silla de ruedas (3 puntos).

Ítem 3. Capacidad de mantenerse de pie.

- ¿En ocasiones eres capaz de mantenerte de pie?, ¿cómo lo haces?

Capaz de mantenerse de pie con las rodillas sujetas (fijación de rodillas) igual que sucede cuando se utilizan ortesis (bitutores largos) (0 puntos).

Capaz de mantenerse de pie con las rodillas y las caderas fijas, igual que sucede cuando se utilizan bipedestadores (1 punto).

Capaz de estar de pie con sujeción en todo el cuerpo (2 puntos).

Incapaz de mantenerse de pie de ninguna manera (3 puntos).

Ítem 4. Capacidad para mantenerse en equilibrio en la silla de ruedas.

- ¿Puedes inclinarte hacia adelante y hacia los lados y volver a la posición vertical?

Capaz de enderezarse a la posición vertical, después de una flexión completa de tronco, empujándose con las manos (0 puntos).

Capaz de mover la parte superior del cuerpo $> 30^\circ$ en todas las direcciones a partir de la posición vertical, pero no puede enderezarse como en el caso anterior (1 punto).

Capaz de mover la parte superior del cuerpo $< 30^\circ$ hacia ambos lados (2 puntos).

Incapaz de cambiar la posición de la parte superior del cuerpo, no mantiene la sedestación sin soporte total del tronco y cabeza (3 puntos).

Ítem 5. Capacidad para mover los brazos.

- ¿Puedes mover los dedos, manos y brazos en contra de la gravedad?

Capaz de levantar los brazos por encima de la cabeza, con o sin movimientos compensatorios (0 puntos).

No puede levantar los brazos por encima de la cabeza, pero es capaz de elevar los antebrazos en contra de la gravedad, por ejemplo, llevar la mano a la boca con o sin apoyo del codo (1 punto).

No puede levantar el antebrazo en contra de la gravedad, pero es capaz de utilizar las manos en contra de la gravedad cuando el antebrazo está apoyado (2 puntos).

No puede mover las manos en contra de la gravedad, pero es capaz de utilizar los dedos (3 puntos).

Ítem 6. Capacidad de utilizar las manos y los brazos para comer.

- ¿Puedes describir cómo comes?

Capaz de comer y beber sin el apoyo del codo (0 puntos).

Come o bebe con el codo apoyado (1 punto).

Come y bebe con el codo apoyado, con el refuerzo de la mano opuesta con más o menos ayudas (2 puntos).

Tiene que ser alimentado (3 puntos).

Ítem 7. Capacidad para girarse en la cama.

- ¿Cómo te giras en la cama durante la noche?

Capaz de girarse él solo con ropa de cama (0 puntos).

Puede girarse en algunas direcciones en la cama (1 punto).

No se puede girar por sí mismo en la cama. Tiene que ser girado de 0 a 3 veces durante la noche (2 puntos).

No se puede girar por sí mismo en la cama. Tiene que ser girado > 4 veces durante la noche (3 puntos).

Ítem 8. Capacidad para toser.

- ¿Cómo toses cuando tienes necesidad?

Capaz de toser de manera efectiva (0 puntos).

Tiene dificultad para toser, pero es capaz de carraspear (1 punto).

Siempre necesita ayuda para toser (2 puntos).

Es incapaz de toser, necesita aspiración o técnicas de hiperventilación o respiración con presión positiva intermitente con el fin de mantener las vías respiratorias limpias (3 puntos).

Ítem 9. Capacidad para hablar.

-¿Puedes hablar de manera que lo que dices puede ser entendido si te colocas en la parte de atrás de una gran habitación?

Voz potente. Capaz de cantar y hablar en voz alta (0 puntos).

Habla con normalidad, pero no puede elevar el tono de su voz (1 punto).

Habla con voz baja y necesita respirar después de tres a cinco palabras (2 puntos).

Discurso difícil de comprender, salvo a los parientes cercanos (3 puntos).

Ítem 10. Bienestar físico.

Esto tiene que ver sólo con la insuficiencia respiratoria. Usar las categorías como preguntas.

-Ninguna queja, se siente bien (0 puntos).

Se cansa fácilmente. Tiene dificultad para descansar en una silla o en la cama (1 punto).

Tiene pérdida de peso y pérdida de apetito asociadas a sueño deficiente (2 puntos).

Experimenta síntomas adicionales: palpitaciones, sudoración y dolor de estómago (3 puntos).

ANEXO 3: Escala Zarit del cuidador. (47)

Ítem	Pregunta a realizar	Puntuación
1	¿Siente que su familiar solicita más ayuda de la que realmente necesita?	
2	¿Siente que debido al tiempo que dedica a su familiar ya no dispone de tiempo suficiente para usted?	
3	¿Se siente tenso cuando tiene que cuidar a su familiar y atender además otras responsabilidades?	
4	¿Se siente avergonzado por la conducta de su familiar?	
5	¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?	
6	¿Cree que la situación actual afecta de manera negativa a su relación con amigos y otros miembros de su familia?	
7	¿Siente temor por el futuro que le espera a su familiar?	
8	¿Siente que su familiar depende de usted?	
9	¿Se siente agobiado cuando tiene que estar junto a su familiar?	
10	¿Siente que su salud se ha resentido por cuidar a su familiar?	
11	¿Siente que no tiene la vida privada que desearía debido a su familiar?	
12	¿Cree que su vida social se ha visto afectada por tener que cuidar de su familiar?	
13	¿Se siente incómodo para invitar amigos a casa, a causa de su familiar?	

14	¿Cree que su familiar espera que usted le cuide, como si fuera la única persona con la que puede contar?	
15	¿Cree que no dispone de dinero suficiente para cuidar a su familiar además de sus otros gastos?	
16	¿Siente que será incapaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?	
17	¿Siente que ha perdido el control sobre su vida desde que la enfermedad de su familiar se manifestó?	
18	¿Desearía poder encargarse del cuidado de su familiar a otras personas?	
19	¿Se siente inseguro acerca de lo que debe hacer con su familiar?	
20	¿Siente que debería hacer más de lo que hace por su familiar?	
21	¿Cree que podría cuidar de su familiar mejor de lo que lo hace?	
22	En general: ¿Se siente muy sobrecargado por tener que cuidar de su familiar?	

Cada ítem se valora así:

Frecuencia	Puntuación
Nunca	0
Casi nunca	1
A veces	2

Bastantes veces	3
Casi siempre	4

Puntuación máxima de 88 puntos.

No existen normas ni puntos de corte establecidos.

Sin embargo, suele considerarse indicativa de «no sobrecarga» una puntuación inferior a 46, y de «sobrecarga intensa» una puntuación superior a 56.

INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades genéticas se producen como consecuencia de alteraciones o mutaciones en el ADN. Estas mutaciones pueden aparecer de forma espontánea (mutación *de novo*), o transmitirse por generaciones mediante distintos patrones de herencia genética.

La información genética se transmite a través del ADN y este ADN junto con las proteínas se organiza en cromosomas, que están formados por varias unidades funcionales denominadas genes.

Los cromosomas están presentes en pares homólogos, uno proviene de la madre y el otro del padre. Por ello, los genes también se encuentran en pares y cada gen de cada par se denominan alelos.

El ser humano tiene 23 pares de cromosomas: 22 pares denominados autosomas y un último par de cromosomas sexuales: XX en mujeres y XY en hombres

Primeramente, hay que diferenciar las herencias autosómicas de las herencias sexuales:

-La herencia autosómica implica que el gen alterado se encuentra en uno de los 22 pares de cromosomas no sexuales (autosomas) y afecta por igual a los dos sexos (mujer y hombre).

-La herencia ligada al sexo, en cambio, implica que el gen alterado se encuentra en el último par de cromosomas (los cromosomas sexuales), más frecuentemente en concreto en el X, por lo que no afectará por igual a los dos sexos. El gen alterado se encuentra en el cromosoma X.

Tipos de herencia

Herencia mendeliana autosómica dominante

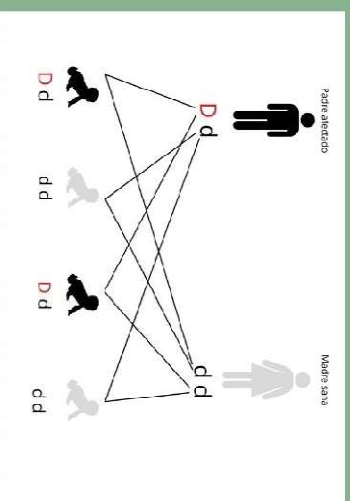
Esta herencia se da cuando el alelo alterado, en este caso representado como "D", predomina sobre el sano que en este caso está representado como "d" y basta una sola copia para que se exprese la enfermedad.

El alelo alterado puede heredarse tanto del padre como de la madre.

Por lo general, se da en todas las generaciones de la familia.

Se pueden dar los siguientes casos:

-Si alguno de los progenitores parece la enfermedad y el otro no, la probabilidad es que el 50% de sus descendientes padezca a enfermedad.



Herencia mendeliana autosómica

recesiva

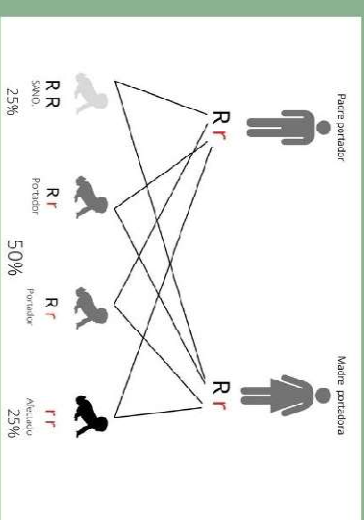
La herencia autosómica recesiva se da cuando el alelo alterado (d) es recesivo sobre el sano (R)

Los portadores de una sola copia del alelo alterado no se expresarán la enfermedad.

El alelo alterado tiene que heredarse tanto del padre como de la madre para que se manifieste la enfermedad.

Los descendientes de una pareja de portadores:

-tienen una probabilidad del 50% de ser portadores, del 25% heredar los dos alelos alterados y desarrollar la enfermedad y una probabilidad del 25% de no heredar ningún alelo patológico y no desarrollará la enfermedad (ni será portador).



-Para que un portador tenga un descendiente afectado es necesario que el otro progenitor también sea portador o esté afectado.

-Para que un afectado tenga un descendiente con la enfermedad es necesario que el otro progenitor también sea portador (o afectado)

-Un hijo sano, no portador de ningún alelo patológico, aunque sus padres tengan el gen alterado, de ninguna manera puede transmitir la enfermedad a sus descendientes, ya que él no tiene el alelo alterado.

Ejemplos de enfermedades con este tipo de herencia:

-Atrofia Muscular Espinal (AME), Fibrosis Quística, Alfa-Talasemia, Fenilcetonuria, Lemocromatosis Neonatal...

Ejemplos de enfermedades con este tipo de herencia:

-Enfermedad de Huntington

-Distrofia Miotónica

-Acrordrioplasia

-Síndrome de Marfan.