



Atrofia muscular espinal

Ramos-Aguirre Miroslava de la Cruz¹

Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México¹

Para citar este artículo:

Ramos-Aguirre M. C. (2017). *Atrofia muscular espinal*.
Revista Acta de Ciencia en Salud. 3(1): p. 39-52

Resumen:

Atrofia muscular espinal es un trastorno genético que afecta el control del movimiento muscular. Es causada por una pérdida de células nerviosas especializadas llamadas motoneuronas en la médula espinal. La pérdida de las neuronas de motor conduce a la debilidad y desgaste (atrofia) de los músculos voluntarios, que son usados para actividades como gatear, caminar, sentarse y controlar el movimiento de la cabeza. En casos severos de atrofia muscular espinal, los músculos de la respiración y la deglución están afectados. Hay muchos tipos de atrofia muscular espinal que se distingue por el patrón de características, gravedad de la debilidad muscular y la edad cuando comienzan los problemas musculares. La forma mas comun es la autonómica recesiva con inicio en el transcurso de la niñez. La SMA se ha dividido en tres grupos durante la etapa infantil, depende de la edad de inicio y la progresión clínica. Tiene una frecuencia de 1:6 000 a 1:10 000.

Atrofia muscular espinal (también llamada enfermedad de Werdnig-Hoffman) de tipo I es una forma severa de la enfermedad que es evidente en el nacimiento o dentro de los primeros meses de vida. Los niños afectados son con retraso; la mayoría son incapaces de sostener su cabeza o sentarse sin ayuda. Los niños con este tipo tienen problemas para tragar y respiratorios que pueden conducir a asfixia o náuseas. La atrofia muscular espinal tipo II se caracteriza por debilidad muscular que se desarrolla en niños entre las edades 6 y 12 meses. Los niños con el tipo II puede sentarse sin apoyo, aunque pueden necesitar

ayuda para ir a una posición sentada. Personas con este tipo de atrofia muscular espinal no pararse o caminar sin ayuda. Tipo III la atrofia muscular espinal (también llamada tipo juvenil o enfermedad de Kugelberg-Welander) tiene características más leves que normalmente se desarrollan entre la adolescencia y la primera infancia. Los individuos con tipo de atrofia muscular espinal III pueden levantarse y andar sin ayuda, pero caminar y subir escaleras pueden volverse cada vez más difícil.

Palabras clave. Atrofia muscular espinal, progresión clínica, características

Abstract:

Spinal muscular atrophy is a genetic disorder that affects muscle movement control. It is caused by a loss of specialized nerve cells called motor neuron in the spinal cord. The loss of motor neurons leads to weakness and wear (atrophy) of the voluntary muscles, which are used for activities such as crawl, walk, sit and control the movement of the head. In severe cases of spinal muscular atrophy, breathing and swallowing muscles are affected. There are many types of spinal muscular atrophy which is distinguished by the pattern's characteristics, severity of muscle weakness and age when they begin the muscle problems.

How common is the recessive autonómica with onset during childhood. The SMA has been divided into three groups for the infantile stage, depends on

the age of onset and clinical progression. It has a frequency of 1:6 000 to 1:10 000.

Spinal muscular atrophy (also called Werdnig-Hoffman disease) type I is a severe form of the disease that is evident at birth or within the first months of life. The affected children are late; most are unable to hold his head or sit unassisted. Children with this type have respiratory and swallowing which can lead to suffocation or nausea. Muscular atrophy spinal type II is characterized by muscle weakness that develops in children between the

ages 6 and 12 months. Children with type II can sit without support, although they may need assistance to go to a sitting position. People with this type of spinal muscular atrophy not stand or walk without assistance. Type III the spinal muscular atrophy (Kugelberg-Welander Disease or juvenile type also called) has milder features that normally take place between early childhood and adolescence. Individuals with spinal muscular atrophy type III can rise and walk unassisted, but walk and climbing stairs can become increasingly difficult.

1. Introducción

La atrofia muscular espinal (SMA, siglas en inglés) es una de varias enfermedades hereditarias que destruyen progresivamente las neuronas motoras inferiores, que son conformadas por células nerviosas en el tallo cerebral y la médula espinal. Estas controlan la actividad muscular voluntaria esencial como hablar, caminar, respirar y deglutir, como también las neuronas motoras inferiores controlan el movimiento de los brazos, las piernas, tórax, cara, garganta y lengua.^[1-5]

Cuando hay interrupciones en las señales entre las neuronas motoras inferiores y los músculos, estos gradualmente se debilitan, pueden comenzar a atrofiarse y desarrollar sacudidas incontrolables (denominadas fasciculaciones). Cuando hay interrupciones en las señales entre las neuronas motoras superiores (ubicadas en el cerebro) y las neuronas motoras inferiores, los músculos del miembro desarrollan rigidez (denominada espasticidad), los movimientos se vuelven lentos y laboriosos, y los reflejos tendinosos como las sacudidas de la rodilla y el tobillo se vuelven hiperactivos. Con el tiempo, se puede perder la capacidad de controlar el movimiento voluntario.^[1-5]

La SMA está causada por defectos en el gen SMN1, el cual fabrica una proteína importante para la supervivencia de las neuronas motoras (proteína SMN). En la SMA, niveles insuficientes de la proteína SMN llevan a la degeneración de las neuronas motoras inferiores, produciendo debilidad y atrofia de los músculos esqueléticos. Esta debilidad es más grave

en el tronco, músculos del muslo y el brazo, que en los músculos de las manos y los pies.^[1-5]

Los trastornos de SMA en los niños se heredan de manera recesiva autosómica. Recesiva autosómica significa que un niño debe heredar una copia del gen defectuoso de ambos padres. Es probable que estos padres sean asintomáticos (sin síntomas de la enfermedad). A menudo las enfermedades recesivas autosómicas afectan a más de una persona en la misma generación (hermanos o primos).^[4]

La enfermedad de Kennedy, una forma adulta de SMA, es una herencia ligada a X, lo que significa que la madre transporta el gen defectuoso en uno de sus cromosomas X y pasa el trastorno a sus hijos varones. Los varones heredan un cromosoma X de su madre y un cromosoma Y de su padre, mientras que las mujeres heredan un cromosoma X de cada uno de sus padres. Las hijas tienen un 50 por ciento de probabilidades de heredar el cromosoma X defectuoso de la madre y un cromosoma X seguro de su padre, lo que las haría portadoras asintomáticas de la mutación.^[5]

La SMA en los niños se clasifica en tres tipos, basados en la edad del inicio, gravedad y evolución de los síntomas. Los tres tipos están causados por defectos en el gen SMN1. La SMA tipo I, también denominada enfermedad de Werdnig-Hoffmann o SMA de inicio infantil, es evidente cuando el niño tiene 6 meses de edad.

Los síntomas pueden incluir hipotonía (tono muscular gravemente reducido), disminución de los movimientos de los miembros, carencia de reflejos tendinosos, fasciculaciones, temblores, dificultad para alimentarse y deglutir, y dificultad para respirar. Algunos niños también presentan escoliosis (curvatura de la columna) u otras anomalías esqueléticas. Los niños afectados nunca se sientan o se paran y generalmente la gran mayoría muere de insuficiencia respiratoria antes de los 2 años de edad. Sin embargo, la tasa de supervivencia en las personas con SMA tipo I ha aumentado en años recientes, en relación con la tendencia creciente de atención clínica más proactiva.^[6-8]

Los síntomas de SMA tipo II, la forma intermedia, generalmente comienzan entre los 6 y los 18 meses de edad. Es posible que los niños se sienten sin apoyo pero no son capaces de pararse o caminar sin ayuda, pueden tener dificultades respiratorias, incluyendo un aumento de riesgo a tener infecciones respiratorias. La evolución de la enfermedad es variable. La expectativa de vida está reducida pero algunas personas viven hasta la adolescencia o hasta ser jóvenes adultos.^[6-8]

Los síntomas de SMA tipo III (enfermedad de Kugelberg-Welander) aparecen entre los 2 y los 17 años de edad e incluyen marcha anormal; dificultad para correr, trepar escalones, levantarse de una silla; y un temblor fino en los dedos. Las extremidades inferiores están afectadas con mayor frecuencia. Las complicaciones incluyen escoliosis y contracturas articulares, acortamiento crónico de los músculos o tendones alrededor de las articulaciones causado por tono muscular anormal y debilidad, lo que impide que las articulaciones se muevan libremente. Las personas con SMA tipo III pueden estar propensas a tener infecciones respiratorias, pero con cuidados pueden tener un período de vida normal.^[6-8]

Otras formas de SMA incluyen:

La SMA congénita con artrogriposis (contractura persistente de las articulaciones con postura anormal fija del miembro) es un trastorno raro. Las manifestaciones incluyen contracturas graves, escoliosis, deformidad del tórax, problemas respiratorios, mandíbulas inusualmente pequeñas, y caída de los párpados superiores.^[6]

La enfermedad de Kennedy, también conocida como atrofia muscular espinobulbar progresiva, puede reconocerse primero entre los 15 y los 60 años de edad. El inicio de los síntomas varía e incluye debilidad y atrofia de los músculos de la cara, mandíbula y lengua, llevando a problemas al masticar, deglutir, y cambios en el habla. Los síntomas precoces pueden incluir dolor muscular y fatiga. Con el tiempo se desarrolla debilidad en los músculos de brazos y piernas más cercanos al tronco del cuerpo, con atrofia muscular y fasciculaciones. Las personas con esta enfermedad, también desarrollan pérdida sensorial en las manos y los pies. Los estudios de conducción nerviosa confirman que casi todas las personas tienen una neuropatía sensorial (dolor de inflamación o degeneración nerviosa sensorial). Las personas afectadas pueden tener agrandamiento en mamas masculinas o contraer diabetes mellitus no dependiente de la insulina.^[6]

Se diagnostica por un análisis de sangre que puede indicar si hay supresiones o mutaciones del gen SMN1. Esta prueba identifica al menos el 95 por ciento de SMA Tipos I, II, y III. Otras pruebas de diagnóstico pueden incluir la electromiografía (que registra la actividad eléctrica del cerebro y/o la médula espinal a una raíz nerviosa periférica encontrada en los brazos y las piernas que controla los músculos durante la contracción y en reposo), los estudios de velocidad de conducción nerviosa (que miden la energía eléctrica evaluando la capacidad del nervio de enviar una señal), la biopsia muscular (usada para diagnosticar trastornos neuromusculares y que también puede revelar si una persona es portadora de un gen defectuoso que puede pasarse a los hijos), y análisis de laboratorio de sangre, orina y otras sustancias.^[7-8]

No hay cura para la SMA. El tratamiento consiste en controlar los síntomas y evitar las complicaciones. Los relajantes musculares como el baclofeno, la tizanidina, y las benzodiacepinas pueden reducir la espasticidad. La toxina botulínica puede usarse para tratar espasmos mandibulares o babeo. La saliva excesiva puede tratarse con amitriptilina, glicopiolato, y atropina o con inyecciones de botulina en las glándulas salivares. Los antidepresivos pueden ser útiles para tratar la depresión.^[7-8]

La fisioterapia, la terapia ocupacional y la rehabilitación pueden ayudar a mejorar la postura, evitar la inmovilidad articular, la debilidad muscular lenta y la atrofia. Los ejercicios de estiramiento y fortalecimiento pueden ayudar a reducir la espasticidad, aumentar el rango de movimiento y mantener el flujo circulatorio. Algunas personas requieren terapia adicional para las dificultades con el habla, masticar y deglutir. La aplicación de hielo puede aliviar el dolor muscular. Los dispositivos de asistencia como sostenes o aparatos, ortótica, sintetizadores del habla, y sillas de ruedas pueden ayudar a algunas personas a mantener su independencia.^[7-8]

La nutrición adecuada y una dieta equilibrada son esenciales para mantener el peso y la fuerza. Las personas que no pueden masticar o deglutir podrían necesitar que se inserte un tubo para alimentación. La ventilación no invasiva por la noche puede impedir la apnea del sueño, y algunas personas también podrían necesitar ventilación asistida debido a debilidad muscular en el cuello, la garganta, y el tórax durante el día.

El pronóstico varía dependiendo del tipo de SMA. Algunas formas de SMA son fatales. El curso de la enfermedad de Kennedy (EK) varía pero generalmente es lentamente progresivo. Las personas tienden a permanecer ambulatorias hasta el final de la enfermedad. La expectativa de vida para las personas con la EK generalmente es normal. Las personas con SMA pueden parecer estables durante largos períodos, pero no deben esperarse mejorías.^[8]

2. Contenido

¿Que es dna?

ADN o ácido desoxirribonucleico es el material hereditario en los seres humanos y casi todos los otros organismos. Casi cada célula en el cuerpo de una persona tiene el mismo ADN. La mayoría del ADN se encuentra en el núcleo celular (donde se llama ADN nuclear), pero también encontramos una pequeña cantidad de ADN en las mitocondrias (donde se llama DNA mitocondrial o el mtDNA). Se almacena la información en el ADN como un código compuesto por cuatro bases químicas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). ADN humano consta de unos 3 billones de bases, y más de 99

por ciento de esas bases son las mismas en todas las personas. El orden o secuencia de estas bases determina la información disponible para construcción y mantenimiento de un organismo, similar a la forma en que letras del alfabeto aparecen en un cierto orden para formar palabras y frases.^[6]

DNA bases par para arriba con uno a, A con T y C con G, para formar unidades llamadas pares de bases. También, cada base se une a una molécula de azúcar y una molécula de fosfato. Conjunto, una base de azúcar y fosfato se llaman un nucleótido. Nucleótidos se arreglan en dos largos filamentos que forman una espiral que se llama una doble hélice. La estructura de la doble hélice es algo así como una escalera, con los pares de bases forman los peldaños de la escalera y las moléculas de azúcar y fosfato formando los laterales verticales de la escalera. Una propiedad importante del ADN es que puede replicarse o hacer copias de sí mismo. Cada filamento de la DNA en la doble hélice puede servir como patrón para duplicar la secuencia de bases.^[6]

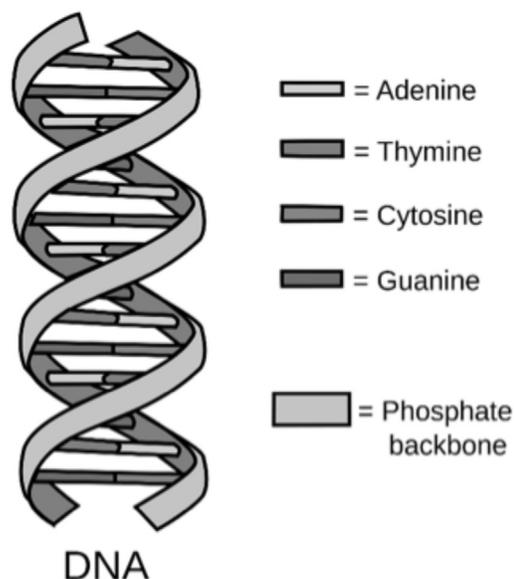


Figura 1. Esta figura muestra la estructura de la doble hélice del ADN. Se compone de cuatro tipos diferentes de bloques de construcción llamados nucleótidos. Estos son designados A, T, C, y G. Nota adenina nucleótido (A) en una molécula de DNA pares siempre con la timina (T), de nucleótidos mientras que la citosina (C) siempre se empareja con la guanina (G). Este esquema fue tomado de www.medivizor.com/blog/2016/05/25/understanding-oncology-2016-dna/

Esto es crítico cuando las células se dividen porque cada célula nueva tiene que tener una copia exacta del ADN presente en la célula vieja. La investigación de ciencia básica se ve en los bloques de edificio fundamentales de la vida, incluyendo las moléculas, proteínas, células y genes. Refiere a menudo como "laboratorio" o "banco" de investigación, investigación de ciencia básica se lleva a cabo en un laboratorio por investigadores usando Microscopios y platos de petri.^[6]

Otros tipos de investigación, como la investigación traslacional o investigación clínica, se basan en los resultados y pistas de investigación de ciencia básica. Investigación de ciencia básica juega un papel fundamental en el descubrimiento y prueba de materiales químicos o biológicos que tienen el potencial para convertirse en drogas y terapias para tratar la SMA; y la identificación de los medicamentos existentes con potencial para el tratamiento de la SMA. Prueba en esta etapa se lleva a cabo en las proteínas, las células y en animales vivos, pero no en los seres humanos. Preguntas críticas en la biología de la SMA, incluyendo lo que va mal en el cuerpo que causan a SMA, son respondidas por la investigación de ciencia básica. Da los investigadores muchas ideas de semilla o pistas que conducen a la investigación más avanzada.^[6]

¿Que es un cromosoma?

En el núcleo de cada célula, la molécula de ADN está empaquetada en hilo, estas estructuras se denominan cromosomas. Cada cromosoma se compone de ADN firmemente enrollado varias veces alrededor de proteínas llamadas histonas que soportan su estructura. Los cromosomas no son visibles en el núcleo de la célula, no incluso bajo un microscopio, cuando no está dividiendo a la célula. Sin embargo, el ADN que constituye los cromosomas se convierte más firmemente embalado durante la división celular y luego es visible bajo el microscopio.^[6]

Cada cromosoma tiene un punto de constricción llamado centrómero, que divide el cromosoma en dos secciones o "brazos." El brazo corto del cromosoma se denomina "brazo p". El brazo largo del cromosoma se denomina "brazo q". La ubicación del centrómero de cada cromosoma da el cromosoma su forma característica y puede utilizarse para describir la localización de genes específicos.^[6]

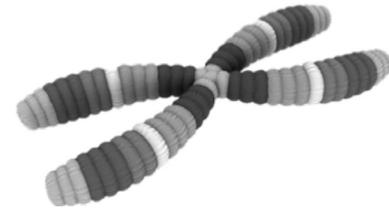


Figura 2. Esta figura muestra la estructura de un cromosoma. Esta imagen fue tomada de www.medivizor.com/bloq/2016/05/25/understanding-oncology-2016-dna/

El genoma humano completo contiene moléculas de ADN de miles de millones de 3 y si tuviéramos que extienden este DNA mediría 5,7 pies. Cada célula humana contiene 46 cromosomas o 23 pares de cromosomas (un cromosoma de cada par es heredado de nuestro padre y la otra es heredada de nuestra madre; Vea la figura 2.).^[6]

¿Que es un gen?

Un gen es una secuencia específica de ADN que contiene toda la información para producir una proteína determinada en un momento específico y en células específicas. Es un segmento corto de ADN, que le dice al cuerpo cómo producir una proteína específica. Hay aproximadamente 30.000 genes en cada célula del cuerpo humano y la combinación de todos los genes constituye el material hereditario para el cuerpo humano y sus funciones. Un gen podría hacer una proteína todo el tiempo, en todas las células; otro gen podría hacer una proteína en las células hepáticas por un período corto de tiempo.

El motor de un gen se llama un promotor y contiene la mayor parte de la información que controla cuándo y dónde se activa el gen. El código que es el plano de la molécula de proteína se encuentra en regiones denominadas exones. En primer lugar, la secuencia del ADN debe copiarse en un mensaje. Este mensaje es el plan de acción para la proteína. Los pilares de este proyecto, llamado ARN mensajero o ARNm, son moléculas llamadas ácido ribonucleico. El plan de acción para la proteína está incluido en los exones y los exones están separados por secuencias de ADN llamadas intrones. Una vez que la secuencia de ADN ha sido copiada en el RNA, deben quitarse los intrones y los exones reunidos por un proceso llaman splicing del mRNA.^[6]

Imagina un par de tijeras que corta el RNA al inicio y al final de cada exón, quita el intrón, seguido por una aguja y un hilo que cose los exones para formar una molécula de mRNA más pequeños.^[6]

El siguiente paso en el proceso es utilizar el mRNA para la proteína. Los bloques de edificio de proteínas son las moléculas de aminoácidos. Hay 20 aminoácidos diferentes. Es la secuencia particular de aminoácidos que distingue a una proteína de otro. Todo este proceso se describe en la figura 3.^[6]

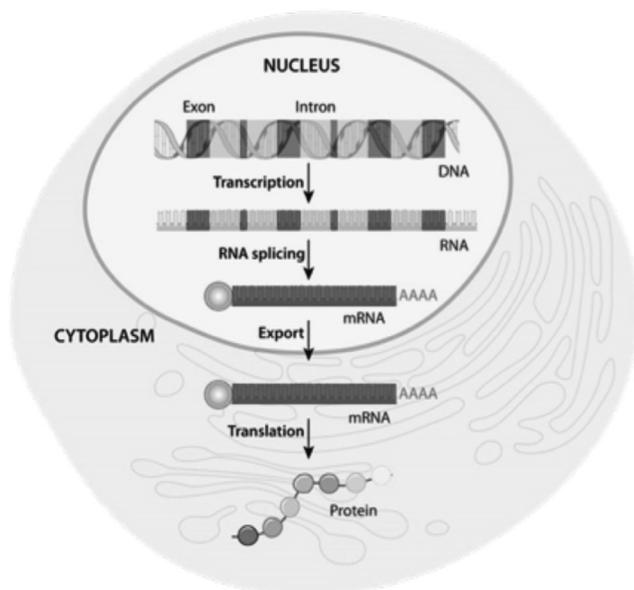


Figura 3. Los genes se componen de ADN que se hace en mensajes llamados mRNA durante procesos celulares se llama transcripción y RNA splicing. Como se muestra a la izquierda, esto ocurre en el área de la célula llamado el núcleo. Los mensajes de mRNA contienen el plan de acción de la cual se producen proteínas específicas, por ejemplo la proteína SMN en SMA. El proceso de producción de proteína de la plantilla de ARNm se llama traducción y ocurre en la parte de la célula llamada citoplasma www.nature.com/scitable/topicpage/gene-expression

¿Que son las mutaciones?

Las mutaciones cromosómicas o cromosomopatías son alteraciones en el número de genes o en el orden de estos dentro de los cromosomas. Se deben a errores durante la gametogénesis (formación de los gametos por meiosis) o de las primeras divisiones del cigoto. En el primer caso la anomalía estará presente en todas las líneas celulares del individuo, mientras

que cuando la anomalía se produce en el cigoto puede dar lugar a mosaicismo, coexistiendo por tanto poblaciones de células normales con otras que presentan mutaciones cromosómicas. Estas alteraciones pueden ser observadas durante la metafase del ciclo celular y que tienen su origen en roturas (procesos clastogénicos) de las cadenas de ADN no reparadas o mal reparadas, entre otros factores.^[6]

Los errores en la secuencia del ADN se copiará en la transcripción de RNA y afectarán la producción de la proteína final. Hay muchos tipos de mutaciones y seguir algunos ejemplos:

- El motor de un gen se llama un “promotor”. El promotor impulsa la producción de transcritos de RNA, dicta dónde, cuándo y cómo se hace mucho RNA. Básicamente, controla si un gen es activar o desactivar. Si uno tiene una mutación en el promotor, se hará demasiado o demasiado poco RNA.
- Si un solo nucleótido en el ADN se modifica y se incorporará un aminoácido diferente en la proteína. Esto puede alterar el plegamiento y la función de la proteína sí mismo. Estos tipos de cambios de nucleótidos se denominan mutaciones puntuales.
- Si pequeños trozos de ADN están completamente ausentes, llamado una canceladura, luego el mutante mRNA producirá una proteína con una porción interna que faltan. Deleciones del gen SMN1 están responsables de la SMA.^[6]

¿Qué es herencia?

En este contexto, hablamos de transmitir material genético de una generación a la siguiente. Este material genético está empaquetado en cromosomas y nosotros heredamos la mitad de nuestros cromosomas de nuestro padre biológico (de esperma) y la mitad de nuestra madre biológica (de huevo). El óvulo fecundado que dará lugar a todas las células de nuestro cuerpo a lo largo de nuestra vida contiene 22 pares de autosomas; el nombre de cromosomas 1 a 22 y 2 cromosomas sexuales (ver figura 2). Tenemos dos cromosomas si somos mujeres y uno X y uno cromosoma de Y de X si somos hombres. Un rasgo genético puede ser dominante o recesivo.^[6]

Herencia autosómica dominante se refiere a un rasgo que se transmite de un padre que muestra el rasgo

a un niño que luego mostrará también el rasgo. El rasgo se expresa incluso si sólo uno de los genes heredados tiene una mutación.^[6-7]

La herencia recesiva de un autosoma se refiere a un rasgo que es de ambos padres que llevan un gen mutado. Así, el niño debe heredar dos copias defectuosas (mutados) del gen, uno de cada padre, para mostrar los efectos de tener genes defectuosos.^[6-7]

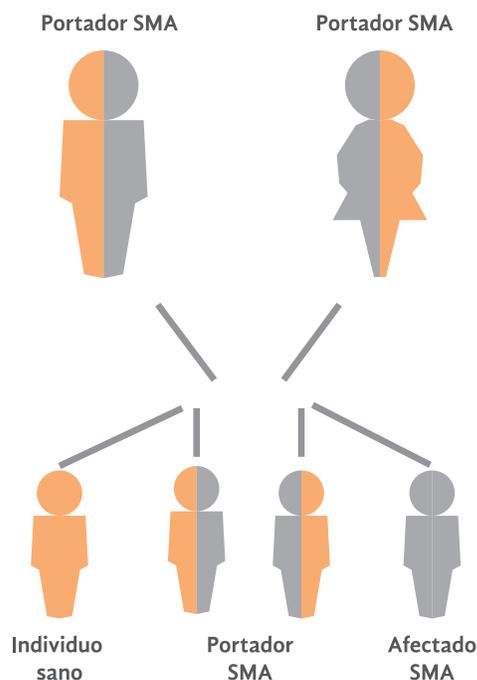


Figura 4. Herencia de la SMA. SMA es un trastorno genético autosómico recesivo, que significa que un individuo afectado debe tener dos copias defectuosas de la enfermedad que causa gene. Una copia del gen defectuoso se hereda de cada padre. Esta situación se ilustra aquí. N señala un gen SMN1 normal y un gen SMN1 defectuoso de SMA. Los padres de un individuo afectado suelen ser portadores de una copia defectuosa de la enfermedad que causa gen y no se ven afectados por la enfermedad. Los cromosomas portadores del gen SMN se transmiten a la descendencia de una generación a la siguiente a los productos (SMA SMA), portadores de SMA (SMA N o N SMA) o individuos no portador inafectados (NN). En una familia donde ambos padres son portadores (SMA N), hay una probabilidad de 25% que cada uno de sus hijos que tienen dos copias defectuosas del gen SMN1 y SMA, un 50% de posibilidades cada uno de sus hijos será portadores y no tienen la enfermedad y una 25% la posibilidad de que cada uno de sus hijos tengan dos normal gen SMN1.www.nature.com/scitable/topicpage/gene-expression

Porque cada padre de familia por lo general posee sólo una copia defectuosa del gen, y dos copias defectuosas están obligados a tener la enfermedad, los padres no muestran ningún síntoma de tener (llevar) un gen mutado. SMA es una enfermedad recesiva de un autosoma. (Vea la figura 4)^[6-7]

¿Cómo se hereda la SMA?

5q-SMA es un trastorno genético autosómico recesivo. Es causada por mutaciones en el gen SMN1 (neurona motora de supervivencia) que se encuentra en el cromosoma 5 (de ahí el nombre 5q). Para el desarrollo de SMA, un individuo debe heredar dos genes SMN1 defectuosos, uno de cada padre. Debido a los padres de un niño afectado tienen típicamente solamente un SMN1 gen defectuoso cada uno, los padres no expresan el rasgo y no SMA. Así, el producto de un gen SMN1 normal es suficiente para la función normal y compensa el gen defectuoso. Esta persona se describe como un portador. Cada padre de un niño con SMA es casi siempre un portador. En aproximadamente el 2% de los casos no son. Se estima que aproximadamente 1 de cada 40 personas en todo el mundo son portadores de la SMA. [6-7]

Tener un niño afectado por la SMA se produce en un embarazo entre dos portadores de SMA o entre un portador de SMA y una persona que vive con el SMA. Dos padres de la compañía pueden producir niños que se verían afectados, portadores y no portadores.^[6-7]

El diagrama anterior (Figura 4) muestra las posibles combinaciones de genes que podrían ocurrir en cualquier niño de dos portadores de la SMA. Cada embarazo tiene a:

- 25% de probabilidades de producir a un niño que se verían afectado con un
- 25% de probabilidades de producir a un niño que no tendría SMA y no sería un portador de SMA, SMA
- 50% de probabilidades de producir a un niño que sería un portador de SMA.

Como la mayoría de los genes ligado al sexo se encuentran en el cromosoma X, herencia ligada al sexo es generalmente X-ligado. Puede ser un rasgo dominante o

recesivo. Si el rasgo es dominante, hembras y machos expresará el rasgo y una mutación en el gene X-ligado sólo una es necesaria. Si es recesivo, generalmente

solamente los varones expresan este rasgo ya que tienen un solo cromosoma X.^[6-7]

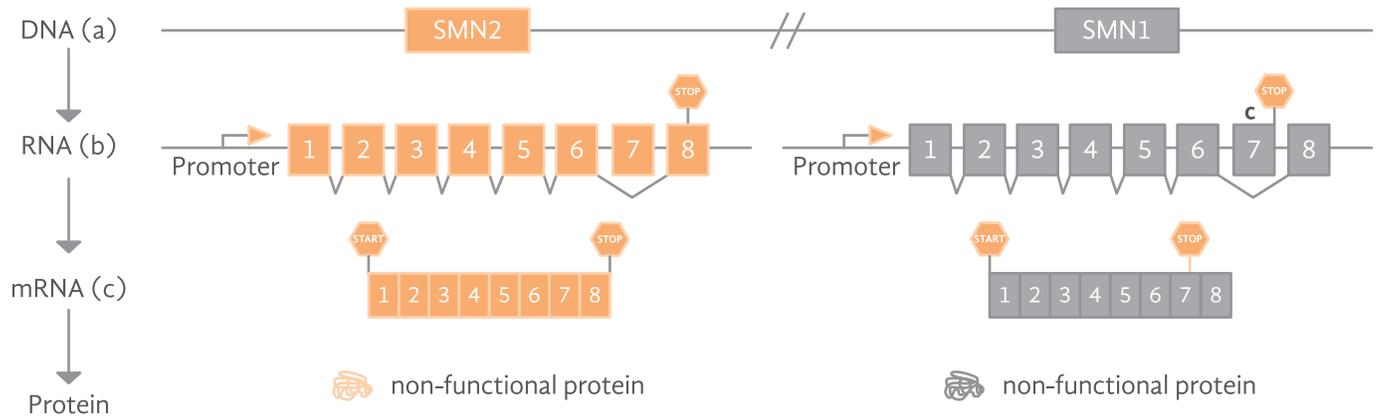


Figura 5. Esquema de una porción del cromosoma 5 que contiene los dos genes SMN. La principal diferencia entre las dos copias del gen SMN es el C (SMN1) cambio T (SMN2) del nucleótido en el exón 7 en su ADN. Debido a esta diferencia, SMN2 sobre todo hace el mRNA mensaje que excluye exón 7 y produce una proteína inestable, más pequeñas de la SMN. SMN1 hace mRNA mensaje que incluye exón 7 y funcionamiento proteína SMN integral. Este proceso se explica a continuación. (a) la organización SMN1 y SMN2 del gene en el cromosoma 5. (b) los genes SMN se encienden por sus respectivos promotores (áreas de ADN que encender genes) en una transcripción de la llamada de proceso. Transcripción da lugar a un RNA preliminar que contiene un plan intermedio para la producción de proteínas. (c) el mensaje preliminar del RNA se procesa en un evento llamado RNA splicing para convertirse en una útil impresión azul de proteinproduction. RNA splicing elimina trozos de ARN llamados intrones del mensaje preliminar, que no son parte del plan de acción de la proteína. Las regiones restantes del plano se denominan exones. Aviso exón 7 está ausente en el mRNA de SMN2, debido al empalme de RNA defectuoso. (d) el mensaje final del mRNA que resulta del proceso de empalme se utiliza como plantilla para la producción de proteína en un proceso llamado traducción. www.medivizor.com/bloq/2016/05/25/understanding-oncology-2016-dna/

¿Cuál es la base genética de 5q sma?

Estudios de ligamiento genético de familias con una historia de SMA permitieron a los investigadores a localizar la región que contiene el gen responsable de la SMA al brazo largo del cromosoma 5 en 1992. Esfuerzos en todo el mundo y especialmente el trabajo de equipo de investigación del Dr. Judith Melki, dio lugar a la identificación del gen SMA en 1995; este gen ha sido nombrado SMN para el gen "neurona motora de la supervivencia". Los seres humanos tienen dos copias casi idénticas de este gen que llevan el nombre de SMN1 y SMN2 (ver Figura 5a).^[6-7]

La principal diferencia entre SMN1 y SMN2 es encontrada en el exón 7. Hay una diferencia de un

solo nucleótido en el inicio del exón 7 (C de SMN1 y T de SMN2, ver figura 5b) que es importante para el empalme SMN RNA. Por lo tanto el mRNA de SMN1 incluye exón 7 mientras que el mRNA de SMN2 generalmente excluye el exón 7 (ver figura 5c). La presencia del exón 7 es esencial para la producción de proteína SMN completamente funcional y estable. Porque el mRNA del gen SMN2 excluye exón 7, proteína del gen SMN2 carece de una porción de la proteína normal. Así, el gen SMN2 sola no puede proporcionar cantidades suficientes de completamente funcional proteína SMN (cuerpo entero del exón 7 que contienen) que es necesaria para mantener la supervivencia de las neuronas motoras.^[6-7]

SMA es un desorden recesivo de un autosoma, individuos con esta enfermedad típicamente han heredado un gen SMN1 (mutante) defectuoso de cada uno de sus padres. La mayoría de las mutaciones responsables de 5q-SMA es deleciones o conversiones de gene. Vea la figura 6.^[6-7]

- Una eliminación consiste en extirpación parcial o completa del gen SMN1 (Figura 6a).
- En una conversión del gen, el gen SMN1 se “convierte” en un gen SMN2 como porque se cambia la “C” en el exón 7 en forma de “T” (figura 6b). En ambos casos, eliminación y conversión del gene, SMA pacientes faltan SMN1 exón 7, conocido como homocigótico ausencia de SMN1 exón 7. Por lo tanto, los pacientes SMA hacen cantidades insuficientes de larga duración (exón 7 contiene) proteína SMN.^[6-7]

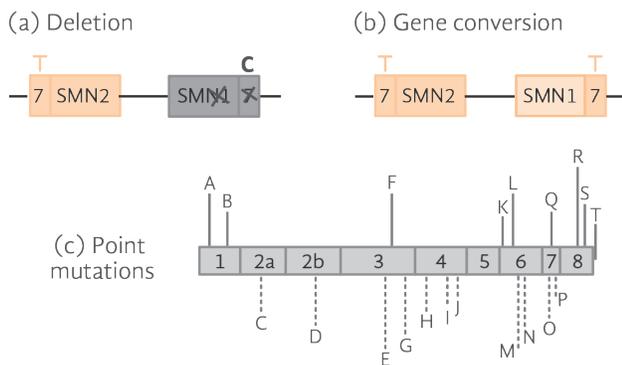


Figura 6. Esta figura muestra los tres tipos de mutaciones de SMN1: eliminaciones, conversión de gene de SMN1 y SMN2, mutaciones de punto de un solo nucleótido. (a) Xs indican una eliminación. Una canceladura quita parte o la totalidad del gen SMN1. (b) en el caso de conversión de genes, el gen SMN1 se ha convertido en un gen SMN2 como (indicado por el cambio de nucleótido a T). Estos dos tipos de mutaciones (deleciones y eventos de conversión génica) son los tipos más frecuentes se encuentran en SMN1. Aproximadamente el 95% de los pacientes 5q-SMA tienen estos dos tipos de mutación, y estas mutaciones son fácilmente detectadas por la actual prueba de diagnóstico de SMA que resultan en la pérdida de SMN1 exón 7. (c) las mutaciones de punto se encuentran también en el gen SMN1, pero a una frecuencia mucho más baja que los otros dos tipos de mutaciones. Aquí están las localizaciones de las mutaciones de punto que se han encontrado en el gen SMN1. Ellos están etiquetados A la T. Alrededor del 5% de los pacientes 5q-SMA tienen una mutación de conversión de supresión

o de genes en un cromosoma y una mutación de punto en el otro cromosoma. Un individuo con esta combinación de mutaciones (mutación de punto con mutación de la canceladura o conversión) no será diagnosticado como teniendo SMA usando la prueba de diagnóstico de SMA como existe solamente una copia del gen SMN1. Más bien, esta persona se verá como un portador con la prueba de portador cuantitativa aunque sean symptomatic de SMA.

Las restantes mutaciones causantes de SMA son mutaciones puntuales que afectan sólo algunos nucleótidos del gen SMN1. Resultado de estas mutaciones de punto en la producción de proteína SMN no funcional o inestable. (Figura 6 c). Debido a deleciones y mutaciones de gen de conversión son muy frecuentes y las mutaciones de punto son muy raras, aproximadamente el 95% de los pacientes de SMA son homocigoto para mutaciones de la canceladura del gene conversión: tienen mutaciones de conversión de la canceladura del gene en ambos sus cromosomas de 5. Algunos raros pacientes SMA (alrededor del 5%) son heterocigotos compuestos: tienen una mutación de la canceladura del gene conversión en uno de sus cromosomas de 5 y una mutación de punto en el otro cromosoma 5.^[6-7]

En la actualidad todavía no se dispone de un tratamiento específico para parar o curar ninguno de los tipos de Atrofia Muscular Espinal, pero la terapia física y los aparatos ortopédicos pueden preservar la habilidad de caminar por más tiempo. También los aparatos ortopédicos o ciertas operaciones quirúrgicas pueden ayudar a contrarrestar la escoliosis (curvatura anormal de la columna).^[7]

Existen distintas líneas de investigación. Además de las pruebas en los modelos animales, a partir del próximo año son inminentes la puesta en marcha de distintos ensayos terapéuticos en algunos grupos de pacientes con AME tipo II y III. El fallo ventilatorio y las infiltraciones pulmonares (neumonía) que conducen frecuentemente al fallo respiratorio agudo pueden prevenirse instruyendo al paciente en cómo evitar la hipoventilación (respiración poco profunda) y en la forma de eliminar las secreciones eficazmente en casa.^[7]

Tipo I. Juegos como terapia física. El fisioterapeuta debe darle instrucciones sobre los movimientos a realizar, así como un sistema de asiento ideal útil

y confortable que le permita la máxima movilidad. También debe recibir instrucciones de cómo limpiar las secreciones de moco de las vías respiratorias; en ocasiones es necesario una máquina de aspiración. Realización de ejercicios que estimulen la fuerza respiratoria. Ejercicios en el agua, que permite el movimiento de brazos y piernas. Cuidado que no aspire agua, pues llega a los pulmones.^[7]

Alimentación

La pérdida de peso puede ser un problema importante y en ocasiones es necesario ayudarlo por sonda nasogástrica se inserta un tubo por la nariz que va directamente al estómago, tubo gástrico procedimiento quirúrgico en el que se inserta un tubo directamente en el estómago.^[7]

Ventilación

En ocasiones es necesario ayudar al niño a respirar y se puede hacer de varias maneras como la ventilación por presión negativa, IPPV (ventilación intermitente de presión positiva): mediante una máscara se suministra oxígeno permitiendo una máxima inspiración y expiración, la IPPV con boquilla es el método más versátil y preferido por el paciente para un soporte ventilatorio no invasivo a largo plazo.^[7]

Si se utiliza IPPV no invasiva para mantener la ventilación alveolar, el tosido asistido para limpiar las secreciones de las vías respiratorias y oximetría como comprobación, se puede mantener el grado de saturación de oxígeno dentro de límites normales sin ayuda de oxígeno suplementario o intubación traqueal.

Tipo II. Mantenerse derecho es importante para el desarrollo del niño, permitiéndole una mejor función respiratoria, intestinal y estimula la movilidad.

Lo ideal para aumentar la movilidad y la independencia es la silla de ruedas; otra opción son las muletas. La escoliosis (curvatura anormal de la columna vertebral) es una condición que se en la mayoría de los pacientes, lo que limita la función pulmonar, por lo que hay que tomar medidas pronto: uso de corsés o incluso la fusión espinal. Si el niño padece infecciones en vías respiratorias de repetición, infórmese de la máquina IPPV (Intermittent Positive Pressure Breathing): ayuda en la función respiratoria y en la eliminación de secreciones.^[7]

También puede ser de utilidad la utilización de un espirómetro: aparato para medir la capacidad pulmonar: cuando el volumen es bajo normalmente indica un aumento del moco o un resfriado en desarrollo, por lo que se pueden tomar medidas de una manera precoz.^[7]

La dieta es muy importante en el crecimiento del niño. Considere que un exceso de peso dificulta más la movilidad.^[7]

Tipo IV. Debe estar informado de su debilidad y sus limitaciones. Junto con su médico y fisioterapeuta deben elaborar un programa personalizado. La nutrición y la dieta son factores importantes para su bienestar, así como mantener un cuerpo y mente saludables.^[7]

3. Discusiones

Con frecuencia la AME se diagnostica clínicamente observando la apariencia física del niño. El diagnóstico puede sospecharse cuando se observa que los niños son débiles o tienen retraso en sus hitos del desarrollo, tal como el sostener la cabeza, voltearse hacia un lado, sentarse de forma independiente, estar de pie, o caminar más tarde de lo esperado. Después de revisar un historial médico meticuloso y de realizar un examen físico, un proveedor de cuidados primarios puede ordenar la realización de pruebas genéticas a través de una muestra de sangre, o un niño puede ser remitido a un neurólogo, el cual también realizará una examinación y entonces ordenará pruebas genéticas (de nuevo, a través de una muestra de sangre) para confirmar el diagnóstico.^[8]

Ocasionalmente se puede realizar una electromiografía (EMG) o una biopsia del músculo, o se puede ordenar una prueba del nivel de creatina-cinasa (CK). Si es necesario, la EMG es una prueba que mide la actividad eléctrica de los músculos. A veces esta prueba se realiza para ayudar a distinguir la AME de otros trastornos de los nervios o los músculos que pueden parecer similares a la AME. Se introducen pequeños electrodos de registro (agujas) en los músculos del individuo, normalmente en los brazos y los muslos, mientras que se observa y se registra un patrón eléctrico.^[8-10]

Una biopsia del músculo es un procedimiento en el cual se obtiene una pequeña muestra del músculo en el quirófano para realizar una examinación adicional en un laboratorio para, de nuevo, ayudar a distinguir a la AME frente a otras enfermedades musculares. Los resultados de la EMG o la biopsia del músculo pueden ser útiles en casos cuando el diagnóstico de la AME es aún incierto.^[8-10]

Un nivel de creatina-cinasa (CK) se mide a través de una muestra de sangre, y un nivel elevado indica la presencia de una enfermedad muscular. Aunque esto normalmente no se encuentra en la AME, puede ser útil a la hora de distinguir a la AME frente a otras formas de enfermedad muscular.^[9]

Como tratamiento, algunos pacientes con AME asisten a sesiones de fisioterapia y de terapia ocupacional, que les ayudan a mantener la función (muscular) y la movilidad y a mejorar su calidad de vida durante el máximo tiempo posible. En terapia, los niños realizan ejercicios que les ayudan a proteger las articulaciones de lesiones y rigideces. También les ayuda a mantener los huesos fuertes, a conservar la flexibilidad, a favorecer la circulación sanguínea en las extremidades y a aliviar el dolor derivado de la debilidad y de la inmovilidad muscular. También se hacen ejercicios para tonificar o reforzar los músculos que participan en la respiración.^[9]

En las sesiones de terapia ocupacional, los niños practican ejercicios que les ayudan a realizar actividades cotidianas, como andar, vestirse, peinarse y cepillarse los dientes con toda la independencia posible.^[10]

En algunos casos, existen instrumentos y/o dispositivos que facilitan algunas tareas, tales como:

- Férulas para las piernas, bipedestadores, bastones y andadores, que proporcionan estabilidad y mejoran la movilidad.
- Sillas de ruedas eléctricas con controles personalizados.
- Asientos especializados a utilizar en la escuela.
- Dispositivos para utilizar ordenadores y teléfonos y para controlar otros aparatos domésticos electrónicos, como el televisor y las lámparas.

- Dispositivos que facilitan las actividades educativas, como la escritura y el dibujo.

El objetivo de la fisioterapia y de la terapia ocupacional consiste en ayudar a los niños con AME (y a sus padres) a encontrar formas de llevar vidas lo más normales posible a pesar de las limitaciones que impone esta enfermedad.^[10]

Los niños con AME suelen necesitar ayuda respiratoria cuando la debilidad muscular empieza a afectar a los músculos respiratorios. Hay distintos tipos de tratamiento. A los niños menos gravemente afectados les puede bastar con respirar a través de una máscara o boquilla. Otros se deben conectar a un respirador (que recibe el nombre de sistema de ventilación con presión negativa), que ayuda a los pulmones a dilatarse y contraerse. El aire llega a los pulmones a través de un tubo colocado dentro de la tráquea del niño (tras practicarle una traqueotomía).^[10]

Un factor fundamente del cuidado respiratorio es la prevención de las infecciones, sobre todo de la neumonía, una enfermedad frecuente en los niños con AME y que puede ser de riesgo vital. Puede afectar a los músculos que se utilizan para masticar, succionar y tragar, lo que puede conllevar que los niños que la padecen desarrollen desnutrición o neumonías (si aspiran alimentos o líquidos mientras comen). A algunos niños les conviene más hacer comidas frecuentes y reducidas a lo largo del día que solo tres comidas copiosas.

Los niños que no pueden deglutir o succionar se deben alimentar de otras formas para asegurarse de que están recibiendo una nutrición suficiente. A veces se les ha de introducir un tubo en el estómago para ayudarlos a comer. A través de este tubo (denominado “tubo de gastrostomía”), pueden recibir una dieta líquida nutricionalmente equilibrada.^[10]

Algunos corren el riesgo de desarrollar obesidad si ingieren demasiadas calorías para su nivel de actividad y no pueden hacer ejercicio para quemar esas calorías de una forma eficaz. Es necesario consultar periódicamente a un nutricionista para asegurarse de que el niño se alimenta de una forma adecuada, que no lo sobrecarga de calorías innecesarias.^[10]

Ahora se tienen a prueba nuevos tratamientos en diferentes partes del mundo, el primero es Spinraza. La aprobación de SPINRAZA por la FDA se ha basado en los resultados positivos de múltiples ensayos clínicos en más de 170 pacientes. Los datos presentados incluyeron resultados preliminares del análisis de ENDEAR, un estudio en Fase 3 controlado para la valoración de SPINRAZA en AME de inicio infantil, así como datos abiertos en pacientes presintomáticos, sintomáticos, o con probable desarrollo de AME tipos 1, 2 y 3.^[9]

SPINRAZA es un oligonucleótido antisentido (ASO) que se ha diseñado para tratar la AME causada por mutaciones en el cromosoma 5q que genera deficiencia de la proteína SMN. Este altera el empalme génico de pre-mRNA de SMN2 para incrementar la producción de proteína SMN completa. Los ASOs son unas cadenas cortas sintéticas de nucleótidos diseñados para unirse selectivamente a sus dianas en el ARN y regular la expresión génica. Mediante el uso de esta tecnología, tiene el potencial de incrementar la cantidad de proteína SMN completa en pacientes con AME.^[9]

Se administra mediante inyección intratecal, por lo que se entrega la terapia directamente al Fluido Cerebroespinal (CSF) alrededor de la espina dorsal, donde las motoneuronas degeneran en pacientes con AME debido a los niveles insuficientes de proteína SMN.^[9]

Las reacciones adversas más comunes reportadas fueron infecciones en las vías respiratorias altas, infecciones en las vías respiratorias bajas y estreñimiento. Reacciones serias adversas de atelectasia fueron más frecuentes en los pacientes tratados. Se han observado anomalías en la coagulación y trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia aguda grave, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido. Se ha observado toxicidad renal, incluyendo glomerulonefritis potencialmente fatal, después de la administración de algunos oligonucleótidos antisentido.^[9]

Otro tratamiento es SUNFISH se está evaluando en investigación, es llamado RG7916 (también conocido como RO7034067) en personas con AME de tipo 2 y 3, de 2 a 25 años de edad. En este estudio esperamos averiguar si RG7916 es seguro y eficaz en las personas con AME de tipo 2 y 3.^[9]

El estudio SUNFISH tiene dos partes. La parte 1 servirá para determinar la dosis más adecuada de RG7916 para continuar con su investigación en la parte 2. La parte 1 incluirá un número reducido de personas, por lo que se llevará a cabo en centros de estudio de muy pocos países.^[9]

La parte 2 evaluará la seguridad y la eficacia de RG7916 en la dosis elegida en la parte 1. En la parte 2 se incluirá un número mucho mayor de personas, por lo que participarán más centros y países.^[9]

En la parte 1 se incluirán aproximadamente 36 personas; En la parte 2 se incluirán alrededor de 150 personas más. RG7916 es un líquido que puede administrarse por vía oral o mediante una sonda de alimentación a diario.

Parte 1: 12 semanas de tratamiento, seguidas de una fase de extensión abierta. En la fase de extensión abierta RG7916 estará disponible para todos los participantes.^[9]

Parte 2: 24 meses de tratamiento. Cuando la última persona haya completado 12 meses de tratamiento, todos los pacientes que estén recibiendo el placebo pasarán a recibir RG7916 durante el resto del ensayo.^[9]

Los criterios de participación son tener 2 y 25 años en el momento de la selección, tener un diagnóstico médico de AME de tipo 2 o de tipo 3.^[9]

Parte 1: AME de tipo 2 o 3, ambulatorios o no ambulatorios, con una puntuación superior o igual a 2 en el apartado A del RULM (módulo revisado para la evaluación de las extremidades superiores).

Parte 2: AME de tipo 2 o 3, no ambulatorio (no puede caminar más de 10 metros sin ayuda), pero capaz de sentarse sin ayuda.^[9]

Posibilidad de acudir al centro del estudio varias veces durante un periodo de 2 años, no estar participando en otro ensayo clínico, no haber recibido terapia génica ni celular, tratamiento con oligonucleótidos antisentido dirigidos a SMN2 ni modificadores del proceso de corte y empalme de SMN2, ser capaz de seguir los procedimientos del estudio, ser capaz de tomar medicación oral a diario, ya sea por vía oral o mediante una sonda de alimentación, ausencia de

cirugía por escoliosis o fijación de cadera en el año anterior a la selección y de previsión de esta cirugía en los próximos 18 meses. Se podrán incluir más países a medida que avance el estudio hacia la parte 2 y se actualizará continuamente la información para mostrar estos datos.^[9]

Sí, el estudio SUNFISH tiene un diseño aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, por lo que podría recibir un placebo. En la parte 1, por cada 2 personas que reciban RG7916, una persona recibirá placebo, es decir, la proporción es de 2:1. Todos los pacientes que reciban placebo en la parte 1 cambiarán a RG7916 durante el resto del estudio, después de unas 12 semanas de tratamiento. En la parte 2, por cada persona que reciba RG7916, una persona recibirá placebo, es decir, la proporción es de 1:1. Todos los pacientes que reciban placebo en la parte 2 cambiarán a RG7916 durante el resto del estudio, después de que la última persona incluida haya completado 12 meses de tratamiento.^[9]

La parte 1 se centra en seleccionar la dosis que se seguirá evaluando en la parte 2 y se lleva a cabo en centros de estudio específicos. Esperamos que la parte 2 de SUNFISH empiece en la segunda mitad de 2017.

El FIREFISH es similar al SUNFISH, lo único que cambia son los criterios de participación que consisten en personas de 1 a 7 meses de edad en el momento de la selección, diagnóstico médico de AME de tipo 1, posibilidad de acudir al centro del estudio varias veces durante un periodo de 2 años, no estar participando en otro ensayo clínico, no haber recibido terapia génica ni celular, tratamiento con oligonucleótidos antisentido dirigidos a SMN2 ni modificadores del proceso de corte y empalme de SMN2, ser capaz de tomar medicación oral a diario, ya sea por vía oral o mediante una sonda de alimentación, presentar dos copias del gen de supervivencia de las motoneuronas (SMN2), peso corporal superior o igual al tercer percentil correspondiente a la edad de acuerdo con las directrices apropiadas específicas del país, nutrición e hidratación adecuadas (con o sin gastrostomía) en el momento de la selección, según la opinión del investigador, ausencia de enfermedad ocular en los 6 meses anteriores, no tener necesidad de ventilación invasiva ni traqueostomía.^[9]

Y el estudio FIREFISH tiene un diseño no aleatorizado, abierto y sin control con placebo. Todos los lactantes recibirán RG7916 en el estudio FIREFISH, ya que no hay grupo de placebo.^[9]

4. Conclusión

Constituye la mayor causa de mortalidad infantil en niños menores de dos años, pero sus síntomas de debilidad y agotamiento muscular difieren en su severidad de una persona a otra por motivos que son breves en conocimiento. Se considera la segunda causa principal de enfermedades neuromusculares, con una incidencia de 4 afectados por cada 100,000 personas. Se da en ambos sexos por igual (las formas infantiles).

Se calcula que tiene una incidencia de 1/10,000 nacidos vivos, con una frecuencia de portadores (llevan una sola copia del gen mutado, por lo que no padecen la enfermedad) entre 1/40 a 1/60. En su forma más grave, se da en uno de cada 6.000 nacimientos y se estima que existen más de 1.000 niños afectados en España.^[10]

En el tipo I, el acto de comer y deglutir es dificultoso, al haber poca fuerza de los músculos respiratorios, ésta resulta fatigosa. Debido al aumento de la debilidad o a las infecciones respiratorias frecuentes, el pronóstico es muy pobre. El tipo II, se ha observado una amplia gama de formas de evolución en este tipo, por lo que es difícil predecir la rapidez del progreso de debilitamiento. Algunos niños aprenden a caminar con ayuda de muletas o bastón y pueden sobrevivir hasta la mayoría de edad. Sin embargo otros, debido al debilitamiento de los músculos respiratorios padecen frecuentes infecciones respiratorias que condicionan su pronóstico. En ocasiones la debilidad inicial puede permanecer estable, pasar por periodos peores, etc. Aunque no todos los niños desarrollan debilidad de los músculos respiratorios, la causa de fallecimiento suele ser por fallo respiratorio, del tipo III hay una gran variabilidad, aunque el pronóstico es muy bueno. Frecuentemente puede caminar y puede funcionar con total normalidad durante años antes de necesitar ayuda. Hay que tomar precauciones debido a que puede presentarse infecciones respiratorias.^[10]

La alteración genética se localiza en el cromosoma 5 y produce una degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, lo cual se traduce en una importante hipotonía y debilidad muscular. La sintomatología se inicia en la infancia y se conocen diferentes formas clínicas con una gran variabilidad en el pronóstico vital y funcional. Se considera una de las principales causas de mortalidad infantil producida por una enfermedad hereditaria.^[10]

La supervivencia varía también según el tipo. Del tipo I fallecen antes de los 2 años, del tipo II fallecen después de los 2 años, la gran mayoría hasta los 5 años, del tipo III la edad es variable, es un tipo leve y pueden sobrevivir hasta la edad adulta y del tipo IV su supervivencia puede ser hasta la edad adulta.^[10]

Además, el estudio de la efectividad en tratamientos es reciente por lo que estos resultados actuales todavía son pobres.^[10]

4. Referencias

- [1] Friedman Jeremy, 2017 Fight SMA vol. 12 pag. 1321 Duke Street, Suite 304; Alexandria, VA 22134 web@fightasma.org <http://www.fightsma.org>
Política externa del sitio Web Tel: 703-299-1144
- [2] Hobby Kenneth, 2017 Cure SMA vol. 48 pag. 48925 Busse Road; Elk Grove Village, IL 60007 info@fsma.org <http://www.curesma.org>
Política externa del sitio Web
Tel: 800-886-1762 Fax: 847-367-7623
- [3] Trust Jennifer, Gibson Caroline, Village Madison, June 2016, Spinal Muscular Atrophy Foundation vol.18 pag. 888 Seventh Avenue, Suite 400 New York, NY 10019 info@smafoundation.org <http://www.smafoundation.org>
Política externa del sitio Web
Tel: 877-FUND-SMA (386-3762); 646-253-7100 Fax: 212-247-3079
- [4] Ervasti James, may 2015, Muscular Dystrophy Association vol. 5 pag. National Office - 222 S. Riverside Plaza Suite 1500, Chicago, IL 60606 mda@mdausa.org <http://www.mda.org>
- Política externa del sitio Web
Tel: 800-572-1717 Fax: 520-529-5300
- [5] Village Louis, 21 dic, 2016, Departamento de Salud y Servicios Humanos vol. 227 pag. (misma institucion) <https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/atrofia-muscular-espinal.htm>
<https://ghr.nlm.nih.gov/condition/spinal-muscular-atrophy>
www.genomicseducation.hee.nhs.uk
- [6] NINDS, 2016, The Genetics of CARE SERIES Spinal Muscular Atrophy vol. 20 pag. <http://www.curesma.org/documents/support--care-documents/genetics-of-sma.pdf>
- [7] Bertini Enrico, Bambino Hoffmann, March 2015, Science direct Volume 82, Pages 159- 165, Issue 3 <http://www.sciencedirect.com>
<http://www.clinicaltrials.gov>
- [8] (Sólo aparece el nombre de la institucion a cargo), nov 2015, Centro de Alta Especialidad en Genética Humana vol. 20 pag. <http://www.dnagen.com.mx/informacion-clinica-de-atrofia-musculo-espinal>
- [9] Darras B, Markowitz J, Monani U, De Vivo D. Chapter, Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, dic 2016, Fundacion Atrofia Muscular Espinal vol. 18 pag. <http://www.fundame.net/investigacion-ame/ultimas-noticias/254-la-agencia-sanitaria-de-los-eeuu-fda-aprueba-el-primer-tratamiento-para-la-atrofia>
- [10] Billiart, June 2017, Discapnet vol. 18 <http://salud.discapnet.es/Castellano/Salud/Discapacidades>