

Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico

Itxaso Martí Carrera⁽¹⁾, Miguel Lafuente Hidalgo⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Donostia. Donosti-San Sebastián

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Martí Carrera I, Lafuente Hidalgo M. Enfoque diagnóstico del lactante hipotónico. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:217-225.



1. INTRODUCCIÓN

La hipotonía es un signo clínico que se define como la disminución de la resistencia al movimiento pasivo, que produce un incremento de los rangos del movimiento articular. Puede deberse a múltiples etiologías: puede ser transitoria en enfermedades sistémicas agudas en neonatos (infecciones, por ejemplo) o secundaria a enfermedades graves del sistema nervioso central (SNC) o periférico. En neonatos y lactantes pequeños puede ser el signo clínico más específico; sin embargo en los niños más mayores suele ir asociado a otros signos más relevantes para el diagnóstico, por lo que cuando hablamos del niño hipotónico, como signo guía principal, nos referimos a los primeros.

Hay que diferenciar bien la hipotonía de la debilidad muscular. Esta última se define como “la disminución de la máxima fuerza que puede ser generada”. El lactante con debilidad asocia siempre hipotonía, pero la hipotonía no siempre asocia debilidad, y la presencia de debilidad es siempre patológica.

Clásicamente se ha distinguido entre *hipotonía paralítica*, cuando la debilidad es el signo

principal asociado a la hipotonía, e *hipotonía no paralítica*, cuando asocia disfunción del SNC. En este último, la debilidad no será el signo principal, pero en algunos casos puede estar presente (por ejemplo, en la encefalopatía hipóxico-isquémica). Por ello, preferimos la clasificación de *hipotonía de origen periférico* (cuando nos refiramos a la afectación del sistema nervioso periférico) e *hipotonía de origen central* (cuando exista afectación a cualquier nivel de SNC). En la **Tabla 1** se recogen las etiologías más frecuentes.

Aproximadamente el 60-80% de los casos son de origen central y el 15-30% de origen periférico. A pesar de que estos últimos son los menos frecuentes, hoy en día es primordial una detección y diagnóstico precoces, ya que una de las principales etiologías de la hipotonía periférica es la atrofia muscular espinal (AME), para la cual existe un tratamiento específico, cuya efectividad dependerá del tiempo que se tarde en administrarlo. Por lo tanto, la detección y diagnóstico de una hipotonía de origen periférico se ha convertido en una verdadera emergencia médica.

Tabla 1. Etiologías principales, porcentaje aproximado y prueba que puede llevar al diagnóstico

Etiología	Porcentaje aproximado	Prueba complementaria
Hipotonía de origen SNC	63%	
Encefalopatía hipóxico-isquémica	19%	RMN, aEEG
Síndromes genéticos-cromosómicos	31%	
Trisomía 21	13%	Cariotipo
Síndrome de Prader-Willi	5%	Estudio metilación
Otros síndromes cromosómicos	4%	array CGH / cariotipo
• Trisomía 18		
• Trisomía 13		
• Del1p36		
• Del22q11		
• Síndrome de Williams		
• Síndrome de Smith-Magenis		
• Síndrome de Wolf-Hirschhorn		
• Otros		
Otros síndromes con rasgos dismórficos		
• X frágil	9%	Gen <i>FMR1</i>
• Síndrome de Kabuki		Gen <i>MLL2/KDM6A</i>
• Sotos		Gen <i>NSD1</i> / array CGH
• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz		
• Otros		
Anomalías congénitas del SNC	13%	RMN cerebral
• Errores innatos del metabolismo	3%	
• Trastornos peroxisomales		AGCML / Estudio genético
• Síndrome de Smith-Lemli-Opitz		7DHC / gen <i>DHRC7</i>
• Otros		
Hipotonía de origen periférico		
Atrofia muscular espinal	3%	Del exón 7 gen <i>SMN1</i>
• Miopatías congénitas	5%	
• Miopatía <i>central-cores</i>		Biopsia muscular / RMN muscular / estudio genético
• Miopatía nemalínica		
• Miopatía centronuclear		
• Miopatía miotubular		
• Miopatía <i>multiminicore</i>		
Distrofia miotónica congénita	4%	EMG materno / gen <i>DMPK</i>
• Distrofias musculares congénitas	2%	
• DM por déficit de merosina		CK / biopsia muscular / RMN muscular / estudio genético
• DM tipo Ullrich o déficit en colágeno VI		
• Distroglicanopatías		
• Síndrome de Walker-Warburg		
• Enfermedad de músculo-ojo-cerebro		
• Otras		

Anomalías de la unión neuromuscular Miastenia neonatal transitoria Miastenias congénitas	0,4%	Ac RACH maternos Estudio genético / EMG
Neuropatías	1,4%	VCN / EMG / estudio genético
Miopatías metabólicas Enfermedad de Pompe M. mitocondriales Déficit de carnitina		Actividad maltasa ácida / Gen GAA Biopsia muscular, genética Carnitina
Hipotonía neonatal transitoria	3%	
Origen desconocido	13%	

Modificado de Peredo *et al.*, 2009.

Ac RACH: anticuerpos anti-receptores de acetilcolina; **AGCML:** ácidos grasos de cadena muy larga; **EMG:** electromiograma; **VCN:** velocidades de conducción nerviosa; **7DHC:** 7 dehidrocolesterol.

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.1. Historia clínica

La historia clínica tiene una relevancia fundamental en la orientación diagnóstica y, junto con la exploración, puede orientar la etiología en aproximadamente la mitad de los casos. Debe preguntarse por los antecedentes familiares, los antecedentes prenatales y perinatales y la historia del proceso actual. En la **Tabla 2** se recogen los datos más relevantes por los que se debe preguntar.

2.2. Exploración física

El lactante hipotónico en posición espontánea y en decúbito supino suele presentar una postura en libro abierto de las extremidades inferiores, esto es, caderas abducidas, extremidades inferiores en rotación externa y pegadas a la superficie. Los brazos suelen estar en extensión flácida.

Muchos de los síndromes que se presentan con hipotonía neonatal asocian rasgos dismórficos que puede orientarnos al diagnóstico (**Tabla 1**), como el paladar ojival y los pies equinos en la distrofia miotónica congénita, o la dolicocefalia

y los ojos almendrados en el síndrome de Prader-Willi. También valoraremos si existen deformidades o retracciones a algún nivel.

Otro de los aspectos que nos ayudará mucho a clasificar el cuadro clínico es el grado de contacto, el nivel de alerta o la conducta que presenta el niño. Las causas de origen central suelen asociar menor nivel de alerta, poco contacto ocular, poca expresión facial y poca tendencia al movimiento espontáneo. Si el lactante es capaz de realizar el movimiento de las extremidades en su rango completo cuando está bien despierto, el origen de la hipotonía suele ser central.

Existen diferentes maniobras para evaluar el tono. El niño en supino es traccionado de las manos, a postura en sedestación (maniobra *pull-to-sit*). Si existe hipotonía axial, la cabeza quedará rezagada con respecto al tronco. La hipotonía axial es propia tanto de patología de origen central como de origen periférico. En el caso de presentar hipotonía de extremidades superiores, más propio de enfermedades neuromusculares, estas se estirarán completamente antes de que el tronco del niño comience a despegarse de la camilla. La maniobra de suspensión vertical se reali-

Tabla 2. Datos relevantes que es necesario recoger en la historia clínica.

Antecedentes familiares	Sugestivo de
Consanguinidad	Enfermedades genéticas con herencia AR
Edad progenitores	Mayor riesgo de enfermedades cromosómicas
Muertes prematuras en familiares	EIM
Patología cardíaca	Algunas ENM
Miotonía materna	Distrofia miotónica congénita
Fatigabilidad, pie cavo, debilidad...	ENM
Miastenia materna	Miastenia neonatal transitoria
Abortos de repetición	EIM, aneuploidias, neuromusculares
Antecedentes prenatales	
Infección materna	Infecciones TORCH
Exposición a teratógenos	Malformaciones del SNC
Polihidramnios	ENM con afectación facial
Pocos movimientos fetales	ENM de debut prenatal
Antecedentes perinatales	
Presentación anómala	ENM, mayor riesgo de lesión medular, EHI
Trauma durante el parto	Lesión de médula espinal, EHI
Apgar y pH bajo en el parto	EHI
Convulsiones neonatales	Disfunción SNC
Alteraciones metabólicas (acidosis, hiperamonemia, hipoglucemia...)	EIM (enfermedad mitocondrial, ciclo de la urea, alteración de la β -oxidación)
Necesidad de ventilación neonatal	Síntomas presentes desde el nacimiento
Alteración de la deglución-succión	Afectación facial al nacimiento
Luxación congénita de caderas	ENM (colagenopatía)
Historia actual	
Aparición progresiva de la hipotonía	Atrofia muscular espinal
Afectación del nivel de alerta	Hipotonía de origen central
Disminución progresiva del nivel de alerta tras periodo libre de síntomas	EIM

EIM: error innato del metabolismo; **ENM:** enfermedad neuromuscular; **EHI:** encefalopatía hipóxico-isquémica.

za sosteniendo al lactante por las axilas en posición vertical. Esta maniobra nos permitirá valorar la fuerza de la cintura escapular (el niño no debe “escurrirse” entre las manos del examinador) y también si existe debilidad de las extremidades inferiores. El niño sano flexionará espontáneamente las piernas y las

acercará hacia el abdomen, mientras que el niño con debilidad las dejará alargadas. En lactantes con afectación del SNC puede verse tendencia a la hiperextensión de extremidades inferiores, con entrecruzamiento de ellas durante esta maniobra. En la maniobra de la suspensión ventral, sujetamos al niño por el

abdomen, en prono. En el niño sin hipotonía, el tronco debe quedar en horizontal, con elevación de la cabeza y flexión de las piernas sobre el abdomen. En el niño con hipotonía axial, la cabeza caerá hacia abajo, y si existe debilidad de extremidades, las extremidades colgarán también.

Ante la falta de colaboración en el caso del lactante o neonato, evaluaremos la fuerza con los movimientos gravitatorios (como la suspensión axilar o ventral) y a través el estímulo táctil o utilizando los reflejos arcaicos. En los casos de hipotonía de origen central, los movimientos espontáneos son menores que al estímulo y la movilidad de las extremidades es completa al provocar los reflejos arcaicos. Además, veremos poca debilidad con respecto al grado de hipotonía axial. Sin embargo, en la hipotonía de origen en sistema nervioso periférico, la movilidad espontánea al estímulo y en los reflejos arcaicos suele estar disminuida y es similar en todas las situaciones, reflejando debilidad. La fuerza también puede ser evaluada observando el llanto, la succión, la expresión facial y el esfuerzo respiratorio. Evaluaremos también, si existe debilidad facial o alteración de la motilidad ocular. Es importante clasificar si la debilidad es de predominio proximal (debilidad en cintura escapular o pelviana), distal (pies y manos) y con o sin compromiso facial, para orientar el diagnóstico etiológico.

Los reflejos osteotendinosos estarán vivos en el caso de hipotonía de origen central, ausentes en las enfermedades de nervio periférico y de motoneurona y pueden ser normales en muchas miopatías y anomalías cromosómicas. La presencia de fasciculaciones linguales es un signo de denervación sugestivo de atrofia muscular espinal.

No olvidaremos el examen físico general para descartar otras anomalías congénitas (alteraciones cardíacas, criptorquidia, etc.), presencia de insuficiencia respiratoria o visceromegalias.

3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

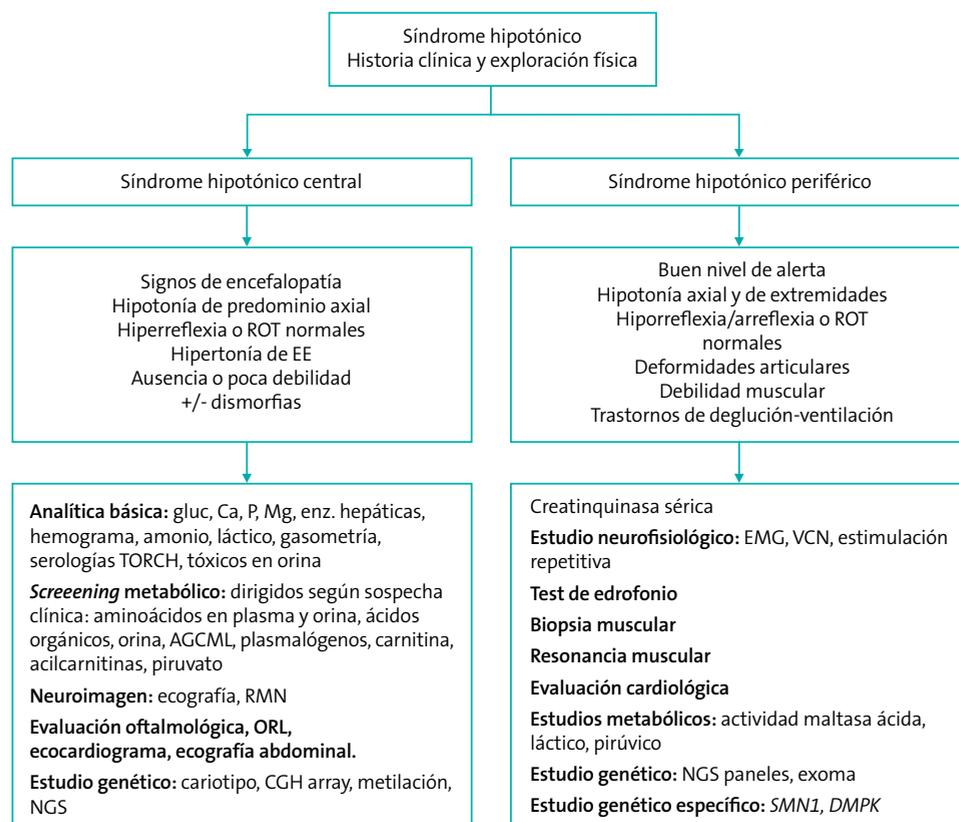
Antes de solicitar pruebas complementarias, tendremos que clasificar el cuadro en síndrome hipotónico central o periférico, ya que el estudio a realizar difiere considerablemente (Figura 1).

Sin embargo, en ocasiones no es sencillo hacer esta distinción, ya que se superponen características de ambos cuadros, como en algunas distrofias musculares congénitas (dístroglicanopatías) donde existe afectación neuromuscular y se pueden presentar malformaciones cerebrales asociadas, o también en pacientes con enfermedades neuromusculares que tienen dificultades en el parto y sufren algún tipo de lesión aguda en SNC, lo cual puede llevar a confusión en el momento de localizar.

Otra situación que en ocasiones es difícil de diagnosticar son las lesiones medulares: en este caso el nivel de conciencia y la conducta del niño son absolutamente normales. Además, aunque posteriormente aparecerá una espasticidad en extremidades, inicialmente puede haber hipotonía con debilidad y reflejos osteotendinosos abolidos. La hipoestesia en extremidades y los antecedentes obstétricos nos ayudarán en el diagnóstico.

En el caso de estar ante un cuadro de hipotonía de origen central, realizaremos una analítica básica general para descartar cuadros sistémicos, como sepsis, hipoglucemia u otras

Figura 1. Estudio etiológico a realizar ante un lactante hipotónico.



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.

alteraciones iónicas. Las ecografías cerebral, cardíaca y abdominal también nos pueden ayudar a orientar el cuadro. La detección de calcificaciones intracraneales y hepatoesplenomegalia nos hará sospechar una infección congénita por CMV.

Posteriormente tendremos que realizar estudios más específicos según la sospecha clínica: RMN cerebral o medular para descartar lesiones a dicho nivel, estudios metabólicos más

extensos si sospechamos una enfermedad metabólica o estudios genéticos como el cariotipo molecular (array CGH) ante cuadros de hipotonía central y dismorfia.

Frente a la sospecha de un síndrome hipotónico por patología neuromuscular, las pruebas complementarias se dirigirán en esa dirección. La enzima creatina quinasa (CK) elevada nos orientará hacia las distrofias musculares congénitas o en la enfermedad de Pompe, aunque debe

interpretarse con cautela en los neonatos, ya que puede estar elevada transitoriamente en el posparto. Una CK normal no descarta patología neuromuscular (AME, por ejemplo). El estudio electrofisiológico con velocidades de conducción nerviosa (VCN), el electromiograma (EMG) y la estimulación repetitiva pueden ser de gran utilidad en el diagnóstico. El estudio etiológico de las de miopatías congénitas y las distrofias musculares congénitas puede ser complejo y suele ser necesario combinar la RMN muscular, la biopsia muscular y el estudio genético, generalmente con técnicas de secuenciación masiva, como paneles o exoma. Sin embargo, en el caso de sospechar una atrofia muscular espinal, el estudio etiológico es directo: haremos el estudio genético dirigido, buscando la delección de los exones 7 y 8 del gen *SMN1* y número de copias de *SMN2*. Este estudio lo pediremos de manera urgente, ya que el inicio del tratamiento es una emergencia, puesto que es más eficaz cuanto más precoz se inicie.

4. CLAVES DIAGNÓSTICAS

A continuación se describen más detalladamente algunas características clínicas de las entidades más frecuentes dentro del síndrome del lactante hipotónico.

4.1. Atrofia muscular espinal (AME) [OMIM#253300] (ver protocolo Atrofia muscular espinal)

Es una enfermedad neuromuscular por mutaciones en el gen de supervivencia de mononeurona 1 (*SMN1*) en el cromosoma 5q11. En un 96% de los casos se debe a una delección homocigota de los exones 7 y 8 del gen, y en el resto hay una delección en uno de los alelos con una mutación

puntual en el otro alelo. La ausencia de proteína *SMN* provoca una degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, produciendo hipotonía y debilidad progresiva. Afecta a 1/11 000 recién nacidos vivos. Clásicamente se clasifican en tipo 0 (debut prenatal), tipo 1 (Werdnig-Hoffmann), 2, 3 y 4 (forma del adulto) según la edad de debut, el máximo hito motor alcanzado y las copias del gen homólogo *SMN2*.

En la forma más frecuente, la tipo 1, la sintomatología se inicia durante los primeros meses de vida, antes de los 6 meses, cuando aparece una debilidad muscular progresiva de predominio en extremidades inferiores, arreflexia osteotendinosa y tórax en campana. La musculatura facial suele estar respetada, con buen contacto visual y fasciculaciones en lengua. Se produce una rápida progresión de la debilidad, con afectación respiratoria y bulbar, que conduce a la muerte antes de los 2 años. En las pruebas complementarias, la CK suele ser normal y el estudio neurofisiológico mostrará signos de denervación. Sin embargo, desde la implantación de terapias génicas modificadoras de la enfermedad, el diagnóstico se convierte en una urgencia médica, ya que el efecto del tratamiento será mayor cuanto menos avanzada esté la enfermedad. Por tanto, ante la sospecha clínica de estar ante una atrofia muscular espinal, se debe pedir directamente el estudio por MLPA o qPCR del gen *SMN1* y *SMN2* de manera urgente para que, si se confirma, se pueda iniciar precozmente el tratamiento.

4.2. Distrofia miotónica congénita tipo 1 [OMIM#160900]

La distrofia miotónica congénita tipo 1 o enfermedad de Steinert es un trastorno con herencia autosómica dominante, con fenómeno de an-

tipificación, debido al aumento del número de copias del triplete CTG del gen *DMPK* situado en el cromosoma 9q13.3. La forma congénita suele tener un número de repeticiones superior a 1000. El fenómeno de anticipación suele ser mayor si la transmisión es materna, por lo que en las formas congénitas la madre suele ser frecuentemente afecta leve (incluso no diagnosticada). Durante la gestación pueden detectarse polihidramnios o disminución de los movimientos fetales. En el periodo neonatal suelen presentar hipotonía y debilidad generalizada. Presentan amimia facial, paladar ojival y, en formas graves, pies en equino y contracciones articulares. Existe dificultad respiratoria y afectación diafragmática que requiere frecuentemente ventilación asistida. La miotonía es excepcional en el neonato o lactante, por lo que es recomendable estudiarla en la madre. A largo plazo, las formas neonatales suelen presentar discapacidad intelectual asociada.

4.3. Síndrome de Prader-Willi [OMIM#176270]

Es un síndrome de genes contiguos, resultado de la deleción de la copia de origen paterno del gen *SNRP*, con impronta, y otros genes dentro de la región 15q11-13. Se caracteriza por hipotonía neonatal grave, con pocos movimientos espontáneos, llanto y succión débil, aunque no existe debilidad muscular asociada. Presentan unos rasgos dismórficos que pueden ser sutiles al nacimiento, como ojos almendrados, diámetro bitemporal estrecho y pies y manos pequeños. En periodo neonatal suelen tener dificultades para la alimentación, aunque a largo plazo tienen tendencia a la hiperfagia y la obesidad. Asocian estatura baja, hipogonadismo hipogonadotrófico y retraso del desarrollo con discapacidad intelectual y trastorno de comportamiento en algunos casos.

4.4. Miopatías congénitas

Es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias del músculo, que suelen manifestarse al nacimiento con anomalías estructurales características de las fibras musculares. Se presentan desde el periodo neonatal o lactante con hipotonía periférica, debilidad muscular proximal y retraso motor de gravedad variable. Muchas de ellas asocian debilidad facial con o sin ptosis palpebral y afectación bulbar y respiratoria, y algunas presentan oftalmoparesia. Suelen tener sensibilidad y cognición normales. En las pruebas complementarias, la CK puede ser normal o ligeramente aumentada, y el EMG puede mostrar un patrón miopático. El diagnóstico y la clasificación de los diferentes tipos se logra con la biopsia muscular, la RMN muscular y los estudios genéticos extensos con técnicas de secuenciación masiva (exoma, paneles de genes). Hoy en día, su tratamiento es sintomático.

4.5. Enfermedad de Pompe [OMIM#232300]

Trastorno de almacenamiento del glucógeno tipo II, causado por mutaciones homocigotas o doble heterocigotas en el gen de la α -1,4-glucosidasa o maltasa ácida, localizada en el cromosoma 17q25. Tiene una herencia autosómica recesiva. La forma infantil clásica de este trastorno lisosomal es la enfermedad de Pompe, que se caracteriza por cardiomiopatía hipertrófica e hipotonía y debilidad muscular grave. Puede asociar macroglosia, dificultades para la deglución y hepatomegalia progresiva. Las CK suelen estar elevadas. El diagnóstico se realiza estudiando la actividad enzimática de los linfocitos en sangre seca, en muestras de fibroblastos o en vellosidades coriónicas. Es necesaria la confirmación con estudio genético y

debe hacerse diagnóstico diferencial con la AME tipo 1 y la miocardiopatía hipertrófica idiopática. Existe terapia enzimática de sustitución.

4.6. Distrofias musculares congénitas (DMC)

Enfermedades musculares hereditarias muy heterogéneas. Su diagnóstico se basa en criterios histológicos (signos distróficos en músculo) y clínicos (de inicio neonatal o durante la infancia precoz, antes de adquirir la marcha). Los lactantes presentan hipotonía, movilidad disminuida y retraso o estancamiento del desarrollo motor. Son enfermedades progresivas, con frecuente aparición de retracciones articulares, rigidez y deformidad de columna, insuficiencia respiratoria y, en algunas formas, afectación cardíaca. Los valores de CK permiten orientar el diagnóstico. Las formas con aumento marcado de CK guían hacia la DMC con déficit de merosina (gen *LAMA2*) y las distroglicanopatías, muy heterogéneas genéticamente. Ambas pueden asociar anomalías cerebrales y discapacidad intelectual (frecuente en las distroglicanopatías) o limitarse a la sustancia blanca cerebral, sin deterioro cognitivo (merosinopatías). La biopsia muscular ayuda en el diagnóstico detectando el déficit de merosina o la glicosilación anómala de distroglicano. Las formas de DMC sin aumento importante de CK no presentan afectación cerebral y se diagnostican frecuentemente gracias a la identificación de signos clínicos como hiperlaxitud distal en la DMC de Ullrich (genes *COL6*), rigidez espinal selectiva y fallo respiratorio en las selenopatías (gen *SEPN1*) o *drop-head* en las laminopatías (gen *LMNA*). La resonancia magnética muscular es muy útil para confirmar la sospecha clínica y orientar casos difíciles. El diagnóstico genético se realiza generalmente con paneles de genes musculares o con exoma. El tratamiento, hoy en día, es sintomático.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Gabau E, Baena N, Caixàs A, Novell R, Guitart M. Síndrome de Prader-Willi. En: Pérez de Nanclares G y Lapunzina P (eds.). *Enfermedades de impronta. Guías de buena práctica clínica*; 2015. p 147-180.
- 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.
- Natera de Benito D, Ortez O, Carrera-García L, Expósito J, Bobadilla E, Nascimento A. Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas [en línea]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-suplemento-3-indice/diagnostico/>
- North K N, Wang CH, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling JJ, *et al.* Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(2):97-116.
- Peredo D E, Hannibal M C. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev.* 2009;3: e66-e76.
- Quijano-Roy S, Gómez-García de la Banda M. Distrofias musculares congénitas. *Rev. Médica Clínica Las Condes.* 2018;29(5):530-543.
- Suárez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. *Rev. Médica Clínica Las Condes.* 2018;29(5): 502-511.

