

PROGRAMA DE **DETECCIÓN** TEMPRANA

15 DE OCTUBRE 

11:00 a 12:00 hs

Auditorio del Hospital de Niños de
la Santísima Trinidad de Córdoba
Bajada Pucará 787, X5000 Córdoba



»»» **Primeros signos,
grandes diferencias:
detección precoz en el
lactante hipotónico**

Dr. Martinez, Ariel



NOVARTIS

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111

Del signo al diagnóstico.....

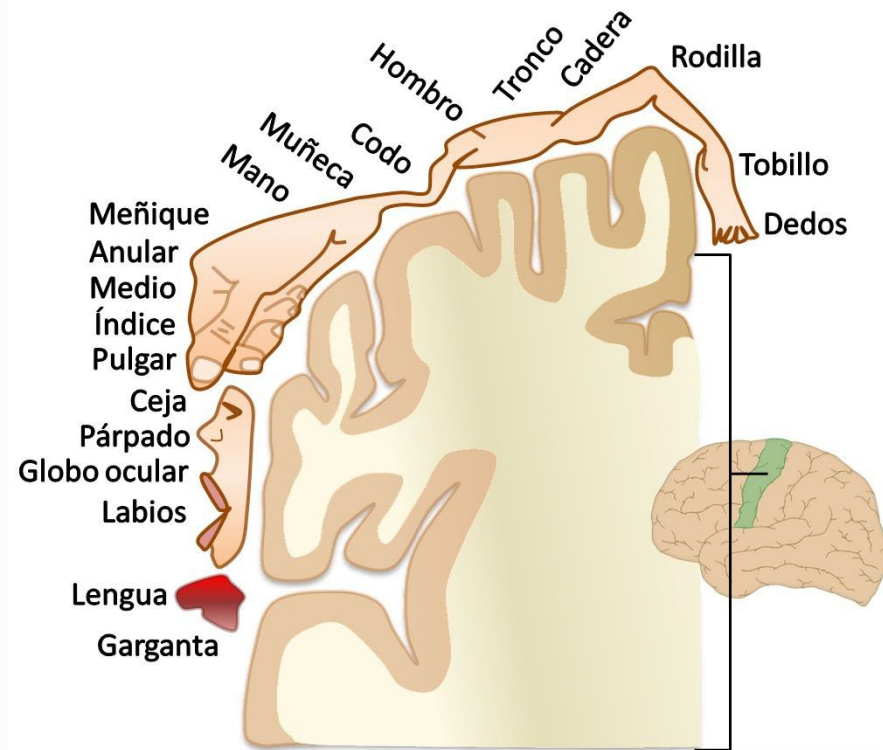
1 cada 2000 nacidos vivos presenta
hipotonía.



Etiología?

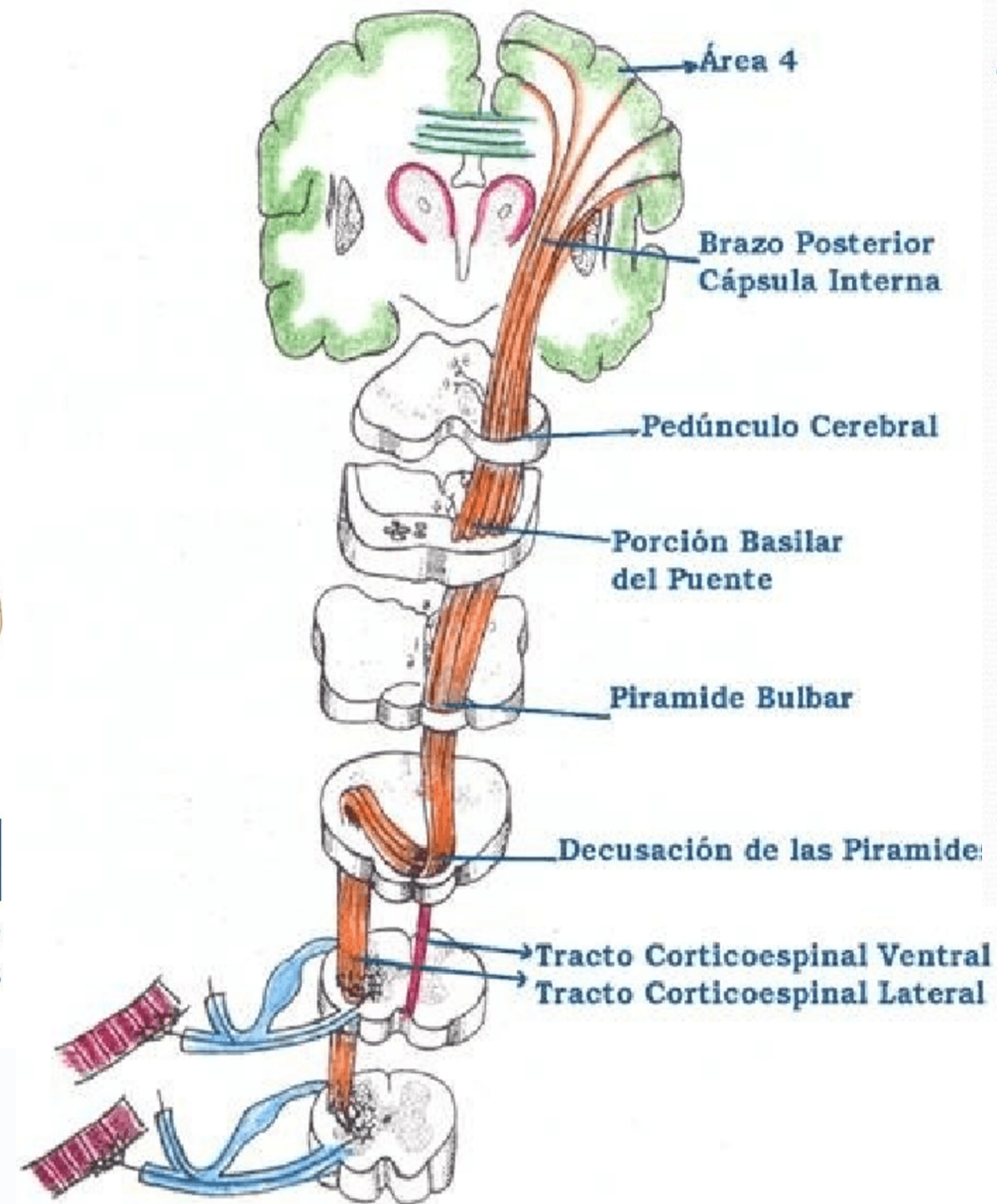
Neurofisiología de la Motoneurona

CORTEZA MOTORA

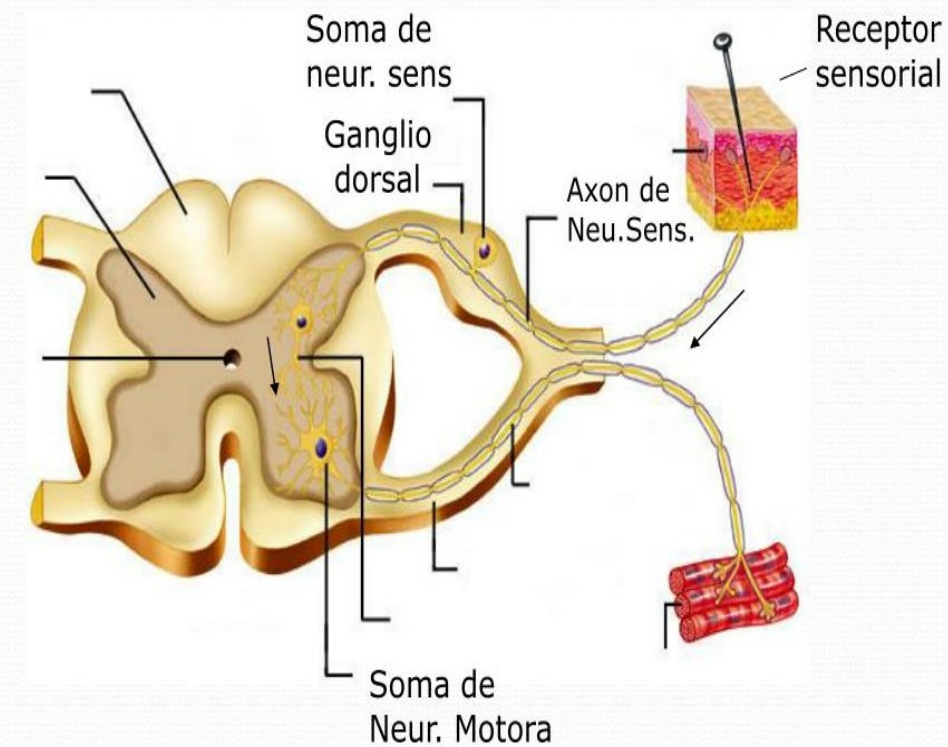


AE Asociación Educar
www.asociacioneducar.com

CORTEZA MOTORA: Es la responsable de los procesos de planificación, control y ejecución de las funciones motoras voluntarias.



Arco Reflejo





Detección Temprana

El 15-30% de los casos son de origen periférico, donde el diagnóstico precoz es crítico para el pronóstico

Tratamiento Específico

La atrofia muscular espinal (AME) cuenta con terapias modificadoras cuya efectividad depende del tiempo de inicio

Ventana Terapéutica

Cada día cuenta: el tratamiento precoz puede cambiar radicalmente el curso de la enfermedad



Dato clave: La hipotonía de origen periférico se ha convertido en una verdadera emergencia médica debido a la disponibilidad de tratamientos específicos para AME

Definición y Conceptos Fundamentales

Hipotonía

Disminución de la resistencia al movimiento pasivo que produce un incremento de los rangos del movimiento articular. Puede deberse a múltiples etiologías: transitoria en enfermedades sistémicas agudas (infecciones) o secundaria a enfermedades graves del SNC o periférico.

Debilidad Muscular

Disminución de la máxima fuerza que puede ser generada. El lactante con debilidad asocia siempre hipotonía, pero la hipotonía no siempre asocia debilidad. La presencia de debilidad es siempre patológica.

Clasificación Actual

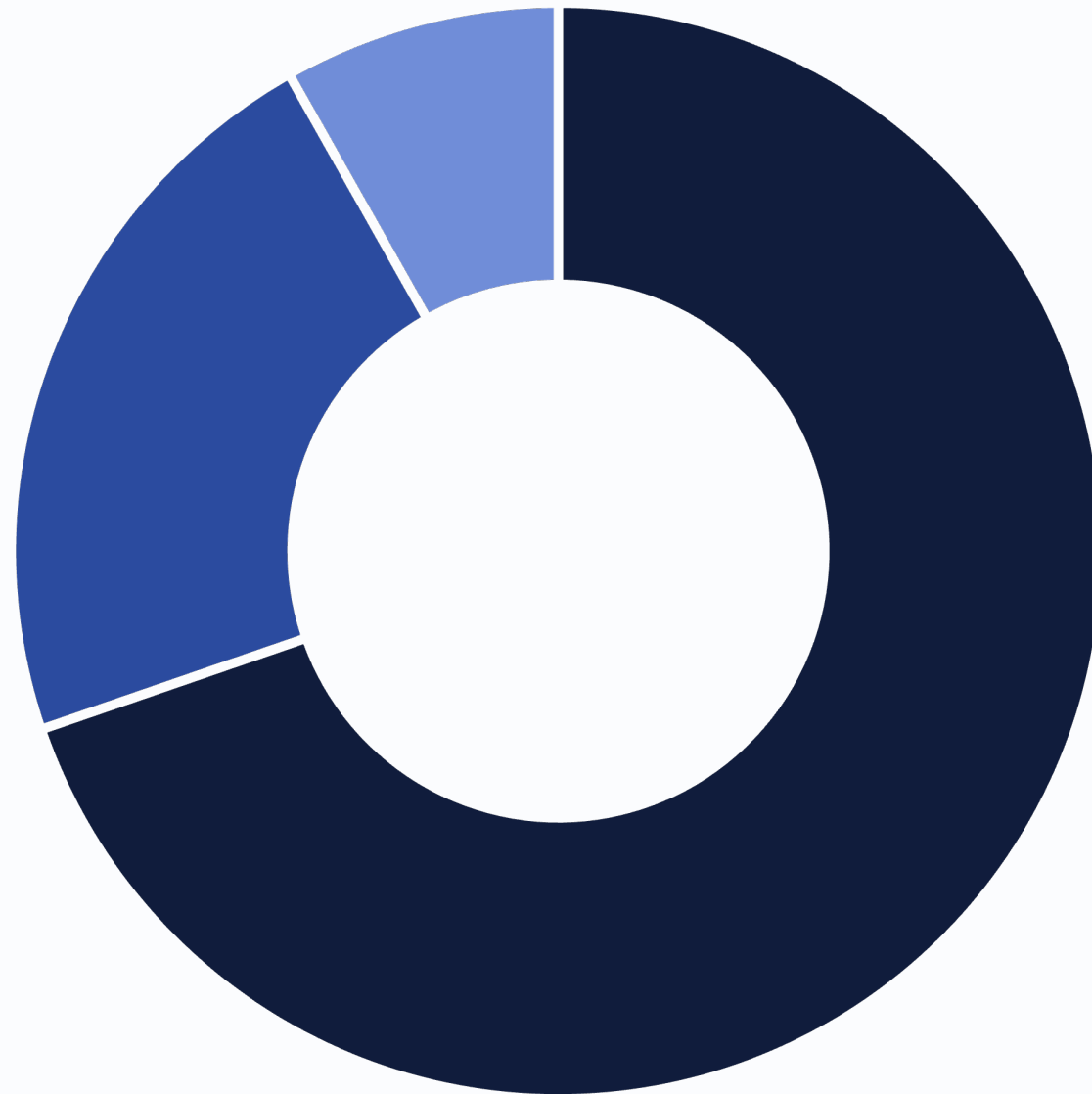
Hipotonía de Origen Periférico

Afectación del sistema nervioso periférico (motoneurona, nervio, unión neuromuscular o músculo)

Hipotonía de Origen Central

Afectación a cualquier nivel del sistema nervioso central

Distribución Etiológica



- Origen Central
- Origen Periférico
- Desconocido

Historia Clínica: Claves para el Diagnóstico Precoz

01

Antecedentes Familiares

Consanguinidad (enfermedades AR), muertes prematuras, miotonía materna (distrofia miotónica), fatigabilidad o debilidad en familiares (ENM), miastenia materna

02

Antecedentes Prenatales

Polihidramnios y pocos movimientos fetales sugieren ENM con afectación facial de debut prenatal.
Infecciones TORCH, exposición a teratógenos

03

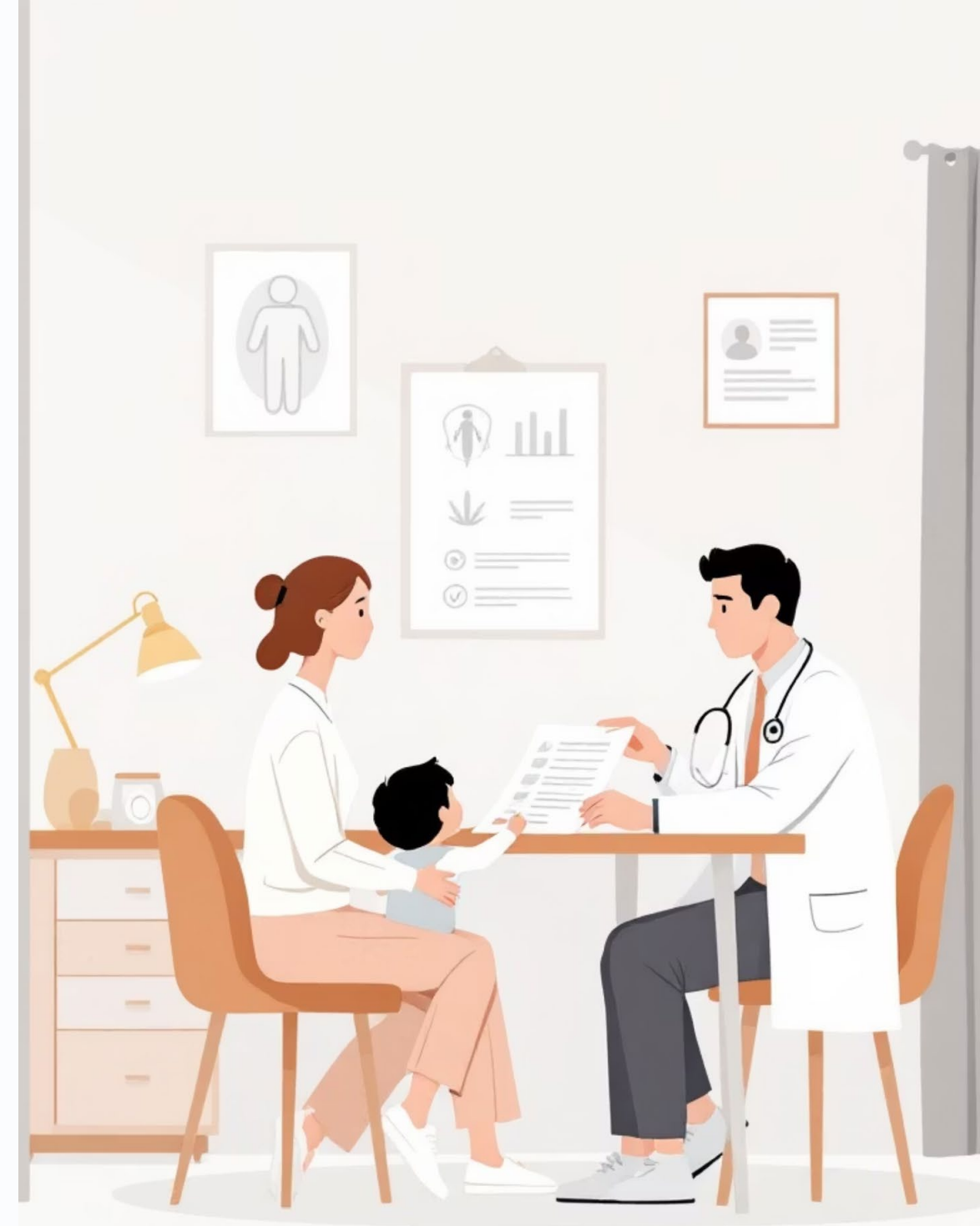
Antecedentes Perinatales

Presentación anómala, trauma durante el parto, Apgar y pH bajo (EHI), convulsiones neonatales, alteraciones metabólicas, necesidad de ventilación

04

Historia Actual

Aparición progresiva de hipotonía sugiere AME. Afectación del nivel de alerta orienta a origen central.
Alteración deglución-succión y afectación facial al nacimiento





Exploración Física: Diferenciando Origen Central vs Periférico

Origen Central

- Menor nivel de alerta y contacto ocular
- Poca expresión facial
- Poca tendencia al movimiento espontáneo
- Movimiento completo de extremidades cuando está despierto
- **Reflejos osteotendinosos vivos**
- Hipotonía axial predominante
- Posible hiperextensión de EEII en suspensión vertical

Origen Periférico

- Buen nivel de alerta y contacto
- Expresión facial puede estar afectada
- Movilidad espontánea disminuida
- Debilidad evidente en todas las situaciones
- **Reflejos osteotendinosos ausentes o disminuidos**
- Hipotonía y debilidad de extremidades
- Fasciculaciones linguales (AME)

Signos Patognomónicos: Hallazgos Clínicos

Suspensión ventral o signo de la "U"



Suspensión vertical



Tracción ventral



[Imágenes: Neurology - Toronto Centre for Neonatal Health](#)

Signos Patognomónicos: Hallazgos Clínicos

Signo de la Bufanda



Hiperextensibilidad Articular

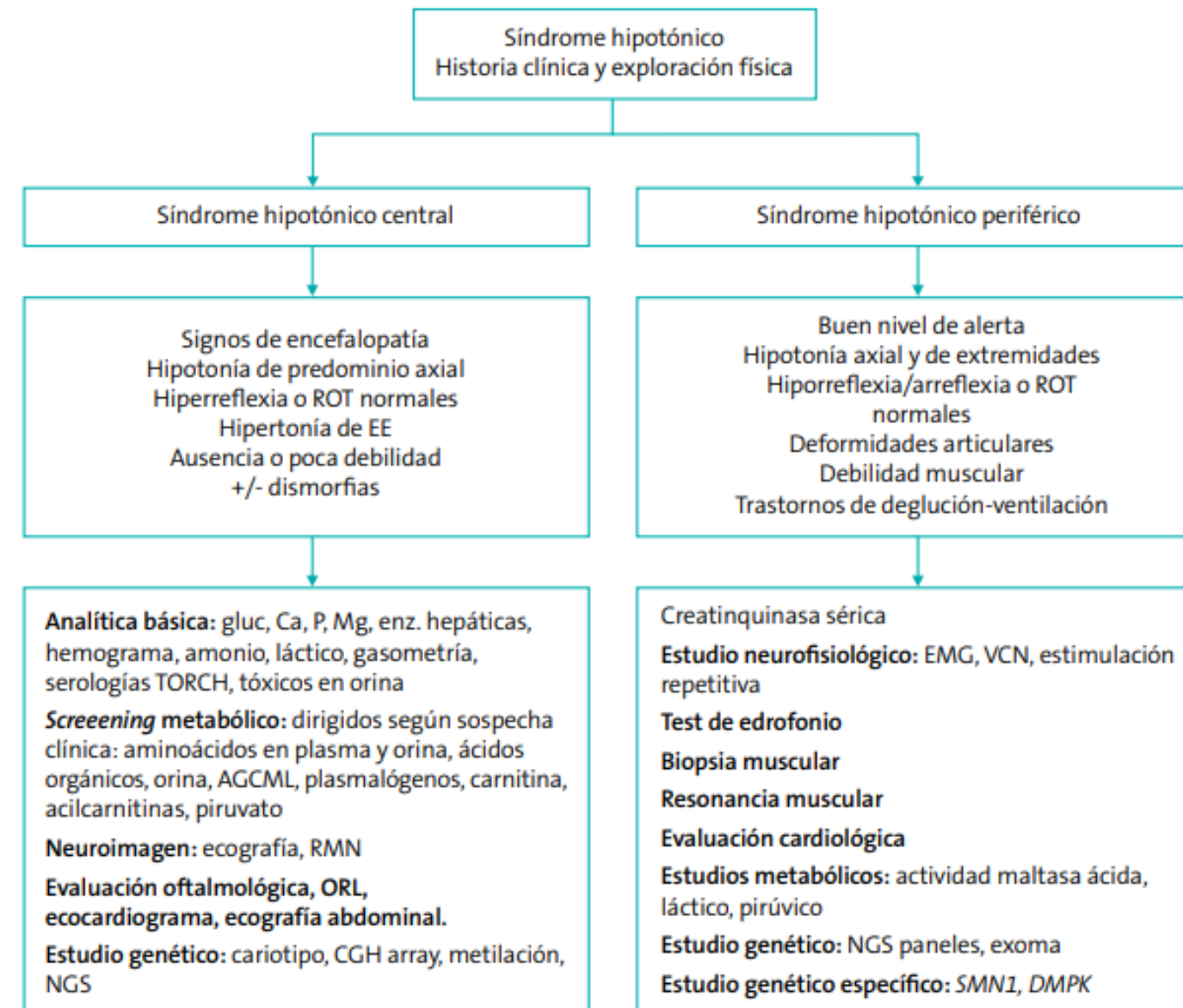


Postura en Rana



[Imágenes: Neurology - Toronto Centre for Neonatal Health](#)

Algoritmo Diagnóstico:



Modificado de Suárez *et al.*, 2018.

AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; **EE:** extremidades; **EMG:** electromiograma; **NGS:** Next generation sequencing; **ROT:** reflejos osteotendinosos; **VCN:** velocidades de conducción nerviosa; **7DHC:** 7 dehidrocolesterol.

Algoritmo Diagnóstico:

Clasificación Inicial

Historia clínica + exploración física → ¿Origen central o periférico?

Sospecha Periférica

URGENCIA MÉDICA → CK, estudio neurofisiológico (VCN, EMG)

Sospecha AME

Estudio genético URGENTE → Deleción exones 7-8 gen SMN1 + copias SMN2

Confirmación AME

Inicio inmediato de tratamiento → Terapias modificadoras de la enfermedad

En origen central: analítica básica, ecografías, RMN cerebral/medular, estudios metabólicos, cariotipo molecular (array CGH) según sospecha clínica



Atrofia Muscular Espinal: El Paradigma del Diagnóstico Precoz

Definición

Enfermedad degenerativa genética que produce degeneración progresiva de motoneuronas espinales y bulbares, causando debilidad y atrofia muscular.

Incidencia: 1/6.000-11.000 recién nacidos vivos

Frecuencia de portadores: 1:38 a 1:70

Base Genética

Causada por delección en homocigosis del gen *SMN1* (locus 5q13). El gen codifica la proteína SMN (38 kDa), vital para la supervivencia de motoneuronas.

Herencia: Autosómica recesiva

Deleciones de novo: Solo 2%

Genética: El Papel de SMN1 y SMN2

01

Gen SMN1

Codifica la proteína SMN completa y funcional. Su delección causa la enfermedad.

02

Gen SMN2

Gen análogo con 11 nucleótidos diferentes. Produce principalmente proteína SMN sin exón 7 (inestable).

03

Proteína Funcional

Solo 10% de proteína de SMN2 incluye exón 7, siendo funcional y responsable de la supervivencia.

04

Correlación Clínica

A más copias de SMN2, forma clínica más leve. Sin ninguna copia de SMN1 ni SMN2, el resultado es letal.

Clasificación de la AME

La AME se clasifica en tipos según el hito motor máximo alcanzado.
El espectro fenotípico es un continuo de formas graves a leves.



Tipo I (80%)

Inicio: 0-6 meses

Hito máximo: Sosten cefálico

Supervivencia: <2 años (68%)

Copias SMN2: 1-3



Tipo II (27%)

Inicio: 6-18 meses

Hito máximo: Sedestación

Supervivencia: 70% a 25 años

Copias SMN2: 2-3



Tipo III (12%)

Inicio: >18 meses

Hito máximo: Deambulación

Supervivencia: Casi normal

Copias SMN2: 3-4

AME Tipo I: La Forma Más Grave

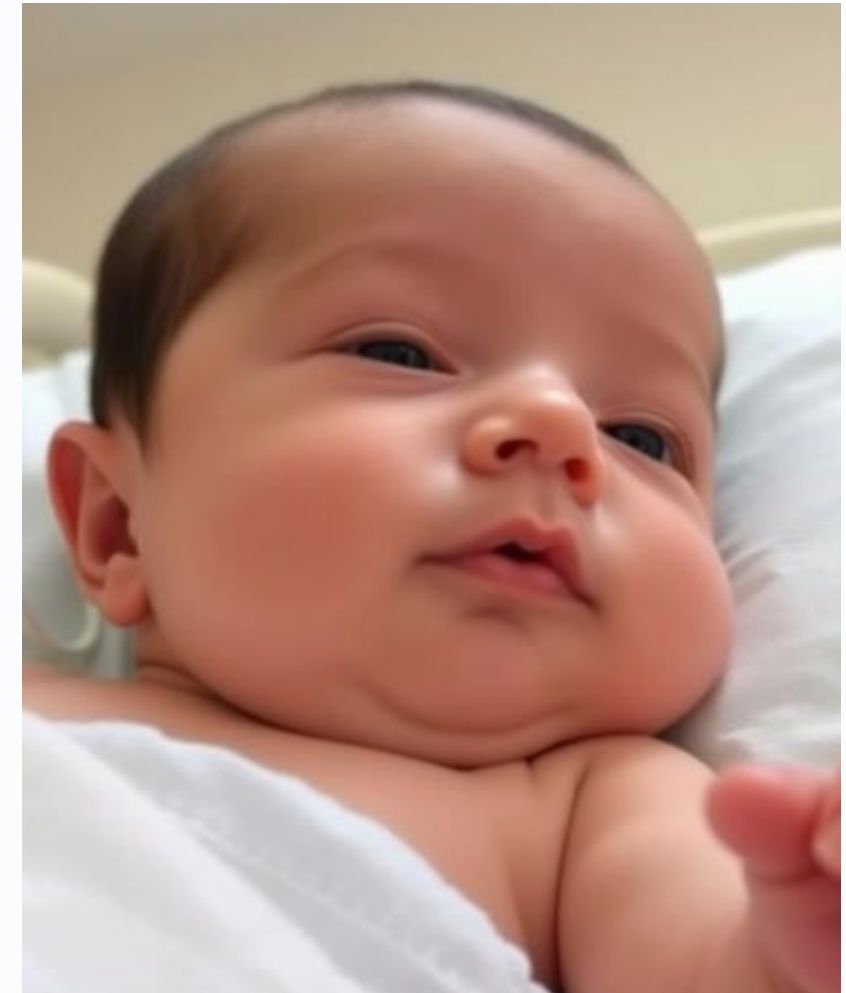
Manifestaciones Clínicas

- Debilidad proximal (EEII > EESS)
- Escaso sostén cefálico
- Postura en libro abierto
- Tórax campaniforme
- Respiración paradójica
- Fasciculaciones linguales
- Arreflexia generalizada

Subtipos

Tipo IA/0: Clínica intraútero, supervivencia días/semanas, contracturas y diplegia facial.

Tipos IB/IC: Diagnóstico primeras semanas/meses. **Derivación urgente fundamental.**



📌 **Dato clave:** El nivel cognitivo es normal en todos los tipos de AME.

Diagnóstico: Claves y Algoritmo

1

Exploración Física

Herramienta fundamental. Buscar: debilidad, arreflexia, atrofia muscular, fasciculaciones. Sin afectación SNC.

2

Bioquímica

CPK elevada 2-4 veces sobre valor normal.

3

Electrofisiología

Disminución amplitudes CMAP, patrón de denervación en EMG.

4

Estudio Genético

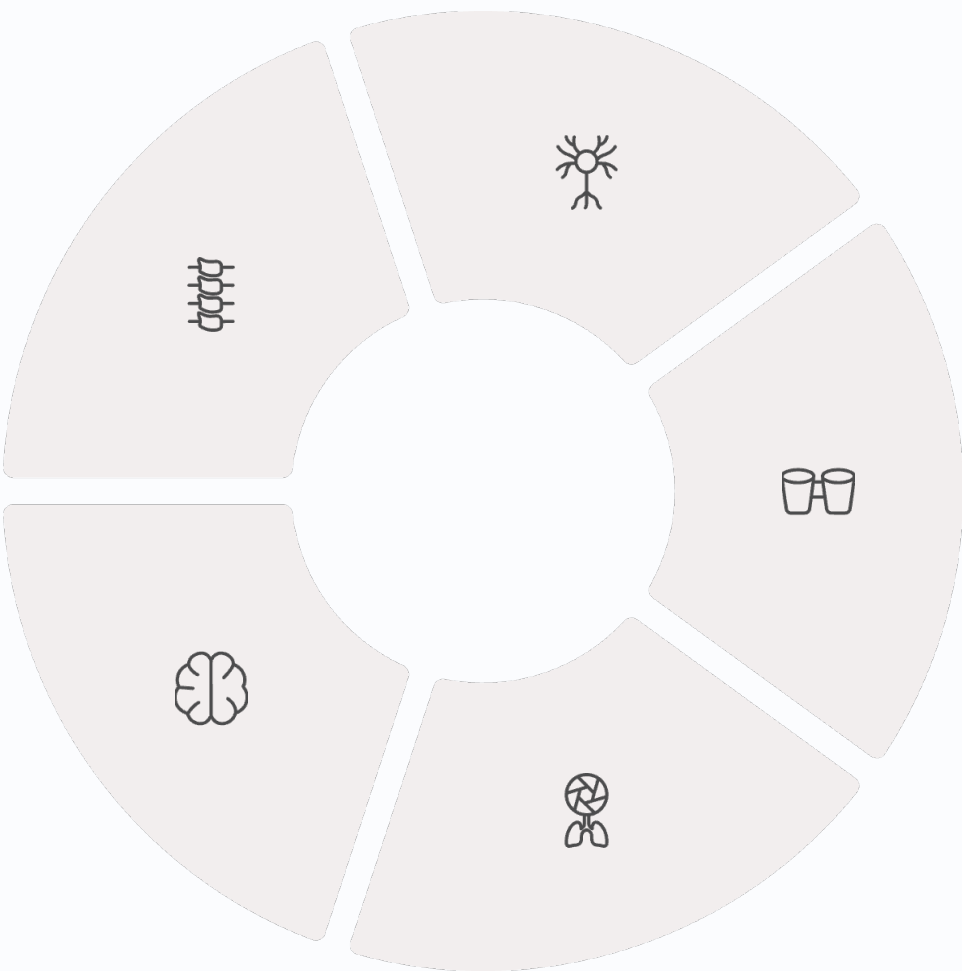
Confirmación mediante MLPA, qPCR o NGS. Detecta delección SMN1 en 96% casos.

Importante: Si la exploración es muy sugestiva, se puede realizar estudio genético directamente sin otras pruebas complementarias.

Diagnóstico Diferencial

Lesiones Medulares
Otras formas de AME no ligadas a SMN1

Afectación SNC
Síndrome de Prader-Willi,
encefalopatías



Neuropatías

Polineuropatías hereditarias o adquiridas

Unión Neuromuscular

Miastenia gravis, síndromes miasténicos

Miopatías

Distrofias musculares congénitas

Tratamientos de Soporte Multidisciplinar

Rehabilitación

Prevenir escoliosis, luxación caderas y contracturas. Tratar debilidad muscular.

Ortopedia

Corsés si escoliosis $>15-20^\circ$. Cirugía si $>50^\circ$. Prevenir fracturas por osteoporosis.

Nutrición

Asegurar aportes adecuados. Valorar gastrostomía. Vitamina D y calcio. Tratar estreñimiento.

Respiratorio

Pulsioximetría, capnografía. Fisioterapia, insuflación-exsuflación, ventilación no invasiva precoz.

Vacunaciones recomendadas: Gripe estacional y neumococo. **Suplementos:** Vitamina D, calcio, bifosfonatos si osteopenia.

Tratamientos Modificadores de la Enfermedad

Nusinersen (Spinraza®)

Mecanismo: Oligonucleótido antisentido que permite inclusión del exón 7 de SMN2.

Administración: Intratecal (4 dosis carga en 2 meses, luego cada 4 meses).

Aprobación España: Mayo 2018

Resultados: Mejora supervivencia, función motora y ventilación. Pacientes AME I logran sedestación.
Estudio Nurture: 23/25 presintomáticos caminan independientemente.

Risdiplam (Evrysdi®)

Mecanismo: Molécula que modula splicing del pre-RNAm de SMN2, aumentando niveles SMN.

Administración: Oral diaria

Estado: Aprobado por EMA, pendiente en España

Ventaja: Alternativa cuando vía intratecal no es posible. Sin efectos adversos relevantes.

Onasemnogen AAV9 (Zolgensma®)

Mecanismo: Terapia génica con inclusión del gen SMN1 mediante vector viral AAV9.

Administración: Única inyección intravenosa

Aprobación Argentina: 2021

Indicaciones: Pacientes menores de 2 años con diagnóstico de AME

Seguimiento: Tratamiento corticoideo por respuesta inmunitaria. Control transaminasas.

Evidencia Clínica:

Cinco estudios clínicos demuestran mejoras significativas en supervivencia y función motora:



STRIVE-US || CL-303 (Fase III)

22 lactantes con AME tipo I: 90.9% supervivencia sin ventilación a 14 meses; 63.6% lograron sedestación ≥ 30 seg.



STRIVE-EU || CL-302 (Fase III)

33 lactantes con AME tipo I: 96.9% supervivencia sin ventilación; 43.8% se sentaron sin ayuda.



START || CL-101 (Fase I)

12 pacientes (0.9–7.9 meses): 100% supervivencia a 24 meses; 9/12 se sentaron sin ayuda.



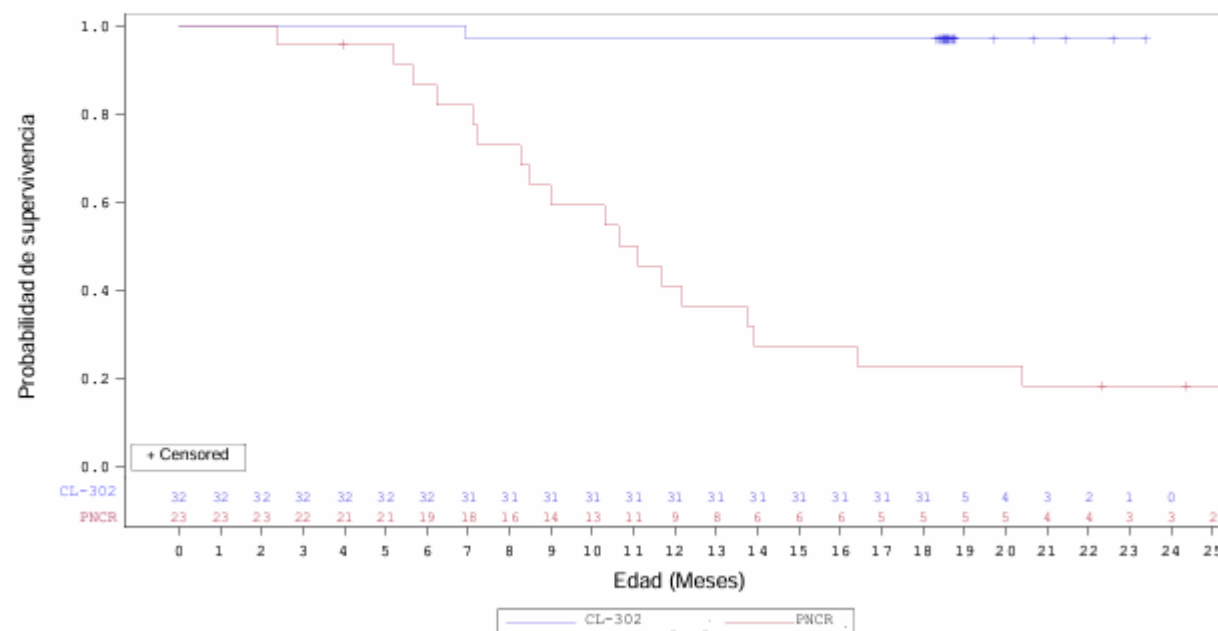
SPRINT || CL-304 (Presintomáticos)

29 recién nacidos con 2–3 copias SMN2: Todos sobrevivieron sin ventilación; hasta 93% caminó sin ayuda.

Evidencia Clínica:

Figura Tiempo (meses) hasta el fallecimiento o el uso de respiración asistida permanente en el estudio CL-302:

Gráfica de Kaplan-Meier de supervivencia sin eventos (población por intención de tratar)
Con el número de sujetos en riesgo



PNCR = Red de investigación clínica neuromuscular pediátrica, cohorte de evolución natural



Resultados Transformadores

96.9%

Supervivencia

Sin ventilación
permanente en AME
tipo I

93%

Movilidad

Pacientes
presintomáticos
caminaron sin ayuda

100%

Éxito START [CL-101]

Supervivencia a 24
meses en Fase I

El Futuro:

Cribado Neonatal

Programas iniciándose mediante sangre seca.

Permite tratamiento precoz presintomático, donde los resultados son óptimos.

Consideraciones Importantes

- AME sin tratamiento curativo aún
- Mejoras significativas pero sintomatología persiste
- Individualizar decisiones terapéuticas
- Valorar calidad de vida con familias
- Informar objetivos esperables



📌 **Mensaje clave:** Los tratamientos modificadores han transformado completamente el pronóstico de la AME, especialmente cuando se inician de forma presintomática.

Otras Causas Importantes de Diagnóstico Precoz

Distrofia Miotónica Congénita

Herencia AD con anticipación (gen DMPK, >1000 repeticiones CTG). Polihidramnios, hipotonía neonatal, amimia facial, paladar ojival, pies equinos. **Estudiar miotonía en la madre** (puede estar no diagnosticada). Requiere ventilación asistida frecuentemente

Enfermedad de Pompe

Déficit maltasa ácida (gen GAA, 17q25). Cardiomiopatía hipertrófica + hipotonía y debilidad grave. Macroglosia, hepatomegalia, CK elevadas. **Existe terapia enzimática sustitutiva**. Diagnóstico: actividad enzimática en sangre seca + confirmación genética

Síndrome de Prader-Willi

Deleción paterna 15q11-13. Hipotonía neonatal grave sin debilidad, succión débil, rasgos dismórficos sutiles (ojos almendrados). Dificultades alimentación neonatal, luego hiperfagia y obesidad. Diagnóstico: estudio de metilación

Herramientas de la practica pediátrica diaria más poderosas para el Diagnóstico:

Observación Clínica Atenta

Una mirada aguda a la postura, movimientos espontáneos y respuestas del lactante revela pistas cruciales para diferenciar el origen central del periférico.



Anamnesis Detallada

Escuchar activamente los antecedentes familiares, prenatales y perinatales de los padres es fundamental. Las historias de debilidad, muertes prematuras o disminución de movimientos fetales son alertas importantes.



Exploración de Reflejos

La evaluación sistemática de los reflejos osteotendinosos y arcaicos, junto con maniobras específicas, permite orientar rápidamente el diagnóstico hacia una etiología central o periférica.



Mensajes Clave para la Práctica Clínica

1 La hipotonía periférica es una EMERGENCIA

El diagnóstico precoz de AME puede cambiar radicalmente el pronóstico. Cada día cuenta para iniciar terapias modificadoras

2 Historia + exploración = 50% del diagnóstico

Una anamnesis detallada y exploración sistemática orientan correctamente en la mitad de los casos

3 Diferenciar origen central vs periférico

Nivel de alerta, patrón de debilidad y reflejos osteotendinosos son claves. Ante duda, actuar como si fuera periférico

4 Ante sospecha de AME: estudio genético URGENTE

No esperar a EMG ni otras pruebas. Pedir directamente delección *SMN1* exones 7-8 y copias *SMN2*

5 Conocer las causas tratables

AME, Pompe, distrofia miotónica: el diagnóstico precoz permite intervención terapéutica específica

Bibliografía:

- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord* . 2018;28(2): 103-115.
- Finkel R.S, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham R, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul. Disord*. 2019;28(3):197-207.
- Martí Carrera I, Lafuente Hidalgo M. Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico. *Rev Neurol*. 2012;55(Supl 1):S33–S41.
- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al., for the CHERISH Study Group. Nusinersen versus sham control in later onset spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*. 2018;378:625-635.
- Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-dose gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New Engl J Med*. 2017;377:1713-1722.
- García Romero MM, Pascual Pascual SI. Atrofia muscular espinal. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2002;1:179–185.
- https://prod1.novartis.com/ar-es/sites/novartis_ar/files/Zolgensma.pdf
- [Imágenes obtenidas desde: Neurology - Toronto Centre for Neonatal Health](#)

PROGRAMA DE **DETECCIÓN** TEMPRANA

15 DE OCTUBRE 

11:00 a 12:00 hs

Auditorio del Hospital de Niños de
la Santísima Trinidad de Córdoba
Bajada Pucará 787, X5000 Córdoba



»»» **Primeros signos,
grandes diferencias:
detección precoz en el
lactante hipotónico**

Dr. Martinez, Ariel



NOVARTIS

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC Buenos Aires - Argentina
Tel. +54 (11) 4703-7000 / 0800-777-1111