
**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**

Una Guía de la Sociedad Peruana de Neurología

-Versión Usuario Final-

**Lima – Perú
2021**

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Grupo elaborador

Líder

Líder

Martínez Esteban, Peggy Carol
Médico neuróloga. Magister en neurociencias.
Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja
Sociedad Peruana de Neurología.
Directora del Capítulo de Enfermedades Neuromusculares.

Expertos temáticos

- Duran Padrós, Alfredo Alfonso Juan. Neurólogo. Sociedad Peruana de Neurología. Capítulo de Enfermedades Neuromusculares. Clínica Ricardo Palma.
- Flores Bravo, Julio César. Neurólogo. Instituto Nacional de Salud del Niño Breña
- Medina Alva, María del Pilar. Neuróloga Pediatra. Instituto Materno Perinatal, Maternidad de Lima.
- Tori Murgueytio, Alfredo Antonio. Neurólogo Pediatra. EsSalud, Hospital Almenara
- Méndez Dávalos, Carlos Fernando. Neurólogo Pediatra. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.
- Espíritu Rojas, Elizabeth. Neuróloga Pediatra. Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Guillén Pinto, Daniel. Neurólogo Pediatra Hospital Nacional Cayetano Heredia, Academia Nacional de Medicina
- Celis García, Luis. Genetista. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.
- Chávez Pasco, Vilma Giuliana. Genetista. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
- Abarca Barriga, Hugo Hernán. Genetista. Instituto Nacional de

Salud del Niño, Breña. Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma.

- Granados Guibovich, Katia Anahí. Médico. Unidad Funcional de Gestión de la Calidad, MINSa.
- Graña Espinoza, Jessica Milagro. Enfermera. Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas. MINSa.

Equipo metodológico

- Alva Diaz, Carlos. Neurólogo y Epidemiólogo Clínico. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Rodríguez Calienes, Aaron. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Málaga Julca, Marco Moises. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Huerta Rosario, Andrey Cristina. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Pacheco Barrios, Niels. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Osore Mariela. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.

Representantes de pacientes

- Quispe Alcántara, Juan Carlos (presidente) FAMILIAS AME PERÚ
- Burgos Esteves, Ruth Anyhelina. FAMILIAS AME PERÚ.
- Molina Hernández, Jhon Alexander. FAMILIAS AME PERÚ.
- Huamán Carnica, Rosario Milagros. FAMILIAS AME PERÚ.
- García Silva, Katheryne Joanna. FAMILIAS AME PERÚ.
- Rodríguez Berckermeyer, María Lourdes. Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER)

Revisores externos

Revisor Metodológico

Dra. Isabel Pinedo Torres. Médico especialista en Endocrinología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Máster en Epidemiología Clínica. Docente investigador de la Universidad Científica del Sur.

Dr. Wilfor Aguirre Quispe. Master en Epidemiología Clínica. Past-Médico evaluador y supervisor de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS) del MINSA-Perú

Revisores Externos

Bobadilla Quesada, Edna. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Nascimento Osorio, Andrés. Neurólogo infantil. Médico del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Financiamiento

Esta guía ha sido financiada por la Sociedad Peruana de Neurología.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Sociedad Peruana de Neurología. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal: Guía en Versión Usuario. Lima: SPN; 2021".

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Abanto Argomedo, Presidente de la Sociedad Peruana de Neurología y a toda la Junta Directiva por su apoyo para hacer posible la realización de esta guía.

Datos de contacto:

Correo electrónico: peggy.martinez.esteban@gmail.com

Teléfono: (+511) 999887130

ÍNDICE

I.FINALIDAD.....	3
II.OBJETIVOS	3
2.1. OBJETIVO GENERAL	3
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
III.ÁMBITO DE APLICACIÓN	3
IV.BASE LEGAL	3
V.NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR.....	4
5.1. NOMBRE Y CÓDIGO.....	4
VI.CONSIDERACIONES GENERALES.....	5
6.1. DEFINICIÓN	5
6.2. ETIOLOGÍA.....	5
6.3.FISIOPATOLOGÍA	5
6.4.ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
6.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	5
VII.CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
7.1. CUADRO CLINICO.....	6
7.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS	6
7.2. TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO	6
7.2.1. TAMIZAJE	6
7.2.1. DIAGNÓSTICO	7
7.3. TRATAMIENTO.....	7
7.3.1.PACIENTES CON AME.....	7
7.4.CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	9
7.5.FLUJOGRAMA.....	9
VIII.ANEXOS.....	10
IX.BIBLIOGRAFÍA	10

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TAMIZAJE, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR
ESPINAL**

I. FINALIDAD

Contribuir a reducir la morbimortalidad en pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME) mediante un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz que pueda mejorar su supervivencia y calidad de vida.

II. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el diagnóstico y manejo de la AME

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer las recomendaciones para tamizaje y diagnóstico definitivo de pacientes con AME
- Establecer recomendaciones sobre tratamientos para AME tipo 1, 2 ó 3

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente GPC está dirigida a los profesionales de la salud asistenciales vinculados con la atención de pacientes con AME. El ámbito de aplicación de la GPC es establecimientos de salud públicos y privados que estén involucrados en el manejo de la patología, en lo que corresponda a cada nivel de atención según su complejidad, disponibilidad de profesionales de salud, técnicas diagnósticas y medicamentos.

Las recomendaciones en relación al diagnóstico serán aplicadas por médicos generales, neurólogos, pediatras, neurólogos pediatras, genetistas, internistas, médicos de medicina física y rehabilitación, médicos residentes de las diversas especialidades, médicos gestores, enfermeros, y tecnólogos médicos, en todos los niveles de atención de MINSA, según corresponda.

Las recomendaciones en relación al tratamiento serán aplicadas por neurólogos, pediatras, neurólogos pediatras, intensivistas en todos los niveles de atención de MINSA, según corresponda. El médico especialista tomará decisiones para la asistencia médica de dichos pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones contenidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

IV. BASE LEGAL

- Ley 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud.
- Ley N° 29698, Ley que declara de interés nacional y preferente la atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.

-
- Decreto Supremo N° 004-2013-PCM, que aprueba la Política Nacional de Modernización de la Gestión Pública.
 - Decreto Supremo N° 054-2018-PCM, que aprueba los Lineamientos de Organización del Estado, modificado por el Decreto Supremo N° 131-2018-PCM.
 - Decreto Supremo N° 016-2009-SA, que aprueba el Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
 - Decreto Supremo N° 008-2010-SA, Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
 - Decreto Supremo N° 027-2015-SA, Aprueban Reglamento de la Ley N° 29414, Ley que establece los Derechos de las Personas Usuarias de los Servicios de Salud.
 - Decreto Supremo N° 004-2019-SA, Reglamento de la Ley N° 29698, Ley que declara de Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas.
 - Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA, que aprueba el documento denominado “Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud”.
 - Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, aprueba el documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud.
 - Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, aprobar la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 “Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales”.
 - Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA, modifican la NTS N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 “Normas Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales” aprobada por R.M. N° 540-2011/MINSA.
 - Resolución Jefatural N° 207-2017-SIS, aprobar la Directiva Administrativa N° 002-2017-SIS-GNF-V.01 “Directiva Administrativa que establece el Proceso de Valoración de las Prestaciones de Salud del Seguro Integral de Salud”.
 - Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA, incorporar el numeral 8.7 en el capítulo VIII de Disposiciones Complementarias Transitorias de la Directiva Administrativa N° 249-MINSA/2018/DIGEMID “Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios – SISMED” aprobada con Resolución Ministerial N°116-2018/MINSA.
 - Norma técnica para la elaboración y uso de guías de práctica clínica del Ministerio de Salud. Norma técnica N° 117-Minsa/DGSP-V.01. Resolución Ministerial N° 302-2015/Minsa (14 de mayo de 2015).
 - Ministerio de Salud del Perú. Documento Técnico: Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica.

V. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

5.1. NOMBRE Y CÓDIGO

NOMBRE: DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

CÓDIGO CIE-10: G12.9

VI. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1. DEFINICIÓN

La AME es una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva que produce la degeneración progresiva de motoneuronas alfa de la médula espinal y resulta en atrofia muscular y debilidad progresiva (1).

6.2. ETIOLOGÍA

Se produce en el 95% de casos por la delección del exón 7 en homocigosis o, menos comúnmente, por mutaciones puntuales en el gen SMN1, llevando a una deficiencia de la proteína SMN, de supervivencia de la neurona motora (2)

6.3. FISIOPATOLOGÍA

En humanos, 2 formas del gen SMN existen en cada alelo: la forma telomérica (SMN1) y la centromérica (SMN2). La transcripción del gen SMN1 produce un ARN mensajero (ARNm) que codifica la proteína SMN. El gen SMN2 es idéntico al gen SMN1 excepto por la sustitución de un C por un T en la posición 840 que resulta en la exclusión del exón 7 durante la transcripción; por lo tanto, la proteína truncada resultante no es funcionante y es rápidamente degradada. En los pacientes con AME presentan una disfunción del gen SMN1 y por lo tanto son dependientes del gen SMN2; sin embargo, es insuficiente para producir proteína SMN necesaria para sobrevivir. Por lo tanto, la AME es producida por una deficiencia en la proteína SMN que resulta en pérdida selectiva de neuronas motoras (1). La proteína SMN se encuentra en el citoplasma y núcleo donde funciona como parte del complejo SMN, que tiene un rol esencial en la biogénesis de proteínas ribonucleares pequeñas y *splicing* de ARNm (3). Por lo tanto, en AME, el alterado procesamiento del ARN que resulta de la falta de expresión de la proteína SMN no sería favorable para el desarrollo y supervivencia de neuronas motoras (4).

6.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia va de 4 a 10 por 100,000 nacidos vivos y la frecuencia de portadores entre 1/90 a 1/47 (5–7). En Europa la incidencia es de 1 en 5,000-10,000 nacidos vivos y la frecuencia de portadores es de 1/50. Por otro lado, la frecuencia es menor en otros países, especialmente en el África subsahariana (8–10).

6.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Al ser una enfermedad genética hereditaria el factor de riesgo más importante es tener un antecedente familiar de AME.

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1. CUADRO CLINICO

7.1.1. SIGNOS Y SINTOMAS

La AME se caracteriza en debilidad muscular progresiva y atrofia (11,12). Se ha clasificado en 4 formas clínicas en base a la edad de inicio de síntomas y el máximo nivel motor alcanzado, las cuales difieren en severidad. Pacientes con todas las formas de AME presentan debilidad muscular proximal simétrica que es más severa en los miembros inferiores y ausencia o reducción marcada de los reflejos osteotendinosos (13). Adicionalmente, esta entidad se asocia con insuficiencia respiratoria progresiva de tipo restrictiva (14). La AME tipo 1 representa el 50-60% de los casos incidentes de AME y es la forma más grave, usualmente produciendo el deceso antes de los 2 años de vida por falla respiratoria (2). El tipo 2 inicia entre los 6 a 18 meses de edad y no permite alcanzar la capacidad de marcha independiente, pero es compatible con supervivencia hasta la adultez. El tipo 3 inicia entre los 18 meses y la primera o segunda década de la vida y se caracteriza por debilidad progresiva proximal. Finalmente, el tipo 4 es semejante al tipo 3 pero se presenta en la adultez (1).

7.2. TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO

7.2.1. TAMIZAJE

Recomendaciones

- a) Caso sospechoso de paciente con AME:
 - AME tipo 1: Neonato(a) o lactante con hipotonía, debilidad y arreflexia. El inicio de síntomas ocurre antes de los 6 meses.
 - AME tipo 2: Niño(a) con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de síntomas ocurre entre los 6 y 18 meses.
 - AME tipo 3: Niño(a) o adolescente con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de los síntomas ocurre después de los 18 meses.

[Punto de buena práctica clínica]
- b) En pacientes con sospecha clínica de AME se recomienda realizar estudios de electromiografía (EMG) y velocidad de conducción nerviosa (VC). **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación fuerte a favor].**
- c) En aquellos pacientes con alta sospecha clínica de AME y en quienes existen inconvenientes para realizar la EMG y VC o sus resultados no son concluyentes realizar las pruebas genética **[Punto de buena práctica clínica].**
- d) Los parámetros para realizar la EMG y VC son los siguientes:
 - Selección de nervios: un nervio sensitivo y uno motor de una extremidad superior e inferior. Se sugiere seleccionar al nervio sural, peroneo común y mediano.
 - Selección de los músculos: uno distal y uno proximal en una extremidad superior e inferior. De acuerdo con el caso se podría explorar un músculo paravertebral.

[Punto de buena práctica clínica]
- e) Los hallazgos compatibles con el diagnóstico de AME son los siguientes:

- En la VC: estudios de conducción sensitiva normales. Estudios de conducción motora alterados con potenciales de acción muscular compuesto de amplitud disminuida.
- En la EMG: Patrón neurogénico, reclutamiento disminuido, fibrilaciones, ondas positivas, fasciculaciones y descargas repetitivas complejas.

[Punto de buena práctica clínica]

7.2.1. DIAGNÓSTICO

Recomendaciones

- a) En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se recomienda realizar la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación fuerte a favor]**.
- b) Cuando el resultado de PCR sea negativo, pero persista la sospecha clínica de AME realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1 en busca de mutaciones puntuales **[Punto de buena práctica clínica]**.
- c) En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se recomienda realizar la prueba de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) para establecer el diagnóstico de AME. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación fuerte a favor]**.
- d) En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se podría utilizar tanto PCR como MLPA para establecer el diagnóstico de AME. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- e) En caso de tener disponibilidad de ambas pruebas, PCR y MLPA, se podría optar por MLPA. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- f) La solicitud de la prueba MLPA debe incluir el estudio del gen SMN1 y SMN2. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- g) Ante la sospecha clínica de AME y resultado negativo de MLPA o en heterocigosis se debe realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1. **[Punto de buena práctica clínica]**.
- h) En pacientes con resultados negativos de PCR o MLPA en quienes persista la sospecha clínica y/o electromiográfica de AME solicitar pruebas de secuenciación del gen SMN1 en busca de mutaciones puntuales. **[Nivel de certeza baja ⊕⊕○○, recomendación fuerte a favor]**.
- i) Ante resultados negativos de PCR y/o MLPA realizar estudios de secuenciación de varios genes (paneles que incluyan los diagnósticos diferenciales de AME no 5q) o exoma (clínico o total). **[Punto de buena práctica clínica]**
- j) Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de pruebas moleculares (PCR, MLPA y secuenciamiento) en centros de referencia nacional y determinar el flujo de envío de muestras que permitan una adecuado diagnóstico de pacientes con AME. **[Consideración de implementación]**.

7.3. TRATAMIENTO

7.3.1. PACIENTES CON AME

Recomendaciones

-
- a) Realizar la elección del paciente por un comité de expertos **[Punto de buena práctica clínica]**.
 - b) Seleccionar al paciente en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad **[Punto de buena práctica clínica]**.
 - c) Iniciar la administración del medicamento tan pronto como se selecciona al paciente **[Punto de buena práctica clínica]**.
 - d) Valorar la continuidad del tratamiento, cuando las indicaciones del medicamento la sugieran, en función de la respuesta clínica de cada paciente (aplica a los oligonucleótidos antisentido) **[Punto de buena práctica clínica]**.
 - e) Informar a los familiares de forma completa y oportuna sobre los beneficios y riesgos del tratamiento **[Punto de buena práctica clínica]**.
 - f) En pacientes con AME tipo 1 se sugiere el uso de Nusinersen. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
 - g) En pacientes con AME tipo 2 se sugiere el uso de Nusinersen. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
 - h) Para pacientes con AME tipo 1 se sugiere el uso de Risdiplam **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
 - i) Para pacientes con AME tipo 2 y 3 se sugiere el uso de Risdiplam. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.
 - j) Para pacientes con AME tipo 1 presintomáticos, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de Zolgensma requiere una decisión a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada. **[Nivel de certeza muy baja ⊕○○○, recomendación condicional a favor]**.

*La fuerza, dirección y calidad de la evidencia solo se establecen para las recomendaciones, mas no para los puntos de BPC.

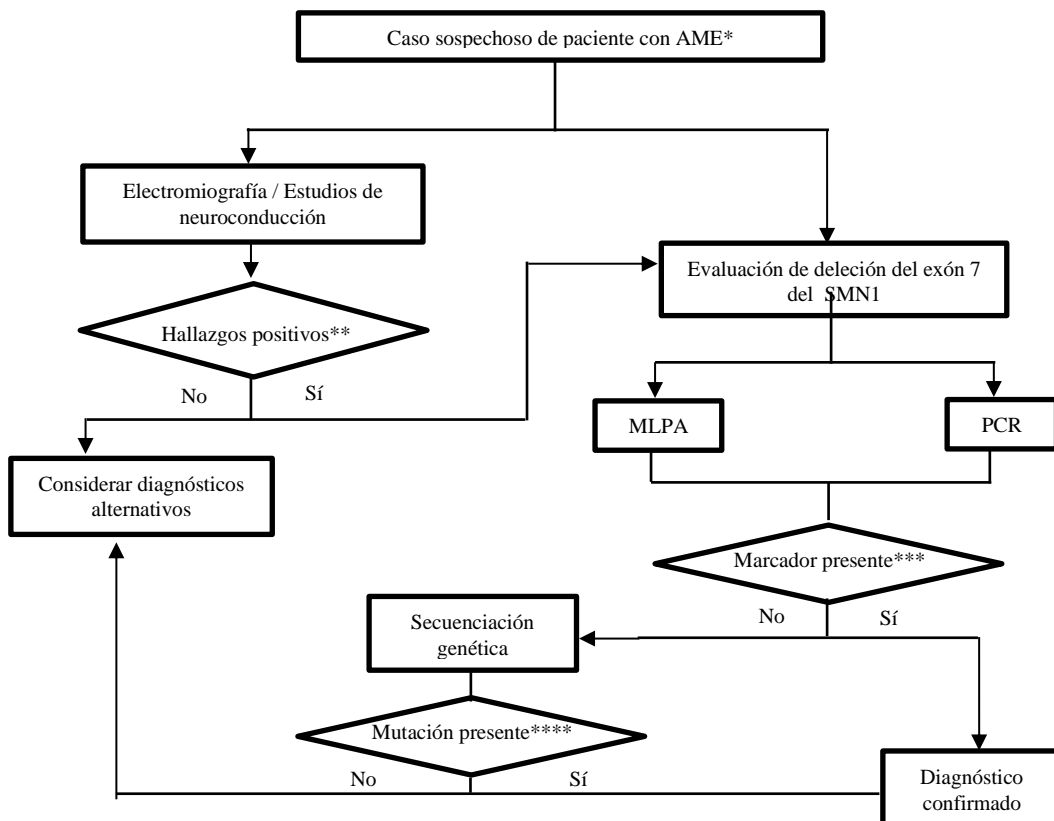
7.4 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de AME deben ser referidos a centros con capacidad resolutoria, donde se encuentre un equipo multidisciplinario y recursos tecnológicos para brindar atención de calidad según los más altos estándares.

Se puede realizar la contrarreferencia a su centro de origen para continuar los controles de salud y deberán regresar al centro de referencia altamente especializado, cada 3 a 6 meses para controles a cargo del equipo multidisciplinario.

7.5 FLUJOGRAMA

Flujograma N° 01:



MLPA: Amplificación Multiplex con probandos dependientes de ligando (MLPA); qPCR: Cadena de reacción de la polimerasa cuantitativa.

* AME tipo I: Neonato(a) o lactante con hipotonía, debilidad y arreflexia. El inicio de síntomas ocurre antes de los 6 meses. AME tipo II: Niño(a) con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de síntomas ocurre entre los 6 y 18 meses. AME tipo III: Niño(a) o adolescente con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de los síntomas ocurre después de los 18 meses.

** En la velocidad de conducción: estudios de conducción sensitiva normales, estudios de conducción motora alterados con potenciales de acción muscular compuesto de amplitud disminuida. En la electromiografía: Patrón neurogénico, reclutamiento disminuido, fibrilaciones, ondas positivas, fasciculaciones y descargas repetitivas complejas.

***Delección del gen SMN1.

****Se detecta la mutación en el gen SMN1.

VIII. ANEXOS

- Para revisar la lista completa de anexos consultar la versión extensa y sus anexos.

IX. BIBLIOGRAFÍA*

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: A timely review [Internet]. Vol. 68, Archives of Neurology. Arch Neurol; 2011. p. 979–84.
2. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era [Internet]. Vol. 16, Nature Reviews Neurology. Nature Research; 2020. p. 706–15.
3. Kolb SJ, Battle DJ, Dreyfuss G. Molecular functions of the SMN complex [Internet]. Vol. 22, Journal of Child Neurology. J Child Neurol; 2007. p. 990–4.
4. Kolb SJ, Sutton S, Schoenberg DR. RNA processing defects associated with diseases of the motor neuron [Internet]. Vol. 41, Muscle and Nerve. Muscle Nerve; 2010. p. 5–17.
5. Spinal Muscular Atrophy - GeneReviews® - NCBI Bookshelf [Internet].
6. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012 Jan;20(1):27–32.
7. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. J Med Genet. 1978;15(6):409–13.
8. Sangaré M, Hendrickson B, Sango HA, Chen K, Nofziger J, Amara A, et al. Genetics of low spinal muscular atrophy carrier frequency in sub-Saharan Africa. Ann Neurol. 2014;75(4):525–32.
9. Cusin V, Clermont O, Gérard B, Chanterreau D, Elion J. Prevalence of SMN1 deletion and duplication in carrier and normal populations: implication for genetic counselling. [Internet]. Vol. 40, Journal of medical genetics. BMJ Publishing Group; 2003. p. 39.
10. Vorster E, Essop FB, Rodda JL, Krause A. Spinal Muscular Atrophy in the Black South African Population: A Matter of Rearrangement? Front Genet. 2020 Feb 13;11.
11. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies [Internet]. Vol. 62, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2015. p. 743–66.
12. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Vol. 33, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2015. p. 831–46.
13. Arnold WD, Kassam D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. Muscle and Nerve. 2015 Feb 1;51(2):157–67.
14. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2224–60.

* Para revisar la lista completa de las referencias bibliográficas que se utilizaron en la elaboración de esta guía de práctica clínica revisar la versión extensa.