

“Evaluación funcional en pacientes portadores de atrofia músculo espinal ambulantes y no ambulantes”

“Functional evaluation in ambulatory and non-ambulatory patients with spinal muscular atrophy”

Karin Muñoz Avendaño^{1,2}

1. Instructor Adjunto, Escuela de Kinesiología, Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
2. Programa de Enfermedades Neuromusculares. Unidad de Neurodesarrollo. Red de Salud UC-CHRISTUS.

Título Abreviado: Evaluación funcional en AME

Información del Artículo

Recepción: 14 de Diciembre de 2018

Aceptación: 31 de Diciembre de 2018

RESUMEN

La Atrofia Musculo Espinal (AME) es una enfermedad de baja incidencia, aproximadamente 1:6000 recién nacidos vivos, se caracteriza por que genera una importante discapacidad y expresión fenotípica diversidad, desde niños que no logran sentarse hasta quienes desarrollan habilidades para practicar un deporte. En las últimas dos décadas, en especial por el aporte de la genética molecular, ha habido un gran avance en el conocimiento de la etiopatogenia de las Enfermedades Neuromusculares (ENM), lo cual ha permitido el desarrollo de terapias medicamentosas eficaces para la detención o enlentecimiento del curso progresivo de estas enfermedades, preservando e incluso en algunos casos, mejorando el nivel de funcionalidad del paciente. En forma paralela aparece la necesidad de contar con una Escalas Funcionales (EF), que permitan una forma única y objetiva de comunicación entre profesionales tratantes de estos pacientes, realizar seguimiento y valorar efectividad de nuevas terapias farmacológicas. Además y producto de múltiples ensayos clínicos y el desarrollo de estas EF se ha podido construir la historia natural de la AME. Se han desarrollado escalas de acuerdo al tipo de AME. Para el AME I se dispone de dos evaluaciones: CHOP- INTEND y HINE-2; mientras que para AME II y III existe un espectro más amplio de evaluaciones, para niños ambulantes y no ambulantes : HFMS, HFMSE, ULM, TM6M y RULM. Todas estas escalas, en su utilización individual o en forma complementaria, permiten potenciar las fortalezas de cada una y así aumentar el espectro de actividades clínicamente significativas para el rendimiento motor.

Palabras claves: Evaluación funcional, atrofia músculo espinal, AME.

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a disease of low incidence, approximately 1:6000 live newborns, is characterized by a significant disability and phenotypic expression diversity, from children who fail to sit up to those who develop skills to practice a sport. In the last two decades, especially due to the contribution of molecular genetics, there has been great advances in the knowledge of the etiopathogenesis of Neuromuscular Diseases (NMD), which has allowed the development of effective drug therapies for the arrest or slowing down of the progressive course of these diseases, preserving and even in some cases, improving the level of functionality of the patient. In parallel, there has been a need of a Functional level (FS), which allows a unique and objective form of communication between professionals treating these patients, monitoring and evaluating the effectiveness of new pharmacological therapies. In addition, and as a result of multiple clinical trials and the development of these FS, the natural history of SMA has been constructed. Scales have been developed according to the type of SMA. For SMA I, two evaluations are available: CHOP-INTEND and HINE-2; while for SMA II and III there is a broader spectrum of evaluations for ambulatory and non-ambulant children: HFMS, HFMSE, ULM, TM6M and RULM. All these scales, in their individual use or in a complementary way, allow Enhancement of the strengths of each one and thus increase the spectrum of clinically significant activities for motor performance.

Keywords: motor assessment, spinal muscular atrophy, SMA.

Introducción

Las enfermedades neuromusculares (ENM) se caracterizan por presentar fuerzas musculares disminuidas e hipotonía; comprometen al sistema nervioso periférico (SNP), específicamente a la unidad motora, a cualquier nivel: motoneurona, nervio periférico, unión neuromuscular o músculo. La causalidad de las ENM es variada, su presentación puede ser adquirida o hereditaria, determinará impedimento secundario de tipo congénito, como malformaciones músculo esqueléticas o adquiridas a lo largo de la vida, secundario a patrones de movimientos alterados por déficit de fuerzas^{1,2}. Debido a su baja incidencia, son consideradas enfermedades raras². La estimación estadística de las ENM pediátricas más frecuentes, tal como la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es de 1:3500 recién nacidos vivos hombres, mientras que 1:6000 recién nacidos vivos presentarán Atrofia Musculo Espinal (AME)^{1,2,3}.

La Atrofia Músculo Espinal es una enfermedad hereditaria, secundaria a una mutación genética de tipo autosómico recesiva del gen SMN1, lo cual altera la estructura normal de la proteína SMN, que determina la supervivencia de la motoneurona. Existe un gen homólogo llamado SMN2 y su número de copias determina la expresión fenotípica de la enfermedad y por tanto la sobrevida del niño^{2,4}.

Existen 4 tipos de AME, los cuales se clasifican basados en dos factores: máximo nivel de funcionalidad alcanzado y edad de aparición de los síntomas:

- AME TIPO I: su expresión clínica ocurre antes de los 6 meses de edad y estos niños no lograrán un sedente independiente.
- AME TIPO II: se hacen sintomáticos entre los 6 y 18 meses de edad, logran sentarse pero nunca caminar de forma independiente.
- AME TIPO III: de aparición más tardía, generalmente después de los 18 meses de edad, alcanzan bipedestación y ambulación independiente .
- AME TIPO IV: se presenta en la adultez logrando el máximo nivel funcional, bipedestación y marcha^{1,2,3,4}.

En las últimas dos décadas, en especial por el aporte de la genética molecular, ha habido un gran avance en el

conocimiento de la etiopatogenia de las ENM, lo cual ha permitido el desarrollo de terapias medicamentosas eficaces para la detención o enlentecimiento del curso progresivo de estas enfermedades, preservando e incluso en algunos casos, mejorando el nivel de funcionalidad del paciente.

Lo anterior trajo aparejada la necesidad de establecer un lenguaje común y objetivo entre profesionales dedicados al cuidado de estos pacientes, en cuanto a la forma de monitorizar el deterioro funcional, valorar la efectividad de nuevas terapias farmacológicas y traducir el real impacto de la discapacidad en la vida diaria del paciente, surgiendo así el concepto de Escala Funcional (EF) o de Valoración Funcional para este tipo de enfermedades. El perfeccionamiento de las EF o la creación de nuevos diseños, ha permitido mejorar el nivel de sensibilidad de éstos instrumento ante la progresión de la enfermedad y así detectar la necesidad de incorporar nuevos ítems que reflejen globalmente la disfuncionalidad, asociado al nivel de afectación de la unidad motora.

La Atrofia músculo espinal es la ENM que actualmente tiene un tratamiento altamente eficaz^{5,6,7,8}, por lo cual el conocimiento de las EF para la evaluación de estos pacientes se hace perentorio, en especial para aquellos profesionales involucrados en el cuidado de ellos/as.

Escalas de evaluación funcional para AME

El análisis de ensayos publicados en pacientes pediátricos con AME, sugieren que la expresión fenotípica diversa dificulta el diseño de una “escala funcional única” que pueda ser aplicada en el universo de pacientes portadores. Se agrega a la debilidad muscular progresiva y pérdida funcional, una heterogénea velocidad de deterioro, siendo rápidamente progresiva en niños con AME I y gradual en aquellos con tipo II o III. Es importante considerar que en niños con AME tipo II y III aumenta el nivel funcional, desde que se realiza el diagnóstico, asociado al desarrollo motor propio de la edad, donde pese a que la enfermedad continua progresando existe un amplio rango de funciones motoras posibles de alcanzar, encontrando desde niños que no logran sentarse hasta adolescentes hábiles para practicar un deporte^{4,9}. La sistematización del seguimiento funcional, ha permitido construir la historia natural de esta patología y establecer marcadores de severidad y pronóstico en niños portadores de AME no tratados.

Atrofia Músculo Espinal Tipo I

La sobrevida de esta población históricamente se ha estimado no superior a los dos años de edad; sin embargo, actualmente y gracias al aumento en la utilización de ventilación mecánica no invasiva y alimentación por gastrostomía esto ha cambiado. Por lo cual, el desafío actual ha sido generar escalas de evaluación válidas y confiables para pacientes con AME tipo I, tarea difícil de concretar debido a su pobre repertorio motor, disminuida tolerancia a la movilización y condición médica inestable. Un acercamiento fue la aplicación del Test of Infant Motor Performance (TIMP)^{9,10}, usado en población normal, que pese a tener buena confiabilidad, los ítems realizados en decúbito prono no fueron bien tolerados, debido a la baja reserva respiratoria, dificultad en el manejo de secreciones y dependencia durante la inspiración de un patrón ventilatorio diafragmático y expansión abdominal. Un estudio colaborativo, liderado por Allan Glanzmann, en el cual participaron miembros de centros de Philadelphia, Roma y Londres, desarrollaron una escala para niños con AME tipo I, aplicable desde recién nacido hasta 18 meses de edad, llamada CHOP- INTEND (The Children`s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), sus orígenes parten con la revisión y selección de ítems de escalas de desarrollo motor normal y evaluaciones neurológica en niños pretérmino y término⁴.

El CHOP-INTEND ha mostrado ser una prueba confiable, fácil de administrar y bien tolerada. Consta de 16 ítems, cuyo máximo puntaje será de 64, evalúa movilidad espontánea e inducida tanto axial como apendicular en posición supina y actividad refleja mediante suspensión ventral (Landau y Galant). La respuesta motora es categorizada de 0 a 4: 0 sin respuesta, 1 respuesta mínima, 2 responde parcialmente, 3 casi completa y 4 respuesta completa^{11,12}.

Secundario a la mayor sobrevida en niños con AME I, nace la necesidad de disponer de registros longitudinales del desarrollo motor, para conocer si en algún momento durante los primeros años de vida logran consolidar hitos del desarrollo. Para dar respuesta a este punto, se ha utilizado el Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Section 2 (HINE-2)^{13,14}, realizado rutinariamente como parte del examen neurológico en lactantes. El HINE original¹⁵, es una escala de aplicación simple y útil para evaluar niños entre 2 hasta 24 meses de edad, incluye diferentes aspectos del examen neurológico

como pares craneanos, postura, movimiento, tono y reflejos. Otro ítem incluye, 8 hitos del desarrollo motor (control cefálico, sedente, prensión voluntaria, patear, girar, gatear, pararse y caminar) y se puede registrar la edad del logro, pero también cuantificar los pasos intermedios que conducen a la consolidación de dicho hito. Cada ítem puede ser calificado en una escala de 5 puntos, siendo 0 ausencia de movimiento. El HINE-2 tiene la ventaja de ser más corto y considera menos ítems motores que la Escala de Bayley¹⁶, que contiene elementos no relevantes y altamente fatigantes en lactantes con AME I¹³.

Pese al desarrollo de mejores estándares de atención y mayor sobrevida, los niños portadores de AME I rara vez adquieren hitos del desarrollo motor, ni siquiera en forma parcial¹³, por lo que el alcance de mayores logros motores puede ser utilizado como un marcador objetivo del efecto positivo de eventuales terapias a utilizar en estos niños. En los últimos años tanto el CHOP- INTEND como HINE-2 han sido utilizados como herramientas para evaluar efectividad en ensayos clínicos. Ambas pruebas entregan información complementaria, mientras la primera es una escala específica para la enfermedad, la segunda entrega un doble aporte, por un lado percibe la progresión hacia un hito motor y por otro permite comparar el logro con el desarrollo motor típico del lactante¹⁷.

Atrofia Músculo Espinal Tipo II-III

La historia natural de AME II y III muestra una meseta en evolución y permanece estable por un período de tiempo: la debilidad muscular en sí no progresa, lo hace el deterioro de las habilidades funcionales secundario al incremento de las dimensiones corporales, asociado al desarrollo no acompañado de un aumento paralelo de la fuerza muscular, necesaria para compensar esta nueva demanda. A través del tiempo, se agregan impedimentos secundarios músculo esqueléticos (contracturas o escoliosis), respiratorio (enfermedad pulmonar restrictiva) y evolución diversa, asociado a un amplio rango de expresión fenotípica.

Para esta población no ha sido tarea fácil generar pautas de evaluación, ya que pese a tener mayor repertorio motor que niños con AME I, las escalas disponibles mostraron no ser suficientemente sensibles para evaluar cambios funcionales en niños no ambulantes.

En 2003 Main *et al.*, publican una nueva escala: Escala

Motora Funcional de Hammersmith (HFMS)¹⁸. Esta escala considera en sus ítems actividades como girar, sentarse, levantar cabeza desde prono y supino, ir y venir desde acostado, apoyarse en los brazos, arrodillarse en 4 puntos, gatear y caminar. Está constituida por 20 ítems, cada uno evaluado de 0 a 2, de acuerdo a la realización 0 incapaz, 1 con asistencia y 2 independiente, otorgando puntaje máximo de 40 puntos, además es de fácil ejecución y aplicación (10 a 15 minutos), es adecuada para niños pequeños, además es reproducible, confiable y mantiene buena confiabilidad inter-observador^{18,19}.

Se probó el efecto de aprendizaje en niños nunca evaluados y luego se re-evaluó tres meses después, solo hubo diferencia en un punto que corresponde a menos del 5% de variación, en relación a evaluación inicial, diferencia que se mantiene aun cuando hayan sido evaluado más de dos veces, por lo que es una escala que puede ser utilizada en forma rutinaria durante seguimiento longitudinal¹⁹.

El amplio rango de logros funcionales en niños con AME II y III incluye desde niños con AME II que pueden sentarse y estar de pie, pero no ambulan independientemente, a niños con AME III que pueden caminar sin ayuda. Por esta razón, surgen otras escalas de evaluación, tales como la Escala de Medición de la Función Motora (MFM)^{21,22} y la Medición de la Función Motora Gruesa (GMFM)²³. La primera fue desarrollada y validada para ser usada en ENM, logra discriminar entre los tipos de ENM, pero el tiempo de aplicación es de 30 a más de 60 minutos, lo que resulta extenuante para niños con AME. La segunda escala fue diseñada en la Universidad de McMaster, para evaluar habilidades motoras gruesas en niños con parálisis cerebral, sin embargo en pacientes con AME en rango de 2 a 18 años de edad, fue validada y además mostró ser confiable²³, la desventaja es el tiempo de aplicación, aproximadamente 45 minutos. Ambas podrían ser consideradas potenciales alternativas de evaluación, pero el tiempo de aplicación es una desventaja en niños que se fatigan rápidamente.

La HFMS es rápida y fácil de aplicar, tarda entre 10 a 15 minutos, resulta adecuada en AME II, pero el limitado número de habilidades consideradas, en niños con alto nivel de funcionalidad produce un efecto techo, ya que no logra discriminar entre funcionalidad de un niño con AME II y un paciente ambulante con AME III, necesitando por lo tanto de otro tipo de

escalas. La versión expandida de HFMS conocida como Escala Motora Funcional de Hammersmith versión extendida (HFMSE) soluciona esta falencia²³. A la HFMS existente se incorporan 13 ítems de GMFM, incluye habilidades como girar desde supino, gatear, bipedestarse, caminar, correr y saltar. Facilitando así, el seguimiento funcional en ambos tipos de AME, con un mismo instrumento, por seguimiento o durante ensayos clínicos en fase II y III. El HFMSE tuvo buena correlación con otras evaluaciones clínicas, como también buena confiabilidad test-retest^{24,25}.

Hasta este punto, se ha solucionado en gran parte la disponibilidad de escalas que evalúen funcionalidad motora gruesa, abarcando el rango de habilidades preservadas o alcanzadas según tipo de AME. Sin embargo, al administrar la HFMS u otras escalas en pacientes con mayor debilidad de tronco no ambulantes, muestran ser solo parcialmente sensibles a cambios funcionales en extremidades superiores, en gestos como levantar un vaso de agua, tomar un objeto o presionar un botón. Upper Limb Module (ULM)^{26,27} es un módulo exclusivo de extremidad superiores que complementa las escalas existentes, detectando cambios en población con AME no ambulante, en niños con severas contracturas en tren inferior que imposibilitan habilidades como girar y sentarse con rodillas extendidas (sedente largo). ULM consta de 9 ítems y requiere de mínimo equipamiento (lápiz, monedas, vaso plástico, lámpara con botón para encender, lata, pesos, contenedor Ziploc, dos círculos en una hoja de 10 cm). Cada ítem está categorizado en, 2: normal alcanza el objetivo sin asistencia, 1: con modificaciones alcanza el objetivo sin asistencia, 0: incapaz de alcanzarlo independientemente, otorgando una puntaje máximo de 18. El tiempo de aplicación, tiene un rango de 5 a 10 minutos y la población de objetivo son niños mayores de 30 meses. Sin embargo, la aplicación de ULM en diferentes ensayos clínicos mostró, ya sea un efecto suelo en pacientes muy débiles o en niños más fuertes un efecto techo, creándose una versión mejorada llamada RULM (Revised Upper Limb Module)³⁰ que incluye actividades como abducción y flexión de hombro con pesos agregados, supinación de antebrazo y destrezas manuales como tomar monedas o rasgar un papel, que exploran aún más la función limitada de las extremidades superiores hacia distal. La RULM puede identificar cambios funcionales después de que un niño ambulante pierde la marcha²⁸.

Además se dispone de la Escala de Evaluación Funcional

de Extremidades Superiores (EEFES)²⁹, la cual consta de 4 dimensiones que evalúan funcionalidad de hombro, codo, muñeca y una dimensión de actividades de la vida diaria (AVD). EEFES mostró ser un instrumento confiable y válido para evaluar funcionalidad de EESS en niños con AME y Distrofia Muscular de Duchenne. Es de fácil implementación, utiliza materiales de baja complejidad y costo, siendo además su principal atributo que es de auto-entrenamiento y está en idioma español.

Por último, entre los test utilizados en AME II y III está el Test de Marcha en 6 Minutos (TM6M)³⁰, el cual se ha utilizado en ensayos clínicos con niños ambulantes, habiendo mostrado ser el principal indicador de efectividad terapéutica³⁰. Se ha realizado seguimiento longitudinal en niños con AME III ambulantes, utilizando circuito de 25 metros lineales, registrando distancia recorrida al minuto, con variaciones menores que en promedio solo alcanzan los 30 metros de diferencia en relación al valor basal. Niños menores de 6 años tienden a obtener mejores resultados luego de 12 meses de seguimiento, mientras que en niños mayores de 6 años o pre-púberes, existe una tendencia variada de respuesta y presentan un riesgo relativamente más alto de disminución en la distancia recorrida, asociado al aumento de factores de riesgo y mayor deterioro funcional³¹.

La combinación de escalas HMFSE, RULM y TM6M, permite ampliar las fortalezas de cada instrumento y así aumentar el espectro de actividades clínicamente significativas para el rendimiento motor. Esta tríada de test coinciden con ser de fácil aplicación, bien tolerada, confiable y permite discriminar entre pacientes con AME II más débil y pacientes con AME III más fuertes.

Tabla Resumen: pruebas funcionales posibles de aplicar en distintos tipos de AME.

Tipo de AME	Prueba funcional
AME I	<ul style="list-style-type: none"> • CHOP-INTEND • HINE-2⁹ módulo
AME II y III no ambulantes	<ul style="list-style-type: none"> • HFMSE • RULM • EEFES
AME II y III ambulantes	<ul style="list-style-type: none"> • HFMSE • TM6M • RULM • EEFES

Comentarios

A través de la rigurosidad y sistematización en la aplicación de las evaluaciones funcionales, actualmente conocemos la historia natural y secuencia de pérdida funcional en niños con AME. Si bien la enfermedad sigue progresando, establecer marcadores de severidad y pronóstico, precisa niveles funcionales mínimos como criterios de inclusión para ingresar a futuros ensayos, lo que permite tener certeza que durante todo o gran parte del proceso de investigación efectivamente el paciente mantenga un remanente funcional que pueda ser evaluado, contribuyendo a determinar la efectividad de nuevas terapias.

Para nuestro quehacer kinésico, es fundamental conocer que recursos tenemos al enfrentarnos a niños con AME, hoy en día no se concibe sólo la utilización de evaluaciones cualitativas dependientes de la experiencia del evaluador, dicha información no es transmisibles entre distintos profesionales de la salud, ni tampoco tributa a generar bases de datos. Con las políticas de salud con las que contamos actualmente, mención importante es la Ley 20.850 (Ricarte Soto), que crea un sistema de protección financiera para diagnósticos y tratamientos de alto costo, hoy los niños con AME podrían disponer de terapias farmacológicas, claro que las expectativas de mejoría funcional deben ajustarse, porque la diversidad fenotípica parece tener un rol importante.

Por lo anterior, el desafío es conocer y generar evaluaciones objetivas, reproducibles y en concordancia con los nuevos estándares de atención propuestos por expertos.

Referencias

1. Kleinsteuber K, Castiglioni C.(2003). Enfermedades neuromusculares en niños. *Revista Médica Clínica Las Condes*, Abril (14) n° 2.
2. Valdebenito R, Ruiz D. (2014). Aspectos relevantes en la rehabilitación de los niños con enfermedades neuromusculares. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(2), 295-305.
3. Williams. E, Carroll. S, Reddihough D, Phillips. B, Galea.M. (2005). Investigation of the timed “Up & Go” test in children. *Developmental Medicine & Child Neurology* (47), 518-524.

4. Mercuri. E, Mayhew. A, Muntoni. F, Messina. S, Straub. V, Van Ommen. G, Voit. T, Bertini. E, et al, On behalf of the TREAT-NMD Neuromuscular Network. (2008). Workshop report. Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD; Report of three expert workshops: TREAT-NMD/ENMC Workshop on outcome measures, 12th–13th May 2007, Naarden, The Netherlands; TREAT-NMD Workshop on outcome measures in experimental trials for DMD, 30th June–1st July 2007, Naarden, The Netherlands; Conjoint Institute of Myology TREAT-NMD Meeting on physical activity monitoring in neuromuscular disorders, 11th July 2007, Paris, France. *Neuromuscular Disorders*, (18), 894-903.
5. Finkel. R, Mercuri. E, Darras. B, Connolly. A, Kuntz. N, Kirschner. J, Chiriboga. C, et al. (2017) De Vivo. D, for the ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England Journal of Medicine*, November (377), 1723-32.
6. J.R. Mendell, S. Al-Zaidy, R. Shell, W.D. Arnold, L.R. Rodino-Klapac, T.W. Prior, L. Lowes, L. Alfano, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *The New England Journal of Medicine*, November 2, (377), Nº18, 1713-1722.
7. E. Mercuri, B.T. Darras, C.A. Chiriboga, J.W. Day, C. Campbell, A.M. Connolly, S.T. Iannaccone, et al. De Vivo, and R.S. Finkel, for the CHERISH Study Group. (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *The New England Journal of Medicine*, February 15, (378), 625-635.
8. Aragon-Gawinska. K, Seferian. A, Daron. A, Gargaun. E, Vuillerot. C, Cances. C, Ropars. J, Chouchane M, et al. (2018). Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months. *Neurology*, 00:1-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000006281.
9. Spittle. A, Doyle. L, Boyd. R. (2008). A systematic review of the clinimetric properties of neuromotor assessments for preterm infants during the first year of life. *Developmental Medicine & Child Neurology*, (50), 254–266.
10. Heineman. K, Bos. A, Hadders-Algra. M. (2008). The Infant Motor Profile: a standardized and qualitative method to assess motor behaviour in infancy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, (50), 275–282.
11. Glanzman, A. M., Mazzone, E., Main, M., Pelliccioni, M., Wood, J., Swoboda, K. J., Scott, C., et al (2010). The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular Disorders*, 20(3), 155-61. doi: 10.1016 / j.nmd.2009.11.014.
12. Glanzman. A, McDermott. M, Montes. J, Martens. W, Flickinger. J, Riley. S, Quigley. J, et al, Kaufmann. P, Finkel. R, The Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR); The Muscle Study Group (MSG). (2011). Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric Physical Therapy* (23), 322–326.
13. Sanctis. R, Coratti. G, Pasternak. A, Montes. J, Pane. M, Mazzone. E, Sally Dunaway. S, et al. (2016). Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders* 26, 754–759.
14. Bishop. K, Montes. J and Finkel. R. (2018). Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the Hammersmith Infant Neurological Exam - Part 2: experience from a Nusinersen Clinical Study. *Muscle Nerve* (57), 142–146.
15. Haataja. L, Mercuri, E, Regev. R, Cowan. F, Rutherford. M, Dubowitz. V & Dubowitz. (1999). Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *The Journal of Pediatrics*, August (135), 153-61.
16. Bayley N. Bayley scales of infant development, 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993.
17. Pane. M, Palermo. C, Messina. S, Sansone. V, Bruno. C, Catteruccia. M, Sframeli, et al, On behalf of the Italian EAP Working Group. (2018). An observational study of functional abilities in infants, children, and adults with type 1 SMA. *Neurology*, 21 August, Vol 91 (8), 696 – 703.
18. Main. M, Kairon, H, Mercuri. E, Muntoni. F. (2003). The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *European Journal of Pediatric Neurology* (7), 155–159.
19. Mercuri. E, Messina. S, Battini. R, Berardinelli. A,

- Boffi.P, Bono.R, C. Bruno. C, et al (2006). Reliability of the Hammersmith functional motor scale for spinal muscular atrophy in a multicentric study. *Neuromuscular Disorders* (16) 93–98.
20. O’Hagen. J, Glanzman. A, McDermott. M, Ryan. P, Flickinger. J, Quigley. J, Riley. S, Sanborn. E, et al (2007). An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscular Disorders* (17), 693–697.
21. Iannaccone ST. (2002). Outcome measures for pediatric spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*, 59(9), 1445–50.
22. Berard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F. Groupe d’Etude MFM. (2006). A motor function measurement scale for neuromuscular diseases: description and validation study. *Rev Neurol* (Paris), 162(4), 485–93.
23. Nelson L, Owens H, Hynan LS, Iannaccone. T and the AmSMART Group. (2006). The gross motor function measure is a valid and sensitive outcome measure for spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 16(6), 374–380.
24. Glanzman.A, O’Hagen. J, McDermott. M, Martens. W, Flickinger. R, Riley. S, Quigley. J, et al, Kaufmann. P, and Finkel, R; The Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network for Spinal Muscular Atrophy (PNCR), and the Muscle Study Group (MSG). (2011). Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in Spinal Muscular Atrophy Type II and III. *Journal of Child Neurology* 26(12) 1499-1507.
25. Finkel. R, Bertini. E, Muntoni. F, Eugenio Mercuri. E on behalf of the ENMC SMA Workshop Study Group. (2015). 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* (25,) 593-602.
26. Mazzone. E, Bianco. F, Martinelli. D, Glanzman. A, Messina .S, De Sanctis. R, Main. M, Eagle. M, et al (2011). Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscular Disorders* (21), 406–412.
27. Sivo.S, Mazzone. E, Antonaci. L, De Sanctis. R, Fanelli. L, Palermo. C, Montes. J, et al (2015). Upper limb module in non-ambulant patients with spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Neuromuscular Disorders* (25) 212–215.
28. Mazzone. E, Mayhew. A, Montes. J, Ramsey. D, Fanelli. L, Dunaway. S, Salazar. R, et al. Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy: Development of a New Module. *Muscle Nerve* (55) 869–874.
29. Escobar RG, Lucero N, Solares C, Espinoza V, Moscoso O, Olguín P, Muñoz KT, et al. (2017). Escala de evaluación funcional de extremidades superiores en niños con Distrofia Muscular de Duchenne y Atrofia Músculo Espinal. *Rev Chil Pediatr.*; 88(1):92-99. Doi: DOI: 10.1016/j.rchipe.2016.07.003
30. E. Mazzone, F. Bianco, M. Main, M. van den Hauwe, M. Ash, R. de Vries, J. Fagoaga Mata, et al, (2013) .Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: A12 month longitudinal study. *Neuromuscular Disorders*, (23), 624–628.
31. Montes. J, Glanzman. A, Mazzone. E, Martens. W, Dunaway. S, Pasternak. A, O Riley. S, et al, and McDermott. M for the Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network, Muscle Study Group, SMA Europe. (2015). Spinal muscular atrophy functional composite score: a functional measure in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* (52) 942–947.

Correspondencia

Karin Muñoz Avendaño
ktmunoz@gmail.com