

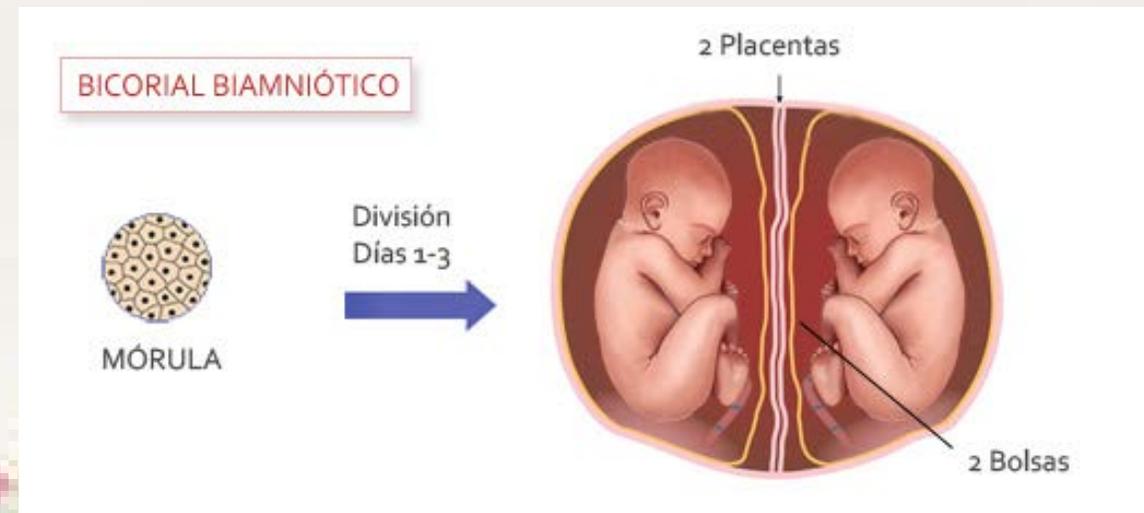
A close-up photograph of a newborn's feet, held gently in a hand. The feet are small and pinkish, with visible toes. The background is softly blurred, showing more of the hand and the baby's body.

# Caso 4: Síndrome hipotónico en un neonato prematuro

Dr. Gerardo Flores – Neonatólogo  
Gianina Guidotti – Interna de Pediatría  
Jueves 07 de Enero de 2020

# Caso clínico

- RN nacida de prematura de 32 semanas, producto de embarazo gemelar bicoriónico – biamniótico de madre de 30 años, mediante FIV.
- Nace por cesárea por monitoreo fetal no tranquilizador. APGAR: 1, 1, 2, 3, 3 a los 1, 5, 10, 15 y 20 minutos respectivamente.
- Se realizan medidas de resucitación neonatal, manteniendo buena frecuencia cardiaca posterior a su realización. Examen físico revela un neonato AEG.



## Sistema de puntuación de Apgar

Puntuación	0	1	2
Frecuencia cardíaca	Ausente	Menos de 100 latidos por minuto	Más de 100 latidos por minuto
Respiración	Ausente	Lenta, irregular, llanto débil	Buena; llanto fuerte
Tono muscular	Flácido	Cierta flexión de brazos y piernas	Movimiento activo
Reflejo*	Ausente	Mueca	Mueca y tos o estornudos
Color	Azulados o pálido	Cuerpo rosado; manos y pies azulados	Completamente rosado

\*Reflejo evaluado colocando un catéter o una perilla succionadora en la nariz del bebé y observando su respuesta.



# Examen neurológico

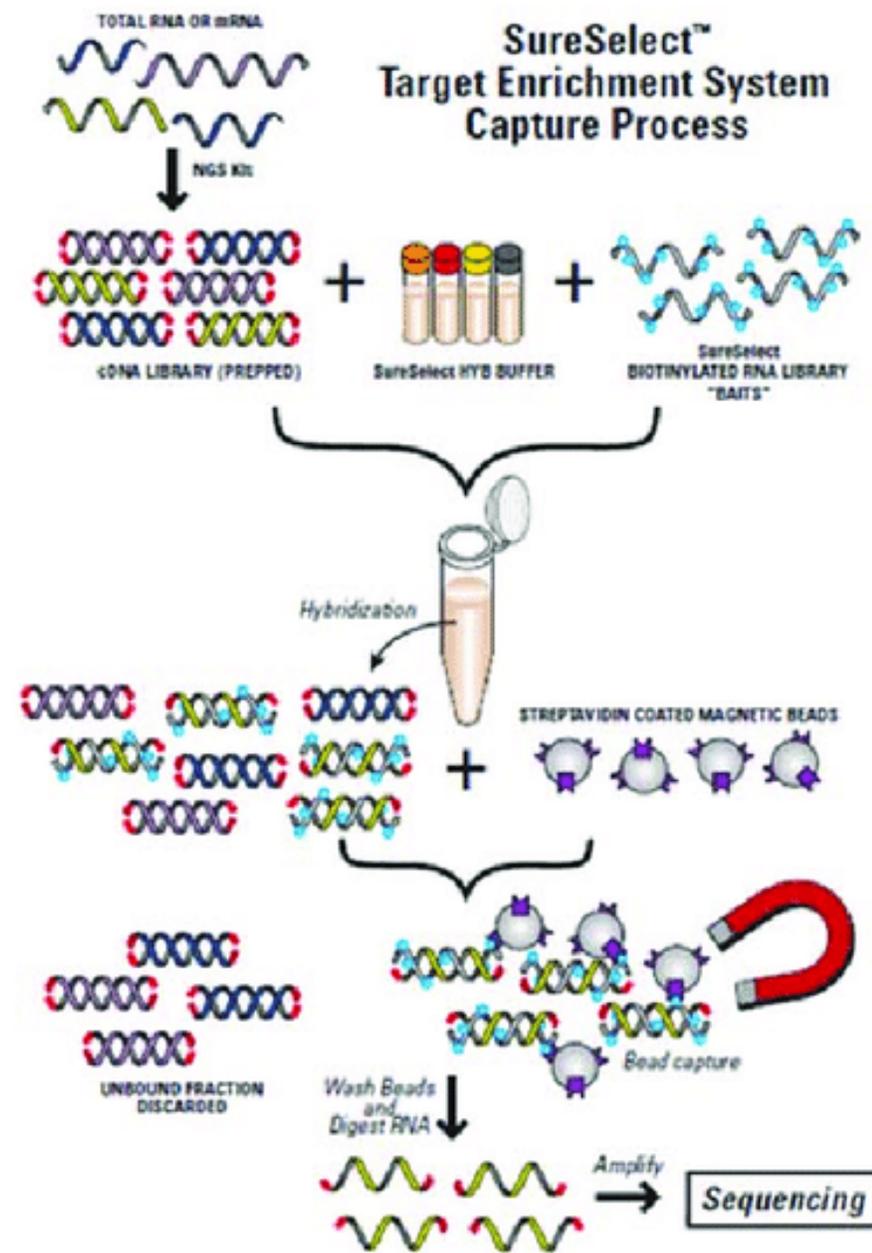
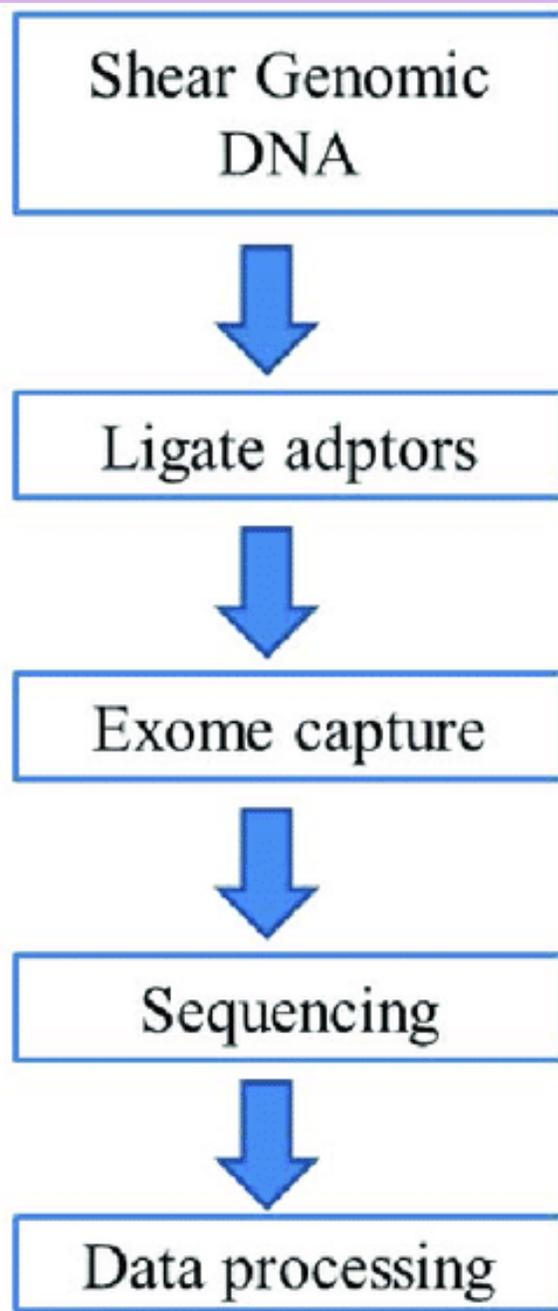
Significativamente hipotónica y letárgica, sin movimientos espontáneos. Presenta ojos abiertos, con pupilas no reactivas, sin seguimiento. Lengua protuberante, sin fasciculaciones, brazos flácidos y caderas desviadas hacia afuera. Ausencia de reflejos arcaicos. Pliegues reducidos en palma y planta, contractura de rodillas, muñecas y codos, dedos largos y arcos plantares altos.



# Exámenes:

- Lactato, TSH y CK normales.
- EEG sin convulsiones pero muestra discontinuidad excesiva y descargas agudas excesivas.
- Ecografía de cabeza muestra hemorragias intraventriculares bilaterales grado 1.
- RNM muestra leve edema vasogénico de sustancia blanca cerebral difusa y focos de trombosis venosa medular profunda en el cerebro.
- Micro array revela cromosomas femeninos normales.
- **WES → Dg.**

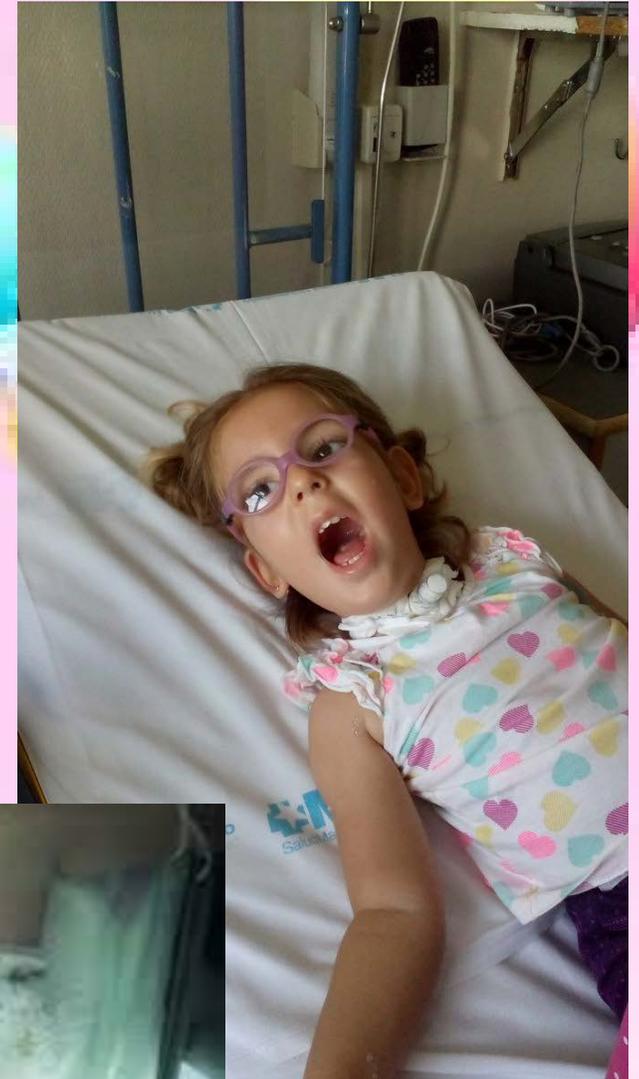




# Miopatía Nemalínica (NM)

- Miopatía congénita con una amplia gama de presentaciones clínicas
- 1 de cada 50.000 nacimientos (17% de miopatías congénitas).
- Características: RN cursan con hipotonía, insuficiencia respiratoria, disminución de los movimientos espontáneos y dificultades para alimentarse.
- Cognitivamente normales.
- 3 tipos:
  1. Leve
  2. Intermedia
  3. Severa

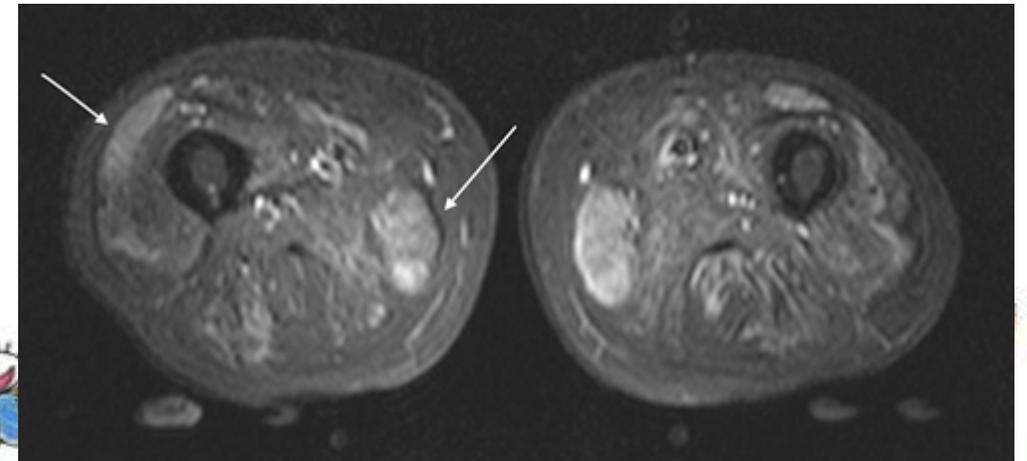
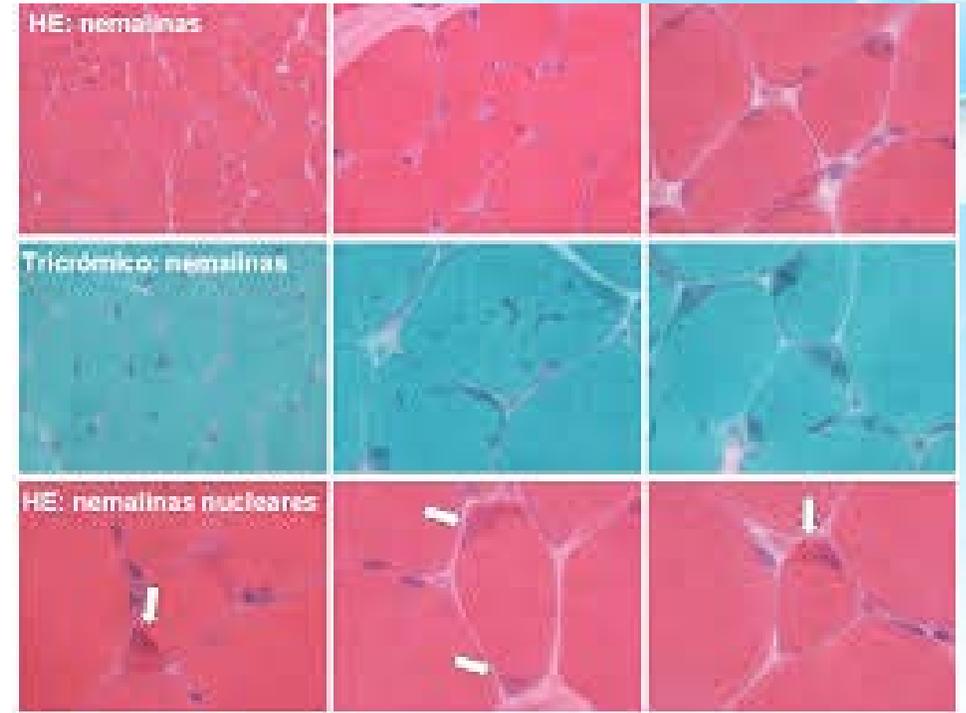
Artrogriposis y miocardiopatía dilatada con algunas variantes genéticas



# Diagnóstico

- Biopsia muscular (tinción tricrómico de Gomori) → cuerpos de nemalina
- Prueba genética → 11 genes asociados. ACTA1 gen más común.
- RNM muscular → afectación muscular focal o generalizada.

Puede sospecharse prenatalmente



# Diagnóstico Diferencial: Atrofia muscular espinal

- Enfermedad neurodegenerativa de herencia autosómica recesiva, que ocasiona degeneración de las motoneuronas del asta anterior medular y región bulbar.
- Primera causa genética de mortalidad en lactantes, debido principalmente a complicaciones respiratorias.
- **Clínica:** debilidad y atrofia muscular generalizada de predominio proximal, que comienza en extremidades inferiores, extendiéndose a tronco y extremidades superiores en grado variable según el tipo clínico.
- **Causa:** mutación homocigota en el gen de sobrevida de la motoneurona, *SMN* (1 y 2), ubicado en el brazo largo del cromosoma 5.



Tabla 1. Clasificación de los subtipos clínicos de atrofia muscular espinal según edad de inicio de síntomas y gravedad de evolución

Tipo	Inicio	Maxima habilidad	Fallecimiento
Tipo I Enfermedad de Werdnig-Hoffmann	< 6 meses	No logra sentarse	< 2 años
Tipo II Intermedio	7-18 meses	No logra caminar	> 2 años
Tipo III Enfermedad de Kugelberg-Welander	> 18 meses	Marcha autónoma	Adulto
Tipo IV	2ª - 3ª década	Marcha autónoma Vida adulta	Adulto

**Tabla 1. Manejo preventivo de las complicaciones respiratorias en atrofia muscular espinal**

Tipo	Evaluación	Tratamiento
AME 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación cada 1 a 3 meses</li> <li>- Examen físico: calidad de la tos, presencia de respiración paradójal o diafragmática, taquipnea, taquicardia, tórax en campana y/o pectus, diámetro torácico</li> <li>- Síntomas de disfunción bulbar (atoros, disfagia, salivación)</li> <li>- Saturación de oxígeno</li> <li>- Evaluación clínica de reflujo gastroesofágico y trastorno de la deglución</li> <li>- Polisomnografía en caso de sospecha de trastornos respiratorios del sueño: SAHOS, hipoventilación. TcPCO<sub>2</sub> si está disponible en caso de sospecha de hiperventilación nocturna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Educación de los cuidadores</li> <li>- Manejo de secreciones: aspiración oral y nasal, kinesioterapia respiratoria. No usar mucolíticos.</li> <li>- Manejo de la salivación excesiva: glicopirrolato en dosis adecuadas para evitar sequedad de secreciones. No hay consenso sobre el uso de toxina botulínica</li> <li>- Estimulación diaria de la tos: manual con ambú o con el asistente mecánico</li> <li>- Evitar el pectus: insuflación diaria del tórax con ambú</li> <li>- VNI con BIPAP: en pacientes sintomáticos o idealmente en forma preventiva con respiración paradójal para evitar colapso pulmonar frente a infección respiratoria</li> <li>- Prevención de infecciones respiratorias: educación y vacunas neumococo e influenza anual en mayores de 6 meses. Considerar uso de palivizumab en menores de 2 años.</li> <li>- Medición de la saturación de oxígeno: si saturación baja de 95% obliga a manejo intensivo de la tos.</li> <li>- Trastorno de deglución: gastrostomía precoz o sonda nasogástrica</li> <li>- Tratamiento del reflujo gastroesofágico</li> </ul>
AME 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación cada 3 a 6 meses</li> <li>- Examen físico: efectividad de la tos, mecánica respiratoria, taquipnea, taquicardia, tórax en campana y/o pectus.</li> <li>- Medición de saturación de oxígeno</li> <li>- Espirometría sentado y acostado desde los 4 a 6 años, PFT, PIM, PEM, SNIP (anual si CVF &gt; 60% y cada 6 meses si es &lt; 60%)</li> <li>- Estudio de sueño frente a la sospecha de trastorno respiratorio del sueño y si CV es menor 60%</li> <li>- Evaluación clínica de reflujo gastroesofágico</li> <li>- Radiografía de tórax al menos cada 2 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevención de infecciones respiratorias: educación y vacunas neumococo e influenza anual en mayores de 6 meses. Considerar uso de palivizumab en menores de 2 años</li> <li>- Manejo de secreciones: kinesioterapia, aspiración de secreciones, estimulación de la tos. No usar mucolíticos</li> <li>- VNI con BIPAP nocturna en pacientes sintomáticos y durante las exacerbaciones respiratorias para acortar la evolución de la enfermedad</li> <li>- Identificar a pacientes con asma y tratarlos</li> </ul>
AME 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación cada 6 meses y en infecciones respiratorias</li> <li>- Evaluación clínica de la tos o en infecciones respiratorias</li> <li>- Espirometría sentado y acostado</li> <li>- Estudio de sueño</li> <li>- Evaluación clínica de reflujo gastroesofágico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apoyo en exacerbaciones respiratorias</li> <li>- Prevención de infecciones respiratorias: educación, vacunas neumococo e influenza anual</li> </ul>

ME: Atrofia Muscular Espinal. SAHOS: Síndrome apnea hiponea obstructiva del sueño. TcPCO<sub>2</sub>: Anhidrido carbónico transcutáneo. PFT: pico flujo de la tos. PIM: presión inspiratoria máxima. PEM: presión espiratoria máxima. SNIP: presión inspiratoria nasal máxima. CV: Capacidad vital. VNI: ventilación no invasiva. BIPAP: presión positiva en la vía aérea bi-nivel.



# Zolgensma

- Medicamento para terapia génica indicado en el tratamiento de la atrofia muscular espinal.
- Indicado en niños menores de 2 años con AME por mutaciones en el gen SMN1.
- Se administra como una sola dosis de infusión intravenosa e inserta una copia del gen que codifica la proteína SMN1.
- Costo: 2,1 millones de dólares (1.500 millones de pesos chilenos)





## Zolgensma

El medicamento  
más caro del mundo.

**\$2.1 millones de dólares**



SÍGUENOS

@AyudemosABorja

Él es **BORJA**  
tiene AME, una  
grave enfermedad  
genética.

## SPINRAZA

- ➔ Definición: medicamento que se utiliza para tratar la atrofia muscular espinal. Fue designado «medicamento huérfano» (es decir, un medicamento utilizado en enfermedades raras). Spinraza contiene el principio activo nusinersén.
- ➔ Mecanismo de acción: es un oligonucleótido sintético que permite al gen SMN2 (proteína SMN corta que no funciona tan bien como una proteína de longitud completa) producir la proteína de longitud completa, que puede funcionar con normalidad. Repone la proteína que falta, con lo que se alivian los síntomas de la enfermedad.
- ➔ Administración: presentación en solución inyectable de 12 mg. Se administra mediante inyección intratecal. La dosis recomendada es de 12 mg (un vial), administrado lo antes posible después del diagnóstico de AME. Después de la primera dosis, se deben administrar otras 3 dosis al cabo de 2, 4 y 9 semanas, y posteriormente una dosis más cada 4 meses.

→ Beneficios: eficaz para mejorar los movimientos en comparación con el placebo. Luego de un año de tratamiento, la mitad de los pacientes que usaron este medicamento mostraron una evolución en la capacidad para controlar la cabeza, girar, sentarse, gatear, sostenerse de pie y caminar, mientras que no se vio una evolución similar en ninguno de los niños que recibieron el placebo. Aumenta sobrevida y reduce la necesidad de apoyo respiratorio.

→ Efectos adversos: dolores de cabeza, dolor de espalda y vómitos.

Science Medicines Health. (2017). Spinraza. Enero 07, 2021, de European Medicines Agency Sitio web: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public_es.pdf)

# Entonces...

- Las miopatías congénitas son una causa potencial poco común de hipotonía e insuficiencia respiratoria en el período neonatal, se asocian con morbilidad y mortalidad significativas y pueden tener un amplio espectro de presentación clínica.
- • Se debe considerar la miopatía nemalínica congénita grave en un recién nacido hipotónico con antecedentes de disminución o ausencia de movimiento en el útero.
- • Actualmente no existe un tratamiento específico para la miopatía nemalínica y la terapia debe centrarse en la atención de apoyo de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- • La secuenciación rápida del exoma completo puede ayudar con el diagnóstico rápido de un trastorno genético sospechoso en un bebé críticamente enfermo.



# Bibliografía

1. Leeann R. Pavlek, MD, Maria M. Barber, DO. (diciembre 7,2020). A Profoundly Hypotonic Premature Infant. *Neo reviews*, 42, 831 - 833.
2. Sahin S, Oncel MY, Bidev D, Okur N, et al. Miopatía nemalínica tratada con L-tirosina para aliviar los síntomas en un recién nacido. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(4):e382-e386.
3. European Medicines Agency. (2020). Zolgensma (onasemnogene abeparvovec). diciembre 30, 2020, de science medicine health Sitio web: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/zolgensma-epar-medicine-overview_es.pdf)
4. Palomino, M. Castiglioni, C.. (2018, noviembre 12). Manejo respiratorio en atrofia muscular espinal: cambio de paradigma en la era de las nuevas terapias específicas. *Revista Chilena De Pediatría*, 89, 685-693.
5. CASTIGLIONI, CLAUDIA, LEVICÁN, JORGE, RODILLO, ELIANA, GARMENDIA, MARÍA ANGÉLICA, DÍAZ, ALEJANDRA, PIZARRO, LORENA, & CONTRERAS, LUIS. (2011). Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Revista médica de Chile*, 139(2), 197-204. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000200009>
6. C. Botelho, F.J. Carod-Artal, R. Kalil . (2010). Miopatía congénita nemalínica: manifestaciones clínicas y hallazgos histopatológicos en nueve pacientes. *Neurología.com*, 32, 309-314.
7. fundAME. (2020). Novartis anuncia la revisión de prioridad para AVXS-101 por parte de la FDA y Scholar Rock anuncia una opinión positiva de la EMA sobre la designación de fármaco huérfano para el SRK-015.. diciembre 30, 2020, de fundAME Sitio web: <https://www.fundame.net/investigacion-ame/ultimas-noticias/468-novartis-anuncia-la-revision-de-prioridad-para-avxs-101-por-parte-de-la-fda-y-scholar-rock-anuncia-una-opinion-positiva-de-la-ema-sobre-la-designacion-de-farmaco-huerfano-para-el-srk-015.html>



# **Caso 4: diagnóstico diferencial de Atrofia muscular espinal + Zolgensma**

**Un neonato prematuro marcadamente hipotónico**

**Dr. Gerardo Flores – Neonatólogo  
Gianina Guidotti – Interna de Pediatría  
Jueves 07 de Enero de 2020**