

COVID-19 en paciente con atrofia muscular espinal: a propósito de un caso

DE LA CALLE RIAGUAS B, CASAMAYOR LÁZARO B, GÓMEZ ESPINOSA P, BERROCAL JAVATO MA

Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo (España)

Fecha de recepción: 02/03/2021 - Fecha de aceptación: 06/04/2021

RESUMEN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva poco común con una incidencia global de 4 a 10 casos por cada 100.000 recién nacidos. Se produce por la degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular que ocasionan debilidad y atrofia muscular progresivas, pudiendo llevar a la dependencia y muerte prematura^{1,2}. Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para la AME y las intervenciones terapéuticas disponibles se basan en medidas de rehabilitación motora y tratamiento sintomático^{3,4}. Nusinersen ha sido el primer fármaco autorizado para esta enfermedad, permitiendo la adquisición y desarrollo de funciones motoras y aumentando la supervi-

encia global de estos pacientes⁴. Presentamos el caso de un paciente que desde los cinco días tras el nacimiento presenta síntomas clínicos de AME, confirmándose su diagnóstico a los seis meses de edad. A los quince días del diagnóstico, inicia tratamiento con nusinersen recibiendo un total de siete dosis, hasta que en el test de control que se realiza por protocolo previa a la administración de la octava dosis, se detecta PCR positiva para SARS-CoV-2 y se decide su aislamiento. Sin embargo, a los dos días acude a Urgencias por insuficiencia respiratoria aguda requiriendo ingreso hospitalario, en el que se decide continuar la administración del fármaco que ha demostrado ser beneficioso en el curso de la patología de base.

Palabras clave: **Atrofia muscular espinal, nusinersen, COVID-19, SARS-CoV-2, metilprednisolona.**

COVID-19 in a patient with spinal muscular atrophy: a case report

SUMMARY

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare autosomal recessive disease with an overall incidence of 4 to 10 cases per 100,000 newborns. It is caused by progressive degeneration of the anterior horn cells in the spinal cord, which cause weakness and muscle atrophy, potentially leading to dependence and early death^{1,2}. There is currently no curative treatment

for SMA and the therapeutic interventions available are based on motor rehabilitation measures and symptomatic treatment^{3,4}. Nusinersen has been the first drug approved for this disease, allowing the acquisition and development of motor functions increasing the overall survival of these patients⁴. We present the case of a patient who, five days after birth, has shown SMA clinical symptoms,

confirming the diagnosis at six months of age. Fifteen days later, he start treatment with nusinersen, receiving a total of seven doses, until the control test performed by protocol prior to administration of the eighth dose, positive PCR for SARS-CoV-2 was detected and isolation was decided. However, two days later, he went to the emergency room for acute respiratory failure, requiring hospital admission where it was decided to continue administering nusinersen, which has proven to be beneficial in the underlying pathology.

Key words: **Spinal muscular atrophy, nusinersen, COVID-19, SARS-CoV-2, methylprednisolone.**

INTRODUCCIÓN

La causa más frecuente de AME es debida a la alteración del gen SMN1 que codifica para la proteína de la neurona motora de supervivencia (SMN), fundamental para el mantenimiento de la neurona motora. Por otro lado, la proteína SMN puede ser sintetizada a partir de otro gen, el SMN2. El gen SMN1 está alterado en todos los pacientes siendo determinante en la enfermedad, mientras que el gen SMN2 está siempre presente en número de una a cinco copias⁴.

La AME se clasifica clínicamente en cuatro grandes grupos según la gravedad de los síntomas, edad de aparición y evolución^{2,3}. En su forma más frecuente y severa denominada AME tipo I, los pacientes presentan hipotonía generalizada, nunca consiguen sedestación pasiva y fallecen antes de cumplir dos años en más del 80% de los casos, la mayoría como consecuencia de complicaciones respiratorias^{3,5}; este grupo se divide a su vez en tipo IA, IB y IC en función del tiempo de aparición de los síntomas⁵.

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido que permite al gen SMN2 producir la proteína SMN completa funcional, lo que se relaciona con la eficacia terapéutica⁶. Este fármaco se administra por vía intratecal siendo la dosis recomendada 12 mg por administración. Se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con cuatro dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63, a partir de entonces se administra una dosis de mantenimiento cada cuatro meses^{5,6}.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de un año y onces meses con problemas de frialdad acra desde el nacimiento.

A los cuatro meses, en la exploración neurológica, se observa debilidad generalizada; eleva los miembros superiores pero no los inferiores y no presenta reflejos osteotendinosos. La analítica presenta valores normales y el electromiograma, fibrilaciones y escasas fasciculaciones con reconfiguraciones neurógenas de unidades motoras, por lo que se solicita estudio genético objetivándose la delección homocigota de SMN1 y la presencia de dos copias de SMN2, confirmándose el diagnóstico de AME tipo IB.

Se solicita inicio de nusinersen y, tras comprobar que cumple los criterios del protocolo farmacoclinico⁷, en mayo de 2019 se administra la primera dosis. A los catorce días se administra la segunda y se recomienda la colocación de dispositivo BIPAP durante la noche, comenzando durante una hora y aumentando de forma paulatina. El paciente recibe dos dosis más hasta finalizar las dosis de carga.

Continúa con la administración de nusinersen cada cuatro meses hasta que el día previo a la octava administración se detecta PCR positiva para SARS-CoV-2 en test de control, requiriendo ingreso hospitalario por presentar clínica respiratoria con aumento del diestrés y pico febril de 38,6°C.

Al ingreso requiere aumento de soporte de BIPAP domiciliario. En radiografía de tórax se objetiva infiltrado retrocardiaco y elevación de reactantes de fase aguda, por lo que se decide antibioterapia empírica con azitromicina y ceftriaxona, previa extracción de hemocultivos. Dado el empeoramiento en su mecánica respiratoria, se determina administrar la dosis de nusinersen programada (figura 1) considerando que podría beneficiarse del mismo.

Al segundo día precisa oxígeno por lo que ante el empeoramiento de la función respiratoria, se inicia tratamiento

con metilprednisolona. El día siguiente se objetiva mejoría respiratoria, alternando BIPAP y gafas nasales, en ocasiones sin soporte respiratorio, presentando estabilidad hemodinámica, buen ritmo de diuresis y manteniéndose afebril.

Al cuarto día, en hemocultivo se aísla *Staphylococcus epidermidis*, se cambia ceftriaxona por amoxicilina-clavulánico y se mantiene azitromicina hasta el día siguiente. El paciente permanece afebril y se retira oxígeno sin incidencias. Dada la buena evolución se decide alta a domicilio.

Actualmente el paciente tiene dos años, continúa con mejoría a nivel motor, se voltea hacia ambos lados, puede arrodillarse, sentarse y alcanza objetos. Tras el último ingreso no ha presentado infecciones, comienza la deambulacion siendo capaz de mantenerse de pie con apoyo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En las AME tipo I nusinersen ha demostrado un efecto positivo sobre la función motora, respiratoria y la supervivencia. Sin embargo, existe una alta variabilidad en la respuesta al medicamento y no hay información sobre la eficacia a largo plazo⁵. Además, es uno de los fármacos con mayor coste, por ello, la financiación por el sistema nacional de sanidad se restringe para pacientes diagnosticados de AME, excluyéndose los tipos 0, IA y IV, siendo supeditado al cumplimiento de criterios de inicio, seguimiento y discontinuación de un protocolo farmacoclinico^{5,7}.

De acuerdo al protocolo, es necesaria la valoración clínica y el cumplimiento de criterios al iniciar el tratamiento y cada cuatro meses previa administración. Estas valoraciones deben realizarse en condiciones estables del paciente, sin enfermedades intercurrentes, reflejando la situación motora y respiratoria real⁹. Se debe continuar administrando mientras resulte beneficioso, considerando su suspensión si se cumplen los criterios incluidos en el protocolo^{6,7}. La tabla 1 recoge los datos de las valoraciones clínicas.

El paciente ha manifestado una mejoría desde el inicio de tratamiento. La puntuación de las escalas HINE y CHOP-INTEND, que evalúan la función física en pacientes con AME tipo I, han aumentado progresivamente, mantiene el número de horas con soporte ventilatorio y refiere buena tolerancia al fármaco.

En cuanto al tratamiento de SARS-COV-2 no existe evidencia para recomendar un tratamiento específico en niños.

Figura 1. Fechas de administración de nusinersen⁷

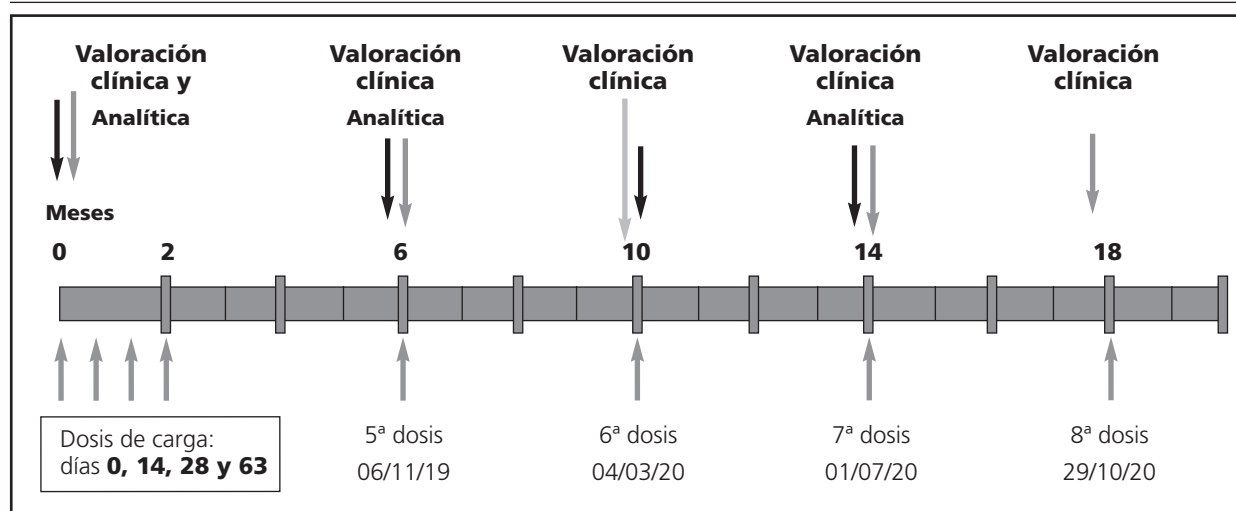


Tabla 1. Datos de valoraciones clínicas antes de iniciar el tratamiento con nusinersen y antes de cada administración

	Fechas de valoraciones clínicas				
	23/04/19	11/09/19	07/02/20	17/06/20	16/10/20
Cuidados de soporte:					
Modo alimentación	oral	oral	oral	oral	oral
Fisioterapia respiratoria	no	sí	sí	sí	sí
Ventilación asistida	no	sí, no invasivo	sí, no invasivo	sí, no invasivo	sí, no invasivo
Ventilación mecánica	no	sí	sí	sí	sí
Variables de eficacia					
Sostiene cabeza	no	sí	sí	sí	sí
Sedestación	no	no	sí	sí	sí
Deambulación	no	no	no	no	no
HINE	3	12	12	17	17
CHOP-INTEND	41	45	50	53	57
Nº horas diarias de soporte ventilatorio	0	7	7	7	8
Nº infecciones respiratorias de vías bajas	no	0	1	0	0
Ingresos por infecciones respiratorias	no	no	sí, 1	no	no
Ingresos por otros motivos	no	no	no	no	no
Variables de seguridad					
RA en la administración previa de nusinersen		no	no	no	no
Aparición de RA desde la última visita		no	no	no	no

CHOP-INTEND: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; HINE: *Hammersmith Infant Neurological Examination*.

Remdesivir ha mostrado un beneficio discreto, estando indicado en niños mayores de 12 años^{8,9}; tocilizumab se puede plantear en pacientes graves con progresión clínica y con valores elevados de IL-6, pero no hay datos en niños menores de dos años y los corticoides sistémicos se pueden valorar en caso de shock séptico, encefalitis o fallo respiratorio agudo con necesidad de ventilación mecánica, entre otros^{8,10}. En este caso clínico no se pauta ni remdesivir ni tocilizumab ya que no cumple los criterios de edad y se decide asociar metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/día dada la insuficiencia respiratoria, con buena resolución del cuadro infeccioso.

En nuestra experiencia, nusinersen ha mostrado un claro beneficio en la patología de base del paciente, motivo por el que se decide su administración durante el cuadro clínico por COVID-19, sin que haya supuesto un perjuicio en la evolución del cuadro infeccioso ni en su resolución positiva.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoy SM. Nusinersen: A Review in 5q Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs*. 2018 Jul; 32(7):689-696.
- Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. In: Dashe JF, ed. UpToDate 2021. [Fecha de consulta: 02/02/2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy>.
- Nusinersen per altractament de l'atròfia muscular espinal. Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut. Marzo 2018:5-24.

4. Klappenbach R, González L, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Nusinersen en atrofia muscular espinal. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 647, Buenos Aires, Argentina. Mayo 2018. ISSN 1668-2793.
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. AEMPS. Marzo 2018. [Fecha de consulta: 03/02/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf>.
6. Ficha técnica de Spiranza® (nusinersen). AEMPS. [Fecha de consulta: 03/02/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_es.pdf.
7. "Protocolo farmacológico de tratamiento pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spiranza®". Ministerio de Sanidad, servicios sociales e igualdad. Abril 2018. [Fecha de consulta: 03/02/2021]. Disponible en: http://genm.sen.es/attachments/article/164/protocolo_tratamiento_nusinersen_ame.pdf.
8. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad. AEMPS. Julio 2020. [Fecha de consulta: 06/02/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/medicamentos-disponibles-SARS-CoV-2-8-7-2020.pdf?x98091>.
9. Ficha técnica de Veklury® (remdesivir). AEMPS. [Fecha de consulta: 06/02/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/FT_1201459001.html.
10. "Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2". Ministerio de Sanidad. AEMPS. Noviembre 2020. Fecha de consulta: 06/02/2021]. Disponible en: https://www.analesdepediatría.org/contenidos/pdf/Recomendaciones_pediátricas_Covid1.pdf?6.

