



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
 FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Descripción clínica, electrofisiológica y patológica de los  
 pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal del  
 Hospital Infantil de México Federico Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
 NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DR MANUEL GUSTAVO DÍAZ ARÉVALO  
 DIRECTOR DE TESIS: DR RUBÉN ESPINOZA MONTERO



Ciudad de México, Febrero 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DR. RUBÉN ESPINOZA MONTERO  
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA  
PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **DEDICATORIA**

Mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que contribuyeron con la realización de este trabajo, en especial a mi tutor Dr. Rubén Espinoza Montero.

Dedico este trabajo a mi familia que siempre me ha apoyado y ha estado conmigo alentándome a continuar a pesar de la distancia.

Y sobre todo dedico a mis pacientes los cuales cargan con una enfermedad de muy mal pronóstico y sin embargo y a pesar de su corta edad día a día batallan por continuar en la lucha de su supervivencia.

## INDICE

<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>7</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>8</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>16</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>17</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>17</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>18</b>
<b>Métodos.....</b>	<b>18</b>
<b>Plan de análisis estadístico.....</b>	<b>21</b>
<b>Descripción de variable.....</b>	<b>21</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>23</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>27</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>30</b>
<b>Limitación del estudio.....</b>	<b>31</b>
<b>Cronograma de actividades.....</b>	<b>32</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>33</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>34</b>

## RESUMEN

### **Descripción clínica, electrofisiológica y patológica de los pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal del Hospital Infantil de México Federico Gómez**

**Introducción:** La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad autosómica recesiva que causa degeneración de las neuronas del asta anterior de la medula espinal resultando en atrofia muscular y consecuente debilidad. Se ha determinado la afección en el estado homocigoto del gen SMN1 (survival motor neuron) con delección de los axones 7 y 8. Se clasifica según la edad de inicio y la severidad de los síntomas en 4 tipos, el Tipo I es la forma agresiva con inicio antes de los 6 meses y fallecimiento en la mayoría en los primeros 2 años, El tipo II y III de aparición más tardía luego de los 6 meses con menor severidad y fallecimiento después de los dos años de vida. El diagnóstico es clínico y se apoya en estudios como electromiografía, se confirma con estudio molecular que identifica la afección del gen SMN 1.

**Objetivo:** Describir las características clínicas, electrofisiológicas y patológicas de los pacientes con diagnóstico de AME en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Pacientes y método:** estudio descriptivo retrospectivo de pacientes con diagnóstico de AME en seguimiento en el Hospital Federico Gómez en el periodo 2014 – 2014.

**Resultados:** Diez y siete pacientes fueron analizados, la edad de diagnóstico fue entre 2 meses y 5 años. Doce pacientes (70.5%) fueron varones y 5 (29.4%) fueron mujeres. Nueve pacientes (52.9%) correspondieron a AME tipo I, 6 (35.2%) al tipo II y 2 (11.7%) al tipo III. La primera manifestación en los pacientes con AME tipo I fue hipotonía, en el tipo II y III fue debilidad muscular en miembros inferiores y dificultades en la marcha.

A la mayor parte de pacientes se realizaron estudios de electrofisiología con resultados de un patrón neuropático sin cumplir en todos con las típicas características de denervación por lo que no fue diagnóstico. El diagnóstico definitivo se basó principalmente en la realización de biopsia muscular en 12 pacientes (70.5%), se realizó estudio molecular a 5 (29,4%) pacientes, en los cuales se encontró la delección de los exones 7 y 8 del gen SMN 1.

**Conclusiones:** el diagnóstico de AME se basa principalmente en las características clínicas, pero muchas de las veces suele confundirse con otros tipo de patología neuromuscular, el diagnóstico definitivo se basa en la biopsia muscular y el estudio molecular. La biopsia muscular es un método invasivo y menos específico. El estudio molecular es definitivo hasta un 98% de los casos, por lo que se debe solicitar ante la sospecha clínica, permitiendo una detección temprana, manejo adecuado y oportuno de estos pacientes.

**Palabras claves:** hipotonía, atrofia muscular espinal.

## **INTRODUCCIÓN**

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular, cuyas principales manifestaciones clínicas son la hipotonía y la disminución de la fuerza muscular. Se ha localizado el gen defectuoso en la proteína SMN1 (*survival motor neuron*), en el cromosoma 5q13. Existe un gen homólogo llamado SMN2, que está presente en todos los pacientes en diferente número de copias que determina la gravedad de la enfermedad. (1)

Se clasifica según la edad de presentación lo cual determina también el pronóstico de la enfermedad. Durante su evolución aparecen complicaciones del aparato locomotor y respiratorio, secundarias a la debilidad muscular. Estas repercuten en el pronóstico funcional, y algunas de ellas, como la escoliosis o los trastornos respiratorios, influyen directamente en el pronóstico vital. Se considera una enfermedad progresiva, aunque puede mantener periodos más o menos largos de estabilidad. Sin embargo, hay una gran variabilidad, individual y dentro de una misma forma clínica. (2)

El diagnóstico de AME es principalmente clínico según la edad de presentación, se apoya con estudios paraclínicos en su abordaje como la determinación de creatina quinasa (CPK), electromiografía, y antes del advenimiento del estudio molecular, el diagnóstico confirmatorio se lo realizaba con biopsia muscular. (1)

El objetivo de este trabajo es conocer a los pacientes con diagnóstico de AME y se mantienen en seguimiento en nuestro Hospital en los últimos diez años, describiendo las características clínicas, los hallazgos electrofisiológicos, los resultados de las biopsias y del estudio molecular.



## **MARCO TEÓRICO**

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por la afectación de las células motoras del asta anterior de la médula espinal, que cursa con hipotonía, debilidad proximal simétrica y atrofia progresiva de los grupos musculares. (2)

Es la enfermedad con herencia autosómica recesiva letal más frecuente luego de la fibrosis quística. Es considerado el trastorno neuromuscular más frecuente en la infancia luego de la distrofia muscular de Duchenne.

La incidencia reportada es de 1 /10000-15000 nacimientos, con una frecuencia de portadores: 1/ 50 – 80. Se desconoce la incidencia real en México. (2)

## **HISTORIA**

Guido Werdnig (neurólogo austríaco) en 1881, describió por primera vez las características clínicas de dos pacientes afectados con una atrofia muscular progresiva. Johann Hoffmann (neurólogo alemán) en 1883 estableció el origen espinal de la enfermedad al demostrar la degeneración de las neuronas del asta anterior de la médula espinal. En 1954 y 1956, Eric Kugelberg y Lisa Welander en Suecia, describieron la primera serie de una forma de inicio tardío posterior a la edad de adquisición de la marcha, de evolución lenta que pasó a denominarse enfermedad de Kugelberg-Welander. En 1990, Judit Melki en Francia y Conrad Gilliam en los Estados Unidos de Norteamérica, localizaron el gen anómalo responsable de todas las formas de la AME, en el brazo largo del cromosoma 5 (5q11.2-q13.3). Lefebre y Melki en 1995 identificaron y caracterizaron el gen *SMN1*, cuya delección origina la enfermedad. En 1997 se realizaron los primeros estudios que sugirieron las bases moleculares de la enfermedad, con una estrecha correlación inversa entre la cantidad de proteína SMN codificada por el gen *SMN2* y la

gravedad del fenotipo clínico. El número de copias del gen *SMN2* se correlaciona directamente con el tipo de enfermedad y sobrevida. El 80% de los pacientes con AME tipo 1 muestran sólo una o dos copias del gen *SMN2*. (1)

## **FISIOPATOLOGÍA.**

La AME es debida a la mutación del gen *SMN1* localizado en 5q12.2-q13.3. Existe un segundo gen llamado *SMN2*, que difiere del *SMN1* solo por cinco nucleótidos. El gen *SMN1* codifica una proteína denominada SMN (proteína de la supervivencia de la neurona motora), que se encuentra tanto en citoplasma como en núcleo y en este último se localiza en pequeñas estructuras llamadas gemas. La proteína SMN no se encuentra de forma aislada, sino en un gran complejo de proteínas ribonucleares, involucradas en diferentes aspectos del metabolismo del RNA. La SMN es esencial en la biogénesis de los snRNPs, llamados también riboproteínas pequeñas nucleares (U1, U2, U4, U4atac, U5, U11 y U12), las cuales son componentes críticos para el empalme del RNA, ya que ayudan a procesar el preRNA de *SMN1*, su alteración puede resultar en un empalme aberrante del preRNA. (1)

La proteína SMN mantiene la sobrevida de las neuronas motoras, lo que permite el transporte axonal normal y el mantenimiento de la integridad de la unión neuromuscular. Su alteración puede causar degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la medula espinal, las cuales son especialmente vulnerables a las alteraciones de esta proteína. Los pacientes con AME tienen una pérdida homocigota del gen normal *SMN1* generada por delección, mutación puntual u otras, y mantienen al menos una copia del gen *SMN2* (no se ha observado la pérdida de ambos genes, probablemente porque esto sería letal). En condiciones normales, el gen *SMN2* sufre un empalme alternativo y produce una isoforma de mRNA, en el cual el exón 7 se encuentra ausente.

La transición de C>T en el exón 7 es la responsable de este empalme alternativo, dando como resultado la isoforma SMN7 no funcional, la cual es degradada rápidamente. La ausencia del exón 7 del gen *SMN1* se detecta en 95% a 98% de los afectados con AME, mientras que en el restante 2% a 5% se encuentran mutaciones a lo largo del gen *SMN1*, ya sea sin sentido, en sentido equivocado o mutaciones que afectan el marco de lectura. Además, se han reportado casos de heterocigotos compuestos.

Aproximadamente, el 2% de los casos de AME son resultado de mutaciones de *novo*, de las cuales la mayoría ocurren en meiosis paterna.<sup>2</sup> Estudios muestran que el número de copias de *SMN2* puede modificar la severidad de la enfermedad, ya que aproximadamente 10% a 50% del pre-mRNA de *SMN2* sufre un procesamiento adecuado y es subsecuentemente traducido a una proteína SMN de longitud completa, modificando así el fenotipo del paciente.<sup>(1,2,3)</sup>

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La AME se clasifica en cuatro grupos sobre la base de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución. (3)

### **1. Forma aguda tipo I o enfermedad de Werdnig-Hoffmann**

Se manifiesta en el periodo neonatal o durante los primeros seis meses de vida; los afectados presentan debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada con predominio en los miembros inferiores, con aparición de fasciculaciones linguales. Son característicos el llanto débil, las dificultades para toser, los trastornos de la deglución y un mal manejo de las secreciones orales que reflejan el compromiso de los núcleos bulbares. El tórax es frecuentemente campaniforme, como consecuencia de la debilidad

de los músculos intercostales y la indemnidad del diafragma, lo que resulta en un tipo de respiración característica con abdomen globuloso.

No hay compromiso sensitivo aparente y la debilidad es tal que algunos no llegan a sostener la cabeza y ninguno en este tipo alcanza la capacidad de sentarse. A consecuencia de las complicaciones respiratorias como insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración, la gran mayoría de ellos mueren antes de los dos años de vida. Existe una forma muy grave congénita a veces referida como AME tipo 0 que puede manifestarse con artrogriposis y que evoluciona rápidamente a la muerte.

Aunque el aspecto del músculo cardíaco parece no estar afectado, recientemente se ha constatado que algunos de estos pacientes pueden tener malformaciones y complicaciones cardíacas.

## **2. Forma intermedia tipo II**

Los síntomas aparecen después de los seis meses y antes de los 18 meses, por lo que pueden sentarse aunque nunca llegan a deambular.

Algunos pueden lograr la bipedestación con ortesis aunque todos están confinados a silla de ruedas. La atrofia muscular es muy marcada, puede haber temblor de manos y las complicaciones respiratorias y la escoliosis son los problemas más importantes que requieren un adecuado seguimiento. La evolución y supervivencia dependen de la implementación de muchos factores, como una rehabilitación adecuada para evitar las contracturas, la cirugía de escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva. Esperanza de vida entre 10 y 40 años. El factor pronóstico más importante es la función respiratoria.

### **3. Forma tipo III o enfermedad de Kugelberg-Welander**

Los síntomas se notan a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. Los pacientes que manifiestan más precozmente la enfermedad pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados a silla de ruedas. En estos casos, las consideraciones son similares a los casos tipo II. Los pacientes que caminan presentan incapacidad para correr, caídas frecuentes, dificultades para subir y bajar escaleras, y para levantarse de la silla. Aparece temblor en las manos y la debilidad incluye paulatinamente la cintura escapular. Alcanzan la vida adulta y conservan la deambulación durante años, salvo algunos casos que precisan silla de ruedas desde la adolescencia. Pocas complicaciones respiratorias y ortopédicas. Esperanza de vida indeterminada.

### **4. Forma tipo IV.**

La forma tipo IV aparece en la segunda o tercera décadas de la vida y, en general, son pacientes que deambulan durante toda la vida y con una afectación clínica en general leve o moderada. A veces se la considera dentro de la forma tipo III. En algunos casos la enfermedad puede aparecer con mínimas manifestaciones en la vida adulta (tipo IV) y luego tener un hermano o hermana afectado con la forma tipo III.

Todas estas formas parecen ser transiciones graduales desde la más grave hasta la más leve, aunque los casos de forma aguda tipo I tienen unas características más especiales. Si bien la edad de comienzo de las manifestaciones es fundamental para determinar un pronóstico y una clasificación, es la evolución la que finalmente indicará el tipo de AME. Algunos pacientes pueden empezar la enfermedad a los cuatro o cinco meses que correspondería a un tipo I, pero luego evolucionar como una AME tipo II.

A manera de recordatorio práctico, destacar que los pacientes con la forma tipo I nunca se sientan, mientras que los de la forma tipo II sí se sientan pero nunca caminan. Aproximadamente la mitad de los casos diagnosticados serán tipo I, y el 50% restante

serán formas crónicas. La incidencia de la enfermedad es de aproximadamente 1 de cada 6.000 recién nacidos constituyendo uno de los trastornos autosómicos recesivos letales más frecuentes en la infancia.

La incidencia de las formas crónicas (tipos II a IV) es de aproximadamente 1 entre 10.000, considerándose el segundo trastorno neuromuscular más frecuente de la edad pediátrica. (3,4)

**Tabla 1. Clasificación clínica de AME**

TIPO CLINICO	EDAD DE PRESENTACION	HABILIDAD	MORTALIDAD
<b>AME tipo I.</b> <b>Werdnig-Hoffmann</b>	Antes de los 6 meses	No se sienta	Antes de 2 años
<b>AME tipo II</b>	De 6 meses a 18 meses	No camina	Luego de 2 años
<b>AME tipo III</b> <b>Kugelberg- Welander</b>	Mayores de 18 meses.	Marcha	Adulto
<b>AME tipo IV</b>	Segunda o tercera década	Marcha	Adulto

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico es eminentemente clínico, se utilizan medios paraclínicos para apoyar el diagnóstico. El diagnóstico definitivo se confirma con la realización del estudio molecular. (4)

**ENZIMAS SÉRICAS:** la creatina cinasa (CK) es normal o discretamente elevada en las formas crónicas.

**ELECTROMIOGRAFÍA (EMG):** trazado neurógeno, velocidad de conducción motora y velocidades de conducción sensitiva normales.

**HISTOPATOLOGÍA:** patrón similar en las formas graves e intermedias. Fibras redondeadas atroficas tipo 1 y 2 entremezcladas con grupos de fibras hipertróficas tipo 1 (denervación y reinervación colateral). Las formas leves pueden presentar cambios miopáticos.

La necropsia objetiva despoblamiento neuronal a nivel del asta anterior medular y de los núcleos motores del tronco cerebral.

**MOLECULAR:** establece el diagnóstico con certeza y el prenatal. El defecto está localizado en el cromosoma 5q12.2-13.3. Se han identificado tres genes: SMN (survival motor neuron) en el 90-95 % de todos los tipos de AME, NAIP (neuronal apoptosis inhibitory protein) en el 45-55% de las formas graves y menos del 18% en las formas crónicas y p44 en el 15%. (5)

## TRATAMIENTO

No existe un tratamiento curativo para esta enfermedad.

Se ofrecen medidas de apoyo cuyo objetivo es prevenir complicaciones respiratorias, deformidades esqueléticas y contracturas. Cuando se presenta el fracaso respiratorio, el soporte ventilatorio por el mal pronóstico de la enfermedad, en pocas ocasiones está justificado. (2,4)

En formas graves la gastrostomía está indicada para alimentación, y prevención de aspiraciones.

Se debe prevenir la escoliosis en etapas tempranas con vigilancia y tratamiento ortopédico e incluso quirúrgico.

Se debe promover la deambulación en las formas moderadas leves.

Los avances en la comprensión de su patogénesis han contribuido al desarrollo de ensayos terapéuticos específicos orientados a incrementar la producción de la proteína funcional completa SMN a partir del gen *SMN2*. Estos ensayos se han realizado con ácido valproico, fenilbutirato de sodio e hidroxiurea. Específicamente las estrategias se han enfocado a aumentar la inclusión del exón 7 en el transcrito de RNA mensajero del gen *SMN2*, a la sobre regulación de la transcripción de *SMN2* por activación del promotor, a la modulación de la transcripción de la proteína *SMN2*<sup>23</sup> y a la prevención de la degradación de la proteína SMN. (3,5)



En la práctica clínica su pronóstico a corto y mediano plazo depende de la precocidad de la implementación de un tratamiento nutricional, respiratorio, ortopédico, fisioterápico y neurológico en forma coordinada y permanente en el tiempo. (3,7)

### **ANTECEDENTES**

La Atrofia muscular espinal (AME) desde su primera descripción ha sido ampliamente estudiada y caracterizada clínicamente. (8)

Existen pocas revisiones en nuestro país de AME, la mayoría de casos aislados. (7,9,10,11) En el Hospital General de México (Herrera y col. 2012) se realizó un estudio de 5 pacientes de dos familias (Herrera y col. 2012) con caracterización clínica molecular, encontrándose el defecto de delección del exon 7 en todos los estudiados. (6,7)

En Chile se realizó una revisión multicéntrica de 26 pacientes (Castiglioni, 2011) con diagnóstico de AME, describiéndose sus características clínicas, así como hallazgos electromiográficos y estudios moleculares, mediante esta revisión se hace énfasis en la necesidad de realización del estudio molecular para un diagnóstico oportuno, para trabajar en la sensibilización de la familia con respecto del pronóstico, calidad de vida, prepararla anímicamente, e iniciar los cuidados paliativos para mejorar la calidad y sobrevida de los pacientes. (5)

En países desarrollados la sobrevida en pacientes con AME tipo I puede llegar a los 10 años considerando el adecuado sistema de apoyo con implementación de ventilación no invasiva. (3) En España (Febrero 2011) se realizó la validación de la escala inglesa de valoración funcional de Hammersmith para niños con AME tipo II y III

considerándose una excelente herramienta en el seguimiento de los pacientes con esta enfermedad. (8)

Es conocido el mal pronóstico de la enfermedad, sin embargo se puede hacer todavía mucho respecto en la mejoría de la calidad de vida del paciente y sus familiares y su tiempo de supervivencia. Su incidencia no es despreciable y más aún la incidencia de portadores por lo que el conocimiento de las características de estos pacientes es primordial para ofrecer un tiempo de calidad de vida mejor a pesar de mal pronóstico. (3)

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Hospital Infantil de México atiende en la consulta externa de Neurología a pacientes con AME, realiza diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

No se dispone de datos de prevalencia de AME en el Hospital Infantil, no se conoce la mortalidad de dichos pacientes.

No se han descrito las características clínicas, electrofisiológicas, patológicas de los pacientes con AME.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínico patológicas de los pacientes diagnosticados con Atrofia Muscular Espinal (AME) en el Hospital Infantil de México en los últimos 10 años?

### **JUSTIFICACIÓN**

En el Hospital Infantil de México, institución de tercer nivel de atención médica, se atienden pacientes con AME, se realiza diagnóstico y seguimiento de los mismos. No existen revisiones de la prevalencia de esta enfermedad, ni tampoco su descripción clínica y de los métodos diagnósticos utilizados.

El diagnóstico de esta enfermedad es clínico, sin embargo puede existir confusión con otras enfermedades neuromusculares de la infancia para lo cual se requiere del examen confirmatorio que es el estudio molecular con alta especificidad. Antes de la existencia de dicho estudio, el diagnóstico se basaba en la realización de biopsia muscular.

Es importante conocer que la realización de los estudios moleculares permite establecer un diagnóstico correcto del paciente y por ende un asesoramiento genético adecuado. El Hospital no cuenta aún con esta herramienta diagnóstica.

El diagnóstico oportuno permite instaurar en el paciente medidas de soporte que mejorarían su calidad de vida y mejorarían la supervivencia.

Con esta revisión de casos se conocería mejor a nuestra población con diagnóstico de AME y constituiría el punto de partida para mayores estudios en busca de un mejor tratamiento de nuestros pacientes.

### **OBJETIVOS**

1. Describir las características clínicas, electrofisiológicas, patológicas de los pacientes con AME que acudieron al HIM en los últimos 10 años.
2. Crear la primera base de datos de esta enfermedad en el HIM que sirva de base para futuras investigaciones.

## **METODOLOGÍA**

Estudio descriptivo retrospectivo a partir de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de AME atendidos en el Hospital Infantil de Enero del 2004 a Junio del 2014.

### **LUGAR DE ESTUDIO**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de la Ciudad de México, Distrito Federal, que es una Institución de tercer nivel de atención medica dependiente de la Secretaría de Salud.

### **POBLACIÓN**

Revisión de expedientes clínicos de pacientes pediátricos hombres y mujeres con diagnóstico de AME atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre 2004 y 2014.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Es el número total de pacientes registrados con el diagnostico de AME

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **De inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de AME.
- Sexo indistinto.

- Edad menores de 18 años.

**De exclusión:**

- Expediente clínico incompleto o no disponible para los fines del estudio.

**FUENTE DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

La recolección de la información para el presente estudio se realizó a través de una ficha de recolección de datos diseñada para este estudio.

**DESCRIPCION DEL ESTUDIO**

Se revisaron 38 expedientes clínicos con el diagnóstico de AME en archivo general, de los cuales 7 expedientes cumplían criterios de inclusión, el resto tenía confinado otro diagnóstico o se cambió el diagnóstico inicial.

Se revisaron los resultados de biopsias musculares de los últimos 10 años en el archivo de patología de donde se obtuvo el expediente de los pacientes con resultados positivos para atrofia muscular espinal que completaron el resto de pacientes incluidos en el estudio.

## ASPECTOS ÉTICOS

Al ser un estudio con base a la revisión de expedientes clínicos se considera sin riesgo, motivo por el cual no es necesario solicitar el consentimiento de participación de los pacientes o sus padres.

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se determinó la distribución de las variables de estudio y posteriormente se realizó una estadística descriptiva con las frecuencias, rangos y proporciones.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION CONCEPTUAL</b>	<b>MEDICION OPERACIONAL</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>Edad de inicio de síntomas</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Número de años y meses del paciente al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Años y meses
<b>Sexo</b>	Característica sexual de los órganos genitales externos	Característica sexual de los órganos genitales externos	Cualitativa	Hombre mujer
<b>Manifestación clínica inicial</b>	Signos o síntomas característicos de una enfermedad	Signos o síntomas presentados al inicio de la enfermedad	Cualitativa	Hipotonía Debilidad Retraso del desarrollo
<b>Edad de fallecimiento</b>	Número de años y meses al fallecer	Número de años y meses al fallecimiento	Cuantitativa	Años, meses
<b>Fasciculaciones linguales</b>	Contracciones involuntarias rápidas y aisladas de fibras musculares sin desplazamientos observados en la lengua	Contracciones involuntarias rápidas y aisladas de fibras musculares sin desplazamientos observados en la lengua	Cualitativa	Presentes o ausentes
<b>Escoliosis</b>	Deformación de la columna vertebral que muestra una flexión lateral a la izquierda o/ y la derecha, una rotación de las vértebras flexionadas y una rectificación del perfil sagital.	Deformación de la columna vertebral que muestra una flexión lateral a la izquierda o/ y la derecha, una	Cualitativas	Presente o ausente

		rotación de las vértebras flexionadas		
<b>Edad de pérdida de marcha</b>	Número de años y meses a la que se pierde la marcha	Número de años y meses a la que se pierde la marcha	Cuantitativa	Años, meses
<b>CPK (Creatina quinasa)</b>	Enzima sérica que cataliza la producción de fosfocreatina a través de la fosforilación de una molécula de creatina, consumiendo una molécula de ATP en el proceso	Enzima sérica tomada del paciente en algún momento de su enfermedad	Cuantitativa	Alta, normal
<b>Electromiografía</b>	Técnica para la evaluación y registro de la actividad eléctrica producida por los músculos esqueléticos	Técnica para la evaluación y registro de la actividad eléctrica producida por los músculos realizado al paciente en algún momento de su enfermedad.	Cualitativa	Patrón neurógeno presente o ausente. VCN normal o anormal.
<b>Biopsia muscular</b>	es un proceso en el cual una pieza de tejido muscular es removida de un organismo para ser examinada microscópicamente	Procedimiento realizado al paciente en algún momento de su enfermedad	Cualitativa	Compatible con AME o no compatible.
<b>Examen molecular</b>	El análisis del ADN por amplificación selectiva (PCR) de los exones 7 y 8 del gen SMN1 que muestra la ausencia (delección homocigota) de dicho gen y la presencia del gen SMN2.	El análisis del ADN por amplificación selectiva de los exones 7 y 8 del gen SMN1 mostrará la ausencia de dicho gen y la presencia del gen SMN2.	Cualitativa	Delección del exón 7 y 8 del gen SMN. Delección del exón 7. Sin alteración.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 17 pacientes con diagnóstico de AME, la edad de diagnóstico fluctuó entre 2 meses y 5 años. Doce pacientes (70.5%) fueron varones y 5 (29.4%) fueron mujeres. Nueve pacientes (52.9%) correspondieron a AME tipo I, 6 (35.2%) al tipo II y 2 (11.7%) al tipo III.

Entidad federativa: 4 Veracruz, 7 Estado de México, 2 Tabasco, 2 Chiapas, 1 Michoacán, 1 Distrito Federal.

### **Características clínicas**

52.9% correspondieron a AME tipo I, de los cuales la principal manifestación clínica fue hipotonía generalizada, manifestada entre los primeros días de vida y los tres meses de edad. Se investigó acerca de movimientos fetales pero esta información únicamente se registró en uno de ellos. Dos de los pacientes tuvieron antecedentes familiares directos con AME. Tres pacientes nacieron con prematuridad entre leve y moderada, y solo en uno de ellos se registró un Apgar bajo sin asfixia.

La mayor parte de los pacientes (88%) de los pacientes presento comorbilidades, las principales: trastornos de la deglución, sepsis neonatal y dificultad respiratoria.

El tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico 1 a 23 meses de la AME tipo I. En todos los pacientes se registró, hipotonía, debilidad manifestada por disminución de movimientos de las extremidades, hipo a arreflexia de predominio en miembros inferiores.

Tres pacientes (33.3%) presentaron fasciculaciones linguales. Uno de los pacientes logró sostén cefálico, sedestacion y bipedestación, otro sostén cefálico y el resto no lo logro. Se conoce el fallecimiento de tres de ellos, del resto se desconoce la



evolución clínica. El diagnóstico fue realizado en 2 (22.2%) por estudio molecular y en el resto por biopsia muscular.

Seis pacientes (35.2%) tuvieron el diagnóstico de AME tipo II, en 4 de ellos su primera manifestación fue debilidad en miembros inferiores y retraso motor global en el resto. La edad de diagnóstico se estableció entre 1 año y 1 año 3 meses. Todos cursaron con hipotonía e hipo o arreflexia de predominio en miembros inferiores. Todos lograron sostén cefálico, sedestacion, y 4 logran bipedestación. Tres pacientes presentaron fasciculaciones linguales. Dos pacientes presentaron escoliosis. El diagnóstico fue establecido por estudio molecular en tres de ellos y el resto por biopsia muscular.

**Tabla 2. Características clínicas y diagnosticas de pacientes con AME tipo I**

<b>N</b>	<b>SEXO</b>	<b>EDAD DE DIAGNOSTICO</b>	<b>Manifestación clínica inicial</b>	<b>CPK</b>	<b>BIOPSIA</b>	<b>MOLECULAR</b>
1	M	4 m	Debilidad	alta	no tiene	delección exón 7 y 8
2	M	2a2m	hipotonía global	alta	confirmatoria	no se realiza
3	M	2m	hipotonía global	normal	confirmatoria	no se realiza
4	F	1a8m	hipotonía global	normal	confirmatoria	no se realiza
5	M	2m	hipotonía global	normal	confirmatoria	no se realiza
6	M	2m	hipotonía global	normal	confirmatoria	no se realiza
7	F	8m	hipotonía global	normal	confirmatoria	no se realiza
8	M	1m	hipotonía global	normal	confirmatoria	no se realiza
9	M	2m	hipotonía global	normal	no tiene	delección exón 7 y 8

2 pacientes mantienen diagnóstico de AME tipo III, los cuales lograron marcha y su manifestación fue debilidad de miembros inferiores con pérdida progresiva de la marcha. Uno la pierde a los tres años y el otro aun la mantiene. El diagnóstico fue hecho a los 2 y 3 años respectivamente. Los dos presentaron escoliosis. El que conserva la marcha con apoyo se mantiene en seguimiento en la consulta. El diagnóstico se estableció por biopsia muscular.

**Tabla 2. Características clínicas y diagnosticas de pacientes con AME tipo II Y III**

<b>N</b>	<b>SEXO</b>	<b>EDAD DE DIAGNOSTICO</b>	<b>Manifestación clínica inicial</b>	<b>CPK</b>	<b>BIOPSIA</b>	<b>MOLECULAR</b>
1	F	5a	debilidad miembros inferiores	Normal	confirmatoria	no se realiza
2	F	2a	debilidad miembros inferiores	Normal	confirmatoria	no se realiza
3	F	2a9m	dificultad en la marcha	alta	confirmatoria	no se realiza
4	M	5a	debilidad miembros inferiores	Normal	confirmatoria	no se realiza
5	M	2a	debilidad miembros inferiores	Normal	confirmatoria	no se realiza
6	M	2a	debilidad miembros inferiores	Normal	no se realiza	delección exón 7 y 8
7	M	1a1m	retraso motor	Normal	no se realiza	delección exón 7 y 8
8	M	8m	retraso motor	Normal	no se realiza	delección exón 7 y 18

### **CPK**

Se realizó a todos los pacientes determinación de CPK en el primer abordaje, en 14 pacientes el resultado fue normal, en tres pacientes estuvo ligeramente elevada.

### **Estudio electrofisiológico**

De los 17 pacientes a 14 (82.3%) se les realizó estudio de electrofisiología. Doce pacientes (85.7%) presentaron un patrón neuropático en el estudio de fibra muscular, uno (7.1%) tuvo un patrón mixto, y en dos (11.7%) fue normal. Se detectó bloqueo de conducción motora en 3 pacientes en el resto la neuro conducción motora y sensitiva fue normal.

Los principales hallazgos encontrados fueron signos de denervación con ondas agudas positivas y fibrilaciones y signos de re inervación crónica con potenciales de unidad motora de amplitud y duración aumentadas y reclutamiento disminuido sin encontrar diferencias significativas en los diferentes tipos de AME. En ningún caso fue diagnóstico.

### **BIOPSIA MUSCULAR**

Se realizó biopsia a 12 pacientes (70.5%) con resultados positivos con lo cual se hizo diagnóstico, observándose el típico agrupamiento de fibras de la atrofia neurogénica

### **ESTUDIO MOLECULAR**

Se realizó estudio molecular a 5 (29,4%) pacientes, en los cuales se encontró la delección de los exones 7 y 8 del gen SMN 1. En un paciente se determinó además a la madre del paciente encontrándose el estado de portador.

## **DISCUSIÓN**

La Atrofia muscular espinal, enfermedad genética, degenerativa y de mal pronóstico, de la cual se ha establecido claramente sus manifestaciones clínicas, su abordaje diagnóstico y su examen confirmatorio, muchas de las veces resulta de difícil diagnóstico en la práctica clínica. (3) la literatura no reporta diferencias en su presentación con respecto del género (2), sin embargo en nuestra revisión encontramos una franca predominancia en varones, para lo cual no encontramos una explicación razonable.

La mayor parte de pacientes reportados en la literatura corresponden al tipo AME I lo cual coincide con los resultados de nuestra revisión. Este tipo clínico es el mayormente descrito en sus aspectos clínico-patológicos en la literatura (5).

El diagnóstico debe sospechase en todo niño con hipotonía con debut temprano, sin embargo debe tenerse especial cuidado en diferenciar el origen de la misma, ya que el origen puede ser central y no periférico, entonces el abordaje, etiología y pronóstico son radicalmente diferentes. La hipotonía es muy frecuente en una variedad de trastornos neuromusculares de presentación congénita y de la cual se debe diferenciar el origen central o periférico, para poder ubicarnos en la línea de abordaje correcto. (2)

Los pacientes con AME 1 cursan con hipomotilidad fetal, este dato clínico puede ser detectado por la madre, sobre todo si se trata del segundo embarazo. Si se hace un interrogatorio intencionado este dato puede orientar al clínico y generar una sospecha clínica e iniciar con el protocolo de estudio. Esta falta de fuerza muscular en el recién nacido genera una pobre actitud fetal al momento del parto, provocando un mayor riesgo asfixia perinatal y la falsa percepción de ella. Este dato clínico valioso no fue explorado en la mayoría de los pacientes sometidos a esta revisión (1)

Con una hipotonía marcada desde los primeros días, se suman la dificultad respiratoria y las comorbilidades como neumonías, sepsis, trastornos de la deglución, que

muchas de las veces obscurece y retrasa nuestro diagnóstico de AME. (5) En nuestro estudio de los 9 pacientes con AME tipo 1 existió una demora en el diagnóstico de hasta de un año, y en la mayoría de los pacientes se solicitaron estudios que no correspondían al abordaje de una hipotonía periférica, como IRM de encéfalo, pruebas metabólicas que más bien confundieron y retrasaron el diagnóstico.

Los pacientes con AME tipo II y III que debutan más tardíamente y tienen un pronóstico menos catastrófico presentan como principal manifestación la debilidad muscular y pérdida de la marcha que coincide con nuestra descripción, sin embargo el diagnóstico clínico también suele confundirse con tipos de distrofia como se encontró en dos de nuestros pacientes catalogados en primera instancia como Distrofia de Cinturas.

En la mayoría de nuestros pacientes fueron solicitados los exámenes complementarios recomendados en el abordaje ( 2 ) como CPK de la cual resultó normal o levemente incrementada que coinciden con la literatura descrita. (5)

En cuanto a la electrofisiología, en la mayor parte de pacientes confirmaron el patrón neuropático, ( 5 ) sin embargo en uno fue normal y en otro con resultado mixto. Las velocidades de conducción motora y sensitiva no siempre estuvieron normales como se describe en la literatura y tampoco se encontraron en todos los hallazgos tipos de denervación de AME, por lo que se considera un estudio importante pero muchas veces de difícil realización e interpretación sobre todo en lactantes pequeños. (5,6)

Antes del advenimiento del estudio molecular confirmatorio para AME, el diagnóstico se basaba principalmente en la biopsia muscular, como en nuestra revisión en la que el 70.5 % de nuestros pacientes fueron diagnosticados por Biopsia sin confirmarse con estudio molecular como actualmente se recomienda (1,5 ) A pesar de ser una buena herramienta diagnóstica no deja de ser menos específica que un estudio molecular y

puede prestarse a erróneas interpretaciones como en pocos casos encontrados en nuestro estudio. (5,3)

El medio diagnóstico confirmatorio y recomendado es el estudio molecular (5 ) puesto que el hallazgo de la delección de los exones 7 y 8 del gen SMN1 confirma el estado homocigoto en el 98% de los pacientes con AME tipo I y en 80% en pacientes con AME tipo II y III. (5,6,7,9 ) . En nuestra revisión solo se solicitó el estudio confirmatorio luego de la biopsia en dos pacientes, se realizó en 3 pacientes como único estudio diagnóstico.

El seguimiento de los pacientes con AME requiere un equipo multidisciplinario para brindar una adecuada calidad de vida a estos pequeños pacientes, con un diagnóstico oportuno, detección temprana de complicaciones como escoliosis, enfermedades respiratorias, una adecuada rehabilitación, un asesoramiento genético completo a la familia y apoyo psicológico tanto a la familia como al paciente en el cual sus funciones mentales siempre estarán conservadas. En la revisión de nuestros pacientes pocos son los que mantienen seguimiento, y la mayoría dejó de acudir o se les dio el alta, lo cual es comprensible al no contar con un equipo multidisciplinario que pueda brindar una mejor calidad de vida a estos pacientes. (8,9,10,11)

## **CONCLUSIONES**

El mayor porcentaje de pacientes con AME corresponde al tipo I.

La principal manifestación inicial fue la hipotonía en AME tipo I y la debilidad y pérdida de marcha en AME tipo II y III, por lo que se debe sospechar de esta patología en todo paciente que presente dicha sintomatología.

El tiempo entre la aparición de síntomas y el diagnóstico clínico fue entre un mes y 23 meses.

El diagnóstico de AME tipo I puede ser difícil si se presentan a la vez otras comorbilidades como dificultad respiratoria, trastornos de deglución, neumonía o sepsis.

Ciertas características clínicas de los pacientes con AME pueden no siempre estar presentes como las fasciculaciones linguales, temblores, sin embargo la hipotonía, la debilidad y la hipo arreflexia se encuentran siempre presentes que confirma la presencia de manifestaciones de Neurona motora inferior.

La CPK en los pacientes con AME se encuentra normal o levemente aumentada.

Los estudios de electrofisiología suelen orientar el diagnóstico sin embargo no siempre son de fácil acceso sobretodo en lactantes y los hallazgos no siempre cumplen todos los criterios descritos en la literatura, por lo que no es diagnóstico.

La biopsia muscular es considerada diagnóstica sin embargo no está exenta de errores en la interpretación además que conlleva un método muy invasivo para su realización. La mayor parte de nuestros pacientes fueron diagnosticados con biopsia.

El estudio molecular es el medio diagnóstico confirmatorio hasta un 98% de los casos y debe solicitarse en todo paciente con sospecha de AME. Nuestro Hospital no cuenta aún con esta herramienta diagnóstica.

Los pacientes con AME requieren un seguimiento multidisciplinario con medidas encaminadas a mejorar su calidad de vida. En nuestro hospital no existe un seguimiento apropiado para estos pacientes.

### **LIMITACION DEL ESTUDIO**

El Archivo no cuenta con un adecuado sistema de clasificación de la enfermedad, ya que dentro del diagnóstico de AME figuraban 38 pacientes en los últimos 10 años de los cuales solo 7 correspondieron al diagnóstico definitivo. El resto de pacientes se obtuvieron de una búsqueda exhaustiva en resultados de biopsias de los últimos 10 años.

El número de pacientes en la presente revisión fue pequeño para poder establecer incidencias adecuadas.



## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

CRONOGRAMA DE TRABAJO												
ACTIVIDAD	2014-2015											
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Elección del tema de tesis	x											
Revisión de bibliografía		x	x									
Presentación de anteproyecto de tesis				x								
Obtención de datos en archivo de pacientes con AME y datos de patología con diagnóstico de AME				x	x							
Revisión de expedientes y aplicación de variables					x	x	X	x				
Tabulación de la información									x	x		
Análisis de la información											x	
Presentación final de tesis												X

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Swaiman's K, Ashwal S., Ferreiro D.: Pediatric Neurology. Principles and Practice, Quinta Edición, Elsevier, USA, 2012. Pag: 1482-1486.
2. Verdu A. Manuel de Neurología Infantil, Segunda edición, Editorial Panamericana, España, 2014. Pag: 759-761
3. Chung B., Wong V. Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status, PEDIATRICS Vol. 114 No. 5 November 2004
4. Tizzano E. Atrofia muscular espinal infantil. Protoc diagn ter pediatr. 2010;1:125-30
5. Castiglioni C., Levicán j., Rodillo E., y col. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. Rev. méd. Chile [revista en la Internet]. 2011 Feb [citado 2015 Mayo 17]; 139( 2 ): 197-204.
6. Herrera D, Rivera María. Caracterización clínico molecular en pacientes con atrofia muscular espinal, Rev. Med Hosp Gen Méx 2012;75(3):162-167
7. Padrón G., López L., Atrofia muscular espinal infantil tipo 1. Presentación de un caso presuntivo y revisión de la literatura, SALUD EN TABASCO Vol. 13, No. 3, Septiembre-Diciembre 2007.
8. Febrer A. , Vigo M, Fagoaga J, y col. Escala de valoración funcional de Hammersmith para niños con atrofia muscular espinal. Validación de la versión española. Rev Neurol 2011; 53 (11): 657-663.
9. Garza AAG y cols: Atrofia muscular espinal tipo I. Rev Mex Pediatr 2001; 68(2); 69-71.
10. Romeo Z. Rosas A. , Paz A. y col: Atrofia muscular espinal tipo 1: enfermedad de Werdnig-Hoffmann, Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(1):43-47
11. Collado M. Shkurovich P., González F., Atrofia espinal tipo I Reporte de un caso, Cir Ciruj 2007;75:119-122.

## ANEXOS

### 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Descripción clínica, electrofisiológica y patológica de los pacientes con diagnóstico de AME del Hospital infantil de México en el periodo 2004-2014.

NUMERO	
REGISTRO	
PROCEDENCIA	
NOMBRE	
FECHA DE NACIMIENTO	dia:      mes:      año:
ANTECEDENTES FAMILIARES / N de gesta:	
MOVIMIENTOS FETALES	
EDAD GESTACIONAL	
PESO AL NACIMIENTO	
APGAR	
MANIFESTACION CLINICA INICIAL	
EDAD DE MANIFESTACION CLINICA	años      meses
EDAD DE DIAGNOSTICO CLINICO	años      meses
COMORBILIDAD	

#### **HALLAZGOS CLINICOS**

HIPOTONIA	
DEBILIDAD MUSCULAR	
HIPO/ARREFLEXIA	
RETRASO MOTOR	
FASCIULACIONES LINGUALES/ATROFIA LINGUAL	
ESCOLIOSIS	
TEMBLOR	
LOGRO SOSTEN CEFALICO si/no	
LOGRO SEDESTACION si/no	

LOGRO BIPEDESTACION si/no			
EDAD DE PERDIDA DE LA MARCHA	años	meses	NA
EDAD Y CAUSA DE FALLECIMIENTO			Causa
O EGRESO	años	meses	
CPK : valor	normal	alta	

### NEUROCONDUCCION

Normal	
--------	--

Signos de denervación

Ondas agudas positivas	
Fibrilaciones	
descargas repetitivas	

**Signos de re inervación crónica**

Actividad PUM amplitud y duración	aumentados	
	disminuidos	
Reclutamiento	aumentado	
	disminuido	
CONCLUSION - PATRON	neuropático	
	otro	
BIOPSIA	negativa	
Agrupamiento de fibras atrofia neurogénica	positiva	
MOLECULAR	negativo	
	positivo	Delección gen 7
		Delección gen 8
TIPO DE AME		