

## Perfil demográfico y clínico de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 31 pacientes

### Demographic and clinical profile in patients with Spinal Muscular Atrophy: Series of 31 patients

Marta Eugenia Urrutia-Osorio,<sup>1</sup> Matilde Ruiz-García<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La atrofia muscular espinal es la principal causa de muerte por enfermedad genética en lactantes. Es un trastorno degenerativo de las neuronas del asta anterior de la médula espinal. Según la edad de presentación se clasifica en 5 tipos. Las manifestaciones clínicas son: debilidad, hipotonía, atrofia muscular y retraso psicomotor.

**OBJETIVO:** Conocer las características clínicas de pacientes mexicanos con atrofia muscular espinal (AME) que permitan el reconocimiento oportuno de la patología y el inicio de medidas terapéuticas.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional y descriptivo al que se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico y/o molecular de atrofia muscular espinal.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 31 pacientes, 15 de ellos con atrofia muscular espinal I, 13 con AME II y 3 con AME III. Todos los pacientes iniciaron con debilidad muscular, hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor. El diagnóstico se estableció a una edad promedio de 30.81 meses, mediana de 23, mínima 2 y máxima 108 meses. Se estableció el diagnóstico genético en 23 de los 31 pacientes. Los de la clasificación AME I fallecieron.

**CONCLUSIONES:** La AME I es el tipo más frecuente. La debilidad severa y las infecciones de las vías respiratorias son los motivos de consulta más comunes. Las manifestaciones clínicas de la AME III son de inicio más tardío y son ortopédicas que generan discapacidad. Existe retraso en el diagnóstico de esta enfermedad y limitaciones importantes en México para el tratamiento y aplicación de la terapia modificadora, lo que limita la calidad de vida y pronóstico de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Atrofia muscular espinal; debilidad muscular; neuronas motoras; pacientes mexicanos; AME I; AME II; AME III; hipotonía; retraso del desarrollo psicomotor; mortalidad; infección de vías respiratorias.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Spinal muscular atrophy (SMA) is the main cause of death due to genetic disease in infants. It is a disorder caused by the degeneration of the motor neurons of the anterior horn of the spinal cord. The clinical manifestations are weakness, hypotonia, atrophy and psychomotor delay.

**OBJECTIVE:** The aim of this study is to present the clinical manifestations in mexican patients that could provide useful information to recognize promptly SMA and start the implementation of the therapeutic management.

**PATIENTS AND METHODS:** Retrospective, retrolective, observational and descriptive study in which patients with clinical and/or molecular diagnosis of SMA were included. The main demographic and clinical characteristics of this series of patients are described.

**RESULTS:** 31 patients, 15/31 with SMA I, 13/31 with SMA II and 3/31 with SMA III. All patients presented with muscle weakness, hypotonia and delayed psychomotor development. The diagnosis was made at an average age of 30.81 months, median of 23, minimum 2 and maximum 108 months. Genetic diagnosis was made on 23/31. Patients with SMA I had a fatal outcome.

<sup>1</sup> Residente de Neurología pediátrica  
URL

Orcid: 0000-0003-4972-8978

<sup>2</sup> Jefe del departamento de Neurología  
Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad  
de México.

**Recibido:** 7 de julio 2019

**Aceptado:** 3 de marzo 2020

#### Correspondencia

Matilde Ruiz García  
matilderuizg@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Urrutia-Osorio ME, Ruiz-García M.  
Perfil demográfico y clínico de  
pacientes con atrofia muscular espinal:  
serie de 31 pacientes. Acta Pediatr Méx  
2020;41(2):47-57.

**CONCLUSIONS:** SMA I is the most frequent type. Severe weakness and respiratory tract infections are the most common reasons for consultation in SMA patients. Patients with SMA III have a debut of the disease with orthopedic complications, which generate disability later in life. There is a very important diagnostic delay of the disease and important therapeutic limitations in Mexico, which limits the quality of life and prognosis of patients with SMA in this country.

**KEYWORDS:** Spinal muscular atrophy; Hypotonia atrophy; Motor neurons; Mexican patients; SMA; SMA II; SMA III; Muscle weakness hypotonia; Fatal outcome; Respiratory tract infections.

## INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal es la principal causa de muerte de origen genético en lactantes.<sup>1</sup> Es un trastorno autosómico recesivo consecuencia de mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora tipo 1 (SMN1) que provoca una deficiencia funcional y degeneración neuronal.<sup>2</sup> La mutación más frecuente del gen SMN1 es la deleción del exón 7 que se encuentra en 94% de los pacientes con atrofia muscular espinal.<sup>3</sup> Estos pacientes conservan, al menos, una copia del gen SMN2, que es modificador de la enfermedad porque su expresión se correlaciona inversamente con la severidad.

La incidencia mundial reportada de esta enfermedad es de 1 caso por cada 6000 a 11,000 nacimientos.<sup>1,4-8</sup> En México la incidencia reportada es de 0.5-1 por cada 25,000 nacimientos.<sup>5</sup>

El diagnóstico de atrofia muscular espinal se confirma con la detección de la deleción homocigota del gen SMN1. Existen 5 subtipos de la enfermedad que varían desde la manifestación muy severa *in utero* a una forma muy leve de inicio en la edad adulta (**Cuadro 1**).<sup>8</sup> El tipo más frecuente de atrofia muscular espinal es el I y representa 50-70% de los pacientes,<sup>9,10</sup> seguido del tipo III que afecta a 30% de los casos.<sup>6,11</sup> El tipo II corresponde a 20% de los pacientes y el tipo IV a menos de 5%.<sup>6</sup> Todos los pacientes con atrofia muscular espinal tienen debilidad muscular proximal difusa, con reflejos osteotendinosos muy disminuidos o ausentes.<sup>11</sup>

Durante la evolución de la enfermedad aparecen complicaciones de carácter progresivo en el aparato locomotor y respiratorio, secundarias a la debilidad muscular. Las pulmonares son las complicaciones principales; son causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con AME I y II, con menor frecuencia en pacientes con tipo III. Los pacientes con AME I resultan con neumopatía crónica, alteración en la mecánica de la deglución y enfermedad por reflujo gastroesofágico,<sup>8</sup> además de una inadecuada movilidad de secreciones, hipoventilación nocturna con desarrollo incompleto de la pared torácica y los pulmones.<sup>12</sup>

Los pacientes con AME II también tienen alteración en la mecánica de la deglución y neumonías por aspiración, aunque de menor severidad y frecuencia. En los pacientes con AME II y III hay disfagia y dificultad para la deglución, incluso en 25% de los casos, porcentaje que se incrementa con la edad.<sup>13,14</sup>

Los pacientes con atrofia muscular espinal tienen riesgo de desnutrición y sobrepeso, lo que incrementa la morbilidad. Se encuentra una desproporción entre la reducción de la masa muscular y el exceso de tejido adiposo, circunstancia que, además, puede empeorar las funciones neuromuscular y respiratoria.<sup>15</sup>

La decisión de las intervenciones terapéuticas depende del diagnóstico temprano de certeza y debe incluir la participación de los familiares y cuidadores primarios, expertos en enfermedades

**Cuadro 1.** Clasificación clínica de la atrofia muscular espinal

Tipo de atrofia muscular espinal	Otros nombres	Edad a la presentación	Esperanza de vida	Desarrollo motor	Otras características	Cantidad de copias del gen SMN2
Tipo 0	Atrofia muscular espinal prenatal o congénita	Prenatal	Menos de 6 meses	Prácticamente imposible lograr los hitos motores del desarrollo	Debilidad severa al nacimiento Hipotonía profunda Arreflexia Insuficiencia respiratoria Contracturas articulares Cardiopatía	1
Tipo 1	Enfermedad de Werdnig-Hoffman	0-6 meses	Menos de 2 años sin soporte respiratorio	Nunca se sienta con apoyo	Debilidad Hipotonía Fasciculaciones linguales Hiporreflexia o arreflexia Alteración de la succión y deglución Insuficiencia respiratoria	2
Tipo 2	Enfermedad de Dubowitz	6-18 meses	70% de supervivencia a los 25 años	Se sienta sin apoyo, nunca presenta bipedestación ni deambulación	Debilidad proximal Hipotonía Temblor postural de manos Hiporreflexia Habilidades intelectuales promedio o superiores al promedio en la adolescencia Escoliosis	3
Tipo 3	Enfermedad de Kugelberg-Welander	Más de 18 meses	Casi normal	Bipedestación y deambulación independientes	Pueden tener temblor de manos A semeja a distrofia muscular	3-4
Tipo 4	Atrofia muscular espinal del adulto	Más de 21 años	Normal	Normal		>4

neuromusculares y especialistas en cuidados paliativos.

En los últimos años, el curso de la enfermedad se ha modificado debido a la introducción de nuevas terapias modificadoras. Nusinersen es un oligonucleótido antisentido que, en diversos estudios clínicos, ha demostrado su efectividad. Es un tratamiento seguro y bien tolerado que modifica la evolución de la enfermedad en pacientes con o sin síntomas.<sup>16,17</sup> Existen otras opciones de tratamiento en proceso de investigación, cada una con ventajas que deben individualizarse

conforme a las posibilidades y disponibilidad de cada institución y país.

El objetivo de este estudio fue: conocer las características clínicas de pacientes mexicanos con atrofia muscular espinal que permitan el reconocimiento oportuno de la patología y el inicio de medidas terapéuticas.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional y descriptivo. El tamaño de la muestra y tipo de

muestreo fue de inclusión consecutiva de todos los pacientes menores de 18 años que cumplieron con el diagnóstico de atrofia muscular espinal atendidos entre enero de 2001 y enero de 2019 en el Instituto Nacional de Pediatría, México. Toda la información se reunió en una base de datos en el programa Excel y se exportó al programa SPSS V.21.0 para el análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Variables de estudio: sexo, edad al inicio de las manifestaciones clínicas, edad al diagnóstico, manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad, manifestaciones clínicas al diagnóstico, estudios diagnósticos practicados, hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas, uso de oxígeno suplementario y evolución de la enfermedad.

Los pacientes fueron valorados por médicos especialistas en neurología pediátrica, en al menos ocasiones.

## RESULTADOS

Se reunió información de 31 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión: 20 de 31

eran hombres y 11 de 31 mujeres; la relación hombre:mujer fue de 1.8:1. En el lapso de estudio se internaron en el servicio de Neurología 4000 pacientes y la atrofia muscular espinal representó 0.77% de ingresos a un área pediátrica de alta especialidad.

El antecedente de familiar de primera línea con atrofia muscular espinal se registró en 6 de 31 pacientes. Existió consanguinidad en 2 de 31 familias. Las madres de 5 de 31 pacientes reportaron hipomotilidad fetal en el último trimestre del embarazo y 4 de 31 tenían antecedente de algún aborto previo.

De los 31 pacientes, 15 tuvieron AME I; 13 AME II y 3 AME III. Ningún paciente cumplió criterios para AME 0 o AME IV. Todos los pacientes eran originarios de la Ciudad de México y zona centro de México, de raza mestiza mexicana. En el **Cuadro 2** se describen las características demográficas y clínicas de los pacientes.

La edad al inicio de las manifestaciones clínicas tuvo una mediana de 6 meses, con mínimo de 1 mes y máximo 36 meses. Para AME I, la mediana fue de 3 meses; para el tipo II, 10 meses y para el

**Cuadro 2.** Características demográficas y clínicas de pacientes con atrofia muscular espinal de acuerdo con su clasificación (continúa en la siguiente página)

Variables	AME I n = 15	AME II n = 13	AME III n = 3	Total n = 31
<b>Sexo</b>				
Hombre	9-15 (60%)	9-13 (69.2%)	2-3 (66.7%)	21-31 (67.7%)
Mujer	6-15 (40%)	4-13 (30.8%)	1-3 (33.3%)	10-31 (32.2%)
<b>Edad al inicio de las manifestaciones clínicas (meses)</b>	3	11	20	8
<b>Edad al diagnóstico (meses)</b>	9	49	62	31
<b>Estudios diagnósticos</b>				
CK				
Normal	6-15 (40%)	5-13 (38.4%)	3-3 (100%)	14-31 (45.2%)
Elevada	-	3-13 (23.1%)	-	3-31 (9.7%)
No se realizó el estudio	9-15 (60%)	5-13 (38.5%)	-	14-31 (45.2%)

**Cuadro 2.** Características demográficas y clínicas de pacientes con atrofia muscular espinal de acuerdo con su clasificación (continuación)

Variables	AME I n = 15	AME II n = 13	AME III n = 3	Total n = 31
<b>VCN</b>				
Normal	1-15 (6.7%)	3-13 (23.1%)	3-3 (100%)	7-31 (22.6%)
Pérdida axonal	8-15 (53.3%)	5-13 (38.5%)	-	13-31 (41.9%)
Mixto	-	1-13 (7.7%)	-	1-31 (3.2%)
No se realizó el estudio	6-15 (40%)	4-13 (30.8%)	-	10-31 (32.2%)
<b>EMG</b>				
Normal	-	3-13 (23.1%)	-	8-31 (25.8%)
Neurogénico	5-15 (33.3%)	3-13 (23.1%)	3-3 (100%)	9-31 (29%)
Miopático	3-15 (20%)	2-13 (15.4%)	-	2-31 (6.4%)
Mixto	1-15 (6.6%)	1-13 (7.6%)	-	2-31 (6.5%)
No se realizó el estudio	6-15 (40%)	4-13 (30.8%)	-	10-31 (32.3%)
<b>Biopsia de músculo y nervio periférico</b>				
Atrofia neurogénica y desmielinización	2-15 (13.3%)	2-13 (15.4%)	-	4-31 (12.9%)
No concluyente	1-15 (6.7%)	1-13 (7.7%)	-	2-31 (6.5%)
No se realizó el estudio	12-15 (80%)	10-13 (76.9%)	3-3 (100%)	25-31 (80.6%)
<b>Deleción del exón 7 y 8 del gen SMN1</b>				
Positivo	11-15 (73.3%)	10-13 (76.9%)	2-3 (66.7%)	23-31 (74.2%)
Negativo	1-15 (6.7%)	-	-	1-31 (3.2%)
No se realizó el estudio	3-15 (20%)	3-13 (23.1%)	1-3 (33.3%)	7-31 (22.5%)
<b>Hospitalizaciones</b>				
<b>Cirugías</b>				
Traqueostomía	10-15 (66.7%)	1-13 (7.7%)	-	11-31 (35.5%)
Gastrostomía y Nissen	11-15 (73.3%)	-	-	11-31 (35.5%)
Drenaje de empiema	-	1-13 (7.7%)	-	1-31 (3.2%)
Catéter venoso central	10-15 (66.6%)	-	-	10-31 (32.3%)
<b>Oxígeno suplementario</b>				
Flujo libre	4-15 (26.7%)	1-13 (7.7%)	-	5-31 (16.1%)
CPAP/BiPAP	2-15 (13.3%)	1-13 (7.7%)	-	3-31 (9.7%)
Ventilación mecánica	8-15 (53.3%)	-	-	8-31 (25.8%)
<b>Defunciones</b>				
Insuficiencia respiratoria	11-15 (73.3%)	1-13 (7.7%)	-	13-31 (41.9%)
Choque séptico	2-15 (13.3%)	-	-	2-31 (6.5%)

AME: Atrofia muscular espinal

CK: Creatininasas

VCN: Velocidades de conducción nerviosa

EMG: Electromiografía

tipo III, 18 meses. Todos los pacientes iniciaron con debilidad muscular, hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor. El diagnóstico se estableció, en promedio, a los 30.81 meses (mediana de 23 meses, mínimo 2 meses y máximo 108 meses). Para AME I, el diagnóstico se estableció, en promedio, a los 9 meses (mediana 7 meses, mínimo 2 meses y máximo 23 meses). Los pacientes AME II se diagnosticaron a los 49 meses promedio (mediana de 38 meses, mínimo 18 y máximo 108 meses) y AME III a los 62 meses (mediana 58 meses, mínimo 54 meses y máximo 74 meses).

En el **Cuadro 3** se resumen los hallazgos a la exploración física y datos clínicos interrogados al momento de la evaluación.

A todos los pacientes se les realizó valoración nutricional. Diez de 31 pacientes se encontraron eutróficos y 14 de 31 tenían algún grado de desnutrición. Al evaluar a los pacientes según la clasificación de atrofia muscular espinal, 9 de 15 con AME tipo I tenían algún grado de desnutrición. En atrofia muscular espinal tipo II, 8 de 31 pacientes tuvieron afectación de la talla, en 3/13 se observó sobrepeso u obesidad y 5 de 13 tuvieron algún grado de desnutrición. Todos los pacientes con atrofia muscular espinal tipo III resultaron eutróficos.

Se estudiaron las comorbilidades asociadas con los pacientes con atrofia muscular espinal. Se encontró que 17 de 31 tenían neumopatía crónica y en 5 de 17 se asoció con alteración de la mecá-

**Cuadro 3.** Manifestaciones clínicas y exploración física de los pacientes con AME

Variables	Tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffman)	Tipo II (enfermedad de Dubowitz)	Tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander)	Pacientes con AME
	n = 15	n = 13	n = 3	Total n = 31
Debilidad	15-15 (100%)	13-13 (100%)	3-3 (100%)	31-31 (100%)
Hipotonía	15-15 (100%)	13-13 (100%)	3-3 (100%)	31-31 (100%)
Disminución de reflejos osteotendinosos	15-15 (100%)	13-13 (100%)	3-3 (100%)	31-31 (100%)
Temblores	-	1-13 (7.7%)	2-3 (66.7%)	3-31 (9.7%)
Atrofia muscular	15-15 (100%)	13-13 (100%)	3-3 (100%)	31-31 (100%)
Fasciculaciones linguales	13-15 (86.7%)	6-13 (46.2%)	-	19-31 (61.3%)
Retraso en el desarrollo motor	15-15 (100%)	13-13 (100%)	3-3 (100%)	31-31 (100%)
Contracturas musculares	1-15 (6.7%)	9-13 (69.2%)	1-3 (33.3%)	11-31 (35.5%)
Escoliosis	-	9-13 (69.2%)	-	9-31 (29%)
Caídas frecuentes	-	2-13 (15.4%)	2-3 (66.7%)	4-31 (12.9%)
Infección respiratoria	14-15 (93.3%)	5-13 (38.5%)	-	19-31 (61.3%)
Dificultad respiratoria	12-15 (80%)	3-13 (23.1%)	-	15-31 (48.4%)
Estreñimiento	5-15 (33.3%)	3-13 (23.1%)	-	8-31 (25.8%)
Malnutrición	9-15 (60%)	9-13 (69.2%)	-	18-31 (58.1%)

AME: Atrofia muscular espinal

nica de la deglución. Todos los pacientes con AME I tuvieron comorbilidad con neumopatía crónica o desnutrición y 6 de 15 tuvieron encefalopatía hipóxica por complicaciones de neumopatía.

En este estudio 19 de 31 pacientes tenían antecedente de alguna hospitalización secundaria a complicaciones respiratorias. De los pacientes con AME I, 14 de 15 requirieron hospitalización. La media del tiempo de estancia fue de 172.52 días y 11 de 15 permanecieron hospitalizados durante más de 100 días con cuidados intensivos (límites 7 y 490 días). Las hospitalizaciones fueron necesarias ven 4 de 13 pacientes con AME II por enfermedades infecciosas respiratorias. En todos los casos estas infecciones fueron menos severas, sin requerir soporte ventilatorio invasivo y con tiempo de estancia hospitalaria menor, con media de 27 días. Los pacientes con AME III no se hospitalizaron.

De los pacientes con atrofia muscular espinal tipo I, 13 de 15 fallecieron, 1 de 15 perdió seguimiento en la institución de salud y 1 de 15 inició tratamiento modificador de la enfermedad (Nusinersen). Todos los pacientes con AME III y 12 de los 13 con AME II permanecen vivos y en tratamiento de soporte al momento del estudio. Un paciente con AME II falleció por insuficiencia respiratoria.

## DISCUSIÓN

Hasta donde fue posible investigar, no existen publicaciones de estudios en población mexicana que reporten series de casos con características clínicas y evolución de la enfermedad, solo se encontraron reportes de casos aislados.<sup>5</sup> Es posible que sea una enfermedad subdiagnosticada y poco informada en la bibliografía mexicana.

La prevalencia mundial de portadores es de 1:38 a 1:70<sup>6,7,8</sup> y se ha reportado mayor prevalencia en caucásicos que en hispánicos,<sup>7</sup> lo que podría

explicar la menor incidencia de esta enfermedad en México.

El porcentaje global de consanguinidad es de 10.4%<sup>18</sup> y en México en comunidades urbanas de 9%.<sup>19</sup> En esta serie, 2 de las 31 familias reportaron consanguinidad. El antecedente de familiares afectados con atrofia muscular espinal es un dato de alerta para el médico de atención primaria, por lo que debe interrogarse siempre en el tratamiento del niño hipotónico. En Colombia, este dato coexiste en 13.7% de los pacientes con atrofia muscular espinal.<sup>20</sup> En cambio, en España, Madrid Rodríguez y su grupo reportan 62% de antecedentes familiares de atrofia muscular espinal.<sup>10</sup>

La disminución de los movimientos fetales es un dato que se reporta de manera ocasional, pero sí es muy frecuente en atrofia muscular espinal de presentación neonatal;<sup>21</sup> sin embargo, este dato no es único de atrofia muscular espinal y puede encontrarse en otras enfermedades.

Existe predominio en la incidencia de atrofia muscular espinal en pacientes masculinos.<sup>4,10,20</sup> Un estudio, llevado a cabo en modelos de ratones, propone que el antígeno intracelular restringido a células T-1 (TIA1), que regula el empalme del exón 7 de atrofia muscular espinal, podría ser un modificador de la enfermedad género-específico.<sup>22</sup>

En esta serie, AME I fue el tipo más frecuente, similar a lo reportado en la bibliografía,<sup>9</sup> seguido del tipo II y, por último, el III. En otras series, el tipo III es el más frecuente, dependiendo de la población estudiada.<sup>11</sup>

La edad al inicio de las manifestaciones clínicas varía según el tipo de atrofia muscular espinal y éstas son similares a lo reportado.<sup>1,6,8,11</sup>

Las fasciculaciones linguales se encuentran en 30-50% de los casos,<sup>20</sup> cifra similar a la

registrada en este estudio. Deben buscarse intencionalmente en pacientes con AME I y II; en cambio, en pacientes con AME III suelen estar ausentes. Las fasciculaciones linguales pueden observarse en otras afecciones: lesión hipóxico-isquémica, síndrome de Moebius, enfermedad de Pompe y compresión bulbomedular.<sup>23</sup>

Los pacientes con AME I tienen riesgo de falla de medro secundaria a la dificultad y fatiga para deglutir, a la enfermedad por reflujo gastroesofágico y a microaspiraciones.<sup>8</sup> Como manifestación inicial, solo 3 de los 15 tuvieron falla de medro, pero durante la evolución, 9 de 15 tuvieron desnutrición asociada con infecciones respiratorias, hospitalizaciones, periodos de ayuno e ingesta insuficiente de energía y micronutrientes,<sup>24</sup> así como al proceso progresivo de amniotrofia. Esta cifra es superior a la reportada en la bibliografía. Mehta y su grupo efectuaron un estudio retrospectivo en el Boston Children's Hospital que incluyó 17 pacientes con AME I y encontraron deterioro nutricional en 33% de los pacientes.<sup>24</sup>

Los pacientes con AME II y III pueden tener índice de masa grasa superior y riesgo de sobrepeso u obesidad, sobre todo los no deambulantes. Los índices de masa corporal aumentados en los pacientes con atrofia muscular espinal, así como riesgo de falla en el crecimiento lineal se deben a la baja actividad física, alimentación inadecuada y bajo gasto metabólico basal.<sup>25</sup> Esto se observó en 6 de los 13 pacientes con AME II de esta serie.

El procedimiento diagnóstico de las enfermedades neuromusculares se fundamenta en los hallazgos al interrogatorio, exploración física, determinación de creatinfosfocinasa (CK) y estudios neurofisiológicos.

Las concentraciones de CK en pacientes con AME I suelen ser normales.<sup>26</sup> Los pacientes de

esta serie con incremento de I CK (hasta 454 UI/L) tenían AME II, fenómeno advertido incluso en 25% de los pacientes.<sup>27</sup> La cuantificación de CK permite descartar miopatías y distrofias musculares.

La velocidad de conducción nerviosa tiene un patrón de denervación axonal por pérdida de la función de la neurona motora,<sup>11</sup> hallazgo consistente con atrofia muscular espinal, aunque también puede reportarse un resultado normal. La electromiografía reporta un patrón neurogénico de denervación.<sup>8</sup> Castiglioni y sus colaboradores reportaron signos de denervación y reinervación crónica con potenciales de unidad motora de amplitud y duración acrecentadas y reclutamiento dismiuido en pacientes con AME I y II. En cambio, en pacientes con AME III reportaron signos de reinervación crónica con potenciales de unidad motora de gran amplitud.<sup>28</sup> Los estudios neurofisiológicos siguen siendo de apoyo para el diagnóstico de atrofia muscular espinal, sobre todo en casos atípicos.

El reporte de la biopsia de músculo y nervio periférico suele ser de atrofia neurogénica y desmielinización. Estos reportes permiten orientar el diagnóstico. La biopsia muscular está en desuso porque sus hallazgos son inespecíficos; por eso se sustituyó por el estudio genético debido a su especificidad y sensibilidad. En nuestra población, la prueba molecular no estaba disponible hasta hace unos años, por lo que la biopsia muscular y de nervio periférico se tomó de manera inicial en los casos en los que existía duda diagnóstica. En dos pacientes la biopsia no fue concluyente, pero años más tarde se confirmó el diagnóstico de atrofia muscular espinal con la prueba molecular.

La búsqueda de la delección homocigota del gen SMN1 es el patrón de referencia diagnóstico porque confirma la enfermedad en 95% de los casos.<sup>27</sup> En uno de los pacientes, el estudio de



la delección homocigota del gen SMN1 fue negativo. Sin embargo, se trataba de un paciente con cuadro clínico, estudios neurofisiológicos y biopsia de músculo y nervio periférico sugerentes de AME I. En este paciente se debió realizar una secuenciación completa del gen SMN1 para detectar mutaciones en los alelos;<sup>11</sup> en la institución ese recurso no está disponible.

No se hizo la cuantificación de copias del gen SMN2 en ningún paciente. Esta prueba es útil porque puede predecir la severidad de la enfermedad, porque a mayor número de copias de SMN2, la enfermedad será de manifestación más leve, con inicio más tardío de los síntomas y evolución más lenta.<sup>29</sup>

El diagnóstico se estableció tardíamente en todos los pacientes. En otras series reportadas en Latinoamérica se observa un retraso diagnóstico muy importante en todos los tipos de atrofia muscular espinal.<sup>5,20,28</sup> En el Instituto Nacional de Pediatría los pacientes suelen ser referidos de unidades de salud de primer y segundo nivel, donde los médicos de primer contacto no están sensibilizados con esta enfermedad. Además, a su llegada al INP, el acceso al diagnóstico genético se limita por motivos socioeconómicos.

Las hospitalizaciones en los pacientes con atrofia muscular espinal y sobre todo en AME I, suceden por complicaciones infectológicas de vías respiratorias. A mayor severidad de la enfermedad neuromuscular, mayor afectación respiratoria y, por lo tanto, mayor riesgo de muerte y estancias hospitalarias prolongadas. Cuando se hospitalizan suelen requerir ventilación invasiva, nutrición parenteral y tratamiento antibiótico intravenoso para las infecciones asociadas con los cuidados de la salud, lo que repercute económicamente en gastos extraordinarios.

En nuestra serie se reporta que 50% de los pacientes con algún tipo de atrofia muscular

espinal requieren oxígeno suplementario, similar a lo reportado en la bibliografía.<sup>24</sup>

La ventilación mecánica invasiva suele ser necesaria en todos los casos de AME I. Solo en 3 de los 31 pacientes se consiguió administrar ventilación no invasiva, que se ha descrito como una excelente estrategia en pacientes con atrofia muscular espinal, que mejora la calidad de vida, disminuye el gasto por atención y el estrés en la familia.<sup>30</sup>

En la actualidad, el tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal incluye medidas de apoyo enfocadas al tipo de atrofia muscular espinal y sus principales características clínicas y tienen por objeto disminuir y prevenir las complicaciones secundarias.

Todos los pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría reciben atención por los servicios de rehabilitación, ortopedia, nutrición, terapia pulmonar, cuidados paliativos, genética y cirugía pediátrica.

De manera general, en esta institución el tratamiento para pacientes con atrofia muscular espinal sigue siendo solo con medidas de apoyo conforme a lo establecido en las guías de tratamiento convencional publicadas en 2018.<sup>31,32</sup>

Los pacientes de esta serie tuvieron historia natural de la enfermedad similar a la reportada en la bibliografía.<sup>33</sup> Sin embargo, en países industrializados, donde la terapia con Nusinersen, el diagnóstico prenatal y tamiz neonatal están disponibles, la evolución de la enfermedad empieza a manifestar una transición que mejora la calidad y esperanza de vida.

## CONCLUSIONES

La atrofia muscular espinal es una enfermedad de baja prevalencia, causa de muerte y de comorbilidades significativas en los pacientes

pediátricos. La frecuencia en la cohorte fue similar a lo reportado en otros estudios y el tipo más prevalente fue el tipo I, que es la forma más severa de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas varían dependiendo del fenotipo. Es importante conocer las diferencias en las manifestaciones clínicas iniciales de los distintos tipos de atrofia muscular espinal, edad a la presentación y conocer el cuadro clínico y evolución de cada una de ellas para lograr establecer diagnósticos certeros de manera más temprana.

El diagnóstico de atrofia muscular espinal se considera una urgencia médica que requiere la confirmación genética que permita sentar las bases del tratamiento correcto.

El retraso en el diagnóstico de esta enfermedad es preocupante porque disminuye la esperanza y calidad de vida de los pacientes; por fortuna, ahora se dispone de los tratamientos modificadores de la enfermedad.

El inicio temprano del tratamiento es decisivo porque evita la progresión de la enfermedad: por esto es importante sensibilizar a los médicos de primer contacto en relación con esta enfermedad para su referencia oportuna, pues los pacientes requieren ser atendidos en centros de tercer nivel.

En México se carece de estudios prospectivos de esta enfermedad, sobre todo que evalúen la repercusión del tratamiento farmacológico con tratamientos modificadores en el pronóstico de vida y función motora de los pacientes con atrofia muscular espinal, por lo que es necesario desarrollar protocolos de investigación y atención prospectivos en esta área.

### Agradecimientos

A la doctora Patricia Cravioto Quintana y al doctor Fernando Galván Castillo, por su apoyo

en el análisis de los datos obtenidos. Al doctor Armando Garduño Espinosa y a María Cristina Reyes Lucas, por su importante labor con los pacientes y familias de esta institución y por su invaluable aportación a este estudio.

### REFERENCIAS

1. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120-33. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
2. Simone C, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: Pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci* 2016; 73 (5): 1003-20. <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2106-9>
3. Ogino S, et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 2002; 110: 301-7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.10425>
4. Monani UR. Spinal muscular atrophy: A deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease. *Neuron* 2005; 48 (6): 885-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.12.001>
5. Zárate-Aspiros R, et al. Atrofia muscular espinal tipo 1: enfermedad de Werdnig-Hoffmann. *Bol Med Hosp Infanti Mex*. 2013; 70 (1): 448.
6. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015; 33 (4): 831-46. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
7. Markowitz JA, et al. Spinal muscular atrophy: A clinical and research update. *Pediatr Neurol* 2012; 46 (1): 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.001>
8. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatr Clin NA [Internet]* 2015; 62 (3): 743-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2015.03.010>
9. D'Amico A, et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6 (1): 71. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3231874&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Madrid Rodríguez A, et al. Atrofia muscular espinal: Revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años. *An Pediatr* 2014; 82 (3): 159-65. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.06.021>
11. Arnold WD, et al. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 2015; 51 (2): 157-67. <https://doi.org/10.1002/mus.24497>
12. Addisu Mesfin M, et al. Spinal Muscular Atrophy: Manifestations and Management. *J Am Acad Orthop Surg* 2012; 20 (6): 393-401. doi: 10.5435/JAAOS-20-06-393
13. Cha TH, et al. Noninvasive treatment strategy for swallowing problems related to prolonged nonoral feeding in spinal muscular atrophy type II. *Dysphagia* 2010; 25 (3): 261-4. <https://doi.org/10.1007/s00455-009-9269-1>



14. Zerres K, et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* 2016; 146 (1): 67-72. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(96\)00284-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(96)00284-5)
15. Bertoli S, et al. Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure? *Clin Nutr* 2016;1-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.10.020>
16. Finkel RS, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388 (10063): 3017-26.
17. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2017;10: 955-62. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1364159>
18. Bittles AH, et al. Consanguinity, human evolution, and complex diseases. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107 (suppl\_1): 1779-86. <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0906079106>
19. Ceballos-Quintal DP, et al. Estudio comparativo de consanguinidad entre una población suburbana y una urbana de Yucatán, México. *Rev Biomed* 1994; 5 (490): 70-6. <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb94523.pdf>
20. Valencia HD, et al. Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal en Medellín 2008-2013. *Acta Neurológica Colomb* 2016; 32(1): 9-17.
21. Gonzalez De Dios J, et al. Role of signs of fetal hypokinesia in the diagnosis of spinal muscular atrophy of neonatal onset. *An Esp Pediatr* 2002; 56 (3): 233-40. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=11864521](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11864521)
22. Howell MD, et al. TIA1 is a gender-specific disease modifier of a mild mouse model of spinal muscular atrophy. *Nat Sci reports* 2017; 7 (1): 7183. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07468-2>
23. Grizelj R, et al. Tongue fasciculations in the newborn. *Journal of Pediatrics*. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.05.030>
24. Mehta NM, et al. Nutritional status and nutrient intake challenges in children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol* 2016; 57: 80-3. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.12.015>
25. Sproule DM, et al. Increased fat mass and high incidence of overweight despite low body mass index in patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2009; 19 (6): 391-6. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2009.03.009>
26. Ashrafzadeh F, et al. Spinal Muscular Atrophy : A Short Review. *Int J Pediatr* 2014; 2 (7): 211-5.
27. Tizzano E. Atrofia Muscular Espinal Infantil. *Protoc diagnóstico Ter pediátrica* 2010; 1: 125-30.
28. Castiglioni C, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Rev Med Chil* 2011; 139 (2): 197-204.
29. Corches A. Current Aspects of Clinical Genetic Diagnosis in Werdnig-Hoffman Spinal Muscular Atrophy. *Mod Med* 2015; 22 (1): 47-53.
30. Finkel RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28 (3): 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
31. Mercuri E, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018; 28 (2): 103-15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
32. Finkel RS, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord* 2018; 28 (3): 197-207. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>
33. Farrar MA, et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr* 2013; 162: 155-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.067>