

RECIÉN NACIDO/LACTANTE HIPOTÓNICO

Javier López Pisón. Exjefe de Sección de Neuropediatría y Metabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

Correo electrónico: lopezpison@gmail.com

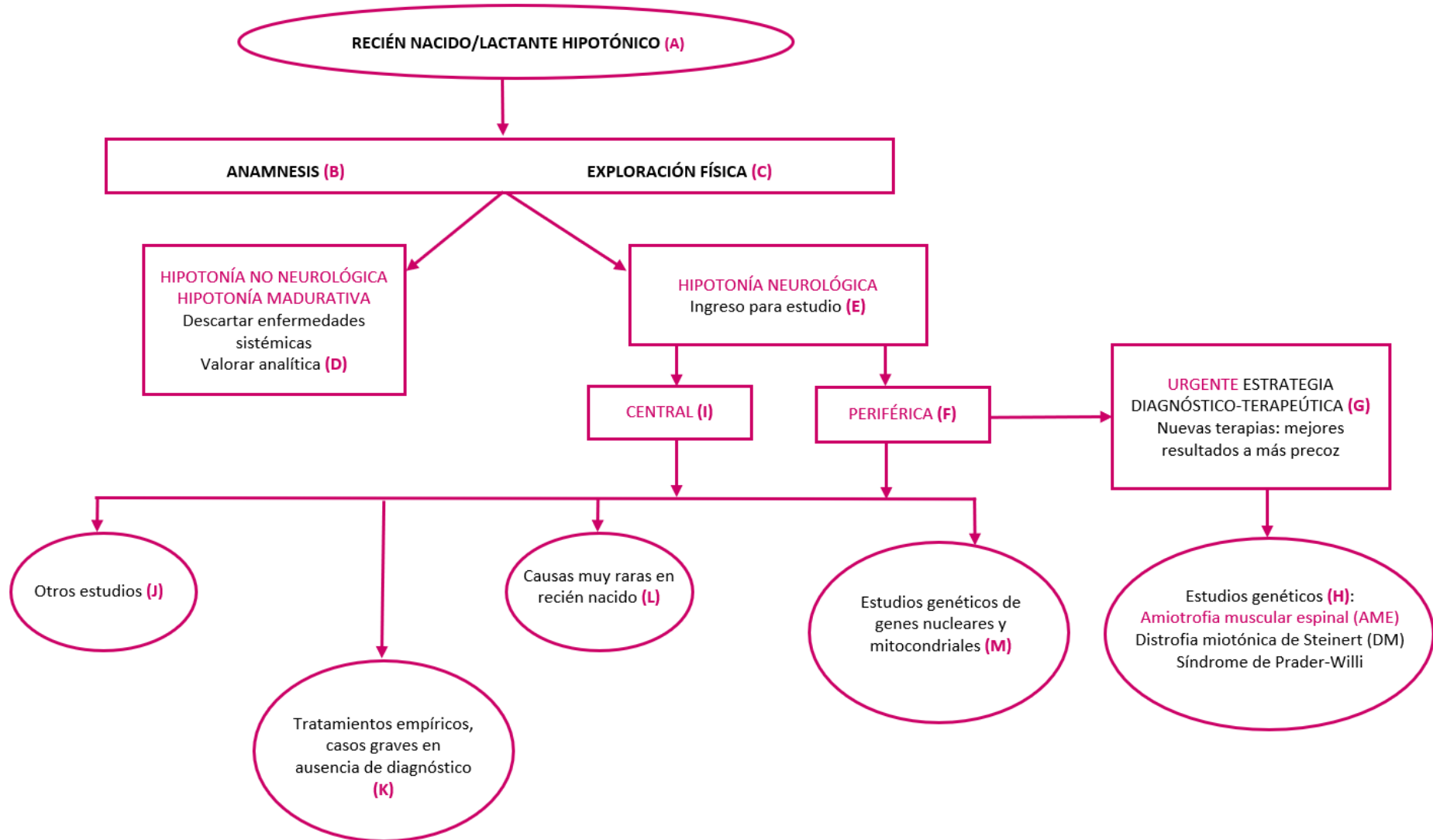
Palabras clave: Hipotonía. Encefalopatía. Enfermedades neuromusculares. Estudios genéticos. Terapias génicas.

Key words: Hypotonia. Encephalopathy. Neuromuscular diseases. Genetic studies. Gene therapies.

Sección: Neurología.

Otras secciones: Neonatología.

Cómo citar este algoritmo: López Pisón J. Recién nacido/lactante hipotónico. En: Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado dd/mm/aaaa]. Disponible en: <https://algoritmos.aepap.org/algoritmo/107/>



A. RECIÉN NACIDO/LACTANTE HIPOTÓNICO

La **hipotonía** en un lactante puede deberse a múltiples trastornos, neurológicos y no neurológicos primarios (sepsis, insuficiencia orgánica, disfunción metabólica aguda, entre otras). Es el signo de disfunción neurológica más frecuente en el recién nacido y lactante, resultado de patología aguda o crónica a cualquier nivel del sistema nervioso, desde la corteza cerebral al músculo (al contrario que la hipertonía, que traduce disfunción del sistema nervioso central [SNC]).

Se define la hipotonía como la disminución significativa del tono muscular o grado de contracción que mantienen los músculos en reposo, siendo el tono muscular la resistencia del músculo en reposo al estiramiento pasivo.

La **debilidad**, en cambio, es la incapacidad para mover voluntariamente los músculos contra la resistencia y es el síntoma cardinal de las enfermedades neuromusculares.

La hipotonía se clasifica en central (debida a problemas del SNC) y periférica (por trastornos de la unidad neuromuscular)¹.

Ante un neonato/lactante hipotónico, la gran mayoría de los casos serán de causa central y un porcentaje muy pequeño serán de causa primaria neuromuscular.

En recién nacidos y lactantes con frecuencia no es fácil diferenciar hipotonía central y periférica, que además se pueden asociar.

Las enfermedades neuromusculares no pueden descartarse solo en base a la clínica, y además puede haber asociación de afectación central y de unidad neuromuscular.

B. ANAMNESIS

Anamnesis y exploración rigurosas, incluyendo siempre la exploración del fenómeno miotónico a la madre.

El tipo de herencia y las manifestaciones asociadas pueden llevar al diagnóstico.

Antecedentes familiares: distrofia miotónica congénita, miastenia gravis materna, consanguinidad, trastornos metabólicos (enfermedad mitocondrial, defectos de la síntesis de creatina, otros).

Antecedentes obstétricos y perinatales: polihidramnios, movimientos fetales disminuidos y mala presentación apoyarían trastorno neuromuscular.

Parto: el recién nacido con patología neuromuscular congénita será más candidato a llevar mal el estrés del parto y complicaciones. Posibilidad de traumatismo medular de parto (importancia de plantearse lesión medular aguda).

La existencia de una encefalopatía prenatal o perinatal no excluye la existencia de una enfermedad metabólica hereditaria.

Datos que apoyan una enfermedad metabólica: consanguinidad, muertes súbitas o fallecimientos de causa no aclarada, alteraciones bioquímicas características (acidosis, hiperamonemia, otras), dismorfias, visceromegalias, afectación multiorgánica (hepática, cardíaca, otras), episodios neurológicos agudos, regresión de habilidades adquiridas o aparición de nuevos síntomas neurológicos.

Motivo de consulta: ¿Cuándo comienza la preocupación? Tiempo de instauración, valorar la posibilidad de regresión, pérdida de habilidades adquiridas.

C. EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL Y NEUROLÓGICA

Orientan a enfermedad de la unidad neuromuscular datos como: succión débil, llanto débil, episodios de asfixia, apneas, fallo/distrés respiratorio, ptosis, hipotonía, debilidad, hiporreflexia, debilidad facial con hipomimia, artrogriposis, necesidad de gastrostomía y/o traqueostomía. Sin embargo, estos datos se pueden dar también en problemas centrales.

Los reflejos tendinosos pueden ayudar a distinguir entre lesiones de primera y segunda motoneurona: exaltados con clonus apuntan a 1ª neurona motora, mientras que ausentes, a lesión neuropática o miopatía grave.

La parálisis flácida arrefléctica es característica de la atrofia muscular espinal (AME), pero no se da siempre en las enfermedades de la unidad neuromuscular, con grados variables de hipotonía, debilidad e hiporreflexia.

La postura en libro abierto es típica de la AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig Hoffmann.

Las fasciculaciones de lengua son características de la AME.

Contacto y nivel de alerta: el pobre contacto y/o la ausencia de fijación y seguimiento visual orientan a lesión encefálica.

Fenotipo morfológico: dismorfias, datos antropométricos. La existencia de micro o macrocefalia orientan a encefalopatía.

Secuencia de hipocinesia fetal, común a problemas centrales y de unidad neuromuscular: micrognatia, hipogenitalismo, posibilidad de artrogriposis/contracturas articulares.

Anomalías de la función respiratoria (miopatías congénitas², miastenias congénitas³, otras).

Cardiomiopatía (enfermedad de Pompe, déficit de carnitina, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, otras).

Organomegalia (deficiencia de maltasa ácida lisosomal, síndrome de Zellweger, otras).

Defectos de los genitales (síndrome de Smith-Lemli-Opitz).

D. HIPOTONÍA NO NEUROLÓGICA E HIPOTONÍA MADURATIVA

El pediatra de Atención Primaria debe valorar la posibilidad de una enfermedad sistémica (cardiopatía, neumopatía, problema digestivo o endocrino) como causa de hipotonía.

Es frecuente también niños que durante los primeros meses de vida tienen una cierta hipotonía no reflejo de ninguna patología: hipotonía madurativa o variante de la normalidad.

Puede ser aconsejable además de anamnesis, exploración y control clínico, la realización de una analítica general que incluya creatina quinasa (CK), ionograma, glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, transaminasas, hemograma, función tiroidea y anticuerpos antitransglutaminasa.

E. HIPOTONÍA NEUROLÓGICA

Todo lactante con hipotonía probablemente neurológica debe ser ingresado para estudio lo antes posible.

F. ENFERMEDAD DE LA UNIDAD NEUROMUSCULAR

Debe sospecharse **patología neuromuscular ante recién nacidos y lactantes con hipotonía/debilidad como manifestación clínica fundamental, de causa no aclarada**. Se incluyen recién nacidos con dependencia de respirador e hipotonía de causa no aclarada. Quedan excluidos los recién nacidos con sufrimiento perinatal claro/encefalopatía hipóxico-isquémica y todos aquellos niños con sospecha de encefalopatía y afectación de primera motoneurona como manifestación principal.

Son causa de **hipotonía periférica o paralítica** las afecciones de:

- **Segunda motoneurona:** AME⁴, traumatismo medular en parto traumático, otras.
- **Nervio periférico:** polineuropatía hipomielinizante congénita, otras.
- **Placa motora:** miastenias congénitas³, miastenia gravis.
- **Músculo:** miopatías congénitas², distrofias musculares congénitas, miopatías metabólicas (mitocondriales, enfermedad de Pompe, otras).

G. URGENTE ESTRATEGIA DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA ANTE POSIBLE ENFERMEDAD DE LA UNIDAD NEUROMUSCULAR

En los últimos años se ha producido un cambio radical en la orientación diagnóstica y opciones terapéuticas de las enfermedades neuromusculares⁵⁻⁹. **Las terapias** en la AME, incluida la terapia **génica**, están cambiando de forma drástica la historia natural de los pacientes y han abierto el camino para otras enfermedades como la distrofia muscular de Duchenne, otras distrofias musculares, la enfermedad de Pompe y algunas miopatías congénitas.

Los resultados son mejores cuanto antes se inicie el tratamiento (“tiempo es motoneurona”), idealmente en periodo presintomático, por lo que realizar el diagnóstico lo antes posible es de vital importancia, y se está imponiendo la inclusión del AME en el cribado neonatal.

Todo esto es extrapolable, de forma inexorable, a la enfermedad de Duchenne y a otras enfermedades de la unidad neuromuscular, de forma que **actualmente el estudio de una posible enfermedad neuromuscular, por clínica, antecedentes familiares o signos como la hiperCKemia, debe hacerse de forma rápida, casi urgente, especialmente en niños sin o con poca afectación funcional**.

Es aconsejable, en general, el ingreso para estudio de todo recién nacido/lactante con sospecha de patología neuromuscular.

Se debe informar de la posibilidad de un problema hereditario y riesgo de repetición en futuros embarazos.

En caso de madre embarazada se debe agilizar el estudio.

H. ESTUDIOS GENÉTICOS

Ante cualquier recién nacido/lactante con hipotonía/debilidad llamativa y no aumento significativo de CK u otras orientaciones se valorará un estudio genético de AME y de dos problemas difícilmente identificables de otra manera en etapas iniciales: distrofia miotónica de Steinert y síndrome de Prader Willi¹⁰.

Los casos con artrogriposis/contracturas musculares pueden estar asociados a más de 150 síndromes, a casi cualquier causa de hipotonía y, con mayor frecuencia, a patologías del SNC, pero por las implicaciones pronósticas y la rapidez de los resultados siempre se realizará estudio inicial de distrofia miotónica y AME.

I. HIPOTONÍA CENTRAL

Son causa de **hipotonía central** todas las causas de encefalopatía o afectación encefálica difusa, genéticas o adquiridas pre, peri o posnatalmente, como anomalías cromosómicas, infecciones congénitas o adquiridas del SNC, encefalopatía hipóxica-isquémica, enfermedades metabólicas...

La gran mayoría de los casos de neonato/lactante hipotónico son de causa central.

La hipotonía de origen central con frecuencia evoluciona a hipertonia, desarrollándose parálisis cerebral, concepto referido a las secuelas motoras (que pueden acompañarse de otros trastornos sensoriales, cognitivos, comportamentales y epilepsia) y no implica una causa, gravedad o historia natural determinadas. Se debe a diferentes trastornos genéticos o adquiridos no progresivos que provocan un daño cerebral durante el desarrollo en la etapa fetal o en los primeros años de vida. Los síntomas varían con el desarrollo y frecuentemente los primeros meses puede haber un periodo silente sin clínica.

J. OTROS ESTUDIOS A VALORAR

- Estudios neurometabólicos: **CK**, ionograma, glucosa, urea, ácido úrico, creatinina, lactato deshidrogenasa (LDH), glutámico oxalacético transaminasa (GOT), glutámico pirúvico transaminasa (GPT), aldolasa, carnitina libre, lactato, piruvato, amonio, calcio, fósforo, magnesio, mioglobina, aminoácidos, acilcarnitinas, T3 y ácidos grasos de cadena muy larga.
 - La CK en lactantes y especialmente en periodo neonatal puede estar elevada, no es indicativa de patología.
 - La elevación persistente significativa de la CK orienta a miopatía, y si es moderada o intensa, a distrofia muscular congénita.
- Inmunoglobulina G (IgG) de citomegalovirus (CMV) para descartar CMV congénito en casos sin clara orientación clínica. Si hay IgG positiva, se debe buscar el DNA del CMV en la sangre del papel de filtro del cribado neonatal (si está disponible).

- Estudio neurofisiológico: **electroneurograma (ENG)** y **electromiograma (EMG)**, incluyendo si es posible **estimulación repetitiva** (estudio miastenias).
- Otros estudios para valorar alteraciones asociadas:
 - Ecografía transfontanelar.
 - Ecografía abdominal.
 - Estudio cardiológico.
 - Estudio oftalmológico.
- Valorar **resonancia magnética cerebral**, si hay una clara encefalopatía o existe opción de encefalopatía asociada a enfermedad de la unidad neuromuscular.
- Dependiendo de la disponibilidad de los estudios genéticos, deben identificarse enfermedades con opciones de tratamiento:
 - Estudio de actividad enzimática de enfermedad de Pompe. Indicado especialmente en lactantes con hipotonía/debilidad y afectación cardiológica.
 - Actividad de biotinidasa para descartar déficit de biotina.
- Estudio de anticuerpos anti receptor de acetilcolina a madre o recién nacido si hay sospecha de miastenia neonatal transitoria por miastenia gravis materna, que puede ser asintomática.
- Raramente se realiza actualmente una biopsia muscular en el estudio de las enfermedades de la unidad neuromuscular.

K. TRATAMIENTOS EMPÍRICOS A VALORAR ESPECIALMENTE EN CASOS GRAVES EN AUSENCIA DE DIAGNÓSTICO

- Riboflavina. Defectos de los transportadores de la riboflavina a plantear sobre todo si hay afectación progresiva de motoneurona con frecuente afectación bulbar con debilidad asociada a hipoacusia, problemas respiratorios, ataxia o rabdomiolisis sin diagnóstico.
- Tratamiento de prueba de miastenias congénitas³. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son efectivos en algunos casos, pero no en otros, e incluso pueden empeorar el cuadro. Se recomienda probar ante sospecha, habiendo descartado previamente formas que pueden empeorar.
- Miastenia neonatal adquirida transitoria. Si la madre no tiene una enfermedad conocida y se plantea esta posibilidad, la prueba de diagnóstico es la respuesta del neonato a la administración de un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

L. PLANTEAMIENTO DE CAUSAS MUY POCO FRECUENTES EN EL RECIÉN NACIDO

- Botulismo infantil. Puede afectar a niños entre 1 semana y 12 meses. Debe sospecharse en cualquier recién nacido con inicio agudo de succión débil, ptosis, inactividad y estreñimiento. Las muestras de suero para toxina botulínica a menudo son negativas en casos de botulismo infantil. El diagnóstico está respaldado por el aislamiento de esporas de *Clostridium botulinum* de las heces y se confirma mediante la identificación de toxina botulínica en muestras de heces. Ciertos hallazgos de EMG respaldan el diagnóstico de botulismo cuando se combina con la presentación clínica sugestiva.
- Toxicidad causada por magnesio.
- Toxicidad por aminoglucósidos. La función vesical, intestinal y la reactividad pupilar pueden estar alteradas.

M. ESTUDIOS DE SECUENCIACIÓN GENÉTICOS DE GENES NUCLEARES Y MITOCONDRIALES. SECUENCIACIÓN Y arrayCGH

La genética ha revolucionado la investigación etiológica de los problemas genéticos, incluidas las genopatías y cromosomopatías, enfermedades metabólicas hereditarias y enfermedades neuromusculares. Su rentabilidad hace que con frecuencia se eviten otros estudios más largos y/o invasivos y con frecuencia sin resultados para establecer el diagnóstico etiológico.

Los estudios genéticos deben ser, en lo posible, orientados por los datos de antecedentes familiares y personales, clínica y exámenes complementarios.

Si estamos ante un lactante hipotónico con clara elevación de la CK, realizar estudios genéticos orientados a distrofia muscular congénita.

Si hay estudio periférico compatible con polineuropatía, realizar estudio genético orientado, en primer lugar, a polineuropatías hereditarias, teniendo en cuenta que las miopatías pueden tener signos neuropáticos, y que se pueden asociar afectación central y polineuropatía.

Los estudios de secuenciación identifican mutaciones puntuales y el estudio arrayCGH identifica deleciones o duplicaciones que pueden no ser identificadas con el estudio de secuenciación.

Ante sospecha de enfermedad mitocondrial por deleción, duplicación o depleción del ADN mitocondrial puede ser necesario realizar estudios específicos del ADN mitocondrial, en sangre, músculo u otros tejidos.

Es importante destacar la enfermedad mitocondrial de herencia nuclear autosómica recesiva por déficit de timidin quinasa 2 (TK2), que responde a tratamiento con nucleósidos. Esta enfermedad puede presentarse precozmente tras un inicio agudo y presentar grave progresión subaguda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bodamer OA. Overview of peripheral nerve and muscle disorders causing hypotonia in the newborn. [UpToDate; 2023](#).
2. Wang CH, Dowling JJ, North K, *et al*. Consensus Statement on Standard of Care for Congenital Myopathies. [Journal of Child Neurology. 2012;27:363-82](#).
3. Finlayson S, Beeson D, Palace J. Congenital myasthenic syndromes: an update. [Pract Neurol. 2013;13:80-91](#).
4. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, *et al*. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. [Neuromuscul Disord 2018;28:103-15](#).
5. Chae JH, Vasta V, Cho A, *et al*. Utility of next generation sequencing in genetic diagnosis of early onset neuromuscular disorders. [J Med Genet 2015;52:208](#).
6. Kitamura Y, Kondo E, Urano M, *et al*. Target resequencing of neuromuscular disease-related genes using next-generation sequencing for patients with undiagnosed early onset neuromuscular disorders. [J Hum Genet. 2016;61:931](#).
7. Oskoui M, Servais L. Spinal Muscular Atrophy. [Continuum \(Minneap Minn\). 2023;29:1564-84](#).
8. Beecroft SJ, Lamont PJ, Edwards S, Goullée H, Davis MR, Laing NG, Ravenscroft G. The Impact of Next-Generation Sequencing on the Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hereditary Neuromuscular Disorders. [Mol Diagn Ther. 2020;24:641-52](#).
9. Querin G, Colella M. Gene therapy for primary myopathies: literature review and prospects. [Arch Pediatr. 2023;30:8S18-8S23](#).
10. Tuysuz B, Kartal N, Erener-Ercan T, *et al*. Prevalence of Prader-Willi syndrome among infants with hypotonia. [J Pediatr. 2014;164:1064](#).