

Retraso del desarrollo psicomotor. Fundamentos diagnósticos



A. García Pérez¹, J. M. García Cruz²

¹Neuropediatra. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid. España. Sociedad Española de Cuidados Paliativos Pediátricos. Sociedad Española de Neurología Infantil.

²Pediatra. CS San Martín. Vitoria. España. Grupo de Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y Desarrollo Psicoeducativo AEPap.

PUNTOS CLAVE

- El retraso psicomotor (RPM) es un rendimiento menor a dos desviaciones estándar en al menos dos escalas: motora (gruesa/fina), lenguaje, social y habilidades de la vida diaria.
- Usamos este término en los menores de 5 años y por encima de esta edad el de retraso mental (RM) o discapacidad intelectual (DI).
- El RPM está incluido en la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-5) y la décima edición de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) en los trastornos del desarrollo o del neurodesarrollo.
- La detección de signos de alarma por parte del pediatra de Atención Primaria es muy importante en el programa de seguimiento del niño sano o programa de salud infantil (PSI).
- Para ello se utilizan test de cribado o *screening* (Denver y Haizea-Llevant) y escalas del desarrollo.
- Los estudios genéticos, metabólicos y neurorradiológicos son los test de primera línea en la investigación etiológica del RPM.
- Llegar a un diagnóstico es importante para proporcionar un tratamiento, si lo hay, para dar un pronóstico y administrar un consejo genético que evite la recurrencia en las familias afectadas.
- El tratamiento preferible es etiológico, pero no siempre es posible.
- Habitualmente se realiza un abordaje funcional con medidas de atención temprana y educativas.

INTRODUCCIÓN

El retraso psicomotor (RPM) o *global developmental delay* es para la Child Neurology Society un rendimiento menor a dos desviaciones estándar (DE) en al menos dos escalas: motora (gruesa/fina), lenguaje, social y habilidades de la vida diaria; es un trastorno de inicio en la infancia y con curso evolutivo estable¹. Usamos este término en los menores de 5 años y por encima de esta edad el de retraso mental (RM) o discapacidad intelectual (DI). El RPM está incluido en la DSM-5 y la CIE-10 en los trastornos del desarrollo o del neurodesarrollo, que corresponden al grupo de condiciones con inicio en el periodo de desarrollo y se manifiestan generalmente antes de entrar en la escuela.

La prevalencia del RPM es del 2,5-3%, pero no siempre predice un RM, pues algunos mejoran o desarrollan sus capacidades potenciales. La prevalencia es mayor en varones (1,5:1) y en niveles socioeconómicos bajos/educación limitada. El RPM genera importantes costes familiares, a los sistemas de salud y educativos^{2,3}.

Son **signos de alarma** en el desarrollo psicomotor un retraso significativo en la aparición de adquisiciones globales del desarrollo o de adquisiciones en algún área específica. También lo son la persistencia de patrones que deberían haber desaparecido (por ejemplo, reflejos arcaicos) o de conductas anormales a partir de una edad (por ejemplo, movimientos repetitivos en mayores de 8 meses), y por supuesto la existencia de signos anómalos a cualquier edad (por ejemplo, movimientos oculares anormales). Un signo de alarma no presupone un problema, pero obliga a un examen y seguimiento.

La detección de estos signos de alarma por parte del pediatra es muy importante en el programa de seguimiento del niño

sano o programa de salud infantil (PSI). No obstante, la impresión subjetiva en la evaluación del RPM es insuficiente. Es importante utilizar test de cribado o *screening* (Denver y Haizea-Llevant) y escalas del desarrollo (Bayley, Batelle, McCarthy...), que sistematizan la exploración, evitan dejar de valorar algún aspecto y aumentan la detección de los trastornos. Las escalas del desarrollo dan un cociente de desarrollo (CD) que alerta cuando no es satisfactorio, aunque su poder predictivo del cociente intelectual (CI) futuro es escaso⁴ (Tabla 1).

El retraso no sindrómico se define como aquel sin ninguna otra característica clínica que lo haga discernible. Determinar la etiología en estos casos es un reto para el pediatra (Tabla 2). Un alto número de RPM se pueden atribuir a causa genética (30-40%) y errores congénitos del metabolismo (ECM) (1-5%). Actualmente unos 450 genes están implicados en el RPM; de ellos, 400 se relacionan con retraso sindrómico y 50 con retraso no sindrómico. Además, aproximadamente un 50% de los 600 ECM conocidos conllevan retraso del desarrollo y de ellos un

importante número son susceptibles de tratamiento. Los estudios genéticos, metabólicos y neurorradiológicos son los test de primera línea en la investigación etiológica del RPM^{5,6}.

Llegar a un diagnóstico es importante para dar un pronóstico, administrar un consejo genético que evite la recurrencia en las familias afectadas, poder dar los tratamientos disponibles, evitar más pruebas (biopsias de piel o músculo, pruebas neurofisiológicas...), manejar la comorbilidad acompañante y dar soporte a las familias con la información específica⁷.

En base a la anamnesis y a la exploración se establece la etiología del RPM en un 17,2-34,5% de casos, y obtenemos claves para el diagnóstico en un 62-79%. Cuando exista una hipótesis diagnóstica, se realizarán técnicas dirigidas a confirmar la presunción clínica (genéticas, pruebas metabólicas, de neuroimagen o neurofisiológicas). En los casos no sindrómicos se deben realizar pruebas de menor a mayor complejidad y coste para identificar una etiología. Si un tercio de los casos se diagnostican por la anamnesis y el examen físico, otro tercio es por estudios complementarios basados en la hipótesis diagnóstica, y en el tercio restante por pruebas de barrido sin sospecha diagnóstica^{2,6}.

Tabla 1. Escalas de evaluación del desarrollo

Nombre de la escala	Edad de aplicación	¿Qué evalúa?
Brunet-Lezine	0-30 meses	Control postural Coordinación óculo-motriz Lenguaje/comunicación Sociabilidad/autonomía
Bayley	2-30 meses	Escala mental Escala de psicomotricidad Registro de comportamiento
Battelle	0-8 años	Área personal/social Área adaptativa Área motora Área comunicativa Área cognitiva
McCarthy	2,5-8,5 años	Verbal Perceptivo-manipulativa Cuantitativa Memoria Motricidad General cognitiva
Kaufman, K-ABC	2,5-12,5 años	Procesamiento simultáneo Procesamiento secuencial Conocimientos
Cumanin	3-6 años	Psicomotricidad Lenguaje Atención Estructuración espacial Visopercepción Memoria Estructuración rítmico-temporal Lateralidad
WPPSI-IV/WISC-IV	2,5-7,5 años/6-16 años	CV, VE, RF, MT, VP, CIT

HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Anamnesis e historia clínica

Deben recoger:

- La edad de inicio del RPM (de 1-12 meses, de 1-5 años, de 5-15 años)⁸.
- Prematuridad, crecimiento intrauterino restringido (CIR), factores de riesgo neurológico o psicosocial (Tabla 3 y 4), abortos, fetos muertos, muertes neonatales o infantiles... en familiares de primer y segundo grado, consanguinidad o etnias más endogámicas, otros familiares afectados...
- En varones, preguntar a lo largo de tres generaciones por hombres afectados en la rama materna, lo que indicaría herencia ligada al X.
- Factores gestacionales prenatales: edad materna y paterna al nacimiento, técnicas de fertilidad, alcohol (niños adoptados), drogas, hidantoínas, valproato..., exposición a radiación (especialmente entre 9-15 semanas de gestación), malnutrición materna, hiperfenilalaninemia materna o hipotiroidismo durante la gestación, diabetes *mellitus* materna... La autodeclaración del consumo de tóxicos en la gestación es inferior a un tercio de las ocasiones que tiene lugar^{9,10}.

Tabla 2. Etiología del retraso psicomotor/discapacidad intelectual

Causas prenatales	
Alteraciones genéticas (30-40%)	Aneusomías cromosómicas: autosómicas (trisomía 21), gonosómica (Turner, Klinefelter)
	Alteraciones cromosómicas parciales: trisomías parciales (4p, 9p), deleciones (5p-/maullido de gato, 4p-/Wolf-Hirschorn), translocaciones
	Anomalías subcromosómicas: microdeleciones (Angelman, Williams, Prader-Willi), translocaciones subteloméricas microscópicas, reordenamientos crípticos desequilibrados
	Trastornos monogénicos: autosómico recesivo (errores congénitos del metabolismo), autosómico dominante (facomatosis), ligadas al X (síndrome de X frágil)
	Multifactoriales (retraso mental familiar)
Malformaciones de causa desconocida (8%)	Síndromes polimalformativos
	Malformaciones del sistema nervioso central: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones migracionales y proliferativas (lisiscefalias, microcefalias...) • Alteraciones del tubo neural (holoprosencefalia, meningoceles...)
Problemas gestacionales (10-12%)	Infecciones prenatales (toxoplasma, citomegalovirus)
	Fetopatías tóxicas (alcohol, drogas, plomo, hidantoínas, valproato...)
	Malnutrición materna durante la gestación
	Exposición materna a radiación (principalmente entre la 9. ^a -15. ^a semanas de gestación)
	Hiperfenilalaninemia o hipotiroidismo materno
	Hipotiroidismo congénito no diagnosticado
Causas perinatales (5-15%)	
Prematuridad	
Infecciones neonatales: meningitis neonatal, encefalitis, herpes...	
Problemas relacionados con el parto (encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia cerebral)	
Patología gestacional: toxemia, diabetes gestacional...	
Hiperbilirrubinemia	
Alteraciones metabólicas neonatales (hipoglucemia grave)	
Epilepsia neonatal	
Causas posnatales o adquiridas (5-8%)	
Daños cerebrales	Traumatismos craneoencefálicos graves
	Síndromes de hipoxia severa (casi ahogamientos)
	Tumores cerebrales y radioterapia encefálica
	Accidentes vasculares cerebrales
	Intoxicaciones: plomo
	Infecciones del sistema nervioso central: meningitis, encefalitis
	Epilepsias graves
Factores carenciales	Malnutrición calórico-proteica
	Carencia afectiva
	Estimulación psicosensorial y educativa deficiente
	Influencia del ambiente socioeconómico bajo
Psicosis y trastornos espectro autista	
Causa desconocida (30-40%)	

- Curso clínico: evolución hasta el momento de todas las áreas de desarrollo psicomotor, descompensaciones episódicas, regresión...
- Cribado endocrinometabólico (lugar y fecha de nacimiento). Actualmente, existen diferencias entre los programas de cribado neonatal de las distintas comunidades autónomas (CC. AA.). A pesar de estar establecidas el mínimo de enfermedades a cribar: hipotiroidismo

congénito, fenilcetonuria, fibrosis quística, déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-hidroxi acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo 1 y anemia falciforme; solo el hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria son detectadas por todas las CC. AA. Sigue siendo necesaria la creación de un programa de cribado neonatal único a nivel estatal.

Tabla 3. Factores de riesgo neurológico

Peso < 1500 g y/o EG < 32 semanas
Infección congénita intrauterina
Apgar < 4 a los 5 minutos y/o pH art umbilical < 7
Hijo de madre HIV, drogadicta, alcohólica.
Microcefalia (PC < 2 DE)
Sintomatología neurológica neonatal > 7 días
Convulsiones neonatales
Meningitis neonatal
Alteraciones en la ecografía transfontanelar (hemorragia, leucomalacia periventricular, calcificaciones, hidrocefalia)
Hiperbilirrubinemia > 25 mg/dl o exanguinotrasfusión por ictericia
Hipoglucemia neonatal sintomática
Necesidad de ventilación mecánica prolongada
Hermano con patología neurológica no aclarada/riesgo recurrencia
Cromosopatías, síndromes dismórficos o neurometabólicos

Tabla 4. Factores de riesgo psicosocial

Enfermedad psíquica del padre/madre
Discapacidad manifiesta de la madre (cociente intelectual bajo que dificulte entender las instrucciones de cuidado)
Hospitalizaciones frecuentes
Dependencia al alcohol u otras drogas de los padres
Antecedentes de maltrato de los padres
Aislamiento social. Marginalidad: prisión. Desempleo repetido, nivel socioeconómico bajo, inmigración, mendicidad
Madre o padre adolescente
Ausencia continuada de los padres

Algunas de las siguientes enfermedades son cribadas según la CC. AA.¹¹:

- Hiperplasia adrenal congénita.
- Anemia falciforme.
- Aminoacidopatías: tirosinemias, enfermedad de orina con olor a jarabe de arce (MSUD), homocistinuria, argininemias, citrulinemia 1 y 2 y aciduria argininosuccínica.
- Enfermedades del metabolismo de la β -oxidación de ácidos grasos (AG): deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena corta (SCADD), deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), deficiencia múltiple de acil-coenzima A deshidrogenasas (MADD), deficiencia de carnitina palmitoil-transferasa I y II (CPT-I y CPT-II) y deficiencia en la captación celular de carnitina (CUD).
- Otras acidurias orgánicas (propiónica, metilmalónica, isovalérica), deficiencia múltiple de carboxilasas (deficiencia de holocarboxilasa sintetasa y de biotinidasa), metilcrotonilglicinuria y deficiencia de β -cetotilasa.
- Galactosemia.

Las CC. AA. que hacen un cribado neonatal más completo son Andalucía, Extremadura, Murcia, Melilla y Cataluña. Hacen cribado extendido aunque no tan amplio Aragón, La Rioja, Castilla-La Mancha, Madrid y Galicia. Las CC. AA. que menos determinan en su cribado son Asturias, Cantabria, Navarra, País Vasco, Castilla-León, Valencia, Baleares y Canarias.

Exploración

Debe recoger:

- Mímica y mirada, comportamiento, impresión del nivel intelectual y lenguaje (los retrasos leves pasan más desapercibidos y hay que hacer valoración de CD/CI).
- Somatometría (principalmente descartar micro- y macrocefalia).
- Dismorfias (pelo, cráneo, cara, dermatoglifos, extremidades).
- Disrafismos espinales.
- Discromías.
- Visceromegalias, cardiopatías, alteraciones genitourinarias. Cualquier signo que oriente a una etiología genética (Tabla 5).
- Examen visual y auditivo.
- Examen neurológico:
 - Exploración motora:
 - Tono muscular:
 - Tono pasivo (distensibilidad, pasividad, trefismo).
 - Tono activo (respuesta a maniobras: tracción, Landau...).
 - Rigidez, espasticidad.
 - Pares craneales.

Tabla 5. Indicadores clínicos de etiología genética

Genitourinario	Genitales ambiguos
	Riñones poliquisticos
Cabeza y cuello	Puente nasal ancho
	Hiper- o hipotelorismo
	Microftalmía
	Inclinación ascendente de los ojos
	Defecto de configuración occipital
	Mandíbula pequeña
	Boca menuda o de pez
	Orejas pequeñas o de implantación baja
Nuca redundante	
Extremidades	Alteraciones en los dermatoglifos
	Pulgares cortos o de implantación baja
	Dedos superpuestos
	Polidactilia
	Hipoplasia radial
Pies en mecedora	

- Reflejos (reflejos osteotendinosos [ROT], superficiales –reflejo cutáneo-plantar [RCP]–, arcaicos).
- Fuerza.
- Movimientos anormales.
- Función propioceptiva y cerebelosa:
 - Equilibrio (Romberg, marcha).
 - Coordinación y función motora fina (dedo-nariz, talón-rodilla).
- Sensibilidad:
 - Superficial (tacto, dolor, temperatura).
 - Profunda (posicional y vibratoria).
 - Discriminatoria (discriminación, estereognosia y grafestesia).

Si tras una anamnesis y exploración detenida no se llega a ningún diagnóstico de sospecha, pasaremos a las pruebas complementarias (Figura 1).

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

El rendimiento diagnóstico de las pruebas es de alrededor de un 20%^{5,11}.

Pruebas genéticas

Tras obtener el consentimiento informado.

Array-hibridación genómica comparada (array-CGH)

Son el *gold standard* del análisis genético de primera línea, reemplazando al cariotipo. Su rendimiento diagnóstico es mayor por su sensibilidad para deleciones y duplicaciones submicroscópicas, la identificación de genes específicos incluidos en las pérdidas o ganancia de material genético y la definición de los puntos de corte y tamaños exactos de los desequilibrios; en todo el genoma y con alto nivel de resolución. Los *arrays* no detectan mutaciones puntuales, ni mosaicismos genéticos inferiores al 20%, ni reordenamientos equilibrados como translocaciones recíprocas balanceadas. Se le considera el “cariotipo molecular”. El American College of Medical Genetics and Genomics actualizó sus guías hace unos años para recomendar los *arrays* como test de primera línea en la evaluación posnatal de pacientes con retraso, trastorno del espectro autista (TEA) y anomalías congénitas múltiples¹².

Se pueden obtener tres resultados de los *arrays*: normal, anormal con una variante patogénica, anormal con variante de significado desconocida o incierta (*variants of unknown significance* [VUS]). Las VUS son con frecuencia variaciones en el número de copia (VNC) de ADN de ciertos segmentos del genoma,

y que involucran de un nucleótido a 1000 pb (llamados polimorfismos). Cada persona tiene aproximadamente 100 VNC que afectan a numerosos genes y solo a veces son patogénicas. Es difícil establecer el significado de algunas VNC y se recomienda entonces realizar *arrays-CGH* en los padres como ayuda a la interpretación. Cuanto mayor sea el polimorfismo y más genes involucre es más probable que sea causal, aunque esto no siempre es verdad (variantes de más de 500 kb están presentes en el 5-10% de la población y superiores a 1 Mb en el 1-2%). Por otro lado, la diferente penetrancia de los mismos polimorfismos en distintos miembros de una familia requiere ser cautos en la interpretación.

Los *arrays-CGH* tienen un rendimiento del 15-20%, el test del síndrome de X frágil (SXF) de 0,6-1% y el cariotipo de alta resolución (bandas G) es de 1-3% (si se excluyen los Down y otros síndromes reconocibles). El coste-beneficio de los *arrays*, por su alto rendimiento diagnóstico, beneficia los costes del conjunto de pruebas etiológicas para el RPM. Es más rentable realizar un *array-CGH* de entrada que comenzar con cariotipo y estudios adicionales. Triplicar el número de diagnósticos (pasar del 7 al 22%) significa solo un incremento del 1% del coste por diagnóstico. Por ello, la sustitución de la citogenética por los *arrays-CGH* además de estar justificada por motivos científico/asistenciales, es irrelevante desde el punto de vista económico¹³⁻¹⁵.

Cariotipo de alta resolución (800 bandas)

No detecta anomalías menores a 5-10 Mb. Se recomienda como prueba de primera línea si:

- Se reconoce un síndrome tipo aneuploidía: trisomía 13, 18 o 21, monosomía X (Turner), trisomía X, XXY (Klinefelter), XYY (superhombre). Estos cuatro últimos no suelen conllevar retraso del desarrollo, pero sí, a veces, de lenguaje, de aprendizaje y conducta.
- Hay historia familiar de reordenamientos cromosómicos.
- Hay historia materna o paterna de abortos múltiples.
- Si se sospecha bajo grado de mosaicismo (< 20%) o de cromosomas en anillo.

El cariotipo en fibroblastos cultivados de biopsia de piel hipopigmentada en pacientes con discapacidad intelectual y dis cromías nos puede dar el diagnóstico de algún tipo de mosaicismo (por ejemplo, diploide/triploide)¹⁶.

Estudio del síndrome x-frágil (SFX)

Se recomienda realizar inicialmente este estudio molecular de la expansión del triplete CGG en el gen *FMR1* (Xq27.3) en:

- Varones con discapacidad moderada/severa.

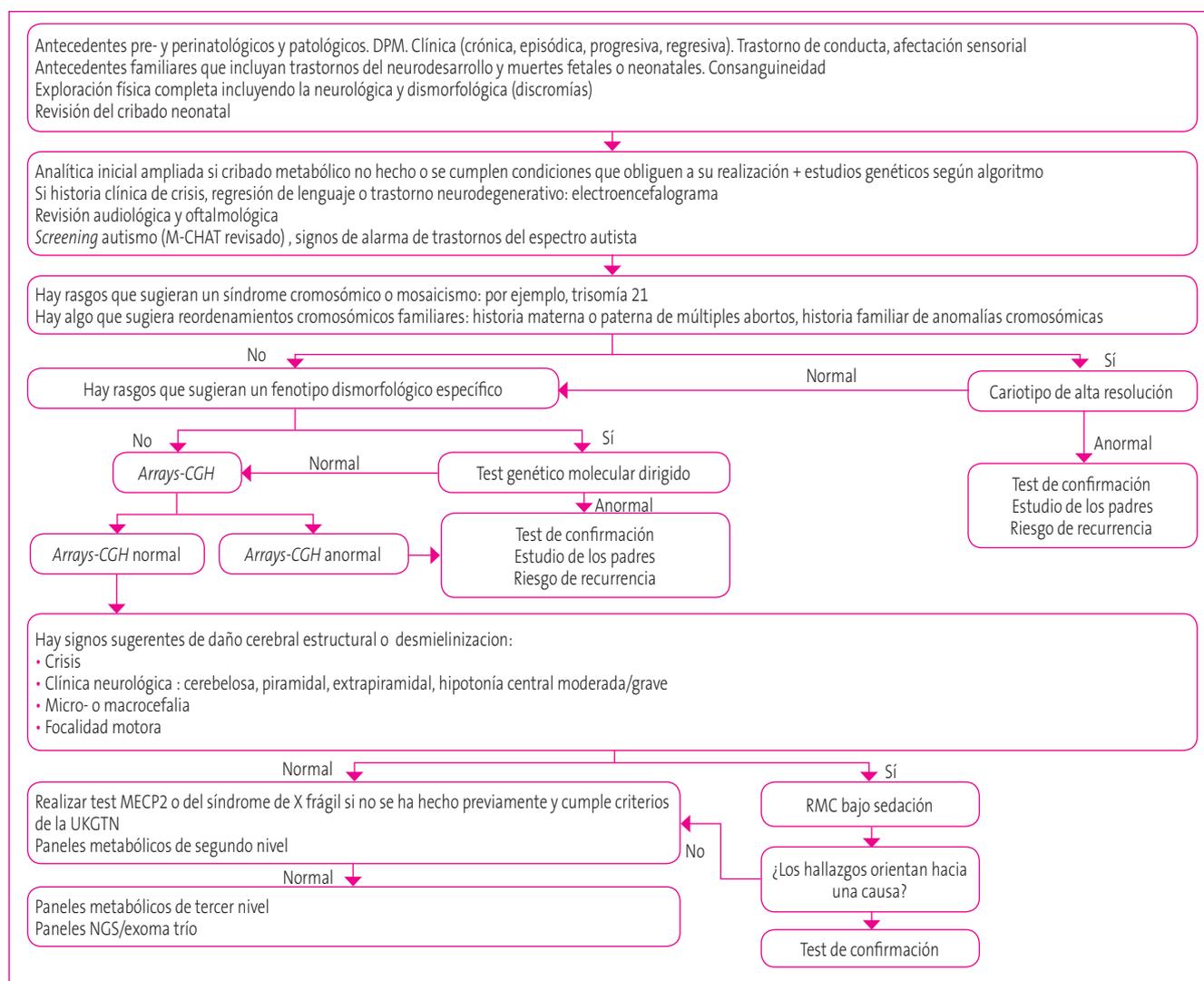


Figura 1. Algoritmo etiológico para el retraso mental y la discapacidad intelectual en niños. Atención especializada.

- Mujeres con discapacidad moderada/leve y si hay antecedentes de insuficiencia ovárica prematura (amenorrea en menores de 40 años)/FXPOI en portadoras de la premutación (expansión triplete CCG de 55-230).
- Varones con temblor-ataxia/FXTAS portadores de premutación.

La frecuencia del SFX es significativamente más baja que previamente. Su fenotipo variable hace que el diagnóstico de X frágil sea difícil. Las guías de la United Kingdom Genetic Testing Network for FXS Testing (UKGTN) aumentan 10 veces la eficacia de la genética molecular, sin perder casos¹⁷⁻¹⁹ (Tabla 6).

Otros test genéticos moleculares

Dirigidos a mutaciones, genes o regiones genómicas específicas. Ejemplos:

- Gen *MECP2* para el síndrome de Rett (1,5% de niñas y 0,5% de varones con retraso moderado-severo).
- Hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para microdeleciones en la región cromosómica 7q11.23 para el síndrome de Williams.
- Alteraciones de metilación de la región 15q11.2 para los síndromes de Angelman y Prader-Willi.
- Estudio molecular por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la amplificación de repeticiones del triplete CTG en el locus 19q13-2 para la distrofia miotónica de Steinert.

Las pruebas FISH, PCR y *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) identifican desequilibrios menores a 1 Mb. El MLPA es una PCR múltiple que permite más experimentos en una misma reacción, diseñándose kits para varias regiones genómicas vinculadas al retraso.

Tabla 6. Guías de la United Kingdom Genetic Testing Network para el síndrome de X frágil

Mutación completa en hombres	
Criterios mínimos requeridos	Hombre
	Con retraso del desarrollo moderado-severo (cociente intelectual: 35-70)
	Sin retraso psicomotor profundo y necesidad total de cuidados continuos
	Test del síndrome de X frágil solicitado por pediatra, psiquiatra, genetista o neurólogo
Síntomas guía	Típicamente tienen (más de uno): <ul style="list-style-type: none"> • Evita la mirada, • Resistencia al contacto físico (defensa táctil), • Discurso repetitivo/perseveraciones (ecolalia retardada) y conductas del espectro autista (sacudir o morderse las manos) • Inatento, distraído; inquieto con hipermotricidad • Tímido con ansiedad social, pero también amigable • Especiales dificultades en cálculo y habilidades visoespaciales • Perímetro craneal > p50 • Hiperlaxitud articular
	También pueden tener: <ul style="list-style-type: none"> • Historia familiar de dificultades de aprendizaje • Orejas protuberantes grandes pasados los 7 años • Macroorquidismo pospuberal • Epilepsia
	Es improbable que tengan: <ul style="list-style-type: none"> • Autismo de alto rendimiento (con inteligencia normal), síndrome Asperger • Clásico fenotipo autista severo “distante/huraño” • Microcefalia
Síndrome de X frágil. Mujer como caso índice	
Criterios mínimos requeridos	Mujer
	Con dificultades de aprendizaje leves (cociente intelectual: 80-85), aunque pueden tener retraso moderado o severo
	Sin retraso psicomotor profundo y necesidad total de cuidados continuos
	Test del síndrome de X frágil solicitado por pediatra, psiquiatra, genetista o neurólogo
Síntomas guía	Típicamente tienen (más de uno): <ul style="list-style-type: none"> • Dificultades atencionales • Evita la mirada • Resistencia al contacto físico (defensa táctil), • Problemas de comunicación, socialmente impulsivas, “meteduras de pata” • Tímidas, cohibidas, socialmente ansiosas • Obsesividad • Pasividad • Especiales dificultades en matemáticas y habilidades visoespaciales • Pobres habilidades adaptativas/vulnerables
	También pueden tener historia familiar de dificultades de aprendizaje
	Improbable que tengan: <ul style="list-style-type: none"> • Autismo de alto rendimiento (con inteligencia normal), síndrome Asperger • Clásico fenotipo autista severo “distante/huraño” • Microcefalia

Secuenciación NGS (Next Generation Sequencing)

Se utiliza para el estudio de mutaciones puntuales asociadas al retraso. Para ello se realizan paneles NGS y exomas clínicos. Los primeros ofrecen mayor precisión diagnóstica frente a más datos genómicos del exoma clínico completo.

Se hacen paneles NGS en los siguientes casos:

- Si se requiere una alta precisión diagnóstica (fenotipo clínico característico).

- Sospecha de enfermedad asociada a genes de gran tamaño.
- Para enfermedades con heterogeneidad genética (diversos genes específicos).
- Enfermedades con signos clínicos comunes (miopatías congénitas).

Se hace exoma clínico con todos los genes del catálogo *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) para:

- Enfermedades con fenotipos no característicos y gran heterogeneidad genética (por ejemplo, TEA).
- Pacientes con más de un fenotipo característico (RPM/DI y TEA).
- Estudio de mutaciones *de novo* (hay que estudiar a los padres también).
- Casos de retraso con todas las pruebas genéticas negativas.

El análisis familiar utilizando tríos (hijo afectado y padres) parece emerger como la metodología de elección para detectar mutaciones puntuales *de novo* vinculadas al retraso del desarrollo o discapacidad intelectual²⁰. El abaratamiento de costes de los exomas y paneles y la mejora del análisis de los datos, hacen que la secuenciación masiva llegue a ser la herramienta genética compañera de los *arrays* en el diagnóstico de niños con retraso.

Pruebas metabólicas

Los ECM más frecuentes que pueden determinar un retraso inespecífico son algunas aminoacidopatías como la fenilcetonuria y la MSUD, los trastornos del ciclo de la urea, la homocistinuria clásica (deficiencia de cistationina β -sintasa) y otros trastornos relacionados con el metabolismo de la homocisteína, el déficit de síntesis y transporte de creatina, las acidurias orgánicas como la aciduria glutárica, la enfermedad de San Filippo (MPS-III), el déficit de adenilosuccinato liasa, el síndrome de Lesch-Nyhan, los defectos congénitos de glicosilación, y más raramente la deficiencia de transporte cerebral de glucosa (GLUT-1), los trastornos peroxisomales y los del metabolismo del cobre⁶.

Las pruebas metabólicas para el diagnóstico de un ECM como causa de RPM/DI tienen un rendimiento bajo (1-3%) en los países donde se realiza cribado neonatal, sin embargo, una revisión actual de la literatura médica⁶ ha identificado 89 ECM que se presentaron con RPM como característica prominente y además susceptibles de terapia.

El cribado metabólico inicial (analítica de primer nivel y segundo nivel en nuestro texto) es relativamente asequible, poco invasivo e identifica el 60% de los ECM susceptibles de trata-

miento. El 40% restante se diagnostica con pruebas de barrido de tercer nivel²¹. Los síntomas y hallazgos del examen físico o de la neuroimagen sugestivos nos permitirán adelantar test metabólicos específicos según la sospecha clínica. Con esta orientación y protocolo el rendimiento de los exámenes metabólicos para el RPM aumenta al 5%.

El tratamiento temprano supone en los casos tratables una mejoría o estabilización del desarrollo psicomotor, conducta, crisis y de las manifestaciones neurológicas y sistémicas. La clave para pensar en un ECM como causa de un RPM/DI es la presencia de síntomas neurológicos, psiquiátricos y extraneurológicos múltiples, los rasgos dismórficos y el curso progresivo-regresivo del proceso⁸.

Los estudios metabólicos no están indicados en el examen inicial del RPM, dados los programas de cribado. No obstante, el cribado metabólico neonatal solo detecta aproximadamente un 10% de todas las ECM, y además hay variantes de las enfermedades que se criban en dichos programas que no se detectan a los 2 días de vida, que es cuando se toma la muestra, y debutarán más tarde en el niño. El cribado neonatal es importantísimo, pero no es 100% efectivo ni siquiera para ese 10% de enfermedades que se criban. El que las pruebas metabólicas neonatales hayan sido normales no descarta al 100% un ECM y es obligado realizar pruebas metabólicas, ya inicialmente, si hay:

- Historia familiar positiva: abortos, fetos muertos, muertes neonatales o infantiles, niños con iguales problemas en familiares de primer o segundo grado, consanguinidad o pertenencia a etnias más endogámicas.
- Fallo de medro, olor especial, dieta selectiva...
- Deterioro o afectación progresiva cognitiva o motora.
- Rasgos toscos o dismórficos, macro- o microcefalia, organomegalias, afectación visual o auditiva, manifestaciones cutáneas, disfunción orgánica múltiple...
- Afectación neurológica: episodios encefalopáticos, crisis, ataxia, hipotonía-hipertonía, trastornos del movimiento (signos piramidales o extrapiramidales).
- Resultados analíticos o de neuroimagen que orienten hacia a algún ECM.



CUADERNO DEL PEDIATRA

- El RPM es un rendimiento menor a 2 DE en al menos dos escalas: motora (gruesa/fina), lenguaje, social y habilidades de la vida diaria; de inicio en la infancia y con curso evolutivo estable.
- Usamos este término en los menores de 5 años, y por encima de esta edad el de retraso mental (RM) o discapacidad intelectual (DI).
- El RPM está incluido en la DSM-5 y CIE-10 en los trastornos del desarrollo o del neurodesarrollo, que corresponden al grupo de trastornos con inicio en el periodo de desarrollo y se manifiestan generalmente antes de entrar en la escuela.
- La prevalencia del RPM es del 2,5-3%, mayor en varones y niveles socioeconómicos bajos/educación limitada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Jaén A, Cigudosa JC, Martín Fernández-Mayoralas D, Suela J, Fernández-Perrone AL, Calleja-Pérez B, et al. Genética aplicada a la práctica clínica en los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol*. 2014;58:S65-S70.
2. González G, Raggio V, Boidi M, Tapié A, Roche L. Avances en la identificación etiológica del retraso mental. *Rev Neurol*. 2013;57:75-83.
3. Pivalizza P, Lanani SL. Intellectual disability in children: evaluation for a cause. En: UpToDate [en línea] [consultado el 02/11/2017]. Disponible: <https://www.uptodate.com/contents/intellectual-disability-in-children-evaluation-for-a-cause>
4. García Pérez A, Martínez Granero MA, Sánchez Calderón M, Izquierdo López L. Retraso psicomotor y retraso mental. Clasificación y etiología. Valoración y manejo. En: Verdú A, García A, García O, Arriola G, Martínez B, de Castro P (eds.). *Manual de Neuropediatría*. 2.ª edición. Madrid: Panamericana, 2014. p. 331-44.
5. O'Byrne JJ, Lynch SA, Treacy EP, King MD, Betts DR, Mayne PD, et al. Unexplained developmental delay/learning disability: guidelines for best practice protocol for first line assessment and genetic/metabolic/radiological investigations. *Ir J Med Sci*. 2016;185:241-8.
6. Van Karnebeek CD, Shevell M, Zschocke J, Moeschler JB, Stockler S. The metabolic evaluation of the child with an intellectual developmental disorder: diagnostic algorithm for identification of treatable causes and new digital resource. *Mol Genet Metab*. 2014;111:428-38.
7. McDonald L, Rennie A, Tolmie J, Galloway P, McWilliam R. Investigation of global developmental delay. *Arch Dis Child*. 2006;91:701-5.
8. Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds.). *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 5.ª edición. Berlín: Springer; 2012.
9. Chaabane S, Sheehy O, Monnier P, Fraser W, Bissonnette F, Trasler JM, et al. Ovarian stimulation, intrauterine insemination, multiple pregnancy and major congenital malformations: a systematic review and meta-analysis- The ART_Rev Study. *Curr Drug Saf*. 2016;11:222-61.
10. Julvez J, Álvarez-Pedrerol M, Rebagliato M, Murcia M, Fornis J, García-Esteban R, et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. *Epidemiology*. 2013;24:150-7.
11. Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child*. 2014;99:386-9.
12. Sagoo GS, Mohammed S. Array CGH testing for learning disability-when is it worth it? En: PHG Foundation [en línea] [consultado el 02/11/2017]. Disponible en: <http://www.phgfoundation.org/blog/array-cgh-testing-for-learning-disability-when-is-it-worth-it>
13. Cigudosa JC, Lapunzina P (coords.). *Consenso para la Implementación de los arrays [CGH y SNP-arrays] en la genética clínica*. Madrid: Instituto Roche; 2012.
14. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet* 2010;14:749-64.
15. Park SJ, Jung EH, Ryu RS, Kang HW, Ko JM, Kim HJ, et al. Clinical implementation of whole-genome array CGH as a first-tier test in 5080 pre and post-natal cases. *Mol Cytogenet*. 2011;4:12-2.
16. Natera de Benito D, Póo P, Gean E, Vicente-Villa A, García-Cazorla A, Fons-Estupiña MC. Mosaicismo diploide/triploide: un fenotipo variable, pero característico. *Rev Neurol*. 2014;59:158-63.
17. Smith K, Chandler K, Hindley D, Ramsden SC. Fragile X syndrome testing in the North West. *Arch Dis Child*. 2013;98:239.
18. Summary report of workshop to develop UKGTN testing criteria for fragile x syndrome. En: NHS. UK Genetic Testing Network [en línea] [consultado el 02/11/2017]. Disponible en: <https://ukgt.nhs.uk/resources/library/article/summary-report-of-workshop-to-develop-ukgt-testing-criteria-for-fragile-x-syndrome-104/>
19. MacPherson J, Sharif A. Practice Guidelines for Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome. En: Association for Clinical Genetic Science [en línea] [consultado el 02/11/2017]. Disponible en: http://www.acgs.uk.com/media/908997/frx_bpg_final_nov_2014.pdf
20. Sherr EH, Michelson DJ, Shevell MI, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Neurodevelopmental disorders and genetic testing: current approaches and future advances. *Ann Neurol*. 2013;74:164-70.
21. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60:367-80.