



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza**

TESIS:

**Características clínicas de pacientes pediátricos con
atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR
en un hospital de tercer nivel.**

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. EMMANUEL LÓPEZ IXTLAMATI

ASESOR METODOLÓGICO:

**Dr. Martín Arturo Silva Ramírez
Médico adscrito al servicio de Neurología Pediátrica
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González
Garza C.M.N. La Raza**

ASESOR TEMÁTICO:

**Dr. Omar Alejandro Martínez Fernández
Médico adscrito al servicio de Neurología Pediátrica
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González
Garza C.M.N. La Raza**

Número de registro institucional: R-2023-3502-025



Ciudad de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL DIAGNOSTICADA MEDIANTE PCR EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Número de registro institucional: R-2023-3502-025



DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
Directora de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS

DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ
Asesor metodológico y Profesor titular del Curso de Neurología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS

DR. OMAR ALEJANDRO MARTÍNEZ FERNÁNDEZ
Asesor temático y Profesor adjunto del Curso de Neurología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS

DR. EMMANUEL LÓPEZ IXTLAMATI
Tesisista y Residente de Segundo año de Neurología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS

ADSCRIPCIÓN DE AUTORES

Asesor metodológico

Dr. Martín Arturo Silva Ramírez

Profesor titular del Curso de Neurología Pediátrica UMAE, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 55 57 82 10 88. Ext. 23464

e-mail: neuro_marturosilva@yahoo.com

Asesor temático

Dr. Omar Alejandro Martínez Fernández

Profesor adjunto del Curso de Neurología Pediátrica UMAE, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 55 57 82 10 88. Ext. 23464

e-mail: travis10572000@yahoo.com.mx

Tesista

Dr. Emmanuel López Ixtlamati

Residente de Segundo año de Neurología Pediátrica UMAE, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México.

Teléfono: 55 57 82 10 88. Ext. 23464

e-mail: emaixtlamati@hotmail.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3502,
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS 18 CI 09 002 001
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 13 de febrero de 2023

M.E. Martín Arturo Silva Ramírez

PRESENTE

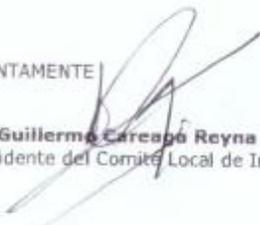
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3502-025

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Carasco Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

ÍNDICE	
Resumen	6
Marco teórico	7
Justificación	13
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	14
Hipótesis	15
Objetivos	15
Materiales y métodos Lugar donde se realizará el estudio Tipo de estudio Población de estudio Criterios de selección Calculo de la muestra	16
Variables del estudio	17
Descripción del estudio	19
Análisis estadístico	19
Aspectos éticos	20
Recursos: humanos, físicos y materiales	21
Financiamiento, factibilidad y bioseguridad	21
Cronograma de actividades	22
Resultados	23
Discusión	27
Conclusiones	30
Bibliografía / Referencias	31
Anexos	33

RESUMEN

Título: Características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel.

Antecedentes: La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular severa enfermedad caracterizada por la degeneración del motor alfa neuronas en la médula espinal. La AME tipo I ocupa entre el 50-70% de los casos.

Objetivo principal: Describir las características clínicas de pacientes pediátricos con AME diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio de serie de casos consecutivos; observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Del periodo de julio de 2017 a julio de 2022, se revisaron expedientes físicos y/o electrónicos. El tipo de muestreo fue consecutivo; se capturaron los datos en una hoja de recolección.

Recursos e infraestructura: Se realizó en el Hospital General del CMN La Raza y se obtuvo información de los expedientes clínicos y/o electrónicos. Los recursos materiales fueron donados por los investigadores.

Factibilidad: Fue factible debido al recurso humano calificado para el diagnóstico.

Experiencia del grupo: La UMAE del CMN La Raza es un centro de referencia de paciente con AME.

Estadística: Se realizó el análisis de datos por medio de estadística descriptiva. Las cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas se describieron de acuerdo a la distribución de los datos.

Nivel de riesgo del estudio: El presente proyecto de investigación se consideró sin riesgo. Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Resultados: Se analizaron pacientes entre 1 y 17 años de edad. La mediana de edad fue de 5.5 años y la de edad al diagnóstico fue de 7.5 meses. Se observa una relación de género 1:1. La distribución por edad muestra un pico a los 3 años de edad y dos picos de edad al diagnóstico a los 6 y a los 12 meses. Se observó que el 41.6% padecen AME tipo 1 y el 58.3% AME tipo 3. Las características clínicas más frecuentes fueron la debilidad muscular, la hipotonía muscular, la hiporreflexia y el retraso psicomotor.

Conclusiones: La edad más frecuente fue de 3 años; sin predominio de género. El tipo de AME más frecuente es el tipo III, seguido del tipo II. Las características clínicas más frecuentes fueron debilidad muscular, hipotonía muscular, hiporreflexia y retraso psicomotor. Los datos obtenidos fueron similares a los reportados en pacientes nacionales y de otros países.

MARCO TEORICO

Atrofia muscular espinal (AME): definición y etiología

La AME es una enfermedad neuromuscular severa caracterizada por la degeneración de las motoneuronas alfa en la médula espinal, lo que resulta en una progresiva debilidad muscular proximal y parálisis (1). La AME es la principal causa de muerte de origen genético en lactantes (2).

Se trata de un trastorno autosómico recesivo, consecuencia de mutaciones en el gen de supervivencia de la neurona motora tipo 1 (SMN1) que provoca una pérdida de la proteína SMN; la mutación más frecuente del gen SMN1 es la delección del exón 7 (3, 4).

La pérdida de la proteína SMN es parcialmente compensado por la expresión del gen homólogo SMN2, que difiere de SMN1 por un polimorfismo de un solo nucleótido en el exón 7. Este cambio de base provoca la exclusión del exón 7 en casi el 90% de las transcripciones de SMN2, y la proteína inestable truncada (SMND7) es rápidamente degradada. La proteína SMN se expresa de forma ubicua y juega un papel fundamental en la homeostasis celular a través de múltiples funciones: está involucrada en varios mecanismos celulares, como el ensamblaje de la maquinaria espliceosómica, la endocitosis y la traducción de proteínas. Por sus diversas funciones y expresión ubicua, la pérdida de SMN puede conducir a la patología sistémica que se extiende más allá de la neurona motora (5).

Los pacientes siempre tienen de 1 a 5 copias del gen homólogo SMN2 que produce una proteína en su mayoría incompleta por ausencia del exón 7. Todas las formas clínicas de AME tienen ausencia de SMN1 y el número de copias de SMN2 se correlaciona con el fenotipo. Los pacientes con la forma más grave tipo 1 tienen en su gran mayoría 2 copias de SMN2. Los pacientes tipo 2 tienen mayoritariamente 3 copias y los pacientes tipo 3 entre 3 y 4 copias. La correlación con la clínica no es absoluta dado que existen discordancias fenotípicas (6).

Incidencia

La incidencia mundial reportada de esta enfermedad es de 1 caso por cada 6000 a 11,000 nacimientos (2). En México la incidencia reportada es de 0.5-1 por cada 25,000 nacimientos (7).

La AME es la segunda enfermedad autosómica recesiva fatal más común después de la fibrosis quística, con una incidencia estimada de 1 en 6.000 a 1 en 10.000 nacidos vivos, con una frecuencia portadora de 1/40-1/60 (1).

Se desconoce la prevalencia exacta de la AME. Los estudios históricos que evaluaron la prevalencia de AME se vieron limitados por la falta de confirmación genética y pueden subestimar la prevalencia de fenotipos más graves debido a la vida más corta. Se ha sugerido que la prevalencia general de AME es de uno a

dos por cada 100 000 personas. En regiones o grupos con altas tasas de consanguinidad, la incidencia de AME puede ser mayor (8).

Clasificación

Existen cinco subtipos de la enfermedad que varían desde la manifestación muy severa in útero a una forma muy leve de inicio en la edad adulta (9). De mayor a menor frecuencia de aparición el subtipo tipo I ocupa entre el 50-70% de los pacientes, seguido del tipo III (30%), tipo II (20%) y tipo IV (<5%) (10). Todos los pacientes con AME tienen como características clínicas la presencia de debilidad muscular proximal difusa y reflejos osteotendinosos muy disminuidos o ausentes (11).

Desde punto de vista histórico, la nominación de la atrofia muscular espinal ha cambiado, haciendo alusión inicialmente a los médicos que publicaron oficialmente la enfermedad hasta una nomenclatura numérica que en la actualidad es la vigente. Así la AME Tipo I, anteriormente era conocida como enfermedad de Werdnig-Hoffmann o AME aguda [Hoffmann 1892, Werdnig 1971]; la AME Tipo II se denominaba AME crónica o enfermedad de Dubowitz antes de la clasificación actual, la AME Tipo III ha tenido el epónimo de "enfermedad de Kugelberg-Welander" y también se la conoce como AME juvenil [Kugelberg y Welander 1956]; y por último la AME Tipo IV también puede denominarse AME de inicio en la adolescencia o la edad adulta (8).

Actualmente la atrofia muscular espinal es clasificada en cinco diferentes tipos con características clínicas específicas, los cuales son los siguientes:

- Tipo 0 (AME prenatal o congénita). Este tipo atrofia muscular se presenta desde el periodo prenatal con una esperanza de vida menor a 6 meses. Prácticamente los pacientes no logran los hitos motores del desarrollo y la debilidad muscular al nacimiento es severa, manifestándose con una hipotonía profunda, arreflexia, insuficiencia respiratoria, contracturas articulares y miocardiopatía. Desde el punto de vista genético la cantidad de copias del gen SMN2 es 1.
- Tipo 1 (Enfermedad de Werdnig-Hoffman). La edad de presentación es predominantemente de 0-6 meses con una esperanza de vida menor a 2 años sin soporte respiratorio. Es evidente la profunda debilidad muscular, la hipotonía, la presencia de fasciculaciones linguales, hiporreflexia o arreflexia, alteración de la succión y deglución, insuficiencia respiratoria y dentro del neurodesarrollo algunos logran el sostén cefálico. La cantidad de copias del gen SMN2 corresponde a 2.
- Tipo 2 (Enfermedad de Dubowitz). Se presenta en paciente entre los 6-18 meses de edad con una esperanza de vida a los 25 años hasta un 70%. En relación al neurodesarrollo logran una sedestación sin apoyo, pero sin lograr realizar bipedestación ni deambulación. Es muy notoria la debilidad proximal con la correspondiente hipotonía, temblor postural de manos, hiporreflexia y fasciculaciones linguales en algunas ocasiones, así como escoliosis. Sin embargo, sus habilidades intelectuales son promedio o

superiores al promedio en la adolescencia. En esta entidad la cantidad de copias correspondientes al gen SMN2 son 3.

- Tipo 3 (Enfermedad de Kugelberg-Welander). La edad de presentación es predominantemente en mayores de 18 meses con una esperanza de vida casi normal. Logran la bipedestación y deambulación independientes, pero con ciertas limitaciones y son evidentes algunos otros signos físicos como temblor de manos y un comportamiento en su marcha y movilidad semejante a una distrofia muscular. La cantidad de copias del gen SMN2 en este tipo de atrofia corresponde a 3-4.
- Tipo 4 (AME del adulto). La edad de presentación es en mayores de 21 años con una esperanza de vida normal. El neurodesarrollo en estos pacientes suele ser normal y clínicamente de forma progresiva se observa la hipotonía y debilidad de predominio proximal. La cantidad de copias del gen SMN2 es mayor a 4.

Evolución

Las complicaciones progresivas a nivel de aparato locomotor y respiratorio son secundarias a la debilidad muscular; siendo las complicaciones respiratorias las que conllevan a una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con AME tipo I y II. Los pacientes con AME tipo I pueden presentar neumopatía severa asociada alteración en la mecánica de la deglución y enfermedad por reflujo gastroesofágico que ponen en riesgo de forma temprana la vida del paciente (9). Por otro lado, los pacientes con AME tipo II tienen alteración en la mecánica de la deglución por lo que requieren de métodos invasivos para nutrición enteral o parenteral, y por otro lado a nivel respiratorio es común la presentación de neumonías por aspiración. Finalmente, los pacientes con AME II y III pueden llegar a presentar cierto grados de disfagia y dificultad para la deglución con menores problemas respiratorios (12).

Diagnóstico

A menos que existan casos familiares previos, el diagnóstico generalmente es impulsado por los signos clínicos. Como ya se ha comentado, clínicamente estos bebés se presentan con hipotonía y debilidad progresiva, simétrica y proximal que afecta más a las piernas que a los brazos, respetando los músculos faciales, pero a menudo con debilidad de musculatura bulbar. El inicio en la niñez se caracteriza de manera similar por hipotonía y debilidad proximal, pero con hallazgos respiratorios y bulbares menos prominentes (13).

La investigación actual proporciona pruebas sólidas de que los pacientes con AME tipo 1 tienen pérdida irreversible de neuronas motoras al principio del período perinatal, que progresa a denervación severa en los primeros 3 meses de edad y pérdida de unidades motoras de más del 90% dentro de los 6 meses de edad. Los estudios han demostrado que, si bien el inicio de los síntomas se produce a una edad media de 2.5, 8.3 y 39.0 meses para AME tipos 1, 2 y 3, respectivamente, el diagnóstico de AME fue confirmado más tarde a las edades medias ponderadas de 6.3, 20.7 y 50.3 meses para los tipos 1, 2 y 3, respectivamente. Por lo tanto, el

cribado neonatal se considera el mejor medio para evitar la odisea diagnóstica reportada por muchas familias (14).

Cada embarazo de una pareja que ha tenido un hijo con AME tiene aproximadamente un 25% de probabilidad de tener un niño afectado, un 50% de probabilidad de tener un niño portador asintomático, y una probabilidad de aproximadamente 25% de tener un hijo no afectado que no sea portador. Las pruebas de portador para familiares en riesgo y las pruebas prenatales para embarazos con mayor riesgo son posibles si el diagnóstico de AME ha sido confirmado por pruebas genéticas moleculares en un familiar afectado (8).

El diagnóstico confirmatorio se basa en pruebas genéticas moleculares (9). La prueba genética de SMN1/SMN2 es altamente confiable y es la primera línea de investigación cuando la condición se sospecha en un caso típico (13); se busca la delección homocigota del exón 7 del gen SMN1 por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) (15). Ésta prueba alcanza hasta un 95% de sensibilidad y casi 100% de especificidad (1). Si un paciente del que se sospecha que tiene AME tiene una copia del gen SMN1, entonces esta copia debe ser investigada por mutaciones leves tales como puntuales, inserciones y delecciones lo que conduce a una disfunción homocigótica del gen (16).

Las pruebas genéticas de ahora ofrecen un análisis rápido y confiable del número de copias del gen SMN1 mediante el uso de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples o PCR en tiempo real. Los ensayos semicuantitativos mejoran la sensibilidad diagnóstica hasta en un 98% (1).

Por lo general, los niveles séricos de CK suelen ser normal o moderadamente elevados en AME. Por otra parte, no se necesita electromiografía en niños con tipo 1 y 2; éste estudio puede ayudar en formas más crónicas en las que el fenotipo podría ser menos llamativo (13).

Estudios de AME a nivel internacional

Se han realizado pocos estudios para evaluar la prevalencia y la incidencia de la AME. La mayoría de estos se han llevado a cabo antes de 1995, cuando se identificó el gen causante de la enfermedad, por lo que se utilizó el diagnóstico clínico más que el genético como un criterio de inclusión. En general, se estima la incidencia de todos los tipos de AME de alrededor de 10 en 100,000 (1 en 10,000) nacidos vivos (2, 4).

En 2013, Bladen y colaboradores, realizaron un estudio multicéntrico; se captaron 5,068 pacientes con diagnóstico confirmado de AME de 25 países (por mencionar algunos: Bulgaria, Rumania, Argentina, Suiza, Francia y Estados Unidos; asimismo, se incluyeron 27 pacientes de México). Se encontraron datos similares en cuanto a la proporción de pacientes en cada subclasificación de AME (la tipo III fue la más frecuente) y se describieron las características clínicas (17).

Al examinar todos los tipos de AME juntos, en la mayoría casos se observa una prevalencia de alrededor de 1-2 por 100.000 personas. En algunos estudios, se observó una prevalencia algo mayor. Un estudio en Italia en 1992 calculó una prevalencia de 6,56 por 100.000 personas menores de 20 años de edad (18). Tres estudios en Escandinavia mostraron una prevalencia de 4,18 por 100.000 personas de 18 años o menos de edad (19, 20). En el caso de Suecia, se han registrado tasas de prevalencia más altas, lo que podría deberse a una mayor conciencia y un buen sistema de salud en Suecia, lo que facilita la identificación de pacientes para un estudio de este tipo (21). Aunque la prevalencia de AME puede ser diferente en el Oriente Medio en comparación con Europa, en más de la mitad de los casos se observó consanguinidad de los padres, lo que podría explicar, al menos parcialmente, la alta prevalencia (22).

La prevalencia de AME tipo II y III juntos se ha estimado en alrededor de 1,5 por 100.000. De tres estudios que investigaron tipo II y tipo III por separado, dos encontraron una mayor prevalencia del tipo III en comparación con el tipo II. Esto puede explicarse por la mayor esperanza de vida de pacientes con AME tipo III en comparación con pacientes con AME tipo II (20).

Estudios de AME en México

De febrero 2012 a julio 2015, en Centro Médico de Occidente IMSS, se realizó un estudio que incluyó pacientes con diagnóstico molecular confirmado de AME (el análisis molecular se realizó con la técnica de PCR alelo específico donde se buscó la delección del exón 7 del gen SMN1). Se registraron 357 muestras de pacientes con probable diagnóstico clínico de AME; se confirmaron 41 casos con el análisis molecular (11.48%). Se obtuvieron las siguientes conclusiones: el rango de edad más frecuente es de 3-5 años (51.2%), el tipo más frecuente es el tipo III, no existió algún predominio de género y los datos son similares a los reportados en pacientes de otros países (17).

En 2020, en el Instituto Nacional de Pediatría, se realizó un estudio descriptivo que incluyó pacientes menores de 18 años. Se estudiaron 31 pacientes, 15 de ellos con AME tipo I, 13 con AME tipo II y 3 con AME tipo 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 (23).

Escalas de evaluación funcional en AME

El análisis de ensayos publicados en pacientes pediátricos con AME, sugieren que la expresión fenotípica diversa dificulta el diseño de una “escala funcional única” que pueda ser aplicada en el universo de pacientes portadores. Se agrega a la debilidad muscular progresiva y pérdida funcional, una heterogénea velocidad de deterioro (rápidamente progresiva en AME tipo I y gradual en tipo II o III).

Es importante considerar que en niños con AME tipos II y III aumenta el nivel funcional, donde pese a que la enfermedad sigue en progreso, existe un amplio

rango de funciones motoras posibles de alcanzar. Para esta población no ha sido tarea fácil generar pautas de evaluación, ya que pese a tener mayor repertorio motor que niños con AME tipo I, las escalas disponibles han mostrado no ser suficientemente sensibles para evaluar cambios en niños no ambulantes.

Las pruebas disponibles de aplicar en niños con AME son: prueba de trastornos neuromusculares para pacientes en edad infantil del Children's Hospital of Philadelphia (CHOP-INTEND), evaluación neurológica infantil Hammersmith sección 2 (HINE-2º modulo), escala motora funcional de Hammersmith versión extendida (HFMSE), módulo para extremidades superiores revisado para AME (RULM), escala de evaluación funcional de extremidades superiores (EEFES) y prueba de la marcha de 6 minutos para AME (6MWT).

La combinación de las escalas permite ampliar las fortalezas de cada instrumento y aumentar el espectro de actividades clínicamente significativas para el rendimiento motor. Por lo anterior, las pruebas posibles de aplicar en AME tipo 1 son CHOP-INTEND y HINE-2º modulo, en AME tipos II y III no ambulantes son HFMSE, RULM y EEFES y en AME tipos II y III ambulantes son HFMSE, 6MWT, RULM y EEFES (24).

JUSTIFICACIÓN

La atrofia muscular espinal es la principal causa de muerte de origen genético en lactantes; se considera una de las enfermedades raras y neuromusculares más frecuentes que ocasiona una importante morbimortalidad en la edad infantil con consecuencias perjudiciales para el paciente, la familia y el sistema de salud.

Por lo cual, es necesario organizar y coordinar el seguimiento médico del paciente con AME mediante un equipo multidisciplinario. Es importante considerar otros aspectos, como la formalización de registros con datos de evolución de los pacientes, la toma de decisiones consensuadas con respecto a todos los aspectos del tratamiento y la transición entre la pediatría y la medicina de adultos.

Finalmente, resulta importante conocer las características clínicas de pacientes con atrofia muscular espinal de nuestro medio que permitan el reconocimiento oportuno de la patología.

El diseño de serie de casos que realizaremos en este proyecto de investigación permitirá conocer las características clínicas de pacientes con AME en nuestro Hospital y con estos datos se podrá realizar una descripción general de nuestros pacientes. Esta información será pauta para realizar futuros estudios de seguimiento que permitan mejorar la atención de éste grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque la AME es una enfermedad hereditaria ya abordada y descrita en estudios de investigación en otros países, en nuestro medio no se cuenta con la suficiente información de la enfermedad. Lo anterior, aunado a su escasa frecuencia y rareza, plantea problemas para su identificación o diagnóstico.

La revisión de los expedientes de los pacientes con AME permitirá conocer las características clínicas en nuestro medio.

Por lo antes mencionado nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel?

HIPÓTESIS

H0

Las características clínicas de los pacientes con AME en un hospital de tercer nivel serán similares a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

H1

Las características clínicas de los pacientes con AME en un hospital de tercer nivel serán diferentes a lo reportado en la literatura nacional e internacional.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Describir las características demográficas de la población pediátrica con diagnóstico de atrofia muscular espinal en nuestra unidad hospitalaria.
- b. Conocer el tipo de atrofia muscular espinal más frecuente en nuestra unidad hospitalaria.
- c. Conocer la edad más frecuente de nuestra población al momento de la sospecha diagnóstica en base a la clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DONDE SE REALIZARÁ EL ESTUDIO

Servicio de Neurología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional La Raza.

TIPO DE ESTUDIO

Serie de casos consecutivos. Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los expedientes de pacientes niños de 1 a 17 años con diagnóstico de atrofia muscular espinal con diagnóstico genético que se atendieron de julio de 2017 a julio de 2022 en la consulta externa de Neurología pediátrica del Hospital General de Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

-Expedientes de pacientes de 1 a 17 años de edad con diagnóstico genético de atrofia muscular espinal corroborado mediante PCR en tiempo real derechohabientes del IMSS con seguimiento en Centro Médico Nacional La Raza.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Expedientes de pacientes sin estudio genético que confirme el diagnóstico de atrofia muscular espinal.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Expedientes de pacientes incompletos o pérdida de derechohabiencia.

CALCULO DE LA MUESTRA

Se seleccionarán todos los expedientes de pacientes que actualmente se encuentran en seguimiento con AME. ****

**** Por ser una enfermedad rara, poco frecuente y con repercusiones neurológicas severas funcionales, se incluirán a todos los pacientes.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable D: Descriptiva. R: De relevancia.	Escalas P: Presente. A: Ausente.
Género	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Condición del paciente que lo distingue entre masculino y femenino	Cualitativa nominal dicotómica. D.	1. Mujer / 2. Hombre.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Tiempo cronológico de vida cumplido al momento del estudio	Cuantitativa discreta. D.	Años y meses
Edad al diagnóstico clínico	Edad de presentación de un cuadro clínico determinado	Edad de presentación del cuadro clínico de atrofia muscular espinal	Cuantitativa discreta. D.	Años y meses
Atrofia muscular espinal	Enfermedad genética que afecta las neuronas motoras de la médula espinal	Se obtuvo del expediente la presencia o ausencia de AME en los pacientes	Cualitativa nominal dicotómica. R.	1. P. / 2. A.
Tipo de atrofia muscular espinal	Grupo de pacientes con atrofia muscular espinal con características demográficas y clínicas específicas	Se obtuvo del expediente el tipo de atrofia muscular espinal con el que cuenta el paciente	Cualitativa nominal politómica. D.	1. Tipo I. 2. Tipo 2. 3. Tipo 3.
Debilidad muscular	Pérdida de la fuerza muscular	Se obtuvo del expediente la presencia o ausencia de debilidad muscular en los pacientes	Cualitativa nominal dicotómica. R.	1. P. / 2. A.
Hipotonía muscular	Tonicidad muscular débil	Se obtuvo del expediente la	Cualitativa nominal	1. P. / 2. A.

		presencia o ausencia de hipotonía muscular en los pacientes	dicotómica. R.	
Hiporreflexia	Disminución de la respuesta motora cuando se estimulan los reflejos osteotendinosos	Se obtuvo del expediente la presencia o ausencia de hiporreflexia en los pacientes	Cualitativa nominal dicotómica. R.	1. P. / 2. A.
Atrofia muscular	Pérdida o disminución del tejido muscular	Se obtuvo del expediente la presencia o ausencia de atrofia muscular en los pacientes	Cualitativa nominal dicotómica. R.	1. P. / 2. A.
Fasciculaciones linguales	Pequeñas e involuntarias contracciones musculares a nivel lingual	Se obtuvo del expediente la presencia o ausencia de fasciculaciones linguales en los pacientes	Cualitativa nominal dicotómica. R.	1. P. / 2. A.
Retraso psicomotor	Hitos del desarrollo ausentes para la edad o de aparición tardía	Se obtuvo del expediente la presencia o ausencia de retraso psicomotor en los pacientes	Cualitativa nominal dicotómica. R.	1. P. / 2. A.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Del registro de pacientes con AME de julio de 2017 a julio de 2022 que pertenecen al servicio de Neurología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional La Raza, y que cumplieron con los criterios de inclusión previamente comentados, se recabaron los datos correspondientes a las variables que se incluyeron.
2. Del expediente físico y/o electrónico se obtuvieron los datos demográficos del paciente (variables descriptivas), así como las características clínicas (variables de relevancia).
3. Con los datos obtenidos se procedió al análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis de datos por medio de estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables.

Las cualitativas, por ejemplo género, tipo de AME, debilidad muscular, hipotonía muscular, hiporreflexia, atrofia muscular, fasciculaciones linguales y retraso psicomotor, se describieron en frecuencias simples y porcentajes.

Las variables cuantitativas, por ejemplo edad y edad al diagnóstico clínico, si tienen distribución normal (de acuerdo a la prueba de Shapiro Wilk) se describieron con medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar); mientras que, las variables cuantitativas de libre distribución se describieron en mediana y rango intercuartilar.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo "Características clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de atrofia muscular espinal en un hospital de tercer nivel" se apegó a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se consideró sin riesgo para el paciente (categoría I).

Estudio en población vulnerable

Los potenciales participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Sin embargo, los datos se tomaron del expediente clínico y se solicitó aprobación del comité local de Investigación para revisar los expedientes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

Si bien no existió ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, fue un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación fue revisar las características clínicas de pacientes pediátricos con diagnóstico de atrofia muscular espinal.

Confidencialidad

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual se codificó para evitar que sean identificados y solo los investigadores principales tengan acceso a esta información. De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de las participantes no serán divulgados.

RECURSOS

Humanos: Investigador principal y tesista.

Físicos:

- Departamento de archivo clínico.
- Expediente clínico físico y electrónico.
- Computadora para captura de datos.
- Mesa de trabajo.
- Impresora y cartucho de tinta.

Materiales:

- Hojas blancas.
- Formatos de captura de datos.
- Lápices y plumas.

FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD Y BIOSEGURIDAD

Financiamiento: No requiere financiamiento externo, los gastos para captura de datos correrán a cargo de los investigadores. Todos los recursos no generaron ningún costo para algún paciente dentro del estudio.

Factibilidad: El presente estudio de investigación es factible debido a que el servicio de Neurología Pediátrica cuenta con recursos humanos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de pacientes en la edad pediátrica con atrofia muscular espinal, por otra parte, debido al tipo y diseño de estudio todos los recursos necesarios para el desarrollo del mismo se obtienen del expediente clínico de cada paciente por lo que no requiere financiamiento.

Bioseguridad: Durante el presente trabajo de investigación no se manipularon muestras biológicas ni tampoco se tuvo contacto directo con el paciente debido a que es un estudio retrospectivo observacional obteniéndose los datos en las fuentes primarias de información del expediente clínico.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Título del protocolo: Características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel.

ACTIVIDAD	Marzo-Agosto 2022	Septiembre 2022-Febrero 2023	Marzo-Abril 2023	Mayo-Junio 2023
Diseño del Protocolo	R			
Evaluación por el Comité de investigación		R		
Recolección de datos			P	
Análisis de datos			P	
Redacción del Informe final			P	
Difusión				P

P: Programado.

R: Realizado.

RESULTADOS

De un universo de 15 pacientes con AME, se excluyeron un total de 3 pacientes: 2 con diagnóstico clínico pero sin contar con prueba genética confirmatoria de la enfermedad y 1 por contar con expediente clínico incompleto; finalmente se analizaron un total de 12 pacientes con diagnóstico genético de AME. En la figura 1 se observa distribución por sexo de nuestros pacientes, encontrando una relación de género 1:1.

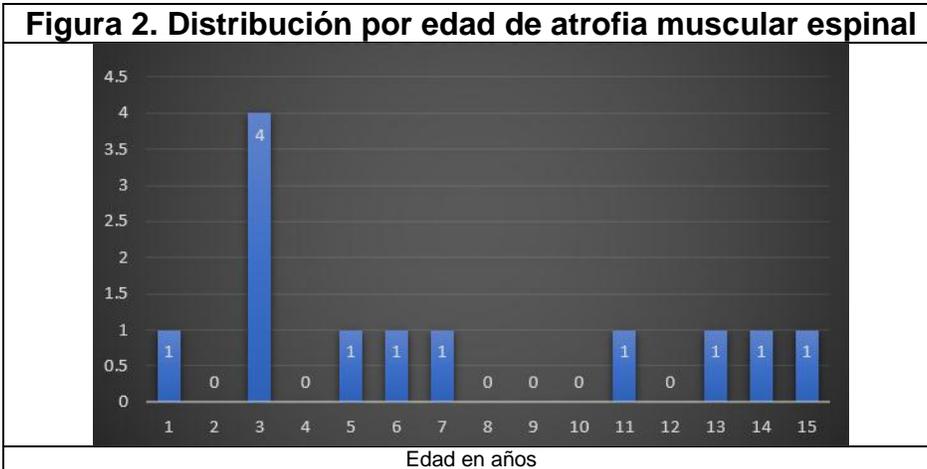


Se analizaron los casos de pacientes entre 1 y 17 años de edad, de los cuales en la tabla 1 se observa que la mediana de edad de la población estudiada fue de 5.5 años y la correspondiente a la edad al diagnóstico fue de 7.5 meses. En cuanto al rango de edad de los pacientes, se registró una mínima de 1 año y una máxima de 15 años. Asimismo, se observó en cuanto a la edad al diagnóstico, que el valor mínimo corresponde a 5 meses y el máximo de 12 meses (es decir, ambas edades pertenecientes a la etapa de lactante).

Tabla 1. Características generales de 12 pacientes con atrofia muscular espinal incluidos en el estudio

	Edad (años)	Edad al diagnóstico clínico (meses)
Media	7	8.3
Mediana	5.5	7.5
Moda	3	6
Desv. tip.	4.95	2.67
Rango	14	7

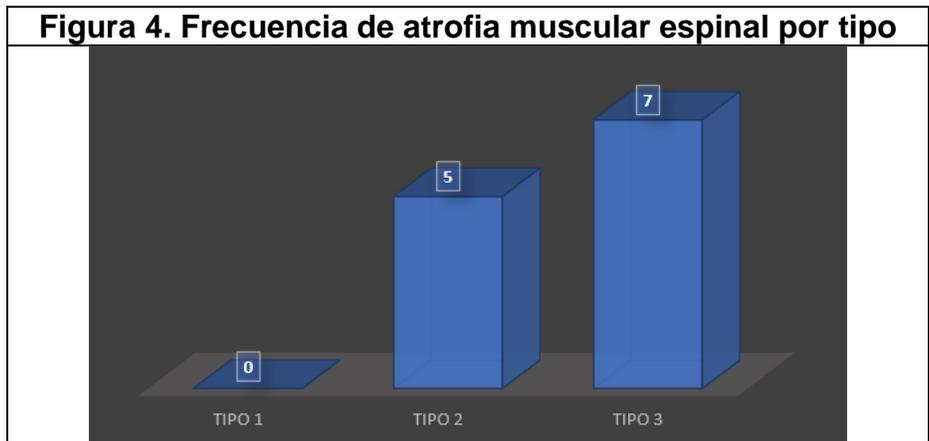
La distribución por edad de la enfermedad abordada muestra un claro pico de incidencia a los 3 años de edad con un registro de 4 pacientes. Esta información justificada por el tamaño de muestra. (Figura 2)



Como ya se comentó anteriormente, la mediana de edad al diagnóstico fue de 7.5 meses. En la figura 3 se muestra la edad en meses en la que se realiza el diagnóstico probable de la enfermedad en base a las características clínicas. Se demuestran dos picos de incidencia en nuestra muestra poblacional: a los 6 y a los 12 meses. De igual manera, independientemente del diagnóstico de certeza genético, se observa que la sospecha clínica se realiza a partir de los 5 meses de edad.



En cuanto a la frecuencia del tipo de AME, en base a la edad y a la prueba genética, se observa que el 41.6% (5 pacientes) padecen AME tipo 1 y el 58.3% (7 pacientes) fueron diagnosticados con el tipo 3. Considerando la muestra elegida, no se observa un predominio importante entre éstos dos tipos. No se registró ningún paciente con el tipo 1 de la enfermedad.



En la tabla 2, se enlistan las variables que corresponden a las características clínicas más frecuentes de pacientes con AME y el número de pacientes que las presentaron. Se eligieron componentes del síndrome de neurona motora inferior, síndrome característico de esta enfermedad; dentro de estos se mencionan debilidad muscular, hipotonía muscular, hiporreflexia, atrofia muscular y fasciculaciones linguales. El retraso psicomotor representa una variable de relevancia, al ser una condición que se presenta en los primeros meses de vida y permite un diagnóstico oportuno.

Tabla 2. Presencia de características clínicas de 12 pacientes con atrofia muscular espinal incluidos en el estudio

Característica clínica	P / A	Número de pacientes
Debilidad muscular	P	11
	A	1
Hipotonía muscular	P	11
	A	1
Hiporreflexia	P	11
	A	1
Atrofia muscular	P	4
	A	8
Fasciculaciones linguales	P	7
	A	5
Retraso psicomotor	P	11
	A	1

P: Presente. A: Ausente.

Se muestran nuevamente las características clínicas incluidas en el presente estudio en la tabla 3; se registran los porcentajes de aparición con respecto al total de pacientes. Las características clínicas más frecuentes fueron la debilidad muscular, la hipotonía muscular, la hiporreflexia y el retraso psicomotor; cada una de las cuales aparece en el 91.60% de la muestra abordada. Las características

menos frecuentes son las fasciculaciones linguales y la atrofia muscular con frecuencias de 58.30 y 33.30% respectivamente.

Tabla 3. Frecuencia de características clínicas de 12 pacientes con atrofia muscular espinal incluidos en el estudio

Característica clínica	Frecuencia (%)
Debilidad muscular	91.60
Hipotonía muscular	91.60
Hiporreflexia	91.60
Atrofia muscular	33.30
Fasciculaciones linguales	58.30
Retraso psicomotor	91.60

DISCUSIÓN

La AME es una enfermedad neuromuscular severa en la que existe degeneración de las motoneuronas alfa en la médula espinal; se trata de la principal causa de muerte de origen genético en lactantes (2).

Se desconoce la prevalencia exacta de la AME. Los estudios de prevalencia sobre ésta patología se ven limitados por la falta de confirmación genética y pueden subestimar la prevalencia de fenotipos más graves debido a la vida más corta. Se ha sugerido que la prevalencia general es de 1 - 2 por cada 100 000 personas (8). En nuestro estudio, la mediana de edad fue de 5.5 años de un rango de 1 a 15 años.

El diseño de serie de casos de éste proyecto de investigación permitió conocer las características clínicas de pacientes con AME en nuestro Hospital y compararlos con estudios a nivel internacional y nacional.

La AME es clasificada en cinco diferentes tipos con características clínicas específicas: tipos 0, 1, 2, 3 y 4. Se han realizado pocos estudios para evaluar la prevalencia y la incidencia de la AME. Previo a la identificación del gen causante de la enfermedad, se utilizó el diagnóstico clínico antes del confirmatorio genético como un criterio de inclusión. Por ésta razón, se justifica la importancia de una sospecha en base a características clínicas.

En 2013, se realizó un estudio multicéntrico por Bladen y colaboradores; se captaron 5,068 pacientes con diagnóstico confirmado de AME de 25 países (entre los que se incluyeron Bulgaria, Rumania, Argentina, Suiza, Francia, Estados Unidos, México, entre otros) y se encontró que la AME tipo III fue la más frecuente (17). En otro estudio se encontró que el subtipo I ocupa entre el 50-70%, seguido del tipo III (30%) (10). En nuestro estudio, se encontró que el tipo III fue la más frecuente con el 58.3% (7 pacientes), similar a lo reportado por Bladen y colaboradores (17).

Investigaciones actuales proporcionan pruebas sólidas de que los pacientes con AME tipo 1 tienen pérdida irreversible de neuronas motoras al principio del período perinatal, que progresa a denervación severa en los primeros 3 meses de edad y pérdida de unidades motoras de más del 90% dentro de los 6 meses de edad. Esta evidencia sugiere, el por qué en algunas series de casos, como la nuestra, se observa que el tipo I de AME es la menos frecuente. Posiblemente, la alta mortalidad de este subtipo no permite un diagnóstico oportuno o en muchas ocasiones no se cuenta con el insumo correspondiente a la prueba genética por lo que no llega a tenerse un diagnóstico confirmatorio, a diferencia del estudio realizado en España en donde se encontró como causa principal la AME tipo I (10).

Algunos estudios han demostrado que, si bien el inicio de los síntomas se produce a una edad media de 2.5, 8.3 y 39 meses para AME tipos I, 2 y 3,

respectivamente, el diagnóstico de AME fue confirmado más tarde a las edades medias ponderadas de 6.3, 20.7 y 50.3 meses para los tipos 1, 2 y 3, respectivamente. En la presente investigación, se encontró una mediana de edad al diagnóstico de 7.5 meses; esta edad es equiparable a la edad media en la que se iniciaron los síntomas para AME tipo 2 (14). Por lo anterior, se observó que la etapa del lactante es importante para esta enfermedad; ya que independientemente del tipo de AME del que se trate, su sospecha clínica o el inicio de los síntomas se realiza en éste periodo.

Por otra parte, la incidencia es variable de un estudio a otro debido a que la sospecha clínica se inicia en la etapa lactante de los pacientes. En países que cuentan con la prueba genética, se podría dar el diagnóstico de certeza desde etapas tempranas de la enfermedad; mientras que en países con limitación para la obtención de la misma, las características clínicas serán base para la sospecha diagnóstica. También, la mayor esperanza de vida de pacientes con AME tipo III en comparación con pacientes con AME tipo I o II podría influir directamente en que se presenta como el tipo más frecuente.

Se encontró en nuestro estudio que la mediana correspondiente a la edad al diagnóstico fue de 7.5 meses. Los valores correspondientes a la edad mínima y a la máxima al diagnóstico fueron de 5 y 12 meses. En este punto es de vital importancia mencionar la hipotonía y el retraso psicomotor son importantes en la valoración inicial, ya que son de las dos características más frecuentes que se llegan a encontrar a edades tempranas y de las que la mayor parte de nuestra población cuenta.

A menos que existan casos familiares previos, el diagnóstico generalmente es impulsado por los signos clínicos; en la etapa lactante, los pacientes se presentan con hipotonía y debilidad progresiva, simétrica y proximal que afecta más a las piernas que a los brazos, respetando los músculos faciales, pero a menudo con debilidad de musculatura bulbar.

En nuestro país se han realizado previamente dos estudios de AME:

De febrero 2012 a julio 2015, en Centro Médico de Occidente IMSS, se realizó un estudio que incluyó a 41 pacientes y en el que se concluyó lo siguiente: el rango de edad más frecuente es de 3-5 años (51.2%), el tipo más frecuente es el tipo III, no existió algún predominio de género y los datos son similares a los reportados en pacientes de otros países.

En 2020, en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), se realizó un estudio que incluyó a 31 pacientes (15 tipo I, 13 tipo II y 3 tipo III) y en el que se concluyó lo siguiente: 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 y se estableció el diagnóstico genético en 23 de los 31 pacientes.

Con base en los dos estudios nacionales presentados, la estadística internacional y los hallazgos en nuestro estudio, se concluyó lo siguiente:

En nuestro medio, la edad más frecuente de los pacientes fue de 3 años; dato similar a lo reportado en el instituto de Centro Médico de Occidente del IMSS en el que se reportó un rango de 3-5 años.

El tipo de AME más frecuente es el tipo III; esto, como ya se mencionó, influenciado probablemente por la mayor esperanza de vida de éstos pacientes y a la mayor probabilidad de contar con una prueba genética confirmatoria.

No existió algún predominio de género; de hecho la relación que se presenta es de 1:1.

Las características clínicas más frecuentes en nuestros pacientes fueron debilidad muscular, hipotonía muscular, hiporreflexia y retraso psicomotor con una frecuencia de 91.60% cada una. Como ya se comentó, en el estudio realizado en el INP, los pacientes iniciaron con tres características clínicas que también fueron las más frecuentes en nuestro hospital (debilidad muscular, hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor). Es imprescindible mencionar, que una adecuada exploración neurológica y una anamnesis correcta que permita evaluar el desfase de hitos del desarrollo en nuestros pacientes darán pauta para un diagnóstico de sospecha oportuno de éstos pacientes.

Los datos son similares a los reportados en pacientes nacionales y de otros países.

La principal limitación que se presentó en el estudio fue el tamaño reducido de la muestra. Por ser una enfermedad rara, poco frecuente y con repercusiones neurológicas severas funcionales, se incluyeron a todos los pacientes. Una segunda limitación corresponde a que se trató de un estudio retrospectivo; lo ideal en el seguimiento de un grupo de pacientes a través del tiempo sería realizarlo de manera prospectiva, ya que se tiene un mejor control de las variables a incluir. Por lo que, la información reportada en el presente estudio será pauta para realizar futuros estudios de seguimiento que permitan mejorar la atención de éste grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

La edad más frecuente de los pacientes con diagnóstico confirmatorio de AME fue de 3 años; sin predominio de género.

El tipo de AME más frecuente es el tipo III, seguido del tipo II. No se reportó ningún caso de AME tipo I en nuestro medio.

Las características clínicas más frecuentes en nuestros pacientes fueron debilidad muscular, hipotonía muscular, hiporreflexia y retraso psicomotor. Por lo que, una adecuada exploración neurológica y una anamnesis correcta permitirá evaluar el desfase de hitos del desarrollo en nuestros pacientes y se podrá tener un diagnóstico precoz de sospecha en éstos pacientes.

Los datos obtenidos fueron similares a los reportados en pacientes nacionales y de otros países.

BIBLIOGRAFÍA / REFERENCIAS

1. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, et al. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Nov 2;6:71. DOI: 10.1186/1750-1172-6-71.
2. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008 Jun 21;371(9630):2120-33. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6.
3. Simone C, Ramirez A, Bucchia M, Rinchetti P, et al. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci*. 2016 Mar;73(5):1003-20. DOI: 10.1007/s00018-015-2106-9.
4. Ogino S, Leonard DG, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet*. 2002 Jul 15;110(4):301-7. DOI: 10.1002/ajmg.10425.
5. Chaytow H, Faller KME, Huang YT, et al. Spinal muscular atrophy: From approved therapies to future therapeutic targets for personalized medicine. *Cell Rep Med*. 2021 Jul 21;2(7):1-19. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100346.
6. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Nov;22(6):944-950. DOI: 10.1016/j.ejpn.2018.08.009.
7. Zárate-Aspiros R, Rosas-Sumano AB, Paz-Pacheco A, et al. Atrofia muscular espinal tipo 1: enfermedad de Werdnig-Hoffmann. *Bol Med Hosp Infanti Mex*. 2013 Ene-Feb; 70(1):43-7.
8. Prior TW, Leach ME, Finanger E. *Spinal Muscular Atrophy*. 2000 Feb 24; Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
9. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Jun;62(3):743-66. DOI: 10.1016/j.pcl.2015.03.010.
10. Madrid Rodríguez A, Martínez Martínez PL, Ramos Fernández JM, et al. Atrofia muscular espinal: Revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 82(3):159-65.
11. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015 Feb;51(2):157-67. DOI: 10.1002/mus.24497.
12. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, 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*. 1997 Feb 27;146(1):67-72. DOI: 10.1016/S0022-510X(96)00284-5.
13. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018 Feb;28(2):103-15. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.005.
14. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*. 2019 Aug;20(8):e437-51. DOI: 10.1542/neo.20-8-e437.
15. Cancès C, Richelme C, Barnerias C, et al. Clinical features of spinal muscular atrophy (SMA) type 2. *Arch Pediatr*. 2020 Dec;27(7S):7S18-22. DOI: 10.1016/S0929-693X(20)30272-4.
16. Baioni MT, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Jul-Aug;86(4):261-70. DOI: 10.2223/JPED.1988.

17. Alatorre Jiménez MA. Atrofia muscular espinal: estudio clínico y genético en México. *Rev Méd de Costa Rica y Centroamérica*. 2017 Jun; 74(623):4-7.
18. Merlini L, Stagni SB, Marri E, et al. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna Province, Italy. *Neuromuscul Disord*. 1992; 2(3):197-200. DOI: 10.1016/0960-8966(92)90006-r.
19. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr*. 2009 May;98(5):865-72. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01201.x.
20. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000 Jan;10(1):1-9. DOI: 10.1016/s0960-8966(99)00055-3.
21. Ahlström G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjärdén PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in a Swedish county. *Neuroepidemiology*. 1993;12(5):262-9. DOI: 10.1159/000110327.
22. al Rajeh S, Bademosi O, Ismail H, et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: the Thugbah study. *Neuroepidemiology*. 1993;12(3):164-78. DOI: 10.1159/000110316.
23. Vaidla E, Talvik I, Kulla A, et al. Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia. *Neuroepidemiology*. 2006;27(3):164-8. DOI: 10.1159/000096128.
24. Urrutia-Osorio ME, Ruiz-García M. Perfil demográfico y clínico de pacientes con atrofia muscular espinal: serie de 31 pacientes. *Acta Pediatr Mex*. 2020 marzo-abril; 41 (2):47-57.
25. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022 Sep 01]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
26. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Sep 01] Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf
27. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Sep 01]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.

ANEXOS



ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA. CENTRO
MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

“Características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel”.

Datos Generales e Identificación

Folio de identificación: _____.

Género: _____.

Edad: _____.

Edad al diagnóstico clínico: _____.

Atrofia muscular espinal: _____.

Tipo de atrofia muscular espinal: _____.

Datos Específicos

Característica clínica	Escala de medición P: Presente. / A: Ausente.
Debilidad muscular	
Hipotonía muscular	
Hiporreflexia	
Atrofia muscular	
Fasciculaciones linguales	
Retraso psicomotor	

ANEXO 2. SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación ***Características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel***, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a. Nombre, edad, género y edad al diagnóstico clínico.
- b. Atrofia muscular espinal y tipo de atrofia muscular espinal.
- c. Debilidad muscular, hipotonía muscular, hiporreflexia, atrofia muscular, fasciculaciones linguales y retraso psicomotor.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS.

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo ***Características clínicas de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal diagnosticada mediante PCR en un hospital de tercer nivel***, cuyo propósito es producto comprometido (tesis, artículo, cartel, presentación, etc.), estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dr. Martín Arturo Silva Ramírez
Médico adscrito al servicio de Neurología pediátrica U.M.A.E. Hospital General Dr.
Gaudencio González Garza C.M.N. La Raza
Asesor metodológico

Dr. Omar Alejandro Martínez Fernández
Médico adscrito al servicio de Neurología pediátrica U.M.A.E. Hospital General Dr.
Gaudencio González Garza C.M.N. La Raza
Asesor temático

Alumno: Dr. Emmanuel López Ixtlamati
Alumno de segundo año de Neurología pediátrica U.M.A.E. Hospital General Dr.
Gaudencio González Garza C.M.N. La Raza
Tesisista