

DELINEACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DE LA FUNDACIÓN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE MARACAIBO

Clinical and molecular delineation of Spinal Muscular Atrophy in pediatric patients of "Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas de Maracaibo"

José Chacín^{1,3}, Silvia Clavell², Luisana Colmenares², Carmen Zara^{1,3}, Ana Bracho^{1,3}, Asunta Costagliola³

¹Instituto de Investigaciones Genéticas, Facultad de Medicina, LUZ. ²Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, LUZ. ³Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas. República Bolivariana de Venezuela.
silviaclavell@gmail.com

RESUMEN

La atrofia muscular espinal (AME) es un trastorno hereditario neurodegenerativo, autosómico recesivo, de las neuronas motoras espinales y bulbares, que causa atrofia y debilidad muscular, usualmente de forma simétrica y proximal, con predominio de extremidades inferiores e hiporreflexia, respetando la musculatura facial y el intelecto. Son un importante grupo de enfermedades paralizantes que forman un amplio espectro, distinguiéndose 4 grupos, de acuerdo con la edad de comienzo, los signos clínicos y la severidad de la enfermedad. Las 4 formas fueron mapeadas en el locus 5q13, causadas por la delección del exón 7 y 8 del gen *SMN1*. Con esta investigación se pretende conocer la presencia de AME y caracterizar clínicamente a los pacientes pediátricos de la Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas (FHEP) de Maracaibo, estado Zulia, mediante la elaboración y análisis de una base de datos, donde se recopilaban las historias clínicas de los pacientes que acudieron a la consulta genética entre los años 2000 al 2016, a los cuales por su clínica y estudios complementarios, se les dio el diagnóstico de AME. Se evidenciaron 18 pacientes, siendo la AME tipo II el hallazgo más frecuente, y que en su mayoría presentaron la triada característica (hipotonía, hiporreflexia y estado cognitivo conservado), así como estudios paraclínicos compatibles con dicha patología. La AME es la principal causa genética de muerte en lactantes a nivel mundial, y la segunda causa de muerte por

enfermedades autosómicas recesivas en la población general. Venezuela, a su vez, presenta fallas tanto de estudio como registro de este grupo de enfermedades, por lo que se hace imperante la necesidad de realizar estudios para establecer la incidencia de AME en nuestro país.

Palabras clave: Atrofia muscular espinal, gen *SMN1*, neuronas motoras, hipotonía, hiporreflexia.

ABSTRACT

The Spinal Muscular Atrophy (SMA) is an inherited neurodegenerative autosomal recessive disorder of the spinal and bulbar moto-neurons that causes muscular atrophy and weakness, usually symmetrical and proximal, with predominance in the lower limbs and hyporreflexia, that avoids facial muscles and intellect. They are an important group of paralyzing diseases that create a broad spectrum, which classifies them in 4 groups according with the age of onset, clinical signs and the severity of the disease. The 4 forms where mapped in the locus 5q13, they are caused by a deletion of the 7th and 8th exons of the *SMN1* gen. This research intends to know the clinical characteristic of SMA in pediatric patients of "Fundación Hospital de EspecialidadesPediátricas" of Maracaibo, Zulia, by the elaboration and analysis of a data base, where the clinical history of the patients that went to a genetic consultation between years 2000 and 2016 and were diagnoses with SMA. 18 patients were evidenced; being the SMA II the most frequent type, most of the patients had the characteristic triad (hypotonia, hyporeflexia and unaffected intellect) and paraclinic studies compatible. SMA is the main cause of death by a genetic pathology in infants worldwide and the second

cause of autosomal recessive diseases demises in general population. Venezuela has failures both the study and registration of this group of disorders, which makes the realization of investigations to establish the frequency of SMA so important.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy, SMN1 gen, Moto neurons, hypotonia, hyporeflexia.

INTRODUCCIÓN

El término Atrofia Muscular Espinal (AME) corresponde un conjunto de trastornos hereditarios autosómicos recesivos (AR), caracterizados por la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, así como de las neuronas de los núcleos bulbares, lo cual lleva a debilidad muscular y atrofia, usualmente simétrica y proximal. (Picó, 2010). Constituyen la segunda causa de enfermedad AR letal (siendo la primera la fibrosis quística), con una incidencia mundial de entre 1/6.000 y 1/10.000 nacimientos y una tasa de portadores entre 1/35 y 1/50. Son la causa genética más frecuente de mortalidad de herencia AR en lactantes (Castiglioni *et al.*, 2011).

Son causadas por la mutación o delección de la copia telomérica del gen *SMN* (Survival Motor Neuron), localizado en la región cromosómica 5q13 (Tizzano, 2010) en forma homocigota o heterocigota compuesta con otras mutaciones. El *SMN* está presente en múltiples copias en el genoma humano, correspondiendo una copia telomérica (*SMN1*) y varias copias centroméricas (*SMN2*), que difieren en 5 nucleótidos (Zarate *et al.*, 2013:2). El *SMN1* es el responsable de la mayoría de las mutaciones presentes en los afectados y es considerado el gen determinante de la enfermedad, mientras que el *SMN2* está presente en número de 1 a 5 copias. Cuantas más copias de *SMN2* haya, más benigno será el fenotipo, por lo que se considera un modificador fenotípico. (Tizzano, 2010:1) Además, mutaciones del gen *NAIP* (Neural Apoptosis Inhibitory Protein) son responsables del fenotipo en algunos pacientes (Picó, 2008).

Las manifestaciones clínicas incluyen: Hipotonía en grado variable, con abolición temprana de los reflejos osteotendinosos; curso progresivo, predominante en tronco y miembros inferiores; y fasciculaciones y temblores musculares, sobre todo en la lengua. Esta es conocida como la triada característica de AME, que se caracteriza por respetar musculatura facial y capacidad cognitiva. (Picó, 2010).

Se conocen cuatro tipos de AME, clasificándose según la edad de desarrollo de la enfermedad en AME tipo I, II, III y IV. Sin embargo, es la evolución de la patología lo que finalmente indicará el tipo. (Tizzano, 2010). A pesar de ser un trastorno hereditario, se ha observado la existencia de múltiples tipos en una misma familia (McKusick y Hartz, 2015).

La forma aguda tipo I, o enfermedad de Werdnigh-Hoffman, es la más severa. Se manifiesta durante el período neonatal o durante los primeros seis meses de vida, y la muerte suele ocurrir antes de los 2 años, a consecuencia de las complicaciones respiratorias. (Zarate *et al.*, 2013) (Tizzano, 2010) Los pacientes que la padecen no llegan a realizar la sedestación, presentan fasciculaciones, y la atrofia es difícil de observar por la presencia de panículo adiposo. (Picó, 2008) El compromiso de los núcleos bulbares se manifiesta en llanto débil, dificultad para toser, trastornos de la deglución y mal manejo de las secreciones orales. (Tizzano, 2010) Pueden presentar a su vez cardiopatías congénitas asociadas, así como mayor incidencia de distress respiratorio del neonato (McKusick y Hartz, 2015).

La forma crónica tipo II es también llamada forma intermedia, y se manifiesta después de los 3 meses y antes de los 18 meses de edad. Logran la sedestación, más no la deambulación autónoma, y presentan una marcada atrofia muscular. (Picó, 2008) Puede haber temblor, sobre todo en las manos, complicaciones respiratorias y escoliosis (Tizzano, 2010). La supervivencia en estos casos es mayor a los 4 años de vida y usualmente hasta la adolescencia o incluso después (McKusick y Kniffin, 2011).

La forma juvenil leve, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander o tipo III se manifiesta luego de los 18 meses y antes de los 18 años. La atrofia y debilidad de los músculos proximales de los miembros, iniciando por los inferiores, es seguida por afectación distal. Los casos usualmente son confundidos con distrofia muscular de cinturas, y la presencia de fasciculaciones hace el diagnóstico diferencial (McKusick y Hamosh, 2013). Los pacientes llegan a deambular, mas quienes manifiestan la enfermedad precozmente pierden dicha capacidad con el tiempo. Aquellos que caminan no llegan a correr, experimentan caídas frecuentes y dificultad para realizar esfuerzos leves (Tizzano, 2010). La disfunción pulmonar suele ser la causa de morbilidad. (McKusick y Hamosh, 2013)

La forma tipo IV aparece en la segunda o tercera década de la vida, los pacientes son capaces

de deambular y presentan una afectación clínica leve. En algunos casos, es considerada parte de la forma tipo III, y quienes la presentan pueden llegar a tener hermanos o hijos con la enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander (Tizzano, 2010). Es relativamente benigna, afectando los músculos proximales de manera simétrica y preservando la musculatura distal. Los síntomas incluyen fasciculaciones de la lengua, temores en las manos, debilidad simétrica de los músculos proximales con mayor severidad en los miembros inferiores y atrofia del músculo cuádriceps. (McCusick y O'Neill, 2006:1)

Las AME suelen ser confundidas con un amplio reglón de patologías (Picó, 2008), por lo que debe buscarse la presencia de una mutación o delección del gen *SMN1* para confirmar el diagnóstico. Delecciones del exón 7 y 8 o sólo del 7 del *SMN1* son responsables de más de 95% de los casos (Zarate *et al.*, 2013:2), por lo que la detección de una delección homocigota o heterocigota de al menos el exón 7 de *SMN1*, constituye una herramienta diagnóstica de alta sensibilidad y especificidad. (Castiglioni *et al.* 2011) Otras herramientas son la detección de una mutación en los genes *SMN2* o *NAIP*, el electromiograma con velocidad de conducción (EMGVC) y niveles aumentados de la enzima creatinasa (CK). (Tizzano, 2010)

No existe un tratamiento curativo, solo paliativo (NIH, 2016). La presencia de un registro actualizado de la incidencia de AME en Venezuela contribuiría a la clasificación de los pacientes según el tipo de enfermedad, al establecimiento de un pronóstico, a la elección de alternativas terapéuticas que mejoren su calidad de vida y a un consejo genético adecuado.

OBJETIVOS

1. Caracterizar clínicamente a los pacientes pediátricos del Fundación Hospital de Especialidades Pediátricas (FHEP) de Maracaibo, estado Zulia con diagnóstico de AME
2. Determinar la presencia de la delección del exón 7 en pacientes pediátricos con diagnóstico de AME de la FHEP.
3. Identificar el fenotipo y genotipo más frecuente de AME en pacientes pediátricos del FHEP.

PACIENTES Y MÉTODO

En esta investigación retrospectiva, transversal, no experimental, se estudiaron 18 pacientes que asistieron a la consulta genética de la FHEP en el

periodo de enero del 2000 a diciembre del 2016, con diagnóstico de AME. Los datos fueron obtenidos de los registros médicos de la consulta de genética de la FHEP. A los pacientes se les realizó historia clínica genética y se solicitaron creatinasa (CK), electromiografía con velocidad de conducción (EMGVC) y análisis molecular de la delección del exón 7 del gen *SMN1*. Fueron clasificados los tipos de AME (I a III), de acuerdo a la edad de debut de los síntomas, y se identificó la frecuencia de cada fenotipo y genotipo implicado.

Se realizó una base de datos de la información obtenida de los registros de la FHEP, tomando los siguientes datos de las historias clínicas: Nombre, número de historia, género, procedencia, edad del diagnóstico, presencia de hipotonía o hiporreflexia, estado cognitivo normal, valor de CK, EMGVC y estudio molecular en busca de una delección del exón 7 del gen *SMN1*. Se aplicó el cálculo del promedio y prueba de significancia.

RESULTADOS

Tabla 1. Procedencia de los pacientes con diagnóstico de AME en la FHEP

PROCEDENCIA POR MUNICIPIOS	NÚMERO DE PACIENTES
MARACAIBO	4
MARA	1
LAGUNILLAS	1
LA CAÑADA DE URDANETA	1
SANTA RITA	2
SAN FRANCISCO	1
CABIMAS	2
JESUS ENRIQUE LOSSADA	1
MIRANDA	1
OTROS ESTADOS	4

FI: Registros médicos FHEP

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes que asisten a la consulta de genética con diagnóstico de AME en la FHEP

Caso	Género M	Género F	Edad al Diagnóstico	Consanguinidad	Hipotonía	Hipo/Arreflexia	Actitud
1		X	11 meses	No	Presente	Hiporreflexia	Normal
2	X		2 años	No	Presente	Arreflexia	Normal
3	X		1 año 8 meses	No	Presente	Arreflexia	Normal
4	X		16 años	No	Presente	Arreflexia	Normal
5		X	5 meses	Sí	Presente	Arreflexia	Normal
6	X		5 años	No	Presente	Hiporreflexia	Normal
7		X	11 meses	No	Presente	Arreflexia	Normal
8	X		1 año 9 meses	No	Presente	Arreflexia	Normal
9	X		3 años	No	Presente	Arreflexia	Normal
10		X	3 años	No	Presente	Arreflexia	Normal
11	X		2 meses	Sí	Presente	Arreflexia	Normal
12		X	4 años	No	Presente	Arreflexia	Normal
13		X	2 años	Sí	Presente	Arreflexia	Normal
14	X		9 meses	No	Presente	Arreflexia	Normal
15	X		1 año	No	Presente	Arreflexia	Normal
16	X		1 año 10 meses	No	Presente	Arreflexia	Normal
17		X	1 mes	No	Presente	Arreflexia	Normal
18	X		5 años 10 meses	No	Presente	Hiporreflexia	Normal
Total	11/18	7/18	X 2 años 7 Meses	3/18	18/18	15/18Arreflexia 3/18Hiporreflexia	18/18

FI: Registros médicos FHEP

Tabla 3. Pruebas complementarias realizadas a los con pacientes con diagnóstico de AME en la FHEP

Caso	CK (U/L)	EMG Sugestiva	VC Sugestiva	Del. Exon 7 Homocigota	Del. Exon 7 Heterocigota	Presencia Del Exon 7
1	90,4	Compatible	Normal	X		
2	139	Compatible	Normal			X
3	10,5	-	Compatible			X
4	1317	Compatible	Normal	X		
5	-	Compatible	Compatibile	X		
6	-	Normal	Normal	X		
7	-	-	-	X		

8	616	Normal	Normal	-	-	-
9	313	Compatible	Compatible	-	-	-
10	-	-	-	X		
11	18	Inespecifica	Normal	X		
12	-	Compatible	Normal	-	-	-
13	7,95	Compatible	Normal	X		
14	16	Compatible	Normal	-	-	-
15	101	Compatible	Normal	-	-	-
16	-	Compatible	-			X
17	99	-	-	X		
18	348	Compatible	Normal	-	-	-
Total	256.3	11/18	3/18	9/18	0/18	3/18

Fuente: Elaboración Propia.

DISCUSIÓN

De los 18 pacientes estudiados, 14 (78%) presentaron Atrofia Muscular Espinal de tipo II o intermedia, 2 (11%) presentaron AME tipo III o leve, y 2 (11%) tipo I o grave, esta frecuencia es la esperada, ya que no todos los afectados con la forma tipo I logran llegar a la consulta de genética antes de fallecer, lo cual coincide con el estudio realizado por Valencia *et al.* en el 2016 en pacientes menores de 18 años en Medellín, y el estudio realizado por Garófalo *et al.* en el 2006 en 35 casos de AME en el Instituto Nacional de Neurología de Cuba, donde la forma tipo II también fue predominante.

No se evidenciaron casos con AME tipo IV, ya que esta suele presentarse en la edad adulta. El diagnóstico fue realizado en base a la clínica presentada, a los exámenes complementarios y a la evolución clínica del paciente. Entre los diagnósticos diferenciales que se consideraron están enfermedad de Pompe, Distrofia de Cinturas y Distrofia Muscular de Duchenne-Becker, lo cual pone en evidencia la dificultad diagnóstica de los casos menos severos, que también observó Castiglioni *et al.*, en su estudio realizado en 26 pacientes chilenos en edad pediátrica en el 2011.

Como se evidencia en la Tabla 2, al momento del diagnóstico, 6/18(33%) eran menores de un año, 6/18(33%) tenían entre 1 y 2 años de edad y 6/18(33%) tenían entre 2 y 5 años. La edad promedio de diagnóstico fue de 2 años con 7 meses, predominando el diagnóstico en los lactantes, por lo que son diagnósticos tempranos. De los 18 pacientes, 11(61%) fueron de género masculino y 7(39%) femeninos sin una diferencia significativa, lo cual es esperado para una enfermedad de heren-

cia AR. El resultado es similar a Garófalo, quien no observó prevalencia en ningún sexo, a diferencia Castiglioni, que evidenció prevalencia masculina, y de Valencia, quien observó mayor número de casos femeninos.

Es importante destacar que de los casos estudiados, 3/18(17%) eran productos de padres consanguíneos, como se aprecia en la Tabla 2, lo cual es un factor que aumenta el riesgo de AME, al tratarse de una enfermedad AR, donde ambos padres deben ser portadores de un alelo mutado. De igual manera, 3/18(17%) de los casos tenían antecedentes familiares de AME, lo cual también aumenta el riesgo de que los padres sean portadores (Valencia, 2010).

Todos presentaron la triada conocida de la enfermedad: Hipotonía, hipo/arreflexia y estado cognitivo normal (100%) (Tabla 2). Los principales motivos de consulta fueron hipotonía y retardo psicomotor, destacando la incapacidad de mantenerse en pie o sentarse sin apoyo y la falta de inicio de la marcha.

En cuanto a la hipotonía, 8/18(44%) pacientes presentaron hipotonía axial, 7/18(39%) hipotonía generalizada y 3/18(17%) hipotonía de miembros inferiores a predominio proximal, lo cual contradice los estudios realizados por Castiglioni en Chile, Garófalo en Cuba y Valencia en Colombia, quienes reportaron una mayor frecuencia de hipotonía de predominio proximal. Probablemente la diferencia se deba a la edad del diagnóstico, que en esta muestra en promedio fue baja lo que no permite la discriminación de la hipotonía.

Con respecto a los reflejos osteotendinosos, predominó la presencia de arreflexia, con 15/18(83%) pacientes, seguida de hiporreflexia en miembros in-

feriores con 3/18(17%) casos (Tabla 2). Esto contradice nuevamente la información ya conocida de la enfermedad, corroborada por Castiglioni, pero concuerda con los hallazgos encontrados por Garófalo y Valencia, quienes describieron como uno de los principales signos encontrados la arreflexiaosteotendinosa, independientemente del tipo de AME. Sin embargo, podría hablarse de la arreflexia como una progresión de la hiporreflexia, lo que confirma el curso progresivo del cuadro. (Picó, 2010)

Con respecto a la procedencia, plasmada en la Tabla 1, se evidenciaron pacientes en 9 de los 21 municipios del estado Zulia, con mayor número de casos en Maracaibo, probablemente por tener la mayor población y cercanía al centro hospitalario. Los pacientes procedentes de otros municipios fueron los más cercanos a Maracaibo. Además se atendieron pacientes de los estados vecinos Falcón, Trujillo y un caso de Carabobo.

A 12/18(67%) pacientes se les evaluaron los niveles de la CK, de los cuales 8/12(67%) presentaron valores normales, con sólo 4/12(33%) con valores discretamente elevados (Tabla 3). El valor promedio de CK fue de 256,32 U/L, lo cual sería considerado discretamente elevado (Valores normales: Hombres: 0-195 U/L, Mujeres: 0-170 U/L). Los niveles elevados de CK suelen ser considerados como un patrón diagnóstico de distrofia muscular, encontrándose generalmente hasta 10 veces por encima del rango esperado. No son específicos para las distrofias, pero son un marcador bioquímico importante (Tizzano, 2010).

A 14/18(78%) de los pacientes se les realizó EMG, como se evidencia en la Tabla 3, de los cuales 11/14(79%) presentaron hallazgos compatibles con AME, 2/14(11%) presentaron estudios normales, y 1/14(7%) de los casos presentó hallazgos inespecíficos, lo cual concuerda con lo encontrado por Garófalo, donde 100% de los pacientes estudiados presentaron daño de la segunda motoneurona en la EMG. Sólo 3/14(21%) de los pacientes presentaron cambios en la VC, lo cual coincide con los hallazgos de Castiglioni, donde el estudio de conducción resultó normal en todos los pacientes con AME tipo II y III, y resultó disminuida en todos los pacientes con AME tipo I (Tabla 3).

A 12/18(67%) de los pacientes se les realizó estudio molecular, de los cuales 9/12(75%) presentaron delección del exón 7 del gen *SMN1* (Tabla 3). A 6/18(33%) pacientes no se les realizó el estudio. Esto contrasta con los hallazgos de Castiglioni,

donde todos los pacientes evaluados presentaron la delección, sin embargo al sumarle los pacientes que no se realizaron el estudio se acerca a lo esperado para la frecuencia de la mutación. El que 33% de los pacientes no fuera estudiado se debe a factores de índole social, como el desinterés por parte de los familiares, el fallecimiento del afectado antes de la realización del estudio, lo oneroso del método y el nivel socio-económico de la familia. 3/12(25%) pacientes presentaron ambos alelos del gen *SMN1*, sin embargo, presentaron clínica específica y estudios complementarios compatibles con AME, por lo que se planteó posibilidad de mutación del gen *NAIP* o una mutación distinta a la delección del exón 7.

CONCLUSIONES

Las AME son la segunda causa de muerte por enfermedades ARA nivel mundial. En nuestro país, la falta de estudios recientes hace imposible conocer la frecuencia y la forma prevalente de este grupo de enfermedades, y dificulta el tratamiento de muchos de los afectados.

En este estudio, se evidenció que la forma predominante de los pacientes que acudieron a la FHEP de Maracaibo era la tipo II o intermedia. La edad promedio fue de 2 años, con un porcentaje alarmante de casos que presentaron AME antes del año, o incluso desde el nacimiento. No se encontró diferencia significativa por géneros, y la casi totalidad de los pacientes procedían del estado Zulia.

La clínica se mantuvo, con grado variable de gravedad, y predominio de la hipotonía axial y de la arreflexia total. Todos los casos presentaban estado cognitivo normal. Solo el 75% presentó delección del exón 7 del gen *SMN1*; la especificidad de la clínica y la presencia de exámenes complementarios positivos, descartan la presencia de un error diagnóstico en los pacientes con ausencia de la delección. Predominó la EMG con signos evidentes de lesión de la motoneurona, y la VC fue normal en la mayoría de los casos. El 33% de los pacientes presentó valores de CK discretamente elevados.

El manejo de la enfermedad con un equipo multidisciplinario, que incluyó fisiatras, fisioterapeutas, psicólogos infantiles, neuropediatras, cardiólogos, nutricionistas y genetistas, entre otros, ayudó a muchos de los pacientes con AME tipo II y tipo III, quienes presentaron una evidente mejora del cuadro, logrando realizar actividades cotidianas con menor limitación, así como disminución de las complicaciones.

El diagnóstico oportuno puede mejorar en gran medida la calidad de vida del paciente, así como su sobrevivencia. El descarte de AME en padres con factores de riesgo (consanguinidad, antecedentes familiares, hijos que hayan presentado la enfermedad) es también de gran importancia y debe plantearse durante la asesoría genética preconcepcional y prenatal, con el fin de disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Castiglioni et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *RevMed Chile* 2011; 139: 197-204
- E Tizzano Ferrari, Atrofia Espinal Muscular Infantil. ©Asociación Española de Pediatría 2010
- Garófalo *et al.* Atrofia muscular espinal en el niño. *Rev Cubana Pediatr* v.81 n.3 Ciudad de la Habana jul.-sep. 2009
- Gustavo H PicóFuster. Atrofia Espinal Infantil. ©Asociación Española de Pediatría.
- McKusick y Hartz, 2015. # 253300 Spinal Muscular Atrophy, Type I; SMA1 (documento en línea). Disponible en: <https://www.omim.org/entry/253300>: (consulta: 2017, mayo 15).
- McKusick y Kniffin, 2011. # 253550 Spinal Muscular Atrophy, Type II; SMA2 (documento en línea). Disponible en: <https://www.omim.org/entry/253550>: (consulta 2017, mayo 15).
- McKusick y Hamosh, 2013. # 253400 SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE III; SMA3 (documento en línea). Disponible en: <https://www.omim.org/entry/253400>: (consulta 2017, mayo 15)
- McCusick y O'Neill, 2006. # 271150 SPINAL MUSCULAR ATROPHY, TYPE IV; SMA4 (documento en línea). Disponible en: <https://www.omim.org/entry/271150>: (consulta 2017, mayo 15)
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH): Atrofia Espinal. 2016 (documento en línea). Disponible en: <https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/atrofia-muscular-espinal.htm>: (consulta 2017, mayo 20)
- Valencia *et al.* Características clínicas de los pacientes menores de 18 años con atrofia muscular espinal en Medellín, 2008 – 2013. *Acta Neurol Colomb.* vol.32 no.1 Bogotá Jan./Mar. 2016
- Zarate Aspiróset *al.*: Atrofia muscular espinal tipo 1: enfermedad de Werdnig-Hoffmann. *Bol Med-Hosp Infant Mex* 2013;70(1):44-48 2008.