



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor/a:

Director/es:

Santander,

20

ÍNDICE

1. **Resumen**
2. **Abstract**
3. **Introducción**
 - 3.1. Descripción de la miopatía por mutación en MEGF10.
 - 3.1.1. Estructura y función del gen MEGF10.
 - 3.1.2. Mecanismos moleculares subyacentes en la miopatía MEGF10.
 - 3.1.3. Presentación clínica de la miopatía MEGF10 y el Síndrome “EMARDD”.
 - 3.2. Fármacos ISRS: Sertralina.
 - 3.2.1. Mecanismo por el que actúa sobre la miopatía MEGF10.
 - 3.2.2. Seguridad y eficacia.
 - 3.2.2.1. Seguridad a largo plazo y efectos adversos.
 - 3.2.2.2. Seguridad a largo plazo y efectos adversos en población pediátrica.
 - 3.2.2.3. Impacto en el neurodesarrollo y la función cognitiva.
 - 3.3. Descripción del sujeto de estudio.
4. **Objetivos**
 - 4.1. Evaluar la efectividad in vivo de la sertralina como tratamiento de la miopatía por mutación en MEGF10.
5. **Material y métodos**
 - 5.1. Descripción de la escala utilizada (CPCHILD).
 - 5.2. Descripción de la forma de administración de los cuestionarios.
 - 5.3. Descripción de la pauta de sertralina utilizada.
6. **Resultados**
 - 6.1. Descripción de la función motora del paciente antes, durante y después de utilizar sertralina.
 - 6.2. Seguridad a largo plazo y efectos adversos del uso de la Sertralina en poblaciones pediátricas/general.
7. **Discusión**
 - 7.1. Interpretación de resultados.
 - 7.2. Implicaciones farmacológicas de los resultados.
 - 7.3. Fortalezas y limitaciones del estudio.
 - 7.4. Implicaciones de los resultados para el tratamiento de enfermedades raras: qué son, cómo actuar ante ellas y su relación con otras miopatías.
8. **Conclusiones**
9. **Bibliografía**
10. **Anexo**

RESUMEN

La miopatía congénita-10 (CMYP10), es un grave trastorno músculo-esquelético genético debido a mutaciones en el gen *MEGF10*. Esta miopatía se caracteriza por hipotonía generalizada, insuficiencia respiratoria y disfagia. Los individuos afectados se vuelven dependientes del ventilador en los primeros meses o años de vida y los que padecen las formas más graves nunca logran caminar e incluso fallecen en la infancia.

No existe un tratamiento específico para esta miopatía. Sin embargo, existen estudios sobre el efecto *in vitro* de la Sertralina. Aunque no existe evidencia clínica del uso de este medicamento en humanos, nos planteamos realizar una intervención de uso compasivo en un paciente con miopatía *MEGF10*, evaluando la respuesta clínica y potenciales cambios en una escala funcional y de bienestar validada en niños con trastornos neuromusculares progresivos (cuestionario *Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities -CPCHILD-*).

Tras 6 meses de tratamiento con sertralina, se objetiva una mejora significativa en la capacidad motora. En la escala CPCHILD que evalúa la situación clínica del paciente en tres momentos diferentes, se observan cambios tanto con la introducción del medicamento como en la retirada.

Palabras Clave:

Sertralina

MEGF10

EMARDD

NOTCH1

Células satélite

Abreviaturas:

ISRS – Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

MEGF10 – 10 Dominios Múltiples similares al Factor de Crecimiento Epidérmico

EMARDD – Síndrome de miopatía de inicio temprano-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia

iPS – células madre pluripotentes inducidas

ABSTRACT

Congenital Myopathy-10 (CMYP10) is a severe genetic musculoskeletal disorder due to mutations in the *MEGF10* gene. This myopathy is characterized by generalized hypotonia, respiratory failure, and dysphagia. Affected individuals become ventilator-dependent in the first months or years of life, and those with the most severe forms never manage to walk and may even die in childhood.

There is no specific treatment for this myopathy. However, studies exist on the *in vitro* effect of sertraline. Although there is no clinical evidence of the use of this medication in humans, we considered performing a compassionate use intervention in a patient with *MEGF10* myopathy, assessing clinical response and potential changes in functional abilities and well-being scale, a validated in children with progressive neuromuscular disorders (Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities -CPCHILD-).

After 6 months of treatment with sertraline, a significant improvement is observed in motor capacity. On the CPCHILD scale, which assesses the patient's clinical situation at three different times, changes are observed both with the introduction of the medication and upon withdrawal.

Key words:

Sertraline

MEGF10

EMARDD

NOTCH1

Satellite cells

Abbreviations:

SSRI – Selective serotonin reuptake inhibitors

MEGF10 – Multiple Epidermal Growth Factor-like domains 10

EMARDD – Early-onset myopathy-areflexia-respiratory distress-dysphagia syndrome

iPS – induced Pluripotent Stem cell

3.- INTRODUCCIÓN

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), incluyendo la sertralina, han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de varios trastornos psiquiátricos, como trastornos de la ansiedad o del ánimo, tanto en niños como en adultos. Sin embargo, los efectos de la sertralina en la capacidad motora de pacientes con enfermedades con afectación de la función motora como la enfermedad de Steinert, la distrofia muscular de Duchenne o la miopatía MEGF10 aún no han sido totalmente explorados.

La miopatía MEGF10 o síndrome de miopatía de inicio temprano-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia es un grave trastorno músculo-esquelético genético debido a mutaciones en el gen *MEGF10*. Esta miopatía se caracteriza por hipotonía generalizada, insuficiencia respiratoria y disfagia (1).

Este trabajo de investigación pretende mostrar los efectos de la sertralina en un paciente con una forma grave de miopatía MEGF-10 al que se le administra sertralina como uso compasivo. Realizamos una valoración clínica y de calidad de vida del paciente con y sin tratamiento con el fin de documentar el efecto clínico de este tratamiento. La indicación de uso de este fármaco fuera de su indicación habitual, se basa en hallazgos prometedores *in vitro* del efecto de la sertralina sobre muestras representativas de miopatía MEGF10 (2), y el objetivo de nuestra descripción es proporcionar evidencia en humanos de los efectos terapéuticos de la sertralina sobre la capacidad motora en pacientes con miopatías por mutaciones en el gen MEGF10.

3.1.- DESCRIPCIÓN DE LAS MIOPATÍAS POR MUTACIÓN EN MEGF10

Las mutaciones que afectan al *MEGF10* se asocian con enfermedades raras, hereditarias, con patrón autosómico recesivo, como son la Miopatía MEGF10 o el Síndrome EMARDD, Síndrome de miopatía de inicio temprano-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia (en inglés: *Early onset Myopathy, Arreflexia, Respiratory Distress and Dysphagia*; OMIM: 614399) (3–5), su variante de mayor gravedad.

Aunque la miopatía MEGF10 y el síndrome EMARDD están causados por mutaciones en el mismo gen y aunque presentan un patrón sintomático similar, difieren en algunas de sus manifestaciones clínicas. Aunque como comentamos se deben a mutaciones en el mismo gen, son mutaciones diferentes asociadas a cada uno de los fenotipos, que condicionan diferencias en la gravedad del trastorno y en el momento de aparición de los síntomas. Los pacientes con las mutaciones más graves en el gen *MEGF10*, incluyen mutaciones nulas sin sentido o de cambio del marco de lectura, muestran el fenotipo más grave denominado CMYP10A, mientras que aquellos con mutaciones sin sentido que afectan a los residuos de cisteína conservados en el dominio similar a EGF muestran el fenotipo menos grave, con aparición más tardía de insuficiencia respiratoria (fenotipo CMYP10B).

La miopatía MEGF10 presenta como principales síntomas debilidad muscular progresiva, dificultad para mover las extremidades, dificultad respiratoria y, en algunos casos, discapacidad intelectual. La aparición de los síntomas puede variar desde la infancia hasta la temprana edad adulta, pero en líneas generales se presenta con un carácter más tardío que el Síndrome EMARDD, el cual es caracterizado por su precoz inicio (1,4).

El Síndrome EMARDD, Síndrome de miopatía de inicio temprano-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia, se caracteriza por la aparición temprana de debilidad muscular, junto con arreflexia, dificultad respiratoria y disfagia, como síntomas principales. La sintomatología suele aparecer en los primeros meses de vida y suelen ser de mayor gravedad que en la Miopatía MEGF10, requiriendo mayor intervención médica y apoyo para la respiración y la alimentación, a veces invasivos. Llegando a ser un síndrome potencialmente mortal en algunos casos (3).

Estas patologías son causadas por mutaciones en el gen *MEGF10* (*Multiple EGF-like domains 10*), un gen que codifica una proteína involucrada en la proliferación, diferenciación y traslación de las células satélite, la fusión de los mioblastos y la regeneración muscular, con un papel importante, por tanto, en la función y el desarrollo del músculo esquelético (5–11).

En esta sección desarrollamos una descripción detallada de la estructura y función del gen *MEGF10*, la presentación clínica de la miopatía MEGF10 y el Síndrome EMARDD y los mecanismos moleculares subyacentes a la enfermedad. El impacto de las mutaciones en *MEGF10* en la capacidad de función motora en los infantes afectados se discutirá exhaustivamente, basándose en informes de casos relevantes, estudios clínicos e investigaciones de biología molecular.

3.1.1 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL GEN MEGF10

El gen *MEGF10* (Multiple EGF-Like Domains 10) es un gen humano ubicado en el cromosoma 5 (5q23.2) que codifica una proteína transmembrana de tipo I que pertenece a la familia de las proteínas que contienen dominios EGF (epidermal growth factor) (5). Estos receptores son expresados característicamente en mioblastos indiferenciados y sobremanera en las células satélite del tejido muscular; y están implicados en la interacción célula-célula y en la proliferación y diferenciación celular (5,7,9–11).

Además, *MEGF10* está involucrada en la fagocitosis de células apoptóticas, un proceso fundamental para la eliminación de células muertas y el mantenimiento de la homeostasis tisular (12–15). La proteína *MEGF10* tiene un papel fundamental en el

desarrollo y función de múltiples aparatos y tejidos, entre los que se incluye el músculo esquelético, el sistema nervioso central y el sistema inmunológico (13,14,16).

En el músculo esquelético, MEGF10 está implicada en la formación y el mantenimiento de las células satélite, que son células madre musculares esenciales para la regeneración y reparación del tejido muscular (5,6,9,10). Estas células se encuentran situadas entre el sarcolema y la lámina basal de las fibras musculares, donde se mantienen en un estado quiescente hasta que son activadas, por señales de daño muscular, como los producidos por lesiones o en el ejercicio intenso. Cuando las células satélite son activadas, proliferan y se diferencian en mioblastos, que luego se fusionan con las fibras musculares existentes, o entre sí, para formar nuevas fibras musculares y reparar el tejido dañado (6,7,9,10).

La proteína MEGF10 desempeña un papel crucial en la regulación de las células satélite y, por ende, en el proceso de regeneración muscular. La interacción de MEGF10 con factores de crecimiento y proteínas de señalización celular, regula la proliferación, diferenciación y fusión de las células satélite.

Por consiguiente, mutaciones que afecten al gen *MEGF10* probablemente tienen un gran impacto en las fases tempranas de la regeneración muscular al conducir a una reducción en la cantidad de células satélite funcionales, una disminución en su capacidad de proliferación y de diferenciación, inhibiendo la autorrenovación, la expansión, la migración y la fusión celular eficiente, durante la regeneración del tejido muscular. Resultando así en miopatías, un grupo de trastornos caracterizados por debilidad muscular progresiva y atrofia, como ocurre en el principal síndrome caracterizado por la afectación de MEGF10, el Síndrome de miopatía de inicio temprano-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia (1,4,5,7,9,10,17).

Cabe resaltar, que la investigación sobre la función de MEGF10 y su relación con las miopatías, ha llevado a un mayor conocimiento sobre las bases moleculares de estos trastornos y ha abierto nuevos caminos para el desarrollo de posibles tratamientos dirigidos (2). Por ejemplo, la modulación farmacológica de las vías de señalización involucradas en la función de las células satélite (2), o la administración de factores de crecimiento específicos, podría ser interesante de cara a mejorar la regeneración muscular en pacientes con miopatías relacionadas con MEGF10. O la terapia génica, consistente en la introducción de una copia funcional del gen MEGF10 en las células del paciente.

3.1.2.- MECANISMOS MOLECULARES SUBYACENTES EN LA MIOPATÍA MEGF10 Y EL SÍNDROME “EMARDD”

La miopatía MEGF10 y el Síndrome EMARDD son enfermedades raras que afectan predominantemente al músculo esquelético y son causadas por mutaciones en el mismo gen, MEGF10. Sin embargo, las mutaciones específicas y su prevalencia en cada

enfermedad pueden variar. Dado que ambas enfermedades son raras, el número de mutaciones identificadas es limitado, pudiendo haber más mutaciones patológicas no reportadas o no descubiertas.

En la miopatía MEGF10, algunas de las mutaciones identificadas incluyen:

- c.976C>T (p.Arg326*): esta mutación conduce a la producción de una proteína truncada que no puede funcionar correctamente.
- c.1459_1460delCT (p.Leu487*): esta mutación también produce una proteína truncada no funcional.

En el síndrome EMARDD, algunas mutaciones incluyen:

- c.1750C>T (p.Arg584*): esta mutación resulta en una proteína truncada no funcional.
- c.1956+1G>A: esta mutación afecta un sitio de empalme y, con elevada probabilidad, puede dar lugar a la producción de una proteína anómala.

En nuestro paciente caso, mediante la realización de un ExoNIM Trío, una herramienta diagnóstica basada en la secuenciación de más de 20.000 genes del paciente y de sus progenitores, se pudieron identificar variantes del patrón de herencia que se asociasen con el fenotipo de nuestro paciente estudio. Así como algunas variantes con baja frecuencia poblacional (<1%) en genes con un fenotipo o segregación compatible con los signos y síntomas del paciente (en el momento del estudio, hipotonía axial y macrocefalia [HEB, hidrocefalia externa benigna]).

Se detectó la presencia de 2 variantes en MEGF10 asociada con un patrón de herencia autosómico recesivo de miopatía de inicio temprano - arreflexia - dificultad respiratoria - disfagia (OMIM#614399).

- c.780+2T>C; p.(?)
- c.1870T>A; p.(Cys624Ser)

La variante MEGF10 c.780+2T>C identificada en heterocigosis en la muestra del probando y de la madre, se trata de una variante que afecta al sitio canónico donador de *splicing* del exón, por lo que, podría afectar al *splicing* originando el *skipping* de dicho exón. Dicha variante no ha sido previamente identificada en población control (GnomAD), ni registrada en la literatura, ni en las bases de datos consultadas (RefSeq, CCDS y GENCODE) como asociada a un fenotipo específico, pero debido a su localización lo más probable es que afecte al correcto procesamiento del ARNm del gen MEGF10. Siendo categorizada por el estudio como “variante probablemente patológica”.

La variante MEGF10 c.1870T>A identificada en heterocigosis en la muestra del probando y del padre, se trata de una variante de cambio de sentido que, del mismo modo, no ha

sido previamente identificada asociada a un fenotipo específico. Siendo categorizada por el estudio como “variante de significado incierto”.

Una vez identificadas las variantes del gen *MEGF10* de nuestro paciente, para poder comprender la afectación fenotípica en nuestro paciente, debemos investigar la repercusión de las mutaciones del gen *MEGF10* y la proteína que codifica. Las mutaciones en *MEGF10* resultan en una proteína alterada que interfiere con la función normal de las células musculares, lo que lleva a la debilidad muscular y otros síntomas asociados con la miopatía *MEGF10*.

La proteína *MEGF10* es un receptor de la superficie celular que contiene múltiples dominios *EGF-like* (factor de crecimiento epidérmico) y dominios CUB (complemento, Uegf, BMP-1). Estos dominios son esenciales para la función de *MEGF10* en la regulación de la adhesión, la proliferación y la diferenciación celular, así como en la internalización y degradación de moléculas y partículas por endocitosis y autofagia (12–15,18–20).

Uno de los mecanismos moleculares subyacentes en la miopatía *MEGF10* es la disrupción de la autofagia, el proceso de degradación y reciclaje celular esencial para mantener la función celular normal y eliminar las proteínas y orgánulos dañados.

La proteína *MEGF10* juega un papel destacable en la regulación de la autofagia en las células musculares, al interactuar con otras proteínas involucradas en el proceso, como CED-1 (dinamina de *Caenorhabditis elegans*, receptor fagocítico) o GABARAP (proteína relacionada con el receptor GABA A) (1,14,15,18,19).

Asimismo, las mutaciones en *MEGF10* pueden resultar en una proteína truncada o mal plegada, lo cual lleva a una disminución en su capacidad para interactuar con sus ligandos y con otras proteínas involucradas en el proceso de apoptosis celular. Esto conduce a una acumulación de material celular dañado, incluyendo las proteínas mal plegadas y las células y orgánulos disfuncionales; lo cual puede causar una disfunción celular y tisular y, en última instancia, una degeneración del tejido muscular.

Además, la coartación de la función de *MEGF10* puede afectar a otros procesos celulares importantes, como son la señalización celular y la comunicación entre las células musculares y las células nerviosas (16). Por ejemplo, la proteína *MEGF10* interactúa con el receptor de la neurotrofina (NTR) en las células musculares, lo que sugiere que *MEGF10* puede estar involucrado en la modulación de la señalización de la neurotrofina y en la supervivencia de las células musculares, lo que contribuiría a la debilidad muscular (14,21,22).

Otro mecanismo molecular subyacente en la miopatía *MEGF10* podría estar relacionado con la alteración de la adhesión celular y la integridad de la matriz extracelular. Los dominios *EGF-like* y CUB están involucrados en la regulación de la adhesión celular y la interacción con componentes de la matriz extracelular. Por tanto, las mutaciones en *MEGF10* pueden llevar a una disminución en la capacidad de la proteína para mediar la adhesión celular y mantener la integridad de la matriz extracelular, contribuyendo así a la degeneración de las células musculares y a la debilidad muscular (18–20).

Si bien, estos mecanismo pueden ser importantes contribuidores a la afectación ultima del paciente con miopatía MEGF10 o síndrome de miopatía de inicio temprano-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia, existen estudios que sugieren que el mecanismo patológico principal reside en la alteración funcional de las células satélite musculares, esenciales para la regeneración y reparación del tejido muscular (1,5,7,10). Las células satélite son un tipo de células miógenas multipotenciales que permanecen latentes hasta que son activadas por señales de daño muscular, como los producidos por lesiones o en el estrés del ejercicio intenso, momento en el que reingresan en el ciclo celular y comienza a expresar reguladores miogénicos (MRF) para diferenciarse en nuevos mioblastos. Estos mioblastos migran hacia la zona lesionada y se fusionan dentro de la lámina externa para formar miotubos, que se fusionan con las fibras musculares existentes, o entre sí, aumentando de volumen hasta reconstruir la fibra muscular y reparar el tejido dañado (5–8,10).

Además, las células satélite tienen capacidad para autorrenovarse, es decir, pueden proliferar, pueden fusionarse entre sí, y también tienen, no solo la capacidad para inducir hipertrofia muscular, sino también para formar nuevas fibras musculares produciendo hiperplasia muscular (6–8).

Por tanto, una alteración en la cantidad y funcionalidad de las células satélite origina que, ante una agresión sobre la fibra muscular, en condiciones normales “no lesiva”, el organismo no sea capaz de reparar la lesión, a expensas de nuevos mioblastos. Propendiendo así, una reparación de la fibra muscular por medio de fibroblastos, comprometiendo severamente el crecimiento y la función del tejido muscular (2,11).

En resumen, las mutaciones en el gen *MEGF10* resultan en una proteína alterada, lo que interfiere con su función normal en la homeostasis del tejido muscular y en la autofagia. Incluyendo en los mecanismos moleculares subyacentes en la miopatía MEGF10, la interrupción de la autofagia, la señalización celular, la comunicación entre células musculares y células nerviosas, la adhesión celular y la integridad de la matriz extracelular, y la proliferación, diferenciación y migración de las células satélite. No es sino el compendio de estos procesos lo que contribuye a la degeneración de las células musculares y a la debilidad muscular observadas en la miopatía MEGF10.

3.1.3.- PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LA MIOPATÍA MEGF10 Y EL SÍNDROME “EMARDD”

La miopatía MEGF10 y el síndrome de miopatía de inicio temprano-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia (EMARDD) son trastornos genéticos raros que afectan principalmente al tejido muscular, con una etiología similar basada en mutaciones sobre el gen MEGF10. Ambos trastornos tienen una presentación clínica y diagnóstico semejantes, aunque el síndrome EMARDD se considera una variante más grave de la miopatía MEGF10 (1).

La presentación clínica de la miopatía MEGF10 puede variar, pero los síntomas típicos incluyen debilidad muscular proximal y generalizada de carácter progresivo, hipotonía, atrofia muscular, dificultad respiratoria, contracturas articulares y escoliosis (3). En algunos casos, los pacientes también pueden presentar el paladar hendido, dificultad para tragar y retrasos en el desarrollo cognitivo. Los síntomas pueden manifestarse desde el nacimiento o en la infancia temprana, y su progresión puede variar entre los pacientes. La gravedad es variable, algunos pacientes son dependientes de un respirador, nunca consiguen caminar y mueren en la infancia, mientras que otros tienen una evolución más favorable y dilatada en el tiempo.

El síndrome EMARDD, por otro lado, se caracteriza por síntomas más graves y complejos. Se caracteriza por debilidad muscular e hipotonía, siendo más prominentes en el cuello, cara, brazos y músculos distales, incluyendo las extremidades inferiores; pueden experimentar hiporreflexia, dificultad respiratoria, con requerimiento de ventilación artificial, lo cual parece ser una característica universal en estos pacientes, indicando una disfunción grave del diafragma (1). Además, suelen presentar disfagia, junto con una elevación leve de la creatinina sérica. Estos síntomas suelen aparecer desde el nacimiento o en los primeros meses de vida y pueden ser potencialmente mortales si no se tratan adecuadamente.

La biopsia muscular puede revelar características típicas de la miopatía, como degeneración de las fibras musculares, con fusión incompleta, presencia de múltiples minicoros, infiltración de células inflamatorias y acumulación de material anormal (23). En los estudios electromiográficos la mayoría de pacientes presentan anomalías en la respuesta, con patrón miopático, siendo las velocidades de conducción normales. En los estudios electromiográficos la mayoría de pacientes presentan anomalías en la respuesta, con patrón miopático, siendo las velocidades de conducción normales.

Aunque la miopatía MEGF10 y el síndrome EMARDD se caracterizan principalmente por síntomas físicos, también es importante evaluar el funcionamiento cognitivo y neuropsicológico de los pacientes. Algunos pacientes presentan dificultades en áreas específicas, como la memoria de trabajo y la sustentación de la atención. Por tanto, las evaluaciones neuropsicológicas podrían ser beneficiosas para identificar y abordar posibles problemas del desarrollo cognitivo en estos pacientes.

3.2.- FÁRMACOS ISRS: SERTRALINA

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son una clase de fármacos antidepresivos que actúan aumentando los niveles de serotonina en el cerebro, lo que resulta en una mejoría del estado de ánimo y una reducción en los síntomas de ansiedad y depresión, las cuales son sus principales indicaciones a día de hoy. La sertralina es uno de los ISRS que más ampliamente se ha empleado en el tratamiento de la depresión, la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo y otros trastornos psiquiátricos, tanto en niños como en adultos, y ha demostrado ser segura y eficaz en la población general en numerosos estudios (24–29).

Además, existe evidencia de que los ISRS tienen potencial terapéutico en diversas enfermedades neuromusculares. La fluoxetina, otro ISRS, se ha sugerido como candidato terapéutico para complicaciones de la distrofia miotónica tipo 1, basándose en una pequeña serie de pacientes (30), o para la terapia de la distrofia muscular de Duchenne basándose en estudios en pez cebra (31). También se han estudiado como tratamiento en enfermedades como la Enfermedad de Huntington o la propia miopatía MEGF10 (32,2). Sugiriendo, aún a falta de estudios adicionales para confirmar estos hallazgos, que los ISRS podrían tener efectos beneficiosos sobre la función motora.

3.2.1.- MECANISMO POR EL QUE ACTÚA SOBRE LA MIOPATÍA MEGF10

La sertralina ha demostrado *in vitro* e *in vivo* en animales mejorar el fenotipo de la miopatía MEGF10 (2). Obteniendo resultados favorables en todos los modelos de enfermedad estudiados, incluyendo mioblastos derivados de células madre pluripotenciales inducidas (iPS) de pacientes con miopatía MEGF10, *Drosophila* y pez cebra, revelando su potencial como una terapia novedosa para la miopatía MEGF10.

La vía Notch en general, y Notch1 en particular, es un regulador clave de la fisiología de las células satélite y los mioblastos (33). Notch1 interactúa tanto con MEGF10 (34,35) como con la vía de la serotonina (36–38). Además de la influencia de los ISRS en la señalización de la serotonina, también tienen un impacto en la vía Notch, aumentando la actividad de Notch1 (37–40). Es por esto que los ISRS, principalmente sertralina, tienen el potencial de mejorar algunos de los síntomas de la miopatía MEGF10, actuando en parte a través de la vía Notch.

Adicionalmente, es destacable que la sertralina muestra efectividad en las moscas deficientes en *drpr*, un gen codificador de un receptor de membrana involucrado en la fagocitosis, homólogo en *Drosophila melanogaster* de MEGF10. Lo que sugiere que el fármaco desencadena procesos compensatorios *downstream* de DRPR o en vías que se cruzan. Es posible que el aumento de la actividad de Notch1 desempeñe un papel en los efectos observados. Del mismo modo, se ha demostrado que la sertralina (41) inhibe la actividad del canal de potasio voltaje-dependiente en células musculares lisas, lo que sugiere otro posible mecanismo de acción.

Es notable que el tratamiento con serotonina no mejora la función de las moscas deficientes en *drpr*, lo que sugiere que el mecanismo de acción de la sertralina es independiente de los efectos sobre la actividad de la serotonina, y que este se desarrolla de forma paralela o *downstream* de las acciones directas de MEGF10, posiblemente incorporando la vía Notch (2).

Investigación adicional sobre el uso de los ISRS podría brindar no solo conocimiento relevante para una terapia novedosa para la miopatía MEGF10, sino también una comprensión más profunda de las interacciones entre MEGF10 y Notch1 durante el proceso de miogénesis.

3.2.2.- SEGURIDAD Y EFICACIA

La sertralina se considera un fármaco seguro con un perfil de efectos secundarios bien establecido, sin embargo, su empleo en enfermedades musculares como la miopatía MEGF10 no es tan extenso, así como su uso en poblaciones pediátricas, requiriendo una evaluación cuidadosa tanto de su eficacia como de su seguridad. Los efectos secundarios más comunes incluyen náuseas, mareos, insomnio, somnolencia, disminución del apetito, sequedad de boca y disfunción sexual. Estos efectos secundarios suelen ser leves y transitorios, y tienden a disminuir con el tiempo a medida que el organismo se adapta al fármaco (42,43). En raras ocasiones, la sertralina puede causar efectos secundarios más graves, como un síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal consecuencia de niveles excesivos de serotonina en el organismo (44).

La sertralina es un fármaco ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de una variedad de trastornos del estado de ánimo y ansiedad en adultos, como la depresión mayor, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo y el trastorno de estrés postraumático. Muchos estudios aleatorizados y controlados con placebo han respaldado la eficacia de la sertralina en el tratamiento de estos trastornos, con mejoras significativas en comparación con el placebo (24–29).

Varios ensayos clínicos han evaluado la seguridad y eficacia de la sertralina en poblaciones pediátricas, siendo aprobada para niños de 6 años en adelante, principalmente para el tratamiento de trastornos depresivos y de ansiedad. Estos estudios han proporcionado información valiosa sobre la dosis adecuada, los efectos secundarios y la eficacia en niños y adolescentes.

Algunos de esos estudios se exponen brevemente a continuación:

1. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, Wagner et al. evaluaron la eficacia y seguridad de la sertralina en el tratamiento de niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (45). Los resultados mostraron una mejora significativa en la puntuación del Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) en el grupo de sertralina en comparación con el grupo placebo. Además, la sertralina fue bien tolerada, con efectos secundarios similares a los observados en adultos.
2. En otro estudio aleatorizado y controlado, Rynn et al. investigaron la eficacia y seguridad de la sertralina en niños y adolescentes con trastorno de ansiedad generalizada (46). Los resultados mostraron una mejora significativa en la puntuación del Pediatric Anxiety Rating Scale (PARS) en el grupo de sertralina en comparación con el grupo placebo. La sertralina también fue bien tolerada en este estudio, con efectos secundarios manejables.

3. Compton et al. llevaron a cabo un estudio doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de la sertralina en el tratamiento de niños y adolescentes con fobia social (47). Los resultados mostraron una mejora significativa en el grupo de sertralina en comparación con el grupo placebo. La sertralina fue bien tolerada en general, con efectos secundarios similares a los observados en estudios anteriores.

Estos ensayos clínicos, junto con otros estudios similares, respaldan la eficacia y seguridad de la sertralina en el tratamiento de trastornos depresivos y de ansiedad en niños y adolescentes.

Cabe destacar que la mayoría de los ensayos clínicos con sertralina en poblaciones pediátricas se han centrado en trastornos depresivos y de ansiedad, y han demostrado que es una opción de tratamiento segura. Si bien la sertralina ha demostrado ser un fármaco seguro y eficaz, con un perfil de efectos secundarios bien establecido y un riesgo mínimo de interacciones farmacológicas significativas. Y a pesar de existir investigaciones sobre su efecto terapéutico en miopatías y en la función motora, que sugieren que pueden tener un impacto positivo (32,2), se necesita más investigación para evaluar su eficacia en el tratamiento de estos trastornos, incluyendo enfermedades raras como las producidas por mutaciones en el gen MEGF10, y para optimizar las estrategias de tratamiento en población pediátrica, ya que son edades muy relevantes en la miopatía MEGF10.

A continuación, se presentan algunos estudios relevantes sobre los posibles beneficios de la sertralina y otros ISRS en patologías con afectación de la capacidad motora:

1. Chisari C, et al. examinaron el efecto de la Fluoxetina en pacientes con distrofia miotónica tipo 1 (30). En este pequeño estudio de casos, la administración local de Fluoxetina produjo modificaciones funcionales notables en el aspecto motor, registradas haciendo uso de electromiografías. Sin embargo, se trata de un estudio de casos limitado y se requiere más investigación para establecer la efectividad de los ISRS en este tipo de enfermedades, y de la sertralina en concreto.
2. En un estudio preclínico, se examinó el efecto de la sertralina en la función motora en un modelo de ratón con enfermedad de Huntington (32). Los resultados proporcionaron evidencia de que la sertralina suprimió la atrofia cerebral, aumentó la neurogénesis y aumentó la supervivencia, y lo más importante, la sertralina mejoró el rendimiento motor en los ratones afectados. Aunque este estudio proporciona información sobre el potencial impacto de la sertralina en la función motora, se necesitan estudios clínicos en humanos para confirmar estos hallazgos.

Si bien existen estudios limitados que exploran el uso de sertralina en el contexto de miopatías y de capacidad motora, los resultados preliminares sugieren que su utilización

podría rendir potenciales beneficios. Sin embargo, se requiere más investigación en esta área, especialmente en lo que respecta a la miopatía MEGF10, para establecer la eficacia y la seguridad de la sertralina en el tratamiento de estos trastornos y su impacto sobre la función motora.

3.2.2.1.- SEGURIDAD A LARGO PLAZO Y EFECTOS ADVERSOS

A pesar de su perfil de seguridad generalmente favorable, la sertralina puede causar efectos adversos en algunos pacientes, especialmente al inicio del tratamiento o al ajustar las dosis.

La seguridad a largo plazo de la sertralina se ha estudiado en ensayos clínicos que abarcan períodos de tratamiento de hasta varios años. Demostrando en general, que la sertralina es segura y bien tolerada durante el tratamiento a largo plazo (48). Siendo los efectos adversos más comunes similares a los hallados en tratamientos de menor duración y con tendencia a disminuir con el tiempo (49).

También es importante tener en cuenta que, aunque la sertralina generalmente se considera segura para su uso durante el embarazo, algunos estudios han sugerido un riesgo ligeramente mayor de defectos cardíacos y del sistema nervioso central en fetos expuestos a sertralina durante el embarazo (50,51). Sin embargo, el riesgo absoluto sigue siendo extremadamente bajo y debe sopesarse en contra de los también existentes riesgos para el feto de dejar sin tratamiento la enfermedad de la gestante.

3.2.2.2.- SEGURIDAD A LARGO PLAZO Y EFECTOS ADVERSOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Aun cuando la sertralina en general se considera segura y bien tolerada en niños y adolescentes, es importante evaluar su seguridad a largo plazo y los posibles efectos adversos en estas poblaciones específicas.

1. Riesgo de suicidio: uno de los mayores problemas de seguridad relacionados con el uso de ISRS, incluida la sertralina, en poblaciones pediátricas es el riesgo potencial de aumentar las ideaciones y comportamientos suicidas (52,53). Aunque el riesgo absoluto sigue siendo bajo, es importante que los médicos monitoricen de cerca a los pacientes pediátricos que son tratados con Sertralina, u otros ISRS, para detectar cualquier cambio en su comportamiento o estado de ánimo.
2. Efectos en el crecimiento y desarrollo: algunos estudios han planteado preocupaciones sobre el posible impacto de los ISRS en el crecimiento y el desarrollo de niños y adolescentes. Sin embargo, es necesario investigar más

para establecer una relación causal con el tratamiento con sertralina y para comprender plenamente estos efectos.

3. Efectos en el sueño: los ISRS, incluida la sertralina, pueden afectar a los patrones de sueño en niños y adolescentes (53). Algunos pacientes pueden experimentar insomnio, mientras que otros pueden sentir somnolencia.

La supervisión y el apoyo son importantes para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento con sertralina en poblaciones pediátricas. Es crucial que los médicos trabajen en estrecha colaboración con los pacientes, sus familias y otros profesionales de la salud. La supervisión regular y el apoyo emocional pueden ayudar a identificar y abordar cualquier problema relacionado con el medicamento y mejorar la adherencia al tratamiento.

En resumen, podemos hallar ciertos efectos adversos derivados de la toma prolongada de sertralina en niños y jóvenes, por lo que su utilización debe ser pautada y monitorizada con excepcional cuidado en estas poblaciones, sobremanera en atención a la dosis administrada, su escalada y desescalada.

3.2.2.3.- IMPACTO EN EL NEURODESARROLLO Y LA FUNCIÓN COGNITIVA

El posible impacto de la sertralina en el neurodesarrollo y la función cognitiva en poblaciones pediátricas es un área de creciente interés. Aunque la sertralina ha demostrado en líneas generales ser segura y eficaz, es importante considerar cómo estos medicamentos pueden afectar el desarrollo del cerebro y el funcionamiento cognitivo a largo plazo en niños y adolescentes.

Estudios en animales han mostrado que la exposición temprana a ISRS, incluida la sertralina, puede tener efectos en el neurodesarrollo del feto y neonato (51,54,55). Sin embargo, las investigaciones en humanos son limitadas mostrando resultados mixtos (56,57).

Al evaluar el impacto de la sertralina en el neurodesarrollo y la función cognitiva en poblaciones pediátricas es fundamental considerar factores como la edad del paciente, la dosis y la duración del tratamiento, así como la presencia de comorbilidades. Por lo que se ha de realizar un seguimiento estrecho y una valoración coste-beneficio del tratamiento en este grupo de pacientes.

3.3.- DESCRIPCIÓN DEL CUADRO CLÍNICO QUE PRESENTE EL PACIENTE DEL ESTUDIO

Una vez revisada la información existente sobre la sertralina y su uso terapéutico en la miopatía MEGF10, nos enfocaremos en caracterizar detalladamente a nuestro paciente. Describiremos su estado al iniciar el tratamiento, al comienzo del estudio, y abordaremos los antecedentes más relevantes al caso.

Se trata de un varón de 2 años de edad con una fenotipo de severidad moderada de miopatía MEGF10, clásicamente conocido como “síndrome de miopatía de inicio precoz-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia”. Las mutaciones sobre el gen *MEGF10* del paciente son c.780+2T>C; p.(?) y c.1870T>A. Fenotípicamente destacan las siguientes características: hipotonía periférica de predominio axial, hiperlordosis lumbar compensadora, *pectus excavatum*, macrocefalia benigna, retraso del desarrollo psicomotor, dificultad respiratoria, disartria y disfagia a líquidos.

Peso actual 7.475 kg (<P1), talla actual 73 cm (<P1). Requiere ventilación mecánica no invasiva (BiPAP) en domicilio con el sueño nocturno sin posibilidad de destete por retención de carbónico. No tratamiento médico habitual. Retraso motor leve con hitos del Desarrollo Psico-Motor (DPM) límite: sostén cefálico a los 4-5 meses, coge objetos, manipula simétricamente, se voltea desde los 6 meses, se coge los pies y se los lleva a la boca. Sedestación estable desde los 6 meses, bipedestación con 2 apoyos desde los 11 meses, intenta pasar de sentado a bipedestación. Deambulación con 2 puntos de apoyo desde los 15 meses. Deambulación con un punto de apoyo desde los 17 meses. Algún paso aislado en el domicilio familiar desde los 17 meses. Actualmente camina rápido, no corre. Reflejos osteotendinosos débiles. Realiza compensaciones cefálicas para el mantenimiento del centro de gravedad. Sentado sobre las piernas del explorador hace palanca con el tronco sobre el explorador; hay que asistirle el final del enderezamiento. Marcada dificultad para bajar escaleras sin apoyo. Lenguaje expresivo con onomatopeyas o bisílabos propositivos "agua", "casa"; repertorio >10 bisílabos propositivos. En una ocasión construye frases de 2 palabras.

En seguimiento por:

- Neuropediatría: hipotonía periférica (miopatía MEGF10) y macrocefalia.
- Rehabilitación: respiratoria y orofaríngea (logopedia).
- Atención temprana: evitar o minimizar el agravamiento de la deficiencia de autonomía personal.
- Unidad del Sueño y ventilación: control de secreciones y *cough-assist*.
- Digestivo Infantil: valoración de escasa ganancia ponderal.
- Neumología Infantil: *pectus excavatum* y dificultad respiratoria.

Otros antecedentes de interés:

- Parto a las 40 semanas, eutócico. Peso al nacer: 2.660 gr.
- Valores habituales en gasometrías: saturación capilar de O₂ 90-97%, pO₂ capilar 50-60 mmHg, pCO₂ capilar 50-55 mmHg.
- Uso de OIT070G - Ortesis Supramaleolar tipo Dafo envolvente para control de pronosupinación bilateral.

Ingresos hospitalarios:

- 1.- Bronquiolitis moderada VRS+ que precisó soporte con Oxigenoterapia de Alto Flujo. Edad: 19 meses.
- 2.- Insuficiencia respiratoria. Edad: 20 meses.
- 3.- Insuficiencia respiratoria hipercápnica. Edad: 27 meses.
- 4.- Insuficiencia respiratoria global agudizada en contexto de probable infección respiratoria. Edad: 29 meses.

En el contexto de su insuficiencia respiratoria global, con acidosis respiratoria, se trató con ventilación mecánica no invasiva (BiPAP) a presiones altas, con el objetivo de corregir la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, 6 días más tarde el paciente acudió a urgencias nuevamente, por astenia, dilatación abdominal y dolor abdominal. Tras la realización de una radiografía de tórax, se objetivó importante contenido gaseoso en la cámara gástrica. Se decidió retirar BiPAP por sospecha de rotura gástrica consecuencia de la necesidad ventilatoria agresiva con VMNI por insuficiencia respiratoria global.

- 5.- Rotura gástrica, neumoperitoneo y peritonitis secundaria.

Se trató con laparotomía exploradora y sutura primaria de la rotura gástrica (fundus). Ante la gravedad del cuadro clínico, secundaria a complicaciones con origen en su miopatía MEGF10, en el contexto de sus últimos dos ingresos, desde la unidad de metabolismo / genética se plantea la posibilidad de inicio del tratamiento con sertralina. El tratamiento de la miopatía MEGF10 con sertralina debe ser considerada en un contexto de uso compasivo, justificada por su demostrada eficacia en estudios *in vitro* y la gravedad de la situación clínica de nuestro paciente (2).

4.- OBJETIVOS

Este estudio tiene como objetivo analizar el efecto de la sertralina en la miopatía MEGF10, arrojar luz sobre los posibles riesgos y beneficios asociados con el uso de la sertralina en población pediátrica, así como de mejorar la comprensión y tratamiento de estas patologías congénitas, comprender la base molecular de las miopatías causadas por mutaciones en MEGF10 y utilizar el cuestionario denominado *Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities* (CPCHILD) para evaluar la eficacia de la sertralina como tratamiento en un caso de gravedad moderada de miopatía MEGF10.

1. Analizar el efecto de la sertralina sobre la capacidad motora en miopatía MEGF10.
2. Describir el mecanismo de acción de la sertralina sobre la base fisiopatológica de la miopatía MEGF10.
3. Evaluar de la eficacia de la sertralina como tratamiento específico en un caso de gravedad moderada de miopatía MEGF10.

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

Para la evaluación la efectividad de la sertralina se utilizará el cuestionario CPCHILD, que es una forma validada de la calidad de vida relacionada con la salud de los niños con discapacidades severas. Mide la perspectiva del cuidador sobre el estado de salud, el confort, el bienestar, las habilidades funcionales del niño y las dificultades para cuidarlo.

Se trata de un cuestionario diseñado para ser autoadministrado por los padres o cuidadores principales, de los cuales obtenemos el consentimiento informado para la utilización de sus datos y los de su hijo.

La administración de los cuestionarios se realizó acudiendo al domicilio de la familia, en tres ocasiones separadas en el tiempo, para hacerles entrega del cuestionario y asistir en la respuesta de cualquier duda que pudieran presentar sobre su ejecución. Se eligió esta metodología para estudiar los cambios en tres situaciones diferentes del paciente, su estado previo al tratamiento con sertralina, su estado tras 2 meses de tratamiento con sertralina en activo, y su estado 2 meses tras la retirada del tratamiento con sertralina.

5.1.- DESCRIPCIÓN DE LA ESCALA UTILIZADA (CPCHILD)

El cuestionario denominado *Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities* (CPCHILD) ha demostrado tener una excelente fiabilidad y ser una medida válida de las perspectivas de los cuidadores sobre el estado de salud, las limitaciones funcionales y el bienestar de los niños con parálisis cerebral, lesiones cerebrales adquiridas y trastornos neuromusculares progresivos. Como no podemos acceder a la perspectiva del niño, las valoraciones de los cuidadores sobre la importancia de los ítems del cuestionario, y la validez establecida entre las puntuaciones de las secciones o dominios del CPCHILD y los dominios correspondientes de otras herramientas de medida genéricas o específicas de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL), como el Cuestionario de Salud Infantil (CHQ) o el Inventario de Calidad de Vida Pediátrica (PedsQL), proporcionarán seguridad de que el CPCHILD es una medida válida de HRQL para esta población.

Es realmente importante medir la calidad de vida (QOL) de los niños con discapacidades crónicas significativas, como la parálisis cerebral o enfermedades neuromusculares (58,59). Una medición confiable de la HRQL o calidad de vida en general, puede ayudar a identificar particularidades individuales, de manera que los objetivos, los programas y las políticas terapéuticas puedan alinearse con las necesidades de los pacientes y los cuidadores (58,60,61). Esta información podría ayudar a la toma de decisiones médicas y podría usarse en la práctica clínica para evaluar la respuesta del paciente a las distintas intervenciones que pueden guiar el curso del tratamiento o la alteración en su gestión (62,62). Por lo tanto, la consideración de la HRQL es crucial para diseñar y mantener un sistema de atención centrado en el paciente (58). Dado que el objetivo de la mayoría de las intervenciones para estos niños es preservar o mejorar la calidad de vida, estos

resultados deben incluirse en los ensayos clínicos de estas intervenciones siempre que sea posible (64).

La escala CPCHILD actualmente consta de 37 ítems distribuidos en 6 secciones que representan los siguientes dominios:

1. Actividades de la vida diaria/cuidado personal (9 ítems)
2. Posicionamiento, transferencia y movilidad (8 ítems)
3. Confort y emociones (9 ítems)
4. Comunicación e interacción social (7 ítems)
5. Salud (3 ítems)
6. Calidad de vida general (1 ítem)

En cuanto a la puntuación, para las dos secciones que implican la participación en una actividad y/o la realización de una tarea o habilidad específica (Secciones 1 y 2), el grado de dificultad para realizar cada tarea o actividad se clasificó en una escala ordinal de 7 puntos anclada por 0 ('Imposible') y 6 ('Sin problema alguno'). Además, el nivel de asistencia requerido para realizar cada tarea se clasificó en una escala ordinal de 4 puntos, desde 0 ('asistencia total') hasta 3 ('independiente'). Por lo tanto, cada ítem podría recibir una puntuación agregada desde un mínimo de 0 (para una tarea que era imposible de realizar incluso con asistencia total) hasta un máximo de 9 (para una actividad que se realizó sin ningún problema de forma totalmente independiente). En la Sección 3 (Confort y emociones) la frecuencia de incomodidad se calificó en una escala ordinal de 6 puntos desde 0 ('Todos los días') hasta 5 ('Nunca'). Una escala adicional de 4 puntos de intensidad cuantificó la magnitud de la incomodidad o los problemas emocionales/comportamentales desde 0 ('severo') hasta 3 ('Ninguno'). Por lo tanto, cada ítem podría recibir una puntuación agregada desde un mínimo de 0 (para una incomodidad severa todos los días) hasta un máximo de 8 (Sin dolor en ningún momento). Finalmente, los ítems en las Secciones sobre Salud y Calidad de vida se calificaron en una escala ordinal de 6 puntos.

Cada sección permite a los encuestados calificar ítems adicionales que los propios cuidadores consideran pertinentes para una sección. Las puntuaciones de los ítems brutos se transforman a una escala de 0 (peor) a 100 (mejor) dividiendo la puntuación bruta del ítem por la puntuación máxima posible del ítem y multiplicando por 100. Las puntuaciones estandarizadas se generan en una escala de 0 (peor) a 100 (mejor), de acuerdo con la convención de otras medidas de HRQL, y se calculan para cada uno de los dominios, así como para el total (media de los 37 ítems del cuestionario). Los valores dejados en blanco se manejan eliminando esos ítems del cálculo, siempre que no más de la mitad de los ítems de cualquier dominio se hallen incompletos.

Este cuestionario toma aproximadamente de 20 a 30 minutos para completarse, aunque existe una amplia variación entre los cuidadores.

En cuanto a la fiabilidad y validación interna de la escala, el equipo de desarrollo de CPCHILD realizó una serie de estudios de validación. Los participantes de estos estudios fueron los cuidadores principales de niños con discapacidades del desarrollo severas debido a parálisis cerebral o lesiones cerebrales traumáticas. Para ser elegibles, los pacientes debían tener entre 5 y 19 años y los cuidadores debían haber vivido con el niño al menos los últimos 6 meses. Los cuidadores principales de niños con parálisis cerebral ambulatoria o niños temporalmente no ambulatorios de la misma edad con trauma bilateral en las extremidades inferiores se utilizaron como controles.

La fiabilidad de la escala CPCHILD se evaluó de tres maneras:

1. La fiabilidad test-retest se evaluó volviendo a administrar el CPCHILD dos semanas después de la primera administración.
2. La fiabilidad inter-evaluadores se probó invitando a dos cuidadores del mismo niño (siempre que fuera posible) a completar el cuestionario.
3. La consistencia interna se probó utilizando el alfa de Cronbach.

Table 1. Reliability Statistics

| <i>CPCHILD® Scores</i> | <i>Absolute differences Mean (SD)</i> | <i>ICC^a (95% CI)</i> | <i>Cronbach's alpha</i> |
|---|---|-------------------------------------|-----------------------------|
| 1. Personal care & ADLs | 9.41 (9.55) | 0.63 (0.31 - 0.82) | 0.77 |
| 2. Positioning, transferring and mobility | 8.97 (7.73) | 0.77 (0.54 - 0.89) | 0.87 |
| 3. Comfort and emotions | 7.57 (5.49) | 0.87 (0.73 - 0.94) | 0.93 |
| 4. Communication and social interaction | 10.58 (10.13) | 0.84 (0.46 - 0.87) | 0.84 |
| 5. Health | 8.06 (8.56) | 0.81 (0.63 - 0.92) | 0.90 |
| 6. Overall quality of life | 14.17 (15.01) | 0.59 (0.26 - 0.80) | 0.74 |
| Total Score | 5.89 (4.01) | 0.85 (0.68 - 0.93) | 0.91 |

^aTwo-way mixed effect model

5.2.- DESCRIPCIÓN DE LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE LOS CUESTIONARIOS

La realización del cuestionario se llevó a cabo en tres ocasiones a los padres del niño, los cuidadores principales por separado, con objeto de aumentar la fiabilidad inter-evaluadores. El primer cuestionario, con intención de objetivar el estado de salud, las limitaciones funcionales y el bienestar del niño antes de la exposición a sertralina, se realizó de manera memorística retrospectiva. El cuestionario CPCHILD tomó lugar durante el quinto mes de tratamiento con sertralina, realizando un ejercicio previo de retrospección a la situación previa de su hijo por parte de los padres, de manera individualizada.

Se separó a ambos progenitores en habitaciones diferentes de la vivienda, para evitar contaminaciones de información entre ambos, y se les pidió, primero a la madre y más tarde al padre, que relataran al interventor en orden cronológico y en escala de importancia las actividades de la vida diaria, acontecimientos relevantes relacionados con la salud y el estado funcional y mental del niño, con anterioridad a la administración de sertralina, a modo de situarse en ese momento temporal, de cara a la realización del cuestionario. Para acto seguido entregarles el cuestionario y ser rellenado, proporcionando la información referente a la situación del paciente previa exposición a sertralina.

En un segundo tiempo, dos semanas después y, además, con objeto de promover la fiabilidad test-retest, se repitió la administración del cuestionario CPCHILD. En este momento refiriendo la situación actual del paciente, tras una exposición de 6 meses a sertralina. Se separó de nuevo a ambos progenitores en habitaciones diferentes de su vivienda, y se les entregó un nuevo cuestionario para completar. Primero, la madre, y posteriormente el padre, en sucesión, cada uno junto con el interventor en la sala, a modo de resolver cualquier duda pertinente de cara a una cumplimentación satisfactoria del cuestionario.

Finalmente se administra un tercer cuestionario a los padres, 2 meses después de la retirada de la sertralina, para evaluar posibles cambios o reversión de los efectos logrados por el tratamiento con sertralina sobre la miopatía y las implicaciones de los mismos en la vida del paciente y de sus familiares.

Así como en las anteriores administraciones del cuestionario, se repitió la misma forma actuación. Se separó de nuevo a ambos progenitores en habitaciones diferentes de su vivienda, y se les entregó un nuevo cuestionario a completar. Primero, la madre, y posteriormente el padre, en sucesión, cada uno junto con el interventor en la sala, a modo de resolver cualquier duda pertinente de cara a una realización satisfactoria del cuestionario.

5.3.- DESCRIPCIÓN DE LA PAUTA DE SERTRALINA UTILIZADA

El tratamiento con sertralina de nuestro paciente se realizó con el formato Besitran 20 mg/ml concentrado para solución oral, el cual contiene 20 mg de sertralina (como hidrocloreuro) por ml. Se inició, a los 2 años y 5 meses de edad, con la siguiente pauta ascendente:

1. 0,25ml de Besitran 20 mg/ml (equivalente a 5 mg de sertralina hidrocloreuro). Durante 15 días.
2. 0,5ml de Besitran 20 mg/ml (equivalente a 10 mg de sertralina hidrocloreuro). Ascenso en dosis, si buena tolerancia y no se observan efectos adversos. Durante 15 días siguientes.

3. 0,75ml de Besitran 20 mg/ml (equivalente a 15 mg de sertralina hidrocloreuro). Ascenso en dosis, si buena tolerancia y no se observan efectos adversos. Durante 15 días siguientes.
4. 1ml de Besitran 20 mg/ml (equivalente a 20 mg de sertralina hidrocloreuro). Como dosis máxima, si buena tolerancia y no se observan efectos adversos. Hasta alcanzar los 6 meses de duración total del tratamiento.

Durante el periodo de tratamiento como único efecto secundario potencialmente atribuido a la medicación, se observaron 2 episodios de molestia gástrica leve a lo largo del periodo en tratamiento, por lo que se llegó a la dosis máxima, con buena tolerabilidad y no hubo modificaciones en la pauta de tratamiento.

La indicación de sertralina se hizo en el contexto de uso compasivo ya que no existe ningún tratamiento indicado en este miopatía de tipo MEGF10. La decisión de utilizar como tratamiento empírico sertralina en nuestro paciente con miopatía por mutaciones en el gen MEGF10, es fruto del análisis de la literatura existente acerca de estas miopatías y su tratamiento. Madhurima Saha publicó un estudio sobre el efecto in vitro de esta molécula en mioblastos de ratones *knock out* para *Megf10* (2). El estudio incluye un análisis inicial del efecto in vitro de múltiples medicamentos en la proliferación celular de mioblastos deficientes en *Megf10*, y posteriormente una evaluación secundaria utilizando mioblastos derivados de ratones *Megf10*^{-/-}, mioblastos derivados de células madre pluripotentes inducidas de pacientes con miopatía MEGF10, *Drosophila* mutante deficiente en el homólogo de MEGF10 (*Drpr*) y peces cebra mutantes en MEGF10.

Dicho análisis de moléculas pequeñas en busca de una nueva terapia, obtuvo prometedores resultados, destacando la sertralina como agente altamente efectivo a la hora de aliviar las diferentes anomalías causadas por las mutaciones, incluyendo las deficiencias de *Notch1*, en múltiples modelos de la enfermedad, mioblastos de ratón, mioblastos humanos, modelos de *Drosophila* y de pez cebr. Concluyendo que los SSRI muestran promesas como posibles compuestos terapéuticos para la miopatía MEGF10, especialmente la sertralina.

La decisión de pautar este tratamiento con sertralina fue consensuada por el equipo médico y los padres del paciente, que dieron su consentimiento, ya que la edad del mismo imposibilitaba la obtención de su consentimiento. Siendo, además, promovida por la severidad de la enfermedad en el caso de nuestro paciente, en el contexto de un episodio de gravedad caracterizado por una rotura gástrica iatrogénica consecuencia de una elevada presión en la “ventilación con presión positiva no invasiva” (VPPNI), en forma de BiPAP (*bilevel positive airway pressure*), que estaba utilizando el paciente para paliar un cuadro de insuficiencia respiratoria, con origen en el síndrome de miopatía de inicio precoz-arreflexia-dificultad respiratoria-disfagia que padece.

La sertralina es un fármaco aprobado para uso en edad pediátrica mayor de 6 años de edad con trastornos obsesivos compulsivos. Se observaron en estos pacientes intentos e

ideas de suicidio, y comportamientos agresivos, opositoristas e ira. Se carece de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes en lo que se refiere al crecimiento, la madurez y el desarrollo cognitivo y conductual.

Dado que se trata de un tratamiento experimental, se consideró utilizar dosis progresivas del fármaco hasta alcanzar las dosis máximas que se prescriben en población pediátrica para otras indicaciones, evaluando la respuesta clínica (65).

Inicialmente se realizaron controles clínicos semanales (telefónicos y presenciales) con especial referencia a conducta, apetito, intereses y habilidades motoras y la escala CPCHILD, y posteriormente mensuales. Se realizaron controles analíticos del equilibrio hidroelectrolítico, función renal y hepática.

6.- RESULTADOS

El procedimiento básico de puntuación se lleva a cabo a partir de las puntuaciones para cada dominio y para la encuesta total, las cuales están estandarizadas y varían de 0 (peor) a 100 (mejor). Existen 4 etapas para puntuar el cuestionario CPCHILD.

Tabla 2. Metodología de análisis de resultados del cuestionario CPCHILD

| Etapas | Descripción | Instrucciones |
|---------------|---|---|
| 1 | Puntuación Bruta por Ítem | Suma de la calificación base y la calificación del modificador |
| 2 | Puntuación Estandarizada por Ítem | Puntuación bruta por ítem dividida por la puntuación total posible por ítem, multiplicada por 100 |
| 3 | Puntuación Estandarizada por Dominio | Promedio de las puntuaciones estandarizadas para todos los ítems en el dominio |
| 4 | Puntuación Estandarizada para la Encuesta Total | Promedio de las puntuaciones estandarizadas |

6.1.- DESCRIPCIÓN DE LA FUNCIÓN MOTORA DEL PACIENTE ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON SERTRALINA

A continuación, se exponen los resultados transcritos del cuestionario respondido por la madre y su análisis en etapas 3 y 4 de los tres tiempos, antes del tratamiento, durante el tratamiento y después del tratamiento. La madre ofreció resultados más consistentes, es la cuidadora principal y la más colaborativa. Se destacarán los ítems y dominios más relevantes para la calidad de vida del paciente.

Los resultados del cuestionario CPCHILD indican una evolución significativa en las habilidades del paciente relacionadas con el cuidado personal y las actividades de la vida diaria (Sección 1) en los tres ítems considerados más críticos por la afectación a su

calidad de vida y que han mostrado un cambio sustancial tras el tratamiento con sertralina.

En estos tres ítems - ponerse o quitarse ropa de la parte superior del cuerpo, ponerse o quitarse ropa de la parte inferior del cuerpo, y ponerse o utilizar calzado - se observaron mejoras significativas con el tratamiento. Inicialmente, todas estas tareas eran "Muy difíciles" y requerían "Asistencia total". Durante el tratamiento, la dificultad disminuyó y el nivel de asistencia requerida también se redujo. La mayor mejora se observó en el primero y tercer ítem, donde las tareas pasaron a ser "Poco difíciles" y solo requirieron "Asistencia moderada". En el segundo ítem, la tarea se volvió "Difícil" y se requirió "Asistencia moderada" durante el tratamiento, pero después de la retirada del tratamiento, aunque la tarea siguió siendo "Difícil", volvió a requerir "Asistencia total". A pesar de algunos retrocesos, la mejora general en estos ítems fue notable y se mantuvo en su mayoría tras la retirada del tratamiento.

Tabla 3. Sección 1: cuidado personal/actividades de la vida diaria

| <u>SECCIÓN 1: CUIDADO PERSONAL/ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA</u> | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | SIN SERTRALINA | CON SERTRALINA | POST- SERTRALINA |
| Ítem 6. Ponerse o quitarse ropa de la parte superior del cuerpo | 1 + 0 | 3 + 1 | 3 + 1 |
| Ítem 7. Ponerse o quitarse ropa de la parte inferior del cuerpo | 1 + 0 | 2 + 1 | 2 + 0 |
| Ítem 8. Ponerse o utilizar calzado (calcetines, zapatos o férulas) | 1 + 0 | 3 + 1 | 3 + 1 |

Primera columna, dificultad para la realización. 0 – Imposible. 1 – Muy difícil. 2 – Difícil. 3 – Poco difícil. 4 – Fácil. 5 – Muy fácil. 6 – Sin problema. Segunda columna, nivel de asistencia precisado. 0 – Total. 1 – Moderada. 2 – Mínima supervisión. 3 – Independiente.

En referencia a los cuidados posturales, transferencias y desplazamientos (Sección 2), originalmente, el paciente encontraba muy desafiantes acciones que requerían de manera importante del tono muscular y la capacidad motora para su realización, como son entrar o salir de un vehículo, subir o bajar pendientes, subir o bajar escaleras, o mantener la estabilidad postural ante desequilibrios. Antes del tratamiento todas estas tareas eran "Muy difíciles" y requerían de "Asistencia total" o "moderada". Durante el tratamiento con sertralina, se observaron mejoras notables en todos los ítems, con las tareas pasando a ser "Poco difíciles" o "Fáciles" y requerir solo de "Asistencia moderada".

Después de la retirada del tratamiento, sin embargo, hubo un leve retroceso en las habilidades del paciente, con las tareas volviendo a ser "Difíciles", aun manteniendo el progreso en cuanto al nivel de asistencia precisado. A pesar de este retroceso, la mejora

lograda con el tratamiento fue evidente, y las habilidades del paciente se mantuvieron en un nivel superior al que presentaba antes del inicio del tratamiento.

Tabla 4. Sección 2: cuidados posturales, transferencias y desplazamientos

| SECCIÓN 2: CUIDADOS POSTURALES, TRANSFERENCIAS Y DESPLAZAMIENTOS | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | SIN SERTRALINA | CON SERTRALINA | POST- SERTRALINA |
| Ítem 16. Entrar o salir de un vehículo | 2 + 1 | 4 + 1 | 2 + 1 |
| Ítem 2A. Específico: subir o bajar pendientes | 1 + 0 | 3 + 1 | 2 + 1 |
| Ítem 2B. Específico: subir o bajar escaleras | 1 + 0 | 3 + 1 | 2 + 1 |
| Ítem 2C. Específico: estabilidad postural ante desequilibrios (empujones, tropiezos, etc.) | 1 + 0 | 4 + 1 | 2 + 1 |

Primera columna, dificultad para la realización. 0 – Imposible. 1 – Muy difícil. 2 – Difícil. 3 – Poco difícil. 4 – Fácil. 5 – Muy fácil. 6 – Sin problema. Segunda columna, nivel de asistencia precisado. 0 – Total. 1 – Moderada. 2 – Mínima supervisión. 3 – Independiente.

En la Sección 4 sobre comunicación e interacción social del cuestionario CPCHILD, siendo necesario puntualizar que ciertas habilidades de comunicación, dada la edad del paciente fueron difíciles de evaluar, se observó un progreso notable en la capacidad del paciente para participar en actividades recreativas como la natación o en la interacción con familia y amigos, entre otras.

Antes del tratamiento con sertralina, estas actividades eran "Difíciles" para el paciente. Sin embargo, durante y después del tratamiento, la dificultad disminuyó significativamente y estas actividades pasaron a ser "Fáciles".

Tabla 5. Sección 4: comunicación e interacción social

| SECCIÓN 4: COMUNICACIÓN E INTERACCIÓN SOCIAL | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| | SIN SERTRALINA | CON SERTRALINA | POST- SERTRALINA |
| Ítem 33. Participar en actividades recreativas (natación, interacción con familia y amigos, etc.) | 2 | 4 | 4 |

Grado de dificultad. 0 – Imposible. 1 – Muy difícil. 2 – Difícil. 3 – Poco difícil. 4 – Fácil. 5 – Muy fácil. 6 – Sin problema.

La Etapa 3 del análisis de resultados del cuestionario CPCHILD implica la identificación de los cambios en cada sección o dominio a través del cálculo de la variación de cada sección en promedio del conjunto de sus ítems. Podemos objetivar los siguientes resultados:

1. Sección 1 - Cuidado personal/Actividades de la vida diaria. Se observa una mejoría durante el tratamiento con sertralina (37,5 → 48.6), aunque después de la retirada del tratamiento, la puntuación disminuye un poco (45.8). Sin embargo, permanece más alta que antes del inicio del tratamiento.
2. Sección 2 - Cuidados posturales, transferencias y desplazamiento. En esta sección también se observa una mejoría notable durante el tratamiento (65,9 → 83.2) y se mantiene alta después de la retirada del tratamiento (80.4).
3. Sección 3 - Bienestar y emotividad. Este dominio tiene la puntuación más alta ya que a pesar de su miopatía, el paciente no reflejaba malestares destacables por parte del cuidador. Debe tenerse en cuenta la edad del paciente y su limitada capacidad de expresividad en cuanto a molestias específicas.
4. Sección 4 - Comunicación e interacción social. Se observa una mejora sustancial durante el tratamiento (64,3 → 78.6). Aunque hay una ligera disminución después de la retirada del tratamiento (73,8), la puntuación sigue siendo marcadamente superior a la inicial.
5. Sección 5 - Salud. A pesar de mantener a juicio de su cuidador un estado de salud precario durante las tres etapas a estudio, debe remarcarse que este dominio mejora durante el tratamiento (46,7 → 53,3), y después de la retirada del mismo (53,3 → 66.7), dado que el seguimiento de la evolución del paciente con el tratamiento con sertralina aumentó el número de visitas a su médico, y la retirada del tratamiento las disminuyó. Es destacable que, tanto con tratamiento como tras su retirada, el paciente no ha requerido de ingresos.
6. Sección 6 - Calidad de vida general del niño/a. Se observa una mejora significativa durante el tratamiento (40 → 60) que se mantiene después de la retirada del tratamiento.

Sección 7 - Importancia de determinados aspectos sobre la calidad de vida del niño/a. Este es el único dominio en el que la puntuación disminuye durante el tratamiento, y vuelve a aumentar después de la retirada del tratamiento. Al valorar el impacto de ciertas actividades sobre la calidad de vida del paciente, una puntuación menor se relaciona con un impacto menor. Por tanto, se interpreta que una puntuación más baja se correlaciona con un mejor estado de

salud. Durante el tratamiento la puntuación disminuye (55,6 → 43,9), lo cual es una señal positiva. Tras la retirada del tratamiento, la puntuación vuelve a aumentar (43,9 → 51,7), lo que indica que estos aspectos vuelven a ser más importantes o tienen un mayor impacto en la calidad de vida del niño.

Los resultados indican que el tratamiento con sertralina ha tenido un impacto positivo en la mayoría de áreas de la vida del paciente, decayendo parcialmente tras la retirada del mismo.

Tabla 6. Etapa 3: puntuación estandarizada por dominio

| ETAPA 3 | | | |
|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | SIN SERTRALINA | CON SERTRALINA | POST- SERTRALINA |
| SECCIÓN 1: CUIDADO PERSONAL/ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA | 37,5 | 48,6 | 45,8 |
| SECCIÓN 2: CUIDADOS POSTURALES, TRANSFERENCIAS Y DESPLAZAMIENTOS | 65,9 | 83,2 | 80,4 |
| SECCIÓN 3: BIENESTAR Y EMOTIVIDAD | 92,3 | 95,5 | 93,8 |
| SECCIÓN 4: COMUNICACIÓN E INTERACCIÓN SOCIAL | 64,3 | 78,6 | 73,8 |
| SECCIÓN 5: SALUD | 46,7 | 53,3 | 66,7 |
| SECCIÓN 6: CALIDAD DE VIDA GENERAL DEL NIÑO/A | 40 | 60 | 60 |
| SECCIÓN 7: IMPORTANCIA DE DETERMINADOS ASPECTOS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA DEL NIÑO/A | 55,6 | 43,9 | 51,7 |

Finalmente, en la Etapa 4 del análisis de los resultados se refleja la puntuación estandarizada para la encuesta en su totalidad. Esta puntuación es una métrica que se obtiene después de realizar el promedio de las puntuaciones estandarizadas (Etapa 3).

Se comparan los tres momentos clave: el período previo al tratamiento, el período durante el tratamiento y el período posterior a la retirada del tratamiento. Las puntuaciones correspondientes a estos momentos fueron 64,8, 74,2 y 73,7

respectivamente. Estos datos evidencian una tendencia positiva durante el tratamiento, con un incremento en la puntuación total del conjunto de los diversos dominios desde 64,8 hasta 74,2. Tras la retirada del tratamiento, la puntuación experimentó una leve disminución, de 74,2 a 73,7.

Tabla 7. Etapa 4: puntuación estandarizada para la encuesta total

| ETAPA 4 | | | |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | SIN SERTRALINA | CON SERTRALINA | POST- SERTRALINA |
| <u>Puntuación TOTAL</u> | 64,8 | 74,2 | 73,7 |

7.- DISCUSIÓN

Los resultados del estudio sugieren que el uso de sertralina podría ser una opción terapéutica viable para los pacientes con miopatía MEGF10. En la mayoría de las áreas evaluadas en el cuestionario denominado *Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities* (CPCHILD) que incluyen la medida del estado de salud, las limitaciones funcionales y el bienestar del paciente, la puntuación total aumentó de forma muy significativa durante los 6 meses de tratamiento, que se mantiene incluso tras la interrupción del tratamiento. La pérdida de calidad de vida o funcionalidad fue poco acusada tras la retirada de la sertralina, las puntuaciones permanecieron más altas que antes de la intervención. Este dato implica que el efecto de la sertralina se mantiene al menos 2 meses tras la retirada de la medicación.

De acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos asociados a la miopatía MEGF10, el tratamiento con sertralina tiene efectos sobre la reparación y regeneración del tejido muscular dañado. Con el tratamiento con sertralina estos mecanismos recuperan cierta funcionalidad, logrando mejorar la miopatía durante el tratamiento, obteniendo así puntuaciones más altas en la escala CPCHILD. Además, este mecanismo explica el efecto positivo de la fisioterapia rehabilitadora y las habilidades motoras adquiridas durante la fase de tratamiento farmacológico, que no se pierden, al menos de forma inmediata tras la retirada de la medicación, tal y como se refleja por la leve disminución en la puntuación en diferentes secciones del cuestionario. Al inducir una mayor y mejor reparación y regeneración tisular aumentamos la capacidad motora del paciente, y con la terapia rehabilitadora adyuvante, logramos mantener un mayor número de fibras musculares sanas a lo largo del tiempo. Es esperable cierto grado de regresión según avance el tiempo sin tratamiento, puesto que en el día a día seguirá produciéndose daño tisular con la actividad diaria normal, y sin sertralina, la capacidad regenerativa y de reparación miógena del paciente se verán notablemente reducidas.

Por último, en la Etapa 4 del análisis, que refleja la puntuación estandarizada para la encuesta en su totalidad, se observó una mejora global durante el tratamiento y una ligera disminución después de su retirada.

Aunque nuestra descripción es la de un caso aislado, en el contexto de las enfermedades raras para las que no existen tratamientos específicos tiene elevado valor clínico. Nuestros resultados sugieren que el tratamiento con sertralina es seguro en niños pequeños con esta forma de miopatía y que en poco tiempo puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con miopatía MEGF10 en diversas áreas. Podemos señalar que los efectos de la sertralina son dependientes de dosis / tiempo, y que se mantienen al menos 2 meses tras la retirada. Aunque el diseño de nuestro estudio no permite establecer el impacto de la terapia física adyuvante, parece razonable considerar que el efecto de la sertralina se ve favorecido por la terapia física, y que ésta es más efectiva en el contexto de una mejor condición muscular asociada al tratamiento.

Sin embargo, se necesitan estudios en series amplias diseñadas como ensayo clínico doble ciego, para confirmar estos hallazgos y para explorar más a fondo el impacto a largo plazo del tratamiento y las posibles implicaciones de su retirada.

7.1.- INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

En la Sección 1, dedicada al cuidado personal y actividades de la vida diaria, se observó mejoría durante el tratamiento y, a pesar de una ligera disminución después de la retirada del tratamiento, la puntuación sigue siendo superior a la inicial. Esto sugiere que el tratamiento podría tener un impacto positivo en la autonomía del paciente y en su capacidad para realizar actividades diarias tan básicas como cambiarse de ropa.

En la Sección 2, que analiza los cuidados posturales, transferencias y desplazamientos, también se observó una mejora significativa durante el tratamiento, que se mantuvo después de su retirada. Esto sugiere que la sertralina podría mejorar la capacidad del paciente para moverse y realizar transferencias, lo cual es crucial para su calidad de vida, principalmente para actividades exteriores, que antes del tratamiento le resultaban de gran dificultad, o subirse y bajarse del vehículo familiar.

En la Sección 3, dedicada al bienestar y emotividad, la puntuación fue alta, lo que refleja que el paciente no mostró malestares emocionales destacables. Es importante tener en cuenta que el paciente tenía una capacidad limitada para expresar molestias específicas, por lo que se debe interpretar con cautela este resultado.

En la Sección 4, que abarca la comunicación e interacción social, se observó una mejora considerable durante el tratamiento, y aunque hubo una disminución tras la retirada del tratamiento, la puntuación se mantuvo notablemente por encima de la inicial. Este resultado sugiere que el tratamiento puede tener un efecto positivo en la capacidad del paciente para comunicarse e interactuar socialmente, a pesar de la dificultad por parte del cuidador para expresar la propia dificultad del paciente, de dos años de edad, para comunicarse, pues lo hace a través de onomatopeyas y bisílabos propositivos, que los

padres pueden llegar a comprender tras un exhaustivo trabajo de guía. Cuando para un extraño resultaba prácticamente ininteligible antes del tratamiento con sertralina, mejorando efectivamente con el tratamiento, en la intensidad de emisión de sonidos, como el llanto, hecho que los padres no habían oído nunca antes.

La Sección 5, dedicada a la salud del paciente, mostró una mejora durante el tratamiento y tras su retirada. Aunque el paciente mantiene un estado de salud precario según el cuidador, se observó una mejora notable, posiblemente debido al menor número de ingresos hospitalarios durante y después del tratamiento.

En la Sección 6, que evalúa la calidad de vida general del niño, también se observó una mejora significativa durante el tratamiento, que se mantuvo después de su retirada. Esto indica que el tratamiento podría tener un impacto positivo en la calidad de vida general del paciente.

En la Sección 7, que evalúa la importancia de determinados aspectos en la calidad de vida del niño, la puntuación disminuyó durante el tratamiento y aumentó después de su retirada. Como una puntuación más baja se relaciona con un impacto menor en la calidad de vida del paciente, este resultado se interpreta como una señal positiva. Además, la puntuación tras la retirada sigue siendo más baja que antes del tratamiento, lo que puede indicar que el tratamiento con sertralina ha tenido un impacto duradero en la percepción del impacto de estos aspectos en la vida del paciente.

Por último, en la Etapa 4 del análisis, que refleja la puntuación estandarizada para la encuesta en su totalidad, se observó una mejora global durante el tratamiento y una ligera disminución después de su retirada, manteniéndose aun así por encima de su puntuación basal.

En resumen, los resultados del estudio sugieren que el tratamiento con sertralina puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con miopatía MEGF10 en diversas áreas, destacando entre ellas la capacidad motora. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y para explorar más a fondo el impacto a largo plazo del tratamiento con sertralina y las posibles implicaciones de su retirada.

7.2.- IMPLICACIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS RESULTADOS

La sertralina es un fármaco bien conocido, barato y con un buen perfil de seguridad, que se utiliza comúnmente para tratar trastornos como la depresión y el trastorno obsesivo-compulsivo. Este estudio sugiere que podría tener una nueva indicación: el tratamiento de la miopatía MEGF10. E incluso abre el abanico para estudiarlo en otras miopatías de fisiopatología similar. Estos hallazgos pueden promover la ampliación del uso de este medicamento, lo que potencialmente beneficia tanto a la industria farmacéutica, como a los pacientes que sufren esta enfermedad rara, para la que hasta la fecha no existía ningún tratamiento específico. La miopatía MEGF10 es una enfermedad rara y debilitante para la que actualmente no existen tratamientos específicos. Si los hallazgos de este estudio se confirman en investigaciones adicionales, la sertralina podría ser uno

de los primeros tratamientos específicos para esta condición. Esto no solo puede mejorar la calidad de vida de los pacientes, sino que también puede dar esperanza a aquellos que sufren de esta enfermedad y otras similares.

La sertralina tiene un perfil de seguridad y tolerabilidad bien establecido, lo que puede facilitar su aprobación para el tratamiento de la miopatía MEGF10. Además, su uso a largo plazo en otras indicaciones sugiere que podría ser una opción segura para el tratamiento continuado de esta condición.

Estos resultados podrían alentar a la industria farmacéutica a explorar más a fondo el uso de sertralina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como el escitalopram, en el tratamiento de enfermedades musculares y otras enfermedades raras. A mayores, estos hallazgos refuerzan el valor de reevaluar los fármacos existentes para nuevas indicaciones, un proceso conocido como reposicionamiento de fármacos. Este enfoque puede ser más eficiente y rentable que el desarrollo de nuevos medicamentos desde cero, ya que los fármacos existentes han superado ya los obstáculos regulatorios y de seguridad en su indicación original. Este hallazgo podría incentivar más investigaciones en este sentido. Además, si se confirma que la sertralina es efectiva en el tratamiento de la miopatía MEGF10, esto podría abrir nuevas oportunidades de mercado para este medicamento. Aunque la sertralina es un medicamento genérico, la nueva indicación podría abrir posibilidades para versiones patentadas o formulaciones especializadas del fármaco, con potencial de aumentar la competencia y la innovación en el mercado farmacéutico.

Finalmente, aunque estos hallazgos son prometedores, es esencial realizar más investigaciones para confirmar la eficacia y seguridad de la sertralina en el tratamiento de la miopatía MEGF10. Además, cualquier cambio en el uso clínico del medicamento debe basarse en una evaluación completa de los beneficios y riesgos para los pacientes.

7.3.- FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

FORTALEZAS

Existen evidencias *in vitro* sobre los efectos esperados del fármaco que pueden extrapolarse a la situación clínica del paciente (efecto sobre el músculo).

Se trata de un paciente bien caracterizado genéticamente, que ha presentado una evolución clínica desfavorable, con un seguimiento clínico estrecho, que se somete a un tratamiento compasivo con un fármaco seguro para otras indicaciones.

Se han utilizado herramientas de evaluación de calidad de vida y funcionalidad validadas para enfermedades neuromusculares que pueden ser aplicables en el caso que nos ocupa. La madre como cuidadora principal con dedicación plena al cuidado del niño, es una persona objetiva a la hora de identificar cambios evolutivos en el niño.

La intervención se ha realizado durante un corto espacio de tiempo (6 + 2 meses) y el seguimiento es realizado por un único evaluador. Se dispone de parámetros objetivos obtenidos en situación basal pre-tratamiento, durante el tratamiento y tras la retirada del mismo.

LIMITACIONES

Se trata de un ensayo de caso único. Los resultados pueden no ser reproducibles en otros pacientes con mutaciones o situaciones clínicas diferentes de las descritas.

7.4.- IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RARAS: QUÉ SON, CÓMO ACTUAR ANTE ELLAS Y SU RELACIÓN CON OTRAS MIOPATÍAS

Las enfermedades raras se definen como aquellas que afectan a menos de 1 de cada 2000 personas, lo que significa que afectan a un pequeño porcentaje de la población, y aunque cada enfermedad en sí misma puede ser muy poco frecuente, existen alrededor de 7.000 enfermedades raras diferentes y, en conjunto, afectan a unos 400 millones de personas en todo el mundo. Estas enfermedades plantean una serie de desafíos significativos, tanto para los pacientes, como para los profesionales de la salud y para el conjunto de la sociedad en última instancia. Siendo las principales dificultades el diagnóstico, la investigación, posibles tratamientos y el ineludible apoyo a los pacientes y sus familias, los cuales cargan con una importante parte de la afectación de estas enfermedades día tras día.

El diagnóstico de enfermedades raras es complejo, ya que muchos de los síntomas son inespecíficos y pueden solaparse con otras condiciones más comunes, que son las primeras en sospecharse, y muchas de estas enfermedades raras son de etiología genética lo cual dificulta aún más su diagnóstico precoz y de confirmación. Pudiendo, esta demora, conllevar un impacto negativo en el pronóstico o la calidad de vida de los pacientes. Los resultados de este estudio podrían servir como un modelo para futuras investigaciones sobre el tratamiento de enfermedades raras. La metodología utilizada en este caso para evaluar la efectividad de la sertralina para la miopatía MEGF10 podría ser aplicada a otros medicamentos y condiciones.

En cuanto a la investigación en enfermedades raras, es limitada, debido a la falta de incentivos económicos por la escasa incidencia y prevalencia de cada enfermedad, así como la dificultad de reunir cohortes con suficiente tamaño muestral para realizar un estudio con notable potencia estadística. Esto en conjunto conduce a una falta de conocimiento sobre las causas, mecanismos y posibles tratamientos para muchas de estas enfermedades.

A pesar de los avances en la medicina de precisión y las terapias dirigidas, la mayoría de las enfermedades raras carecen de tratamientos específicos, conformando el grueso de la actividad terapéutica el tratamiento sintomático. Y cuando existen tratamientos

etiológicos dirigidos, estos fármacos suelen ser muy costosos y no siempre están disponibles, o aprobados según el país, para los pacientes que los necesitan. Como la sertralina es un medicamento genérico y barato, su uso para tratar la miopatía MEGF10 y potencialmente otras enfermedades raras podría mejorar la accesibilidad al tratamiento.

Asimismo, es importante recalcar que los pacientes con enfermedades raras enfrentan a diario notables desafíos adicionales, en términos de apoyo emocional, social o incluso económico. Siendo necesario abordar estas dificultades, con una red de apoyo compuesta tanto por el equipo médico, como por la familia del paciente y por el Estado.

Para mejorar la atención y el tratamiento de las enfermedades raras, es crucial reconocer y abordar estas dificultades.

Es necesario incrementar la inversión en investigación básica y aplicada, así como establecer colaboraciones internacionales para ampliar nuestro conocimiento sobre las enfermedades raras y ayudar a acelerar el desarrollo de nuevas terapias. Facilitar el diagnóstico temprano mejorando la formación médica en enfermedades raras y promoviendo el uso de tecnologías de diagnóstico avanzadas, para ayudar a identificar y tratar a los pacientes de manera más precoz. En cuanto al tema económico, es fundamental mejorar el acceso a tratamientos, garantizando que los pacientes con enfermedades raras tengan acceso a tratamientos efectivos y asequibles, lo cual puede implicar trabajar en políticas de financiamiento para estos casos. Del mismo modo, una parte clave para paciente y familia sería la de mejorar su apoyo. Por ejemplo, con la creación de programas de educación, redes de apoyo y asesoramiento, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras y sus familias. Incluso promover la concienciación y la educación sobre enfermedades raras, tanto para la población general como para profesionales de la salud, podría mejorar la detección temprana y el manejo de estas condiciones, así como reducir el estigma asociado con ellas.

Los hallazgos de este estudio tienen varias implicaciones significativas para el tratamiento de las enfermedades raras, que van incluso más allá de la miopatía MEGF10. Este estudio refuerza la utilidad del reposicionamiento de fármacos para enfermedades raras. Dado que desarrollar un nuevo medicamento es un proceso largo y costoso, con una dificultad adicional en el caso de enfermedades raras, el reposicionamiento de fármacos ya existentes y aprobados puede proporcionar una vía de tratamiento más rápida, accesible y eficaz para estas enfermedades.

Tal vez lo más importante es que estos resultados pueden dar esperanza a las personas que viven con enfermedades raras. Saber que se están realizando investigaciones y que se están hallando tratamientos potenciales que pueden tener un impacto significativo sobre su calidad de vida.

Abordar las dificultades actuales en el ámbito de las enfermedades raras es esencial para mejorar la atención médica y la calidad de vida de los pacientes afectados. Para lograr esto, es necesario un enfoque multidisciplinar que involucre a médicos, investigadores, pacientes, familiares, organizaciones de pacientes, así como de políticos y estructuras

de carácter estatal. Y es al trabajar juntos que podemos avanzar en la comprensión, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades raras, así como abogar por políticas y apoyos que mejoren sustancialmente la vida de estos pacientes y de sus familias.

En conclusión, enfrentar las dificultades actuales en la medicina de las enfermedades raras requiere un compromiso sostenido de todas las partes interesadas. Al abordar estos desafíos de manera integral, podremos mejorar significativamente la vida de los pacientes con enfermedades raras y la de sus familias, avanzando así hacia un futuro más inclusivo y equitativo en el ámbito de la atención médica.

8.- CONCLUSIONES

El estudio ha aportado resultados significativos y prometedores en cuanto a la eficacia de la sertralina como tratamiento en un caso de miopatía por mutaciones en MEGF10, un trastorno músculo-esquelético de origen genético que hasta el momento no contaba con un tratamiento específico. A lo largo de seis meses de tratamiento, se registró una mejora notable en la capacidad motora, la deglución y la dificultad respiratoria del paciente.

Nuestro estudio se fundamentó en evidencias previas de los efectos de la sertralina *in vitro*, y pudimos observar cómo estos efectos se tradujeron en una mejoría clínica en el paciente, corroborando la extrapolación de los hallazgos *in vitro* a la realidad clínica. Además, se observaron cambios significativos tanto con la introducción del medicamento como en su retirada, evidenciado en la escala CPCHILD. Este hecho apoya la hipótesis de que la mejora clínica se puede atribuir a la intervención con sertralina.

Es relevante destacar que nuestro paciente fue seleccionado con un criterio riguroso, presentaba una caracterización genética clara y un seguimiento clínico estrecho. Asimismo, las evaluaciones fueron realizadas con herramientas de evaluación de calidad de vida y funcionalidad, validadas para enfermedades neuromusculares, lo que proporciona una gran robustez a nuestras conclusiones.

La madre del niño, principal cuidadora y con dedicación plena al cuidado del paciente, jugó un papel crucial al identificar y registrar cambios evolutivos en el paciente a lo largo de distintos puntos en el desarrollo del tratamiento con sertralina, lo que aporta validez a nuestros hallazgos.

Es importante remarcar que, aunque estos resultados son prometedores, nuestro estudio se basa en la intervención de un solo paciente. Por tanto, son necesarios más estudios para confirmar la efectividad y seguridad de la sertralina en el tratamiento de la miopatía congénita-10 a largo plazo y en una muestra más grande de pacientes.

Por último, destacar la importancia de realizar más investigaciones sobre posibles intervenciones terapéuticas para la miopatía MEGF10, considerando la gravedad de esta enfermedad y la falta de tratamientos específicos actualmente disponibles. La sertralina, a la luz de los resultados obtenidos, podría representar una alternativa de tratamiento válida, por lo que requiere de futuras investigaciones para confirmar su seguridad y eficacia.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Logan CV, Lucke B, Pottinger C, et al. Mutations in MEGF10, a regulator of satellite cell myogenesis, cause early onset myopathy, areflexia, respiratory distress and dysphagia (EMARDD). *Nat Genet.* 2011 Nov 20;43(12):1189-92. doi: 10.1038/ng.995
2. Saha M, Rizzo SA, Ramanathan M, Hightower RM, Santostefano KE, Terada N, Finkel RS, Berg JS, Chahin N, Pacak CA, Wagner RE, Alexander MS, Draper I, Kang PB. Selective serotonin reuptake inhibitors ameliorate MEGF10 myopathy. *Hum Mol Genet.* 2019 Jul 15;28(14):2365-2377. doi: 10.1093/hmg/ddz064
3. Liewluck T, Milone M, Tian X, Engel AG, Staff NP, Wong LJ. Adult-onset respiratory insufficiency, scoliosis, and distal joint hyperlaxity in patients with multimicore disease due to novel Megf10 mutations. *Muscle Nerve.* 2016 Jun;53(6):984-8. doi: 10.1002/mus.25054
4. Boyden SE, Mahoney LJ, Kawahara G, Myers JA, Mitsuhashi S, Estrella EA, et al. Mutations in the satellite cell gene MEGF10 cause a recessive congenital myopathy with minicores. *Neurogenetics.* 2012 May;13(2):115-24. doi: 10.1007/s10048-012-0315-z
5. Li C, Vargas-Franco D, Saha M, Davis RM, Manko KA, Draper I, Pacak CA, Kang PB. Megf10 deficiency impairs skeletal muscle stem cell migration and muscle regeneration. *FEBS Open Bio.* 2021;11:114-23. doi: 10.1002/2211-5463.13031
6. Cossu G, Biressi S. Satellite cells, myoblasts and other occasional myogenic progenitors: possible origin, phenotypic features and role in muscle regeneration. *Semin Cell Dev Biol.* 2005 Oct;16(4-5):623-31. doi: 10.1016/j.semcdb.2005.07.003
7. Relaix F, Zammit PS. Satellite cells are essential for skeletal muscle regeneration: the cell on the edge returns centre stage. *Development.* 2012 Jul;139(16):2845-56. doi: 10.1242/dev.069088
8. Yin H, Price F, Rudnicki MA. Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev.* 2013 Jan;93(1):23-67. doi: 10.1152/physrev.00043.2011
9. Millay DP, O'Rourke JR, Sutherland LB, Bezprozvannaya S, Shelton JM, Bassel-Duby R, et al. Myomaker is a membrane activator of myoblast fusion and muscle formation. *Nature.* 2013 Jul 18;499(7458):301-5. doi: 10.1038/nature12343
10. Holterman CE, Le Grand F, Kuang S, Seale P, Rudnicki MA. Megf10 regulates the progression of the satellite cell myogenic program. *J Cell Biol.* 2007 Dec 3;179(5):911-22. doi: 10.1083/jcb.200709083
11. Morgan JE, Zammit PS. Direct effects of the pathogenic mutation on satellite cell function in muscular dystrophy. *Exp Cell Res.* 2010 Nov 15;316(19):3100-8. doi: 10.1016/j.yexcr.2010.05.014

12. Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 and Autophagy. *Methods Mol Biol.* 2008;445:77-88. doi: 10.1007/978-1-59745-157-4_4
13. Singh TD, Park SY, Bae JS, Yun Y, Bae YC, Park RW, Kim IS. MEGF10 functions as a receptor for the uptake of amyloid- β . *FEBS Lett.* 2010 Sep 24;584(18):3936-42. doi: 10.1016/j.febslet.2010.08.050
14. Chung WS, Clarke LE, Wang G, et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature.* 2013;504:394-400. doi: 10.1038/nature12776
15. Hochreiter-Hufford A, Ravichandran KS. Clearing the dead: apoptotic cell sensing, recognition, engulfment, and digestion. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(1):a008748
16. Kay JN, Chu MW, Sanes JR. MEGF10 and MEGF11 mediate homotypic interactions required for mosaic spacing of retinal neurons. *Nature.* 2012 Mar 11;483(7390):465-9. doi: 10.1038/nature10877
17. Hartley L, Kinali M, Knight R, Mercuri E, Hubner C, Bertini E, Manzur AY, Jimenez-Mallebrera C, Sewry CA, Muntoni F. A congenital myopathy with diaphragmatic weakness not linked to the SMARD1 locus. *Neuromuscul Disord.* 2007 Feb;17(2):174-9. doi: 10.1016/j.nmd.2006.11.002
18. Jenzer C, Simionato E, Largeau C, Scarcelli V, Lefebvre C, Legouis R. Autophagy mediates phosphatidylserine exposure and phagosome degradation during apoptosis through specific functions of GABARAP/LGG-1 and LC3/LGG-2. *Autophagy.* 2019 Feb;15(2):228-241. doi: 10.1080/15548627.2018.1512452
19. Blagoev B, Kratchmarova I, Ong SE, Nielsen M, Foster LJ, Mann M. A proteomics strategy to elucidate functional protein-protein interactions applied to EGF signaling. *Nat Biotechnol.* 2003 Mar;21(3):315-8. doi: 10.1038/nbt790
20. Charlet J, Tomari A, Dallosso AR, Szemes M, Kaselova M, Curry TJ, Almutairi B, Etchevers HC, McConville C, Malik KT, Brown KW. Genome-wide DNA methylation analysis identifies MEGF10 as a novel epigenetically repressed candidate tumor suppressor gene in neuroblastoma. *Mol Carcinog.* 2017 Apr;56(4):1290-1301. doi: 10.1002/mc.22591
21. Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1995;18:223-53. doi: 10.1146/annurev.ne.18.030195.001255
22. Hempstead BL. Deciphering proneurotrophin actions. *Handb Exp Pharmacol.* 2014;220:17-32. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_2
23. Croci C, Traverso M, Baratto S, Iacomino M, Pedemonte M, Caroli F, Scala M, Bruno C, Fiorillo C. Congenital myopathy associated with a novel mutation in

- MEGF10 gene, myofibrillar alteration and progressive course. *Acta Myol.* 2022 Sep 30;41(3):111-116. doi: 10.36185/2532-1900-076
24. Blanco C, Bragdon LB, Schneier FR, Liebowitz MR. The evidence-based pharmacotherapy of social anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013 Feb;16(1):235-49. doi: 10.1017/S1461145712000119
 25. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, den Boer JA, et al. Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2014 May;28(5):403-39. doi: 10.1177/0269881114525674
 26. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
 27. Stein DJ, Ipser JC, Balkom AJ. Pharmacotherapy for social anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD001206. doi: 10.1002/14651858.CD001206.pub2
 28. Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, Lønborg PD, Smith WT, Chung H, Fayyad R, Clary CM. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2003 Jul;64(7):785-92. doi: 10.4088/jcp.v64n0708
 29. MacQueen G, Born L, Steiner M. The selective serotonin reuptake inhibitor sertraline: its profile and use in psychiatric disorders. *CNS Drug Rev.* 2001 Spring;7(1):1-24. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00188.x
 30. Chisari C, Licitra R, Pellegrini M, Pellegrino M, Rossi B. Fluoxetine blocks myotonic runs and reverts abnormal surface electromyogram pattern in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neuropharmacol.* 2009 Nov-Dec;32(6):330-4. doi: 10.1097/WNF.0b013e3181ae5546
 31. Waugh TA, Horstick E, Hur J, Jackson SW, Davidson AE, Li X, Dowling JJ. Fluoxetine prevents dystrophic changes in a zebrafish model of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2014 Sep 1;23(17):4651-62. doi: 10.1093/hmg/ddu185
 32. Duan W, Peng Q, Masuda N, Ford E, Tryggestad E, Ladenheim B, Zhao M, Cadet JL, Wong J, Ross CA. Sertraline slows disease progression and increases neurogenesis in N171-82Q mouse model of Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2008 Jun;30(3):312-322. doi: 10.1016/j.nbd.2008.01.015

33. Luo D, Renault VM, Rando TA. The regulation of Notch signaling in muscle stem cell activation and postnatal myogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2005 Aug-Oct;16(4-5):612-22. doi: 10.1016/j.semcdb.2005.07.002
34. Holterman CE, Le Grand F, Kuang S, Seale P, Rudnicki MA. *Megf10* regulates the progression of the satellite cell myogenic program. *J Cell Biol.* 2007;179:911–922.
35. Saha M, Mitsuhashi S, Jones MD, Manko K, Reddy HM, Bruels CC, Cho KA, Pacak CA, Draper I, Kang PB. Consequences of *MEGF10* deficiency on myoblast function and *Notch1* interactions. *Hum Mol Genet.* 2017;26:2984–3000.
36. Pinchot SN, Jaskula-Sztul R, Ning L, Peters NR, Cook MR, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Identification and validation of notch pathway activating compounds through a novel high-throughput screening method. *Cancer.* 2011;117:1386–1398.
37. Cray JJ Jr, Weinberg SM, Parsons TE, Howie RN, Elsalanty M, Yu JC. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure alters osteoblast gene expression and craniofacial development in mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100:912–923.
38. Chen HF, Pan XL, Wang JW, Kong HM, Fu YM. Protein-drug interactome analysis of SSRI-mediated neurorecovery following stroke. *Biosystems.* 2014;120:1–9.
39. Sui Y, Zhang Z, Guo Y, Sun Y, Zhang X, Xie C, Li Y, Xi G. The function of *Notch1* signaling was increased in parallel with neurogenesis in rat hippocampus after chronic fluoxetine administration. *Biol Pharm Bull.* 2009;32:1776–1782.
40. Ghareghani M, Zibara K, Sadeghi H, Dokoohaki S, Sadeghi H, Aryanpour R, Ghanbari A. Fluvoxamine stimulates oligodendrogenesis of cultured neural stem cells and attenuates inflammation and demyelination in an animal model of multiple sclerosis. *Sci Rep.* 2017;7, 4923
41. Kim HS, Li H, Kim HW, Shin SE, Choi IW, Firth AL, Bang H, Bae YM, Park WS. Selective serotonin reuptake inhibitor sertraline inhibits voltage-dependent K⁺ channels in rabbit coronary arterial smooth muscle cells. *J Biosci.* 2016 Dec;41(4):659-666. doi: 10.1007/s12038-016-9645-6
42. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.* 1998 Dec;51(3):215-35. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00221-3
43. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001 Feb;3(1):22-27. doi: 10.4088/pcc.v03n0105
44. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 2005 Mar 17;352(11):1112-20. doi: 10.1056/NEJMra041867

45. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, et al. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA*. 2003 Aug 27;290(8):1033-41. doi: 10.1001/jama.290.8.1033
46. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2001 Dec;158(12):2008-14. doi: 10.1176/appi.ajp.158.12.2008
47. Compton SN, Grant PJ, Chrisman AK, Gammon PJ, Brown VL, March JS. Sertraline in children and adolescents with social anxiety disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001 May;40(5):564-71. doi: 10.1097/00004583-200105000-00016
48. Reynolds CF 3rd, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med*. 2006 Mar 16;354(11):1130-8. doi: 10.1056/NEJMoa052619
49. DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(15):1247-66. doi: 10.2165/00003088-200241150-00002
50. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):898-906. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.898
51. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996 May;153(5):592-606. doi: 10.1176/ajp.153.5.592
52. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Mar;63(3):332-9. doi: 10.1001/archpsyc.63.3.332
53. Birmaher B, Brent DA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Nov;46(11):1503-26. doi: 10.1097/chi.0b013e318145ae1c
54. Olivier JD, Åkerud H, Kaihola H, Pawluski JL, Skalkidou A, Högberg U, et al. The effects of maternal depression and maternal selective serotonin reuptake inhibitor exposure on offspring. *Front Cell Neurosci*. 2013 May 28;7:73. doi: 10.3389/fncel.2013.00073
55. Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, Bregar A, Uhl K, Levin B, Wisner KL. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2372-83. doi: 10.1001/jama.293.19.2372

56. Oberlander TF, Gingrich JA, Ansorge MS. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Nov;86(6):672-7. doi: 10.1038/clpt.2009.201
57. Casper RC, Gilles AA, Fleisher BE, Baran J, Enns G, Lazzeroni LC. Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;217(2):211-9. doi: 10.1007/s00213-011-2270-7-z
58. Berzon RA. Understanding and using health-related quality of life instruments within clinical research studies. In: Staquet MJ, Hays RD, Fayers PM, editors. *Quality of Life Assessment in Clinical Trials.* New York: Oxford University Press; 1998. p. 3-12.
59. Bjornson KF, McLaughlin JF. The measurement of health-related quality of life (HRQL) in children with cerebral palsy. *Eur J Neurol.* 2001;8:S183-193.
60. Schneider JW, Gurucharri LM, Gutierrez AL, Gaebler-Spira DJ. Health-related quality of life and functional outcome measures for children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43:601-608.
61. Von Steinbuechel N, Richter S, Morawetz C, Riemsma R. Assessment of subjective health and health-related quality of life in persons with acquired or degenerative brain injury. *Curr Opin Neurol.* 2005;18(6):681-91.
62. Dijkers M. Measuring quality of life: methodological issues. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999;78:286-300. doi: 10.1097/00002060-199905000-00022
63. Dijkers MP, Whiteneck G, El-Jaroudi R. Measures of social outcomes in disability research. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:S63-80.
64. Fayers PM, Hopwood P, Harvey A, Girling DJ, Machin D, Stephens R. Quality of life assessment in clinical trials--guidelines and a checklist for protocol writers: the U.K. Medical Research Council experience. MRC Cancer Trials Office. *Eur J Cancer.* 1997;33:20-28.
65. AEMPS. Ficha técnica Besitran 20 mg/ml concentrado para solución oral [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; c2023 [citado 24 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63477/ft_63477.html

10.- ANEXO

Cuestionario *Caregiver Priorities & Child Health Index of Life with Disabilities* (CPCHILD)

| |
|---|
| <p>CPCHILD</p> <p>PRIORIDADES DE LOS CUIDADORES E INDICADORES DE SALUD EN NIÑOS/AS CON DISCAPACIDADES</p> |
|---|

Instrucciones

1. Este cuestionario se refiere a la salud, el bienestar y la calidad de vida de niño/a y al cuidado de sus necesidades.
2. Por favor, lea detenidamente las instrucciones.
3. Por favor, conteste todas las preguntas, rodeando con un círculo la opción que mejor se ajuste a su respuesta. Puede escribir, si lo desea, algún comentario o aclaración en el espacio que hay previsto al final de los distinto apartados.

Por ejemplo:

NIVEL DE ASISTENCIA

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|-------------|---------|--------------|-------|-----------|--------------|-----------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|---|
| Considere cómo desarrolla <u>habitualmente</u> su niño/a cada una de las siguientes actividades. Puntúe el nivel de <u>dificultad</u> para realizar estas actividades durante las dos últimas semanas. <u>Seleccione</u> el nivel de asistencia que precisó su hijo/a para realizar dichas actividades. | | | | | | | | T O T A L | M O D E R A D A | M I N I M A S U P E R V I S I O N | I N D E P E N D I E N T E | | | |
| Durante las dos últimas semanas ¿Qué grado de dificultad ha tenido.....?: | Imposible | Muy difícil | Difícil | Poco difícil | Fácil | Muy fácil | Sin problema | | | | | | | |
| Ponerse o utilizar calzado (calcetines, zapatos, férulas, etc.) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | | | | | 0 | 1 | 2 |

En el ejemplo anterior, la tarea de ponerse o utilizar calzado ha sido catalogada como *Muy fácil*, y el niño/a precisó una *Mínima supervisión* para realizarla.

4. Al final de cada sección, dispone de espacio para añadir, si lo desea, otros aspectos que, en su opinión, deban ser incluidos en el cuestionario porque son importantes para la salud, el bienestar y la calidad de vida de su niño/a.

Nombre del niño/niña: _____

Nombre del padre o cuidador que rellena el cuestionario: _____

Fecha: _____