

Síndrome hipotónico del recién nacido y lactante

Hypotonic infant

Daniela Alarcón Benítez^a, María de los Angeles Beytía Reyes^{a,b}, Raúl G. Escobar^a,
Alicia Núñez Farías^a, María Eugenia López Bohner^c, Daniela Avila-Smirnow^{a,b}

^aUnidad de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

^cNeurología Pediátrica, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

Recibido: 01 de octubre de 2021; Aceptado: 22 de junio de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome hipotónico del recién nacido y lactante es un diagnóstico de trabajo, que requiere de un exhaustivo estudio a fin de identificar su etiología. La evaluación clínica inicial es fundamental para identificar la sospecha diagnóstica y orientar al estudio de laboratorio.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Avances en imagenología y biología molecular han determinado cambios en los algoritmos diagnósticos. Actualmente debemos obtener diagnósticos de precisión, que permitirán programar el manejo en cada paciente, incluyendo neuro-rehabilitación, y en algunos casos terapias modificadores de enfermedad.

Resumen

La hipotonía del recién nacido y del lactante es un desafío diagnóstico frecuente en la práctica pediátrica. Se define como la disminución de la resistencia al movimiento pasivo. El síndrome hipotónico es un diagnóstico de trabajo y se debe identificar su causa para determinar morbilidades asociadas, pronóstico y manejo. Rápidos avances en bioinformática y pruebas genéticas moleculares permiten obtener diagnósticos de precisión tempranamente en el proceso diagnóstico, por lo cual se hace necesario realizar una revisión actualizada en este tema. El objetivo de esta actualización es describir la aproximación diagnóstica al síndrome hipotónico y sus principales etiologías. Se realizó una revisión de la literatura en PubMed y Scielo, incluyendo artículos relevantes en inglés y español publicados en los últimos 15 años. Se enfatiza el valor del examen e historia clínica en la localización de la causa de la hipotonía (central o periférica) como primer paso hacia el diagnóstico etiológico. Enfermedades sistémicas como encefalopatía hipóxico-isquémica, sepsis, insuficiencia cardíaca, alteraciones metabólicas y de electrolitos plasmáticos son aún causas comunes de hipotonía central. La hipotonía periférica implica trastornos del asta anterior de la médula espinal, nervio periférico, unión neuromuscular o músculo, de origen hereditario o adquirido. El uso de imágenes del sistema nervioso central y músculo, paneles genéticos y exoma, constituyen los más recientes aportes al diagnóstico del síndrome hipotónico. Este artículo propone un enfrentamiento inicial basado en los principales elementos clínicos que orienten a un determinado diagnóstico. La terapia es de soporte, excepto por algunas condiciones que tienen tratamiento específico.

Palabras clave:

Hipotonía Muscular;
Hipotonía Neonatal;
Atrofia Muscular
Espinal;
Miopatías;
Creatina Quinasa

Abstract

Hypotonia of the newborn or infant is defined as decreased resistance to passive movement and is a frequent diagnostic challenge in pediatric practice. The hypotonic syndrome is a working diagnosis and its etiology must be identified to determine associated morbidities, prognosis, and management. Rapid advances in bioinformatics and molecular genetic testing allow for early accurate diagnoses in the diagnostic process. Therefore, it is necessary to carry out an updated review on this topic. The objective of this non-systematic narrative review is to describe the diagnostic approach to hypotonic syndrome and its main etiologies. A review of the literature from PubMed and Scielo databases was carried out, including relevant articles in English and Spanish published in the last 15 years. We emphasize the value of the clinical examination and history in locating the cause of hypotonia (central or peripheral) as the first step toward the etiological diagnosis. Systemic diseases such as sepsis, hypoxic-ischemic encephalopathy, heart failure, and metabolic and electrolyte abnormalities are still common causes of central hypotonia. Peripheral hypotonia involves disorders of the anterior horn of the spinal cord, peripheral nerve, neuromuscular junction and muscle, of inherited and acquired origin. The use of images of the central nervous system and muscle and genetic panels and exome, constitute the most recent contributions to the diagnosis of hypotonic syndrome. This article proposes an initial approach based on the main clinical clues leading to a certain diagnosis. Its therapy is supportive, except for some conditions that require specific treatment.

Keywords:

Muscle Hypotonia;
Neonatal Hypotonia;
Spinal Muscular
Atrophy;
Myopathies;
Creatine Kinase

Introducción

La hipotonía representa un motivo de consulta frecuente en la práctica pediátrica en recién nacidos (RN) y lactantes, ya que forma parte del cuadro clínico de un numeroso grupo de enfermedades. Se define como disminución de la resistencia al movimiento pasivo, que puede asociarse o no a disminución de la fuerza muscular¹. La hipotonía es un diagnóstico sindrómico, o de trabajo, por lo que una vez identificada en un paciente, se debe determinar con precisión la localización (central o periférica), situando la lesión mediante la anamnesis, el examen neurológico detallado, y los exámenes complementarios adecuados. De la determinación de una correcta etiología, dependerá el pronóstico y el tratamiento².

En los RN la hipotonía se manifiesta clínicamente por la presencia de posturas anormales, y por una disminución de la resistencia muscular a los movimientos pasivos (figura 1). La hipotonía se puede asociar a debilidad muscular o falta de fuerza, la que se manifiesta principalmente como disminución de los movimientos anti-gravitatorios. Es clave identificar qué niños presentan debilidad muscular, ya que es en ellos en quienes debemos sospechar una hipotonía de origen periférico, es decir, una enfermedad neuromuscular³. Así mismo, debemos diferenciar la hipotonía de la hiperlaxitud, o aumento en el rango de movimiento de la articulación, que a menudo pueden coexistir⁴. En los lactantes, la hipotonía se puede manifestar con retraso en la adquisición de hitos del desarrollo psicomotor, además de los síntomas previamente mencionados en los RN⁵. Algunos elementos que orientan hacia una

hipotonía central son: antecedentes de encefalopatía hipóxico-isquémica, epilepsia, retraso global del desarrollo psicomotor, y fuerza muscular y reflejos osteotendíneos preservados.

Gracias a los avances de la genética molecular, los algoritmos diagnósticos del síndrome hipotónico han experimentado cambios en los últimos años. Es por ello que consideramos necesario realizar esta revisión narrativa, en la que incluimos tanto los aspectos clínicos, como la contribución de la genética molecular al estudio de este síndrome.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Scielo a fin de identificar artículos relacionados a las aproximaciones diagnósticas al síndrome hipotónico, y sus principales etiologías. Se incluyeron artículos publicados entre enero 2005 y junio 2021, en inglés y español, de tipo observacional, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, conferencias de desarrollo de consenso, revisiones, y meta-análisis. Se excluyeron los artículos cuyo tópico no se adecuara a los objetivos de esta revisión y los que no estuviesen suficientemente actualizados.

Clasificaciones

La hipotonía se clasifica en 2 grandes categorías: central y periférica. Sin embargo, esta definición es arbitraria y puede existir superposición de características clínicas en un RN o lactante hipotónico⁶. La falta de fuerza o debilidad muscular es característica de la hipotonía periférica.

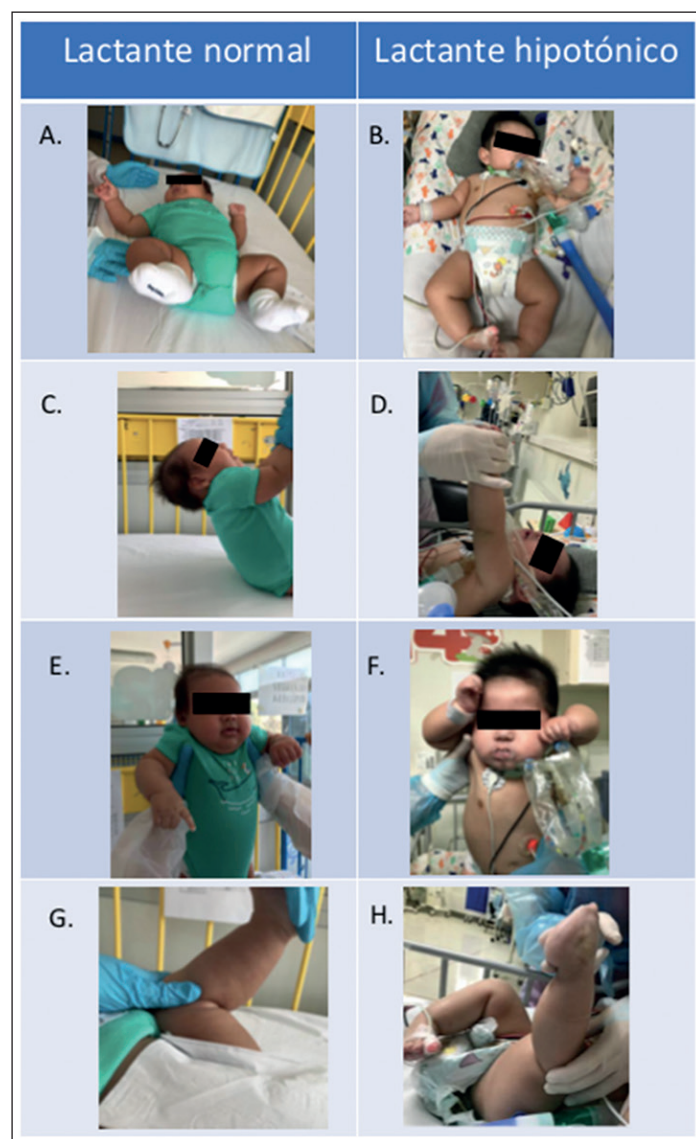


Figura 1. Maniobras para evaluación de hipotonía en un lactante sano, y en uno hipotónico y débil portador de miopatía nemalínica asociado a una variante patogénica en el gen *NEB*: **A:** postura en decúbito supino; **B:** postura de batracio con cadera en abducción; **C:** tracción ventral: cabeza alineada con tronco y flexión de extremidades superiores (EES); **D:** Rezago cefálico y extensión de EES; **E:** Suspensión vertical; **F:** hombros no oponen resistencia, tiende a deslizarse por las manos del examinador; **G:** ángulo poplíteo normal 0-3 meses 80-100°; **H:** ángulo articular aumentado. Hubo consentimiento de los padres para el uso de fotografías.

La hipotonía central puede estar asociada a las siguientes condiciones: enfermedad sistémica, hipotonía sindrómica o síndromes genéticos, disgenesia cerebral, cerebro estructuralmente normal, malformación cerebelosa y lesión de médula espinal⁷. La hipotonía central tiene origen en las estructuras y vías del sistema nervioso central (SNC) que activan la segunda motoneurona en el asta anterior de la médula, como el cerebro, tronco-encéfalo, cerebelo y médula espinal.

Por otro lado, la hipotonía periférica implica trastornos neuromusculares, incluyendo los del asta anterior de la médula espinal, las raíces y nervios periféricos, la unión neuromuscular y el músculo⁸. La patología neuromuscular ha sufrido importantísimos avances en el curso de los últimos años. Aunque muchas de las descripciones históricas de estas enfermedades siguen teniendo un gran valor diagnóstico, no es hoy suficiente para dar una explicación a la mayoría de las entidades que en ella se agrupan. El advenimiento de la genética molecular, de la secuenciación de próxima generación (SPG), y el mejor conocimiento de las proteínas de la fibra muscular, han sido la causa de que se creen nuevas clasificaciones de las enfermedades neuromusculares. A pesar de ello, esta gran evolución de los conceptos nosológicos está aún en desarrollo³.

Epidemiología

Si bien la hipotonía es un signo que se presenta de forma frecuente, hay poca información respecto a su prevalencia, ya que se trata de un diagnóstico sintomático y no etiológico, lo que dificulta el llevar a cabo estudios epidemiológicos. Un estudio mostró que del total de RN hipotónicos, 83% correspondió a causas centrales, destacando encefalopatía hipóxico-isquémica (49%) y genopatía (15%). Las causas periféricas correspondieron a 17%, destacando hipermagnesemia (68%) y miopatías (21%)¹.

Las condiciones donde la hipotonía central y periférica pueden coexistir son: distrofias musculares congénitas (figura 2), degeneración neuro axonal infantil, enfermedades por almacenamiento de lípidos, trastornos lisosomales y mitocondriales⁹.

Aproximación diagnóstica: principales elementos de la historia clínica y examen físico

La evaluación del tono depende de distintas variables, como experiencia del examinador, estado de alerta, edad gestacional, uso de medicamentos (sedación) y enfermedades intercurrentes¹⁰. Distintas maniobras pueden ayudar a evaluar el tono muscular en un lactante y en un RN (figura 1).

En opinión de los autores, una anamnesis detallada y un examen físico completo logran orientar aproximadamente un 50% de los diagnósticos diferenciales. Los exámenes complementarios deben solicitarse según los hallazgos clínicos (ver propuesta de enfrentamiento en figura 3 y 4). El examen físico del RN y lactante es distinto al examen del niño mayor, debido a procesos madurativos en curso. Sin embargo, es imprescindible realizarlo rigurosamente, al igual que una

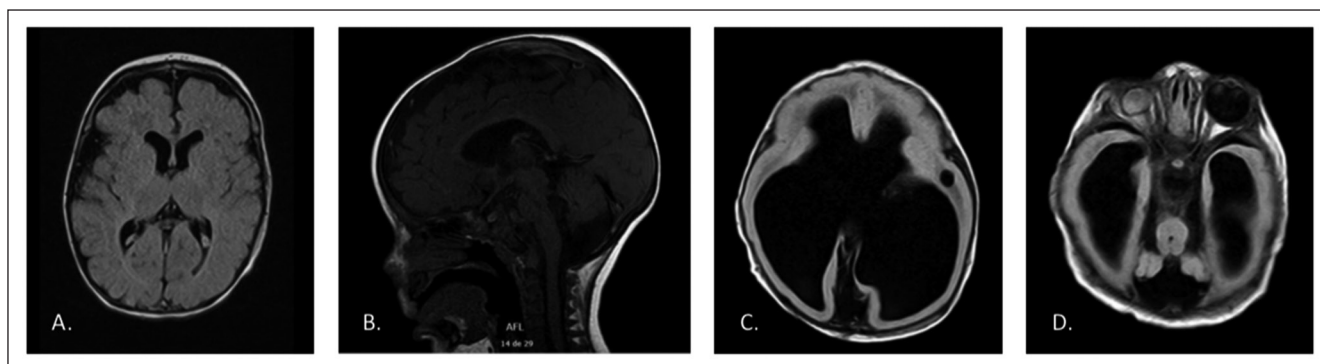


Figura 2. Ejemplos de estructura cerebral anormal en imágenes de resonancia magnética cerebral: (A) corte axial en secuencia FLAIR: cerebro normal (B) corte sagital en secuencia T1: Mega cisterna magna de amplia comunicación al cuarto ventrículo con hipoplasia del vermis cerebeloso (síndrome de Dandy-Walker) (C-D) corte axial en secuencia FLAIR: acentuada hidrocefalia con ausencia de septum pellucidum y lisencefalia temporo-parietal y occipital, microftalmia derecha asociada a signos sugerentes de vítreo primario hiperplásico persistente (paciente con distrofia muscular congénita con compromiso cerebral, del tipo Síndrome de Walker-Warburg).

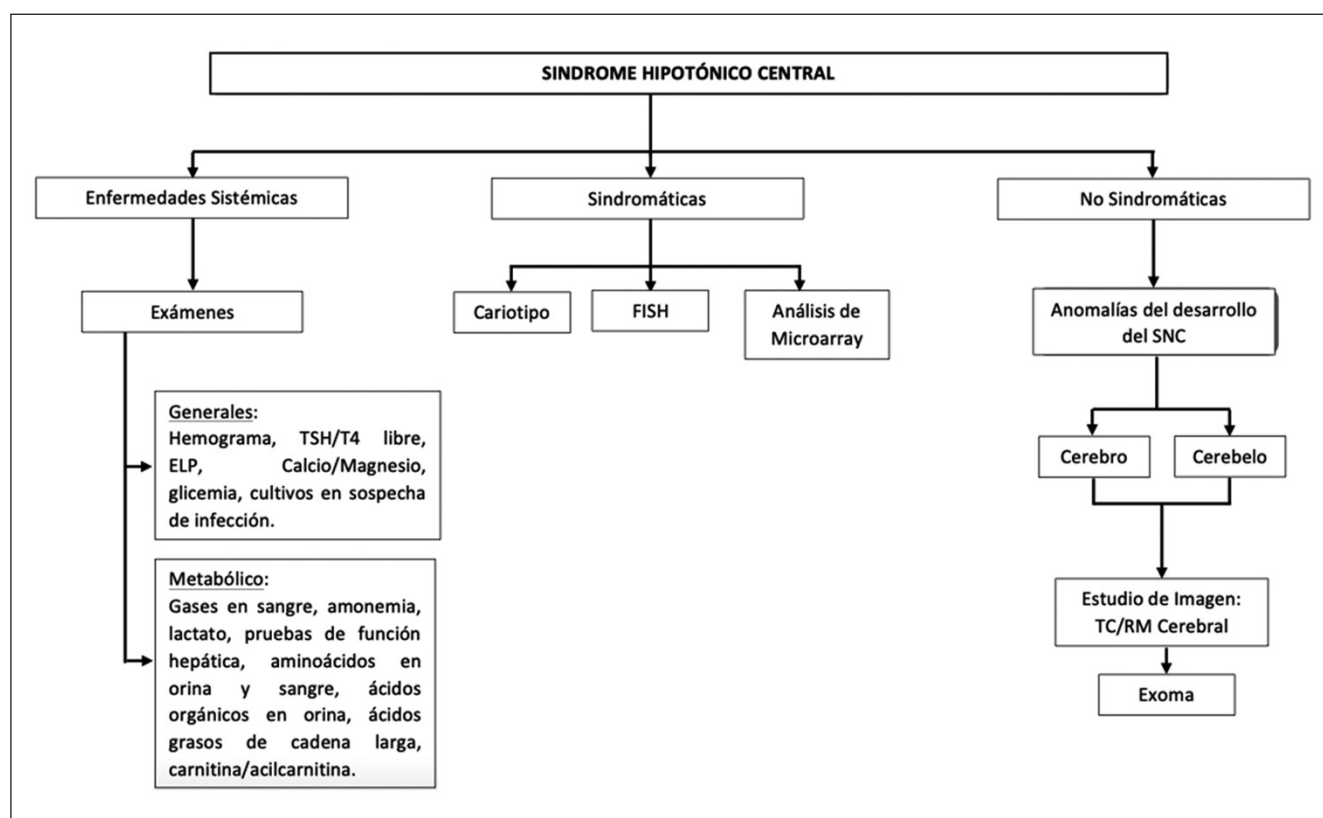


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en el síndrome hipotónico central. Es indicativo de afectación central los signos de disfunción cerebral, rasgos dismórficos, malformaciones asociadas, reflejos arcaicos conservados, reflejos osteotendinosos normales o aumentados y debilidad muscular escasa o ausente. Dentro de las posibles etiologías, la enfermedad sistémica es la más importante y frecuente en el RN, afectando el SNC en forma difusa. Otra causa importante es la presencia de síndromes genéticos conocidos por su asociación con hipotonía, siendo las condiciones más comunes: síndrome de Down (trisomía 21), síndrome de Prader Willi, síndrome de Angelman y síndrome de Edwards (trisomía 18). Finalmente, las causas no sindrómicas son pacientes que no reúnen características dismórficas reconocibles, pero tienen alteraciones del SNC que resultan en hipotonía. TSH, thyroid stimulating hormone. T4L, tiroxina libre. ELP, electrolitos plasmáticos. FISH, fluorescence in situ hybridization (hibridación fluorescente in situ). SNC, sistema nervioso central. TC, tomografía computada. RM, resonancia magnética.

anamnesis detallada, a fin de orientar hacia el origen de la hipotonía, como se detalla en la tabla 1.

En el examen físico es cardinal evaluar si el niño presenta debilidad muscular, lo que sugiere una alteración en el sistema nervioso periférico (SNP). Los elementos en el examen físico que orientan a debilidad muscular son posición de “baterío” (caderas abducidas y rodillas flectadas), menor resistencia al examen al estimular mediante tacto, ausencia de movimientos anti-gravitatorios, compromiso respiratorio sin causa

y un RN > 34 semanas que no deglute, entre otros (tabla 1)⁴.

El estudio de un RN o lactante en el que sospechamos un síndrome hipotónico central dependerá de la causa más probable (figura 3). Si sospechamos compromiso cerebral estructural, las neuroimágenes serán fundamentales para corroborar el diagnóstico etiológico. En cambio, si estamos pensando en un síndrome genético, solicitaremos la prueba genética más apropiada.

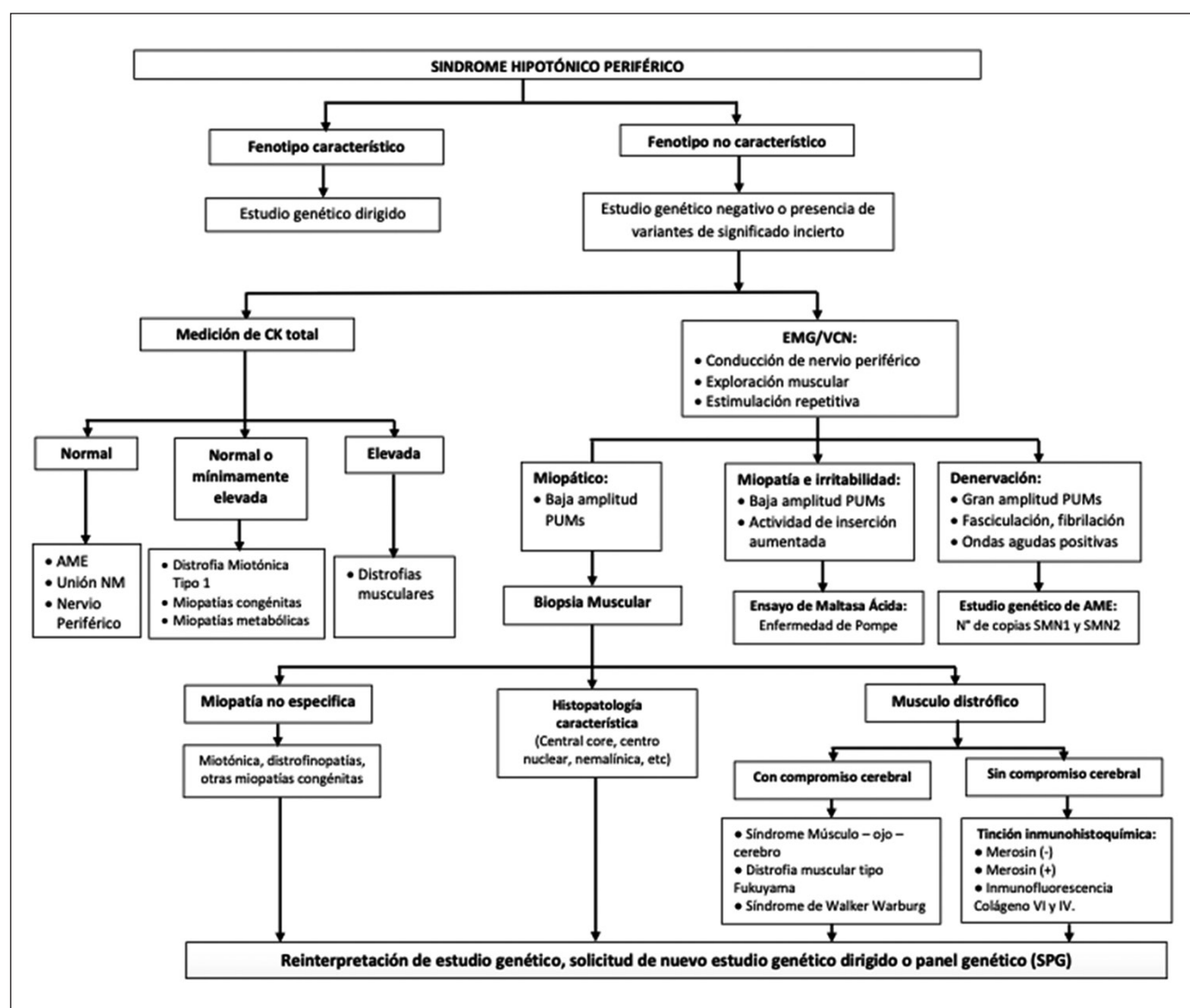


Figura 4. Algoritmo diagnóstico en el síndrome hipotónico periférico. Es indicativo de afectación periférica la ausencia de signos de disfunción cerebral, rasgos dismórficos o malformaciones; presencia de debilidad muscular acentuada, atrofia muscular, fasciculaciones, reflejos osteotendíneos disminuidos o abolidos. Cuando existe sospecha de un fenotipo característico, el siguiente paso es considerar estudio genético dirigido para patologías específicas. Si no se logra identificar etiología, debe realizarse determinación de creatina quinasa sérica y EMG/VCN. La EMG mostrará un patrón miopático en miopatías o denervativo en AME y neuropatías. La VCN es útil en neuropatías hereditarias sensitivas y motoras, distinguiendo entre axonal y desmielinizante. La biopsia, hoy en día se utiliza con menos frecuencia por la disponibilidad de test genéticos específicos para muchas condiciones bajo consideración. Sin embargo, en algunas situaciones sigue siendo fundamental para guiar la evaluación. –CK, creatinquinasa. AME, atrofia músculo espinal. Unión NM, unión neuromuscular. SPG, secuenciación de próxima generación. EMG, electromiografía. VCN, velocidad de conducción nerviosa. PUMs, potenciales de unidad motora.

Tabla 1. Síndrome hipotónico central versus periférico: elementos claves en la historia y examen físico

	Central	Periférico
<i>Historia clínica</i>		
Historia familiar	Abortos repetidos, muerte infantil temprana (genético)	Antecedente familiar de ENM, madre con miastenia gravis o distrofia miotónica tipo 1
Embarazo	Drogas teratogénicas, RCIU, HTA materna	Hipocinesia fetal (artrogriposis)
Líquido amniótico	Oligohidroamnios	Polihidroamnios
Parto	Parto dificultoso, asfixia neonatal	Distocias de posición
Periodo neonatal	Prematurez, PEG, hiperbilirrubinemia, sepsis, HIV, malformación de otros órganos.	Trastorno de succión-deglución, requerimiento de VM sin causa cardiopulmonar clara.
<i>Examen físico</i>		
Compromiso cognitivo	Puede estar presente	Generalmente ausente
Retraso del DSM	Global	Predominio motor
Estado mental alterado	Presente	Ausente
Crisis epilépticas	Presente	Ausente
Perímetro craneano	Micro o macrocefalia	Normal
Dismorfias	Puede estar presente	Facie miopática
Malformaciones	Puede estar presente	Generalmente ausente
Hipoacusia/amaurosis	Puede estar presente	Ausente
Fasciculaciones	Ausente	Puede estar presente
Movs antigravitatorios	Presentes	Disminuidos
Reflejos arcaicos	Persistentes	Disminuidos
ROT	Normal o aumentados	Ausentes o disminuidos
Reflejo plantar	Extensor o asimétrico	Flexor
Clonus	Presente	Ausente
Otros	Postura en tijera, pulgares incluidos	Respiración paradojal, llanto débil, oftalmoplejía, ptosis, fatigabilidad

ENM enfermedad neuromuscular, RCIU, retardo del crecimiento intrauterino, HTA, hipertensión arterial, PEG pequeño para la edad gestacional. HIV, hemorragia intraventricular. VM, ventilación mecánica. Movs., movimientos. ROT, reflejos osteotendíneos.

Ante la sospecha de un síndrome hipotónico de causa periférica, se deben realizar pruebas séricas generales como cuantificación de creatinquinasa, y de transaminasas que tienen una fracción de origen muscular, y luego un test genético específico si se sospecha una entidad definida, como por ejemplo ante la sospecha clínica de AME o distrofia miotónica tipo 1 (figura 4). En ausencia de una sospecha específica, debo proceder a la SPG, mediante paneles genéticos disponibles en forma comercial. Sin embargo, la SPG puede arrojar variantes de significado incierto, por lo que deberemos completar el estudio con las pruebas diagnósticas complementarias clásicas, como biopsia muscular, estudio electrofisiológico e imágenes musculares, a fin de interpretar correctamente los resultados genéticos³. Por

otro lado, por su elevado costo, la SPG no está siempre rápidamente disponible en los centros hospitalarios y debemos comenzar por un estudio electrofisiológico y/o biopsia muscular para aproximarnos al diagnóstico.

Examen físico de los padres

El examen físico de los padres también puede proporcionar información en relación con el diagnóstico, especialmente porque un padre puede tener síntomas leves y el RN estar severamente afectado como ocurre en la Distrofia miotónica tipo 1 congénita y Miastenia gravis neonatal transitoria, causas periféricas que se mencionarán en la sección de hipotonía periférica.

Síndrome hipotónico central v/s periférico y sus etiologías

Hipotonía Central

Es la principal causa de hipotonía en el RN.

1) Causas sistémicas

La causa más importante y frecuente en el RN, que afecta todo el SNC en forma difusa, incluyendo encefalopatía hipóxico-isquémica, insuficiencia cardíaca, errores innatos del metabolismo, sepsis e infecciones congénitas, entre otras causas. La encefalopatía hipóxico-isquémica es la causa más frecuente de hipotonía central, asociada a alteración de conciencia en el período inmediato de RN, y que persiste con hipotonía más allá del periodo neonatal. Posteriormente, los niños pueden evolucionar con una examen motor normal, o con espasticidad, y/o presentar distonía⁷.

Los errores innatos del metabolismo también pueden presentarse como encefalopatía aguda neonatal con hipotonía, asociada a otros síntomas como vómitos, rechazo del alimento, dificultad respiratoria, apnea, bradicardia, y convulsiones⁷. Deben sospecharse en un embarazo y parto normal, con desarrollo de hipotonía después del 1º o 2º día de vida. Dentro de los errores innatos del metabolismo con esta presentación destacan la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, acidurias orgánicas, trastornos del ciclo de la urea, trastornos de la β -oxidación de ácidos grasos, enfermedades lisosomales, peroxisomales, mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica, y déficit de sulfito-oxidasa.

La infección congénita por citomegalovirus, también puede asociarse a hipotonía en los casos más severos, acompañada de microcefalia/macrocefalia, petequias, trombocitopenia, hepatomegalia e hipoacusia. Las neuro-imágenes pueden mostrar calcificaciones intracraneanas y dilatación ventricular^{11,12}.

Los desórdenes tiroideos son una causa tratable de hipotonía congénita central. Destaca el recientemente caracterizado, déficit de MCT8 (monocarboxilato transporter 8), un desorden subdiagnosticado y que no responde a terapias farmacológicas habituales¹³.

2) Síndromes genéticos

Una causa importante de hipotonía, es la presencia de síndromes genéticos. Dentro de ellos destacan:

- **Síndrome de Edwards (trisomía 18):** Se caracteriza por marcado retraso del desarrollo psicomotor, microcefalia, fontanela amplia, occipucio prominente, esternón corto, agenesia o hipoplasia de pulgar, mano trisómica y cardiopatía congénita^{14,15}.

- **Síndrome de Down (trisomía 21):** Presentan las siguientes características físicas y fenotípicas: hendiduras palpebrales oblicuas, epicanto, puente nasal plano, orejas de implantación baja, braquicefalia, macroglosia, pliegue palmar único, cuello corto y ancho e hiperlaxitud¹⁶.
- **Síndrome de Prader Willi (defecto del cromosoma 15):** Es un ejemplo clásico de hipotonía central, que puede simular hipotonía periférica en el período neonatal e infantil temprano. Se caracteriza por hipotonía severa, disminución de movimientos espontáneos y un trastorno de deglución severo. En etapas posteriores de la vida, se observa discapacidad intelectual leve, hiperfagia, obesidad, pubertad precoz e hipogonadismo^{17,18}.

3) Causas no sindrómicas

Son pacientes sin características dismórficas específicas, pero que tienen alteraciones del SNC, por ejemplo Síndrome de Dandy-Walker y malformación de Chiari. Dentro de este grupo, el Síndrome de Joubert podría presentar algunos rasgos faciales distintivos.

- Cerebro:

- **Disgenesia cerebral:** Grupo de pacientes que tiene evidencia de anomalías, habitualmente menores, del desarrollo encefálico en la RM. Ocasionalmente, podemos observar anomalías mayores como esquizencefalia o lisencefalia, entre otras. Frecuentemente tienen déficit tanto cognitivo, como motor⁷.
- **Cerebro normal:** Pacientes cuyos estudios de neuroimagen no muestran anomalías estructurales, sin embargo su cuadro clínico sugiere una hipotonía de origen central.

- **Cerebelo:** Se detectan en los estudios de neuroimagen en el curso de evaluación de lactante hipotónico².

- **Malformación de Chiari:** Se clasifica en 4 subtipos^{19,20}:

Tipo 1: La más frecuente, ectopia tonsilar cerebelosa con descenso de las amígdalas por debajo del foramen magno.

Tipo 2: Descenso del cerebelo y bulbo, en general asociado a un mielomeningocele y espina bífida. Dependiendo del daño medular, si compromete asta anterior de la médula espinal, podría agregarse una parálisis flácida y manifestarse como debilidad en el nivel afectado.

Tipo 3: Herniación cerebelar que conforma el cuadro de encefalomielomeningocele.

Tipo 4: Hipoplasia cerebelosa sin herniación.

- **Síndrome de Dandy-Walker:** Constituido por una hipoplasia o agenesia del vermis cerebeloso y expansión quística del IV ventrículo con fosa posterior amplia (figura 2).

- **Síndrome de Joubert “cerebelo-óculo-renal”:** El cuadro clásico se caracteriza por tres hallazgos principales: malformación distintiva del tronco-encefálico e hipoplasia del vermis cerebeloso denominada “signo del diente de molar”, hipotonía y retraso del desarrollo motor. A menudo, estos hallazgos se acompañan de taquipnea o apnea episódica, anomalías oculomotoras y enfermedad renal quística. Actualmente se conocen varios genes asociados, siendo los más descritos AHI1, ARLI3B, CC2D2A, CEP290, NPHP1, RPGRI-PIL, TMEM67¹¹.
- **Médula espinal:** La lesión medular como causa de hipotonía en RN y lactante es rara, generalmente relacionada a traumatismo por dificultad en la extracción del RN durante el parto. Resulta en un parálisis flácida por debajo del nivel de la lesión, que puede ser asimétrica y que evoluciona con un síndrome piramidal posteriormente^{5,6}.

Hipotonía Periférica

Cualquiera de los componentes de la unidad motora puede ser el origen de condiciones que resultan en hipotonía. A continuación se presentan en orden anatómico, desde segunda motoneurona en el asta ante-

rior de la médula espinal hasta músculo⁵. En la tabla 2 se resumen las entidades más frecuentes en cada una de las localizaciones anatómicas y sus características principales.

1) *Atrofia muscular espinal (AME)*

Causada por deleciones del exón 7, o de los exones 7 y 8, en el gen *SMN1*. Existen 4 tipos, pero sólo la AME tipo 1 y 2 se inicia en el periodo lactante, y los tipos 3 y 4 en etapas posteriores de la vida²². Si bien existe una forma de inicio neonatal, esta es inhabitual. En los lactantes con AME tipo 1, el más común, la enfermedad se presenta con fasciculaciones linguales, debilidad de predominio proximal, arreflexia, tórax en campana y dificultad respiratoria²³. La mímica facial, el desarrollo social y cognitivo típicamente están preservados. En ausencia de tratamiento específico y soporte ventilatorio, el tipo 1 progresa con compromiso de la deglución, falla respiratoria, y sobrevida hasta los 2 años de edad²⁴⁻²⁶. Sin embargo, nuevos tratamientos están cambiando la historia natural de esta enfermedad^{25,27,28}.

2) *Neuropatía*

Las neuropatías pueden clasificarse como primariamente desmielinizantes o axonales y, además, como hereditarias o adquiridas. La enfermedad de Charcot-

Tabla 2. Síndrome hipotónico periférico: entidades más frecuentes, cuadro clínico y estudios complementarios

Localización Entidades más frecuentes				
Entidad	2ª motoneurona	Nervio periférico	Unión neuromuscular	Músculo
	Atrofia Muscular Espinal (AME)	Charcot Marie Tooth (CMT)	Síndromes miasténicos congénitos	Distrofia miotónica tipo 1 Distrofias musculares congénitas Miopatías congénitas. Miopatías metabólicas: - Enfermedad de Pompe, mitocondriales Trastornos de los canales iónicos
Examen físico y estudios complementarios				
Debilidad	Proximal	Distal, ascendente	Normal o generalizada	Proximal
ROTs	Ausentes	Ausente distal	Normales	Disminuidos
Compromiso sensitivo	No	Sí	No	No
Atrofia	Generalizada	Distal	No	Atrofia o hipertrofia
Otros	Fasciculaciones linguales		Fluctuación Fatigabilidad Ptosis, oftalmoparesia	Facie miopática Signo de Gowers (+)
Exámenes	- Análisis genético molecular: deleción o mutación del gen <i>SMN1</i> - EMG: Denervación generalizada	EMG/VCN: Ralentización de conducciones nerviosas	EMG con estimulación repetitiva Estudio de fibra única estimulada Test de edrofonio o test de piridostigmina Test de hielo	Ck total EMG/VCN Biopsia muscular

EMG, electromiografía. VCN, velocidad de conducción nerviosa. CK, creatinquinasa.

Marie-Tooth (CMT, neuropatía motora y sensitiva hereditaria), es la forma más común de neuropatía hereditaria. Muy rara vez las neuropatías pueden presentarse como síndrome hipotónico en el lactante. Una neuropatía hereditaria se sospecha en un lactante por hipotonía, hiporreflexia, compromiso distal motor, deformidades del pie y artrogriposis^{29,30}. Puede observarse compromiso respiratorio en los casos más graves. Más de 80 genes diferentes están asociados con CMT³¹. En lactantes el espectro mutacional corresponde a *MPZ*, *PMP22*, *PRX* y *SH3TC2* en el 70% de los pacientes^{32,33}.

3) Síndromes miasténicos congénitos

Son un grupo de trastornos hereditarios heterogéneos causados por variantes patogénicas en genes que codifican proteínas esenciales para la transmisión neuromuscular. Los genes asociados con más frecuencia incluyen: *CHAT*, *CHRNE*, *COLQ*, *DOK7*, *GFPT1* y *RAPSN*. Se caracterizan por fatigabilidad del músculo esquelético, con inicio en el período neonatal o primera infancia. Las principales manifestaciones en el período neonatal incluyen: insuficiencia respiratoria, dificultades en la alimentación, llanto débil, ptosis palpebral, debilidad facial y bulbar generalizada³⁴.

4) Miastenia gravis neonatal transitoria

Propio del RN hijo de madre con Miastenia Gravis. Independiente del control de enfermedad materna, ocurre inactivación del receptor de acetilcolina del recién nacido por anticuerpos maternos que se dirigen hacia él. Puede presentarse como un cuadro caracterizado por hipotonía, ptosis, compromiso respiratorio y de deglución autolimitado, generalmente dentro de los primeros 4 días de vida. Un cuadro recientemente descrito es el Síndrome de inactivación del receptor de acetilcolina fetal gamma (FARIS) que se manifiesta como síndrome de akinesia fetal (hipomotilidad fetal, hipoplasia pulmonar, artrogriposis múltiple congénita), con características persistentes más allá de los 3 meses de vida^{34,35}.

5) Miopatía congénita

Comprenden un grupo clínico, histopatológico y genético heterogéneo de enfermedades musculares hereditarias, que se definen por características de estructura anormal en las fibras musculares. Se clasifican en 5 subgrupos: miopatías centralcore, miopatías nemalínicas, miopatías centronuclear, miopatías por desproporción del tipo de fibras y miopatía por almacenamiento de miosina³⁶. Se presentan con hipotonía, debilidad muscular, facie miopática y a menudo dificultad respiratoria³⁷. Tradicionalmente el diagnóstico y estudio se realizaba tras una evaluación clínica exhaustiva y biopsia muscular. Esta aproximación diag-

nóstica está cambiando, ya que las pruebas genéticas están cada vez más disponibles permitiendo la confirmación etiológica. Sin embargo, la biopsia muscular aún es imprescindible en algunos casos^{38,39}.

La miopatía nemalínica se puede asociar a trastornos de succión-deglución, debilidad de la musculatura facial, facie elongada y paladar alto, y en los casos más severos a artrogriposis y falla ventilatoria. La causa genética más frecuente de miopatía nemalínica autosómica recesiva (AR) son las mutaciones en el gen de la nebulina (*NEB*) (figura 1), mientras que las mutaciones en el gen de la alfa-actina 1 (*ACTA1*) son la principal causa de miopatía nemalínica autosómica dominante (AD)³⁷.

La causa principal de la miopatía centralcore son variantes patogénicas en el gen del receptor de rianodina 1 (*RYR1*), con formas AR en la infancia severas o moderadas³⁷.

En las miopatías centronucleares se encuentra la miopatía miotubular ligada al X, por variantes patogénicas en el gen de la miotubularina 1 (*MTM1*), con forma prenatal o neonatal severa, que afecta a hombres y se manifiesta con debilidad severa e insuficiencia respiratoria, artrogriposis múltiple y oftalmoparesia^{37,39}.

Mutaciones en el gen de la alfa-tropomiosina 3 (*TPM3*) AD o AR, es la causa más común de miopatías por desproporción del tipo de fibras⁴⁰.

6) Distrofia miotónica tipo 1 congénita

Se hereda como un trastorno autosómico dominante, debida a una expansión del triplete CTG ubicado en la región promotora de *DMPK*⁴¹, lo que se asocia a un fenómeno genético de anticipación, caracterizado por un fenotipo que será más severo con el curso de las generaciones⁴². Se presenta en hijos de madres con Distrofia miotónica, porque el fenómeno de anticipación es más frecuente en las mujeres. El RN presenta hipotonía marcada e hiporreflexia, diplejia facial, insuficiencia respiratoria, trastorno de succión deglución y contracturas osteo-articulares. Habitualmente la madre está afectada en forma leve y desconoce su enfermedad. Al examen de la madre se observa miotonía por agarre, miotonía por percusión en el músculo tenar o lengua, ptosis y/o debilidad distal^{11,42}.

7) Distrofias musculares congénitas

Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que comprometen el músculo de modo progresivo, de origen genético, y herencia AR en la mayoría de los pacientes⁴⁴. Los síntomas son evidentes desde el nacimiento, incluyendo hipotonía, debilidad e hiporreflexia de predominio proximal, CK elevada y un patrón distrófico en la biopsia muscular⁴⁵. Pueden estar asociadas o no a compromiso cerebral con discapacidad intelectual o anomalías estructurales (figura 2)^{44,46}.

Son numerosos los genes implicados, siendo los principales *COL6A1*, *COL6A2*, *COL6A3*, *LAMA2*, *SEPN1*, y *LMNA*^{47,48}.

Estudios complementarios

1) Creatina-quinasa total (CK total)

Corresponde a la determinación más valiosa en sangre. Está elevada en distrofias musculares congénitas (> 10 veces su valor normal, encabeza lista de diagnósticos diferenciales), en algunas miopatías metabólicas (ej. Enfermedad de Pompe) y mínimamente elevada o normal en Distrofia miotónica congénita y miopatías congénitas. Las transaminasas de origen hepato-muscular también pueden estar elevadas junto con la CK total, pero son menos específicas³.

2) Neuroimagen (TC, RM, espectroscopía por RM), RM de columna vertebral, RM muscular y ultrasonografía muscular

Como vimos, las etiologías centrales son las más frecuentes, por lo que está dentro del estudio de primera línea. La RM y ultrasonografía muscular pueden mostrar patrones de compromiso que pueden orientar hacia el estudio genético de un niño con síndrome hipotónico, o formar parte de la interpretación de paneles genéticos^{49,50}.

3) Pruebas genéticas específicas

- **Cariotipo rutinario:** Técnica de citogenética que organiza los pares de cromosomas en orden descendente de tamaño y de acuerdo con la posición del centrómero. Detecta anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, por ej. Síndrome de Down⁵¹.
- **Análisis para delección/duplicación:**
 - **FISH:** “fluorescent in situ hybridization”, técnica mixta de citogenética-molecular que permite diagnóstico de anomalías cromosómicas numéricas y estructurales más pequeñas, con mayor resolución que el cariotipo, no permite analizar todo el genoma sino regiones específicas. Ej. Síndrome de Prader Willi^{17,51}.
 - **Array CGH:** “hibridación genómica comparativa”, técnica de citogenética-molecular que permite identificación de ganancia o pérdida cromosómica por rastreo del genoma completo en una sola etapa^{43,51}.
 - **MLPA:** “multiplex ligation-dependent probe amplification”, este ensayo permite el análisis de variaciones en el número de copias en regiones críticas de distintos cromosomas donde se pueden presentar alteraciones que causan un fenotipo clínico para la detección de síndromes por microdelección-microduplicación. Ej. neuropatías hereditarias y AME^{51,52}.

- **Determinación del número de repeticiones del triplete CTG en *DMPK*.** Se realizan dos metodologías en paralelo, mediante técnica con tipos de PCR⁵³.
- **Paneles genéticos mediante SPG, exoma y genoma:** Exámenes basados en secuenciación, útiles para el diagnóstico y descubrimiento de condiciones monogénicas^{32,54}:
 - **Panel:** Selección de genes asociados a fenotipo específico, secuenciación variable de 4-1.000 genes.
 - **Exoma:** Genes codificantes para proteínas, secuencia 22.000 genes aproximadamente.
 - **Genoma:** Regiones exónicas, intrónicas y regulatorias, de 50-100 veces el tamaño de un exoma.

4) Estudios metabólicos

Los errores congénitos del metabolismo presentan una baja incidencia, pero pueden manifestarse desde el período neonatal con hipotonía severa, compromiso de conciencia progresivo, crisis epilépticas refractarias, apneas o dificultad respiratoria y estancamiento ponderal. Tras la sospecha, es necesaria la búsqueda inmediata de trastornos del metabolismo energético, de aminoácidos, metabolismo de ácidos grasos y funcionamiento del ciclo de la urea⁵⁵.

5) Estudios Neurofisiológicos

- **Electromiografía:** La electromiografía con electrodo aguja mostrará un patrón miopático en miopatías o denervativo en AME y neuropatías agudas o subagudas, con signos de re-inervación^{3,43}.
- **Estudio de conducción nerviosa:** Es un estudio útil en la investigación de neuropatías hereditarias, sensitivas y motoras, distinguiendo entre axonal y desmielinizante⁷.
- **Estudio de fibra única estimulada:** Jitter aumentado en trastornos de la transmisión neuromuscular⁷.
- **Estimulación nerviosa repetitiva:** Alterada en enfermedades de la unión neuromuscular con un patrón decremental en defectos de transmisión postsinápticos o facilitación post tetánica en los pre-sinápticos. Es técnicamente difícil pues suele ser poco tolerado en niños pequeños⁷.

6) Estudios histopatológicos

La biopsia muscular, en un principio fue el test más útil en el diagnóstico de hipotonía periférica, pero actualmente se utiliza menos por la disponibilidad de test genéticos. Sin embargo, en algunas situaciones la biopsia muscular, sigue siendo fundamental para guiar la evaluación⁸.

Tabla 3. Tratamiento farmacológico del síndrome hipotónico en enfermedades específicas

Entidad	Gen	Fármaco	Mecanismo
AME tipo I y II	<i>SMN1</i> y <i>SMN2</i>	Nusinersen	Oligonucleótido antisentido
		Onasemnogene abeparvovec-xioi	Constructo vector AAV-9 (vector viral adeno-asociado que contiene ADNc del gen <i>SMN</i>)
		Risdiplam	Molécula pequeña/modificador del splicing
Enfermedad de Pompe	<i>GAA</i>	Terapia de reemplazo enzimático	Alfa alglucosidasa humana recombinante
Síndrome miasténico congénito	<i>CHAT</i> , <i>GFPT1</i> , <i>DAPGT1</i> , <i>ALG2</i> , <i>ALG14</i> , <i>RAPSN</i> , <i>PREPL</i>	Piridostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa
	<i>CHAT</i>	Neostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa
	<i>ACHE</i> , <i>RAPSN</i> , <i>DOK7</i> , <i>LRP4</i>	Salbutamol	Agonista $\beta 2$ adrenérgico
Miastenia neonatal transitoria		Piridostigmina	Inhibidor de la acetilcolinesterasa

Medidas de tratamiento generales y específicas

El tratamiento es multidisciplinario e incluye educación a la familia, kinesioterapia, terapia ocupacional, manejo ortopédico, psicológico, soporte respiratorio y nutricional. En casos de extrema gravedad y mal pronóstico, se hará necesario adecuar el esfuerzo terapéutico. Existen terapias farmacológicas específicas, las que se detallan en la tabla 3.

tiva evaluación clínica, a fin de reconocer la etiología subyacente. La mayor disponibilidad de neuroimágenes y estudios genéticos, permiten actualmente obtener diagnósticos de precisión y de este modo orientar el pronóstico y tratamiento de los niños. Es de especial interés el obtener un diagnóstico precoz en los casos en los que debemos utilizar terapias farmacológicas específicas y en la adecuación del esfuerzo terapéutico.

Conclusiones

El síndrome hipotónico requiere de una exhaus-

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Núñez AF, Aránguiz JR, Kattan JS, Escobar RH. Síndrome hipotónico del recién nacido Hypotonic syndrome in the newborn. *Rev Chil Pediatr* 2008;79:146-51.
- Gaona VA. Síndrome hipotónico del lactante. *Rev Neurol* 2013;57:23-35.
- Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. En: L.S. de Vries and H.C. Glass, Editors. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 162. 1st ed. Elsevier B.V., 2019.
- Leyenaar J, Camfield P, Camfield C. A schematic approach to hypotonia in infancy. *Paediatr Child Health*. 2005; 10:397-400.
- Fahey M. Floppy baby. *J Paediatr Child Health* 2015;51:355-6.
- Al-Ghamdi F, Ghosh PS. Clinical Reasoning: A tale of a hypotonic infant. *Neurology* 2016;87:e11-6.
- Bodensteiner JB. The Evaluation of the Hypotonic Infant. *Semin Pediatr Neurol* 2008;15:10-20.
- Bing Q, Hu J, Li N, Shen HR, Zhao Z. Clinical and skeletal muscle biopsy characteristics of 25 patients with floppy infant syndrome. *Clin Neuropathol* 2013;32:471-9.
- Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: Perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:586-99.
- Sparks SE. Neonatal Hypotonia. *Clin Perinatol* 2015;42:363-71.
- Çelikel E, Tezer H, Kanik-Yukse S, Gülhan B, Ozkaya-Parlakay A, Yarah N. Evaluation of 98 immunocompetent children with cytomegalovirus infection: importance of neurodevelopmental follow-up. *Eur J Pediatr* 2015;174:1101-7.
- Arnouts L, Van Mechelen K, Laroche S, et al. Non-primary CMV infection not always innocent. A case-report and literature review. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* 2020;00:1-5.
- Groeneweg S, Peeters R, Moran C, et al. Effectiveness and safety of the triiodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 695-706.
- Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:1.
- Kepple JW, Fishler KP, Peebles ES. Surveillance guidelines for children with

- trisomy 18. *Am J Med Genet Part A* 2021;185:1294-303.
16. Dupre C, Weidman-Evans E. Musculoskeletal development in patients with Down syndrome. *J Am Acad Physician Assist* 2017;30:38-40.
 17. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev* 2019;15:207-44.
 18. Buiting K, Williams C, Horsthemke B. Angelman syndrome-insights into a rare neurogenetic disorder. *Nat Rev Neurol* 2016;12:584-93.
 19. Horn SR, Shepard N, Vasquez-Montes D, et al. Chiari malformation clusters describe differing presence of concurrent anomalies based on Chiari type. *J Clin Neurosci* 2018;58:165-71.
 20. Poretti A, Boltshauser E, Huisman TAGM. Chiari Malformations and Syringohydromyelia in Children. *Semin Ultrasound, CT MRI* 2016;37:129-42.
 21. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:1-10.
 22. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:71.
 23. Alvarez K, Suarez B, Palomino MA, et al. Observations from a nationwide vigilance program in medical care for spinal muscular atrophy patients in Chile. *Arq Neuropsiquiatr* 2019;77:470-7.
 24. 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.
 25. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1723-32.
 26. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, 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* 2018;28:197-207.
 27. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018;378:625-35.
 28. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017;377:1713-22.
 29. Yiu EM, Ryan MM. Demyelinating prenatal and infantile developmental neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:32-52.
 30. Yiu EM, Ryan MM. Genetic axonal neuropathies and neuronopathies of prenatal and infantile onset. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:285-300.
 31. Pipis M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Next-generation sequencing in Charcot-Marie-Tooth disease: opportunities and challenges. *Nat Rev Neurol* 2019;15:644-56.
 32. Baets J, Deconinck T, De Vriendt E, et al. Genetic spectrum of hereditary neuropathies with onset in the first year of life. *Brain* 2011;134:2664-76.
 33. Eggermann, Kurth, Gess, Häusler, Hahn, Weis. Hereditary neuropathies: Clinical presentation and genetic panel diagnosis. *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:91-7.
 34. Kaler J, Hussain A, Patel S, Majhi S. Neuromuscular Junction Disorders and Floppy Infant Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus* 2020; 12: e6922.
 35. Allen N, Hacohen Y, Palace J, Beeson D, et al. Salbutamol-responsive fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome. *Neurology* 2016;86:692-694.
 36. Natera De Benito D, Orteiz C, Carrera García L, Expósito J, Bobadilla E, Nascimento A. Diagnóstico y tratamiento de las miopatías congénitas. *Med (Buenos Aires)* 2019;79:82-6.
 37. Claes KG. Congenital myopathies: an update. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:297-302.
 38. Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019;25:1640-61.
 39. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, et al. Congenital myopathies: Clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital J Pediatr* 2017;43:1-16.
 40. Pelin K, Wallgren-Pettersson C. Update on the Genetics of Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2019;29:12-22.
 41. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, et al. Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172:572-80.
 42. Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology* 2019;92:e852-65.
 43. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:99-108.
 44. Quijano-Roy S, Avila-Smirnow D, Carlier RY, Willis TA, Straub V. Congenital muscular dystrophies. En: Wattjes M, Fischer D. Ed. *Neuromuscular Imaging*, New York: Springer, 2013;177-98.
 45. O'Grady GL, Lek M, Lamande SR, et al. Diagnosis and etiology of congenital muscular dystrophy: We are halfway there. *Ann Neurol* 2016;80:101-11.
 46. Kang PB, Morrison L, Iannaccone ST, et al. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of congenital muscular dystrophy. *Neurology* 2015;84:1369-78.
 47. Zambon AA, Muntoni F. Congenital muscular dystrophies: What is new? *Neuromuscul Disord* 2021;31:931-42.
 48. Sframeli M, Sarkozy A, Bertoli M, et al. Congenital muscular dystrophies in the UK population: Clinical and molecular spectrum of a large cohort diagnosed over a 12-year period. *Neuromuscul Disord* 2017;27:793-803.
 49. Quijano-Roy S, Avila-Smirnow D, Carlier RY, et al. Whole body muscle MRI protocol: Pattern recognition in early onset NM disorders. *Neuromuscul Disord* 2012; 22 Suppl 2:S68-84.
 50. Hankiewicz K, Carlier RY, Lazaro L, et al. Whole-body muscle magnetic resonance imaging in SEPN1-related myopathy shows a homogeneous and recognizable pattern. *Muscle and Nerve* 2015;52:728-35.
 51. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A: Principles of clinical cytogenetics. En: Thomson and Thomson ed. *Genetics in Medicine*, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007;59-82.
 52. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med* 2011;13:686-94.
 53. Carson NL. Analysis of repetitive regions in myotonic dystrophy type 1 and 2. *Curr Protoc Hum Genet* 2009;61:1-19.
 54. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:236-8.
 55. Campistol J. Enfermedades metabólicas en el periodo neonatal con presentación neurológica. *Medicina (B Aires)* 2007;67:561-8.