



Diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal: Experiencia en un hospital pediátrico de Argentina

Michelle Bursztyn¹ , Hilda V. Aráoz^{1,2} , Josefina Chinton¹ , María E. Foncuberta^{1,2} ,
Julieta Mozzoni³ , Victoria Huckstadt⁴ , María G. Obregón⁴ , Soledad Monges^{5*} , Luis P. Gravina^{1,6*}

RESUMEN

Introducción. La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva causada por la pérdida del gen *SMN1*, con un espectro clínico variable, determinado principalmente por el número de copias del gen *SMN2*. El desarrollo de nuevas terapias refuerza la importancia del diagnóstico molecular temprano y de la caracterización genotipo-fenotipo.

Objetivo. Describir la experiencia de 27 años en el diagnóstico molecular de AME en un hospital pediátrico de referencia de Argentina y evaluar la correlación entre el número de copias de *SMN2* y el tipo de AME.

Población y métodos. Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de 1060 pacientes pediátricos con sospecha clínica de AME estudiados entre 1997 y 2024. El diagnóstico molecular se efectuó mediante PCR-RFLP y, desde 2012, MLPA para la determinación del número de copias de *SMN1/SMN2*. La correlación genotipo-fenotipo se evaluó en 260 pacientes con caracterización clínica completa.

Resultados. Se confirmó el diagnóstico en 513 pacientes. La delección homocigota del gen *SMN1* se detectó en el 99,6 % de los casos no relacionados. La tasa de positividad aumentó a lo largo del tiempo. Se observó una correlación significativa entre número de copias de *SMN2* y tipo de AME, con fenotipos más leves asociados a mayor número de copias.

Conclusión. El diagnóstico molecular de AME permitió una caracterización precisa y oportuna de los pacientes, evitando procedimientos invasivos y optimizando la toma de decisiones terapéuticas. La correlación genotipo-fenotipo constituye una herramienta fundamental para el pronóstico y manejo clínico, destacándose la importancia del abordaje interdisciplinario.

Palabras clave: atrofia muscular espinal; diagnóstico molecular; estudios de asociación genética; proteínas del complejo SMN; Argentina.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11044>
doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2026-11044.eng>

Cómo citar: Bursztyn M, Aráoz HV, Chinton J, Foncuberta ME, Mozzoni J, Huckstadt V, et al. Diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal: Experiencia en un hospital pediátrico de Argentina. Arch Argent Pediatr. 2026;e202611044. Primero en Internet 17-SEP -2026.

¹ Laboratorio de Biología Molecular-Genética; ² Unidad de Genómica; ³ Servicio de Kinesiología; ⁴ Servicio de Neurología; ⁵ Servicio de Genética; ⁶ Área Laboratorios Especializados; Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. * Estos autores contribuyeron de igual manera a este trabajo.

Correspondencia para Luis P. Gravina: pablogravina97@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 10-2-2026

Aceptado: 8-6-2026



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular caracterizada por debilidad y atrofia muscular progresiva debida a la degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal. Es una de las enfermedades hereditarias graves más prevalentes en la infancia; de herencia autosómica recesiva y con una incidencia global estimada en 1/11 000 nacidos vivos. Se caracteriza por un espectro clínico continuo en el que se reconocen distintos tipos, del 0 al IV, definidos en función de la edad de inicio de los síntomas y los hitos motores alcanzados. Estos tipos abarcan desde formas de inicio temprano con expectativa de vida limitada hasta formas del adulto en las que se conserva la capacidad de caminar.^{1,2}

A nivel molecular, en el año 1995 se describió que esta enfermedad está causada por la pérdida del gen *SMN1* (*Survival Of Motor Neuron 1*), localizado en el locus 5q13, que codifica la proteína SMN.³ El 95 % de los pacientes con AME presenta una delección homocigota del gen *SMN1* que involucra el exón 7; alrededor de un 5 % tiene una delección en un alelo y una variante puntual en el otro (heterocigotas compuestas), y menos del 1 % de los pacientes presentan variantes puntuales en ambos alelos. Cercano al gen *SMN1* se encuentra el *SMN2*, un gen altamente homólogo que, a diferencia del gen *SMN1*, produce solo alrededor de un 10 % de proteína SMN funcional (cuyo transcripto carece del exón 7) (*Figura 1*).⁴ El número de copias de *SMN2* varía entre individuos y se reconoce como el principal modificador del fenotipo en pacientes con AME, existiendo una correlación inversa entre la gravedad del cuadro clínico y el número de copias de *SMN2*.¹

En los últimos años, el tratamiento de AME ha experimentado avances terapéuticos significativos con estrategias destinadas a incrementar los niveles de proteína SMN funcional, incluyendo moduladores del *splicing* de *SMN2*, que favorecen la inclusión del exón 7 con la producción de una proteína más estable; y la terapia génica, que introduce una copia funcional de *SMN1*. En consecuencia, se vuelve imprescindible no solo el diagnóstico precoz, sino también la cuantificación del número de copias de *SMN2*, dado que este factor constituye un biomarcador clave para establecer una conducta terapéutica adecuada y oportuna.⁵

En la búsqueda de un diagnóstico de certeza

y menos invasivo, en 1997 se incorporó en nuestro hospital el estudio molecular de AME, como una de las primeras determinaciones del Laboratorio de Biología Molecular, utilizando técnicas moleculares tradicionales en lugar de la biopsia muscular.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue describir la experiencia de 27 años en el diagnóstico molecular de AME en un hospital pediátrico de referencia de Argentina, y realizar una correlación genotipo-fenotipo entre el número de copias del gen *SMN2* y el tipo de AME en un grupo de pacientes con una caracterización clínica detallada.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Pacientes

Este es un estudio retrospectivo y descriptivo de 1060 pacientes pediátricos de Argentina con sospecha clínica de AME cuyas muestras ingresaron al Laboratorio de Biología Molecular-Genética del Hospital Garrahan (HG), desde julio de 1997 hasta junio de 2024. Para ello, contamos con una base de datos de todos los pacientes que se realizaron el estudio molecular en nuestro laboratorio. Se incluyeron pacientes atendidos en el Servicio de Neurología del HG y derivados de otros centros del país.

Del total de pacientes estudiados, se determinó el número de casos con estudio molecular de AME positivos y negativos; se evaluó el lugar de residencia y su distribución a lo largo del país. Para ello, en los pacientes de nuestra institución se trabajó con datos del sistema del hospital cuando estuvieron disponibles. En el caso de los derivados de otros centros, se analizaron los registros de la Oficina de Comunicación a Distancia del Hospital (OCD).

A partir del año 2008, la caracterización clínica de los pacientes del hospital fue realizada por el equipo interdisciplinario del Programa de Atención, Docencia e Investigación de Pacientes con Enfermedad Neuromuscular del Hospital Garrahan (PADI-EMN), según los criterios del Consorcio Internacional de AME.⁶ Los pacientes se clasificaron en tipo I, II y III. Para la correlación genotipo-fenotipo, se incluyeron 260 pacientes evaluados y seguidos en el HG, que contaban con datos clínicos completos y un rango de edad, al momento de ingreso de la muestra, entre 1 día y 21 años.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan (proyecto número 608, 2009).

Metodología

Extracción de ADN

Se obtuvo ADN genómico a partir de leucocitos de sangre periférica mediante precipitación salina hasta el año 2019,⁷ y luego con un método automatizado basado en la tecnología de perlas magnéticas M-PVA con un equipo Chemagic™ 360.⁸

Estudios moleculares

El diagnóstico molecular se realizó mediante PCR-RFLP (*Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism*), que permite detectar la delección homocigota de los exones 7 y 8 del gen *SMN1*, descrita por van der Steege y colaboradores,⁹ con un tiempo de respuesta en nuestro centro de 3 a 5 días. Esta metodología no permite detectar heterocigotas para la delección ni variantes puntuales. Para el estudio del número de copias de *SMN1* y *SMN2*, se incorporó en el año 2012 la técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*; SALSA-Probe-Mix-021, MRC-Holland). La búsqueda de variantes puntuales se efectuó por secuenciación Sanger (Servicio de Genética-Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona) (Figura 2).¹⁰

Análisis estadístico

Se determinó la tasa de positividad total, así como la correspondiente a los pacientes del HG y a los derivados de otros centros.

Para evaluar diferencias entre ambos grupos, se realizó una prueba de chi-cuadrado. La correlación entre el número de copias de *SMN2* y los tipos de AME se realizó mediante correlación de Spearman (*software IBM SPSS Statistics*). Se consideró significativo un valor de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

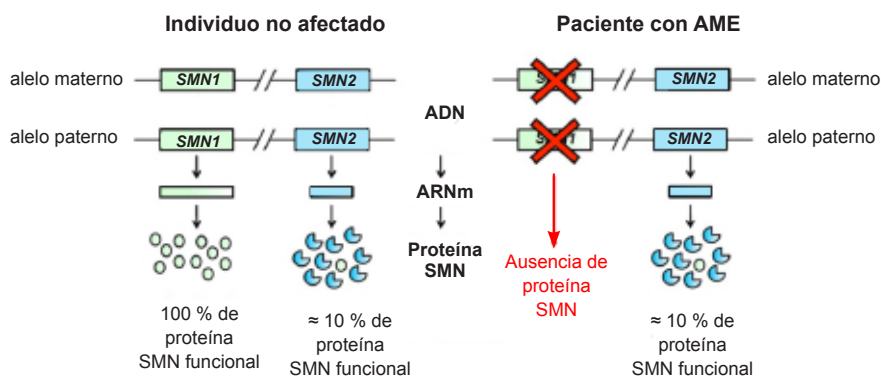
Análisis descriptivo de la población

En el período estudiado, ingresaron a nuestro laboratorio 1060 muestras de pacientes con sospecha de AME, 682 solicitadas por profesionales de nuestra institución y 378 derivadas de otros centros del país. Se observaron resultados positivos para AME en 513 casos. La tasa de positividad total en el período estudiado fue del 48,4 %; fue significativamente mayor en las muestras solicitadas por profesionales de nuestra institución que en aquellas derivadas de otros centros (55,1 % vs. 36,2 %; $p < 0,0001$).

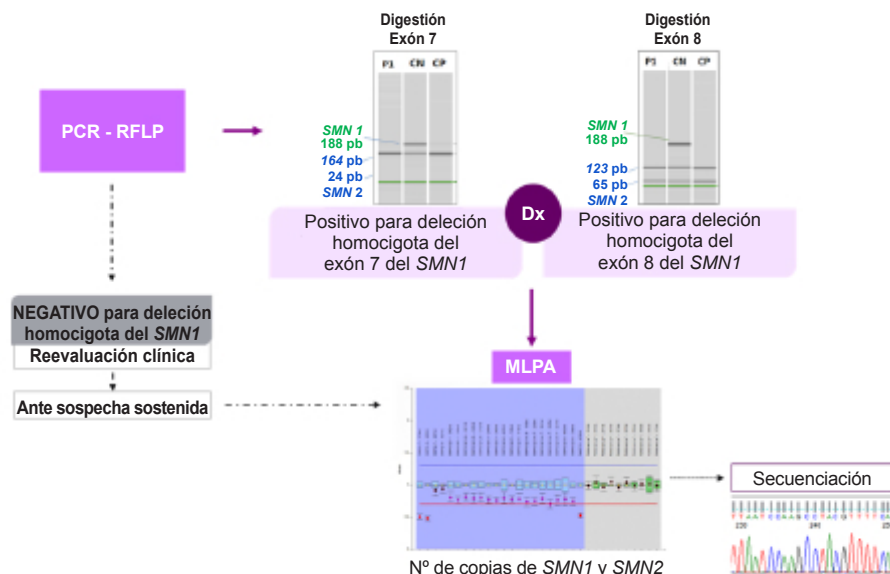
El lugar de residencia de los pacientes estuvo disponible en 730 casos. Al analizar la distribución geográfica, se determinó que la mayoría de los pacientes fueron de provincia de Buenos Aires (PBA), seguido por la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), Chaco, Santa Fe y Entre Ríos. Las provincias con menor número de casos resultaron San Luis, Tierra del Fuego y La Rioja (Tabla 1).

De los 513 pacientes positivos para

FIGURA 1. Mecanismo molecular de generación de la proteína SMN, en individuos no afectados y en pacientes con atrofia muscular espinal



En un individuo no afectado, el gen *SMN1* codifica un 100 % de la proteína SMN funcional. Cercano al *SMN1* se encuentra el *SMN2*, un gen altamente homólogo con una diferencia de solo 20 nucleótidos. Entre ellos, el cambio c.840C>T ubicado en el exón 7 del *SMN2*, produce un *splicing* alternativo que determina la exclusión de este exón en la mayoría de los transcritos de ARNm de *SMN2*, que genera principalmente una forma trunca y no funcional de la proteína SMN, y solo alrededor de un 10 % de proteína SMN funcional. En los pacientes con AME, las alteraciones en el gen *SMN1* determinan la ausencia de la proteína SMN derivada de dicho gen, por lo que la presencia de proteína SMN funcional dependerá por completo de la producción a partir del gen *SMN2*. Modificado de James Sleight, Spinal Muscular Atrophy UK website.⁴

FIGURA 2. Algoritmo de diagnóstico molecular de atrofia muscular espinal en el Hospital Garrahan

Ante la sospecha clínica de AME, se realiza inicialmente una PCR-RFLP para la detección de la delección homocigota de los exones 7 y 8 del gen SMN1, presente en aproximadamente el 95 % de los pacientes. La técnica consiste en la amplificación por PCR de los exones 7 y 8 de los genes SMN1 y SMN2, seguida de la digestión con las enzimas de restricción DraI y DdeI, respectivamente. Los productos digeridos se analizan mediante electroforesis capilar (QIAxcel, Qiagen), incluyendo la muestra del paciente (P1), un control negativo (CN) y un control positivo (CP) para cada exón. Ante un resultado negativo de la PCR-RFLP y una sospecha clínica persistente, se realiza MLPA para evaluar delección heterocigota de SMN1. En esta metodología, los amplicones se separan por electroforesis capilar (secuenciadores automáticos ABI 3130 y 3500; Applied Biosystems) y los electroferogramas se analizan con el software Coffalyser.Net. La imagen de MLPA corresponde a un caso con delección heterocigota, con una copia de los exones 7 y 8 de SMN1. La técnica de MLPA permite, además, determinar el número de copias del gen SMN2. Por último, en caso de detectarse una delección heterocigota por MLPA, se finaliza el diagnóstico por medio de la secuenciación Sanger.

Extraído y modificado de Monges S, GAP 2019: Manejo de la Atrofia Muscular Espinal.¹⁰

AME, 487 fueron no relacionados. De ellos, 443 presentaron delección homocigota de los exones 7 y 8 del SMN1; 42 tuvieron delección homocigota solo del exón 7 del SMN1, y 2 pacientes fueron heterocigotas compuestas con una delección heterocigota del SMN1 en un alelo y una variante puntual en el otro.

Se analizó la distribución de muestras recibidas por año y su tasa de positividad. El número de muestras recibidas se incrementó hasta aproximadamente la mitad del período estudiado (2012), a partir de donde se observa una disminución sostenida. Por otro lado, la tasa de positividad mostró un incremento progresivo a lo largo del período analizado, con un posible punto de inflexión entre 2014 y 2016 (Figura 3).

Correlación genotipo-fenotipo

De los 376 pacientes con AME de nuestra institución, en 260 en los que se contaba con datos clínicos completos, se efectuó la correlación genotipo-fenotipo. De estos últimos, el 39 %

fueron AME tipo I (101 pacientes); el 43 %, AME tipo II (111 pacientes); y 18 %, AME tipo III (48 pacientes).

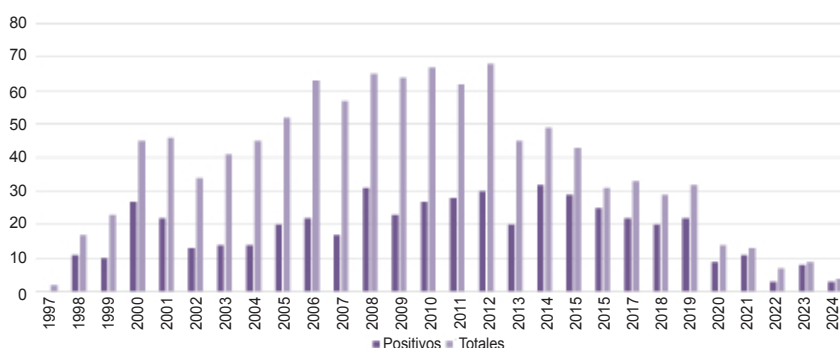
El número de copias de SMN2 se distribuyó de la siguiente forma: para AME tipo I, se identificaron 93 pacientes con 2 copias y 8 con 3 copias; en AME tipo II, 1 con 2 copias, 109 con 3 copias y 1 con 4 copias; y en AME tipo III, 42 con 3 copias y 6 con 4 copias.

En el análisis del número de copias de SMN2 y su correlación con el tipo de AME (Figura 4), observamos que en el grupo de pacientes con AME tipo I una amplia mayoría presentaban 2 copias del gen SMN2, con un muy bajo porcentaje de pacientes con 3 copias. En el grupo de pacientes con AME tipo II, casi todos presentaban 3 copias de SMN2. Por último, en el grupo con AME tipo III, si bien mostró mayoría de pacientes con 3 copias, se observó un aumento significativo en el porcentaje de pacientes con 4 copias. Al evaluar estadísticamente la relación entre el número de copias de SMN2 y el tipo de

TABLA 1. Distribución porcentual del lugar de residencia de 730 pacientes con sospecha de atrofia muscular espinal estudiados en el hospital Garrahan, desde julio de 1997 hasta junio de 2024

Provincia	n° de casos	Porcentaje (%)
Buenos Aires	288	39,5
CABA	115	15,8
Chaco	56	7,7
Santa Fe	51	7,0
Entre Ríos	47	6,4
Tucumán	29	4,0
Misiones	26	3,6
Santiago del Estero	20	2,7
Mendoza	16	2,2
Córdoba	12	1,6
Corrientes	12	1,6
Río Negro	10	1,4
Formosa	10	1,4
Santa Cruz	7	1,0
San Juan	6	0,8
Chubut	5	0,7
Jujuy	5	0,7
Neuquén	4	0,5
La Pampa	3	0,4
Catamarca	3	0,4
Salta	2	0,3
San Luis	1	0,1
Tierra del Fuego	1	0,1
La Rioja	1	0,1
TOTAL	730	100,0

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

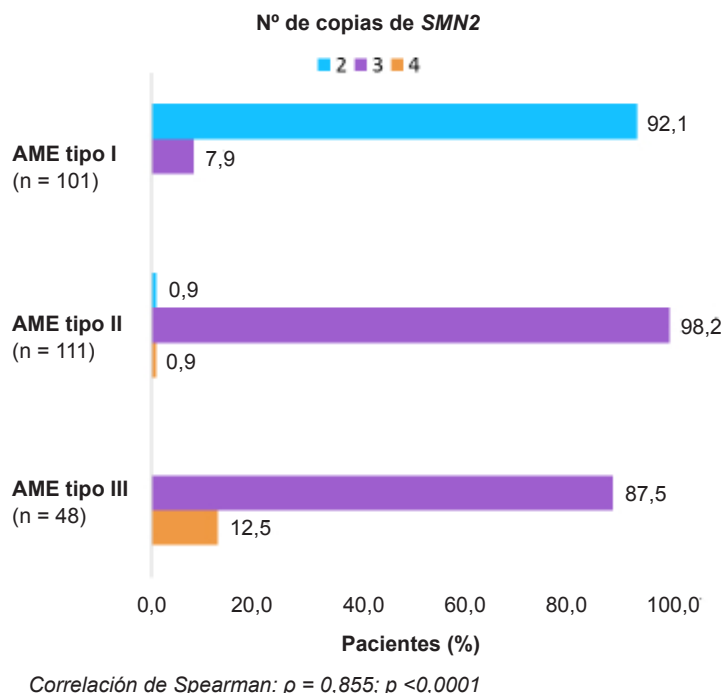
FIGURA 3. Distribución de casos con sospecha de atrofia muscular espinal: casos positivos y totales a lo largo del tiempo

Distribución global de pacientes por año: de un total de 1060 pacientes estudiados, 513 resultaron positivos para AME. En el gráfico, se observa el total de pacientes con sospecha de AME por año (barras violetas claras), así como los pacientes positivos por año (barras violetas oscuras).

AME, encontramos una correlación genotipo-fenotipo significativa (correlación de *Spearman*: $\rho = 0,855$; $p < 0,0001$), observándose a mayor número de copias de *SMN2* un fenotipo más leve.

DISCUSIÓN

En este trabajo, describimos la experiencia de 27 años en el diagnóstico molecular de AME en una serie de pacientes pediátricos estudiados en un hospital público de referencia de Argentina.

FIGURA 4. Distribución del número de copias de SMN2 por tipo de atrofia muscular espinal

Durante este período, pudimos confirmar el diagnóstico de AME en 513 niños.

La técnica de PCR-RFLP es una herramienta muy útil como metodología diagnóstica por su rapidez y, a diferencia del MLPA, no requiere un mínimo de muestras para su procesamiento; sin embargo, presenta como limitación que no permite detectar delecciones heterocigotas ni variantes puntuales. Con la PCR-RFLP, pudimos realizar el diagnóstico del 99 % de los pacientes con AME, y solo fue necesario ampliar el algoritmo diagnóstico en el 1 % restante.

El análisis del lugar de residencia de la población estudiada muestra, en cierta medida, la distribución de pacientes con AME a nivel nacional. La mayoría de los casos fueron de PBA y CABA, regiones con mayor densidad poblacional¹¹ y cercanía al hospital.

Como hospital pediátrico nacional, de alta complejidad y centro de referencia en AME, fuimos pioneros en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, favoreciendo la precisión diagnóstica en la solicitud del estudio molecular. Esto se refleja en un aumento en la positividad a lo largo del tiempo, no solo en el grupo de pacientes de nuestro hospital, sino también en la de los pacientes provenientes de otras instituciones del país. Al evaluar la distribución

de los casos con sospecha de AME a lo largo del tiempo, observamos una caída general del número de muestras ingresadas al laboratorio. Esto podría deberse a diferentes factores: demográficos, como la disminución de la natalidad, con un descenso sostenido desde 2012 y una aceleración de la caída a partir de 2018;¹² y otros relacionados con la disponibilidad y los avances en los recursos diagnósticos. Desde 1997, a través de diversos convenios, especialistas de nuestra institución han participado activamente en la formación de nuevos profesionales. Esta labor podría haber favorecido la expansión de la red de profesionales capacitados en el diagnóstico de AME en el país, contribuyendo potencialmente a la descentralización diagnóstica y a una menor derivación de casos hacia nuestro laboratorio. Asimismo, el avance del conocimiento, la disponibilidad de terapias modificadoras de la enfermedad, la aparición de nuevos centros diagnósticos y los estudios moleculares facilitados por la industria farmacéutica también pudieron influir en esta tendencia. Finalmente, el apropiado asesoramiento genético a las familias y la incorporación de estudios genéticos prenatales en la planificación familiar —incluidas opciones como la selección embrionaria o decisiones

reproductivas— constituyen otro factor que podría influir en la reducción de los casos remitidos al laboratorio.

En cuanto a la relación entre el número de copias de *SMN2* y el tipo de AME, realizamos un análisis de correlación en los pacientes que fueron evaluados por el equipo interdisciplinario (PADI-ENM). En 2016, publicamos un primer estudio de correlación en 144 pacientes;¹³ en este segundo estudio, ampliamos el número de pacientes a 260 con una distribución similar de los tipos de AME. En concordancia con el trabajo anterior, y lo descripto en otras poblaciones,¹⁴⁻¹⁸ encontramos una fuerte asociación genotipo-fenotipo donde a mayor número de copias de *SMN2* se observó menor gravedad, aunque esta correlación no es absoluta, ya que pacientes con el mismo número de copias de *SMN2* pueden tener diferente fenotipo. Esto último podría deberse a la presencia de otros factores modificadores que influyan en los niveles de expresión de la proteína SMN.^{1,19} La mayoría de los pacientes de nuestra serie son AME tipo II con tres copias de *SMN2*. Asimismo, no se detectó ningún paciente con una sola copia de *SMN2*, ni con más de cuatro copias. La presencia de una copia de *SMN2* se ha descripto principalmente en pacientes con formas neonatales graves,^{20,21} mientras que se han reportado más de cuatro copias en formas muy leves.^{14,22,23} La ausencia de estos casos en nuestra serie puede deberse al rango de edad de los pacientes atendidos en nuestro hospital.

Los estudios genotipo-fenotipo en AME y el momento del diagnóstico son determinantes para definir el pronóstico y la estratificación de los pacientes al momento de la elección del tratamiento, como así también para futuros ensayos clínicos. En nuestra serie, del total de pacientes evaluados por el equipo interdisciplinario del hospital, 67 se encuentran tratados con modificadores de *splicing* o terapia génica. En este contexto, la participación de un equipo interdisciplinario resultó clave para abordar integralmente las necesidades clínicas y terapéuticas de los pacientes.

Finalmente, la posible incorporación de la pesquisa neonatal de AME en Argentina podría resultar de utilidad para la detección temprana de los pacientes, en una etapa en la que el proceso de degeneración de las motoneuronas es aún incipiente, con el potencial de evitar la progresión de la debilidad y la atrofia muscular.

CONCLUSIÓN

La incorporación de los estudios moleculares para AME desde 1997 ha permitido ofrecer este análisis a 1060 pacientes de Argentina; fue esencial para evitar procedimientos invasivos, orientar el tratamiento y brindar asesoramiento genético oportuno. En este período, más de 500 pacientes fueron diagnosticados y caracterizados molecularmente. Asimismo, la correlación genotipo-fenotipo representa una herramienta fundamental para predecir la evolución clínica y optimizar la selección de tratamientos. ■

Agradecimientos

Los autores desean expresar su reconocimiento a la Dra. Lilien Chertkoff (fallecida en 2020), fundadora y responsable del laboratorio durante más de dos décadas, quien inició la línea de trabajo, participó activamente en la formación del equipo y fue clave en el desarrollo del laboratorio, contribuyendo de manera fundamental al establecimiento del diagnóstico molecular de la atrofia muscular espinal en nuestra institución.

Los autores agradecen al Dr. Eduardo Tizzano por sus valiosos aportes y permanente colaboración; a Sofia Medrano por su contribución en los estudios previos de correlación; y a Mara Bonetto, Abel Gómez, Noelia Piergrossi y Bárbara Campos por la asistencia técnica.

Referencias

- Costa-Roger M, Blasco-Pérez L, Cuscó I, Tizzano EF. The Importance of Digging into the Genetics of *SMN* Genes in the Therapeutic Scenario of Spinal Muscular Atrophy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):9029. doi:10.3390/ijms22169029.
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):124. doi:10.1186/s13023-017-0671-8.
- Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155-65. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3.
- Spinal Muscular Atrophy UK. Splicing, Exons, and the *SMN2* 'Back-Up' Gene. SMA UK [Internet]. [Consulta: 26 de diciembre de 2025]. Disponible en: <https://smauk.org.uk/treatments-research/nusinersen-spinraza/nusinersen-what-is-it-how-does-it-work-how-is-it-given-faqs/how-nusinersen-works/splicing-exons-smn2-backup-gene/>
- Yeo CJJ, Tizzano EF, Darras BT. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics. *Lancet Neurol*. 2024;23(2):205-18. doi:10.1016/S1474-4422(23)00419-2. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2024;23(3):e7. doi:10.1016/S1474-4422(24)00050-4.
- Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5-6):423-8. doi:10.1016/s0960-

- 8966(06)80015-5.
7. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(3):1215. doi:10.1093/nar/16.3.1215.
8. Berensmeier S. Magnetic particles for the separation and purification of nucleic acids. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2006;73(3):495-504. doi:10.1007/s00253-006-0675-0.
9. van der Steege G, Grootsholten PM, van der Vlies P, Draaijers TG, Osinga J, Cobben JM, et al. PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Lancet.* 1995;345(8955):985-6.
10. Monges S, De Castro Pérez F, Mozzoni J, Aguerre V, Palumbo C, Gravina P, et al. *GAP 2019: Manejo de la Atrofia Muscular Espinal*. Buenos Aires (ARG): Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan"; 2019. [Consulta: 19 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/images/intranet/guias_atencion/GAP_2019_-_MANEJO_AME_-_VERSION_FINAL.pdf
11. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2022, República Argentina: Síntesis de resultados [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ARG): INDEC; 2022. [Consulta: 19 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.indec.gob.ar/ftp/cuadros/poblacion/sintesis_resultados_censo2022.pdf
12. Dirección Nacional de Población (DNP), Registro Nacional de las Personas (RENAPER). Análisis de tendencias de nacimientos en Argentina 2012-2021: Informe de natalidad 2023 [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (ARG): Ministerio del Interior; Oct 2023. [Consulta: 19 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2023/10/informe_natalidad_2023.pdf
13. Medrano S, Monges S, Gravina LP, Alías L, Mozzoni J, Aráoz HV, et al. Genotype-phenotype correlation of SMN locus genes in spinal muscular atrophy children from Argentina. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(6):910-7. doi:10.1016/j.ejpn.2016.07.017.
14. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(3):208-15. doi:10.1016/j.nmd.2018.01.003.
15. Cure SMA. State of SMA 2024 Report [Internet]. Hanover (MD): Cure SMA; 2025. [Consulta: 19 de enero de 2026]. Disponible en: https://www.curesma.org/wp-content/uploads/2025/03/State-of-SMA-Report2024_vWeb.pdf
16. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):358-68. doi:10.1086/338627.
17. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet.* 2006;119(4):422-8. doi:10.1007/s00439-006-0156-7.
18. Cusco I, Barcelo MJ, Rojas-Garcia R, Illa I, Gámez J, Cervera C, et al. SMN2 copy number predicts acute or chronic spinal muscular atrophy but does not account for intrafamilial variability in siblings. *J Neurol.* 2006;253(1):21-5. doi:10.1007/s00415-005-0912-y.
19. Maretina MA, Zheleznyakova GY, Lanko KM, Egorova AA, Baranov VS, Kiselev AV. Molecular Factors Involved in Spinal Muscular Atrophy Pathways as Possible Disease-modifying Candidates. *Curr Genomics.* 2018;19(5):339-55. doi:10.2174/1389202919666180101154916.
20. Wathayati MS, Fatemeh H, Marini M, Atif AB, Zahiruddin WM, Sasongko TH, et al. Combination of SMN2 copy number and NAIP deletion predicts disease severity in spinal muscular atrophy. *Brain Dev.* 2009;31(1):42-5. doi:10.1016/j.braindev.2008.08.012.
21. Parra J, Martínez-Hernández R, Also-Rallo E, Alias L, Barceló MJ, Amenedo M, et al. Ultrasound evaluation of fetal movements in pregnancies at risk for severe spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(2):97-101. doi:10.1016/j.nmd.2010.09.010.
22. Arkblad EL, Darin N, Berg K, Kimber E, Brandberg G, Lindberg C, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(12):830-8. doi:10.1016/j.nmd.2006.08.011.
23. Prior TW, Swoboda KJ, Scott HD, Hejmanowski AQ. Homozygous SMN1 deletions in unaffected family members and modification of the phenotype by SMN2. *Am J Med Genet A.* 2004;130A(3):307-10. doi:10.1002/ajmg.a.30251.