

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Retraso global del desarrollo y la discapacidad intelectual: revisión de la literatura médica

Zurisadai González-Castillo<sup>1</sup>, Verónica Meneses<sup>2</sup> y Raúl Eduardo Piña-Aguilar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Texas Scottish Rite Hospital for Children, Dallas, EE.UU.; <sup>2</sup>Pediatric Developmental Disabilities Department, Texas Scottish Rite Hospital for Children, Dallas, EE.UU.; Division of Developmental-Behavioral Pediatrics, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.; <sup>3</sup>School of Medicine, Medical Sciences and Nutrition, University of Aberdeen, Aberdeen, Reino Unido

### Resumen

*El retraso global del desarrollo (RGD) y la discapacidad intelectual (DI) constituyen problemáticas a las que los profesionales del área de la salud se enfrentan con frecuencia. La mayoría de los trastornos intelectuales se diagnostican durante o después de la etapa escolar. Es de vital importancia conocer los criterios diagnósticos de ambas entidades, identificar los datos clínicos clave que permitan derivar a los pacientes con los especialistas adecuados y realizar una evaluación eficiente. Existen guías prácticas publicadas por consensos internacionales que proveen información relacionada con el abordaje diagnóstico de los pacientes con RGD o DI; sin embargo, su aplicación es muchas veces difícil debido a las limitaciones de costo, eficacia y disponibilidad de los estudios. Presentamos una revisión actualizada de la literatura médica sobre el RGD y la DI. Desde una perspectiva internacional, también hemos tomado en cuenta los artículos que abordan las recomendaciones y los consensos de las organizaciones profesionales. Consideramos su relevancia para el contexto geográfico, particularmente en los países latinos.*

**Palabras clave:** Retraso global del desarrollo. Discapacidad intelectual. Microarray.

### Global developmental delay and intellectual disability: a review of the literature

### Abstract

*Global developmental delay (GDD) and intellectual disability (ID) constitute frequent problems that health care professionals constantly face. Most intellectual disabilities are diagnosed in the school age period or later. It is fundamental to know the diagnostic criteria to both entities, identify key clinical information to guide appropriate patient referrals, and to ensure an efficient clinical approach. Practice guidelines from international consensus have provided detailed information regarding the diagnostic approach to patients with GDD or ID; however, their implementation is difficult due to cost-efficiency and resource limitations. We present a review of current literature on GDD and DI. From an international perspective, we have also addressed those articles that include recommendations and statements of professional organizations. We have considered the geographical context, in particular to Latin American countries.*

**Key words:** Global developmental delay. Intellectual disability. Microarray.

### Correspondencia:

Zurisadai González-Castillo

Texas Scottish Rite Hospital for Children

5225 Lantern Lane

75236 Dallas (Texas), EE.UU.

E-mail: gocz26@gmail.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-11-2017

Fecha de aceptación: 18-10-2018

DOI: 10.24875/RMN.M18000015

Disponible en internet: 03-01-2019

Rev Mex Neuroci. 2018;19(6):43-52

[www.revMexneurociencia.com](http://www.revMexneurociencia.com)

## Introducción

El RGD y la DI son condiciones relativamente comunes en la edad pediátrica. La DI se conocía antes como *retraso mental*, pero actualmente el término aceptado por la *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities* (AAIDD) y la American Psychiatric Association (APA) es el de *discapacidad intelectual*<sup>1</sup>.

El RGD comúnmente se diagnostica en la lactancia o la etapa preescolar, y en muchos casos predice el diagnóstico de DI a lo largo de los años escolares<sup>2</sup>. Por otro lado, la mayoría de los trastornos intelectuales son diagnosticados durante o después de la etapa escolar, y muchas veces son los maestros los primeros en reportar a los padres las dificultades en el aprendizaje. Sin embargo, la edad a la cual estos dos diagnósticos son emitidos formalmente es variable y depende primordialmente del tipo y la severidad del retraso y la DI. Existe una amplia variedad de profesionales de la salud que desempeñan un rol diferente en la evaluación de los pacientes con RGD y DI: psicólogos, psiquiatras, médicos familiares, pediatras, especialistas de desarrollo, rehabilitadores, neurólogos pediatras, genetistas, etcétera. Se debe tomar en cuenta que la clave para poder llegar a un diagnóstico certero es la colaboración y una buena comunicación entre cada uno de estos profesionales de la salud. En consecuencia, resulta muy importante tener una guía que permita manejar los mismos conceptos, criterios diagnósticos y de referencia<sup>3</sup>.

## Epidemiología

Existe una discrepancia acerca de la prevalencia de la DI, ya que los estudios varían desde el 2.5-3% de la población general<sup>4</sup> hasta porcentajes más bajos de aproximadamente un 1.8%<sup>5</sup>. Esta discrepancia puede explicarse debido a que el diagnóstico no se basa solamente en la puntuación del coeficiente intelectual (CI), sino también en la limitación que existe en la función adaptativa del individuo. Es decir, que personas con una puntuación de CI entre 55-70 pueden no mostrar alteraciones adaptativas funcionales; por otra parte, la puntuación del CI puede variar a lo largo del tiempo, por ejemplo, en condiciones degenerativas<sup>3,6</sup>.

En Latinoamérica se estima que la prevalencia es cuatro veces mayor debido a la asociación con factores como la desnutrición, complicaciones perinatales y pobreza, entre otros. En México, el único reporte oficial es el emitido por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), que, si bien no es un reporte basado

en una medición diagnóstica, aporta un valor estimado. En la última encuesta de 2014, el INEGI reportó que la prevalencia de la discapacidad en México es del 6%; esta encuesta incluyó a personas con limitación en una de las ocho actividades evaluadas: marcha; visión; uso de manos o brazos; aprender, recordar o concentrarse; audición; bañarse, vestirse o comer; hablar o comunicarse, y problemas emocionales o mentales)<sup>7</sup>.

## Retraso global del neurodesarrollo versus discapacidad intelectual

La inteligencia es la capacidad mental general que involucra procesos cognitivos de razonamiento, planeación, solución de problemas, pensamiento abstracto, comprensión de ideas complejas, aprendizaje eficiente y aprendizaje de experiencias<sup>3</sup>.

El RGD se define como un retraso significativo en dos o más dominios del neurodesarrollo, incluyendo: motor fino/grueso, habla/lenguaje, cognitivo, social/personal y actividades de la vida diaria; se piensa que es un predictor para un futuro diagnóstico de DI. El término de *retraso global del desarrollo* se reserva típicamente para niños menores de cinco años de edad, mientras que la DI se emplea en niños mayores de cinco años en los que es posible realizar una evaluación del CI de forma válida y confiable<sup>2</sup>.

## Criterios diagnósticos y clasificación

La AAIDD y el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition* (DSM-5), publicado por la APA, son dos sistemas diferentes empleados para clasificar la DI. Años atrás estos dos sistemas habían diferido de forma considerable en la definición y la clasificación de la DI; sin embargo, actualmente existe una sobreposición considerable entre ambos, lo cual permite una mejoría en la comunicación y el acuerdo entre miembros de ambas organizaciones<sup>6</sup>.

Según el DSM-5, la DI es un trastorno que comienza durante el periodo de desarrollo y que incluye limitaciones del funcionamiento intelectual, así como del comportamiento adaptativo en los dominios conceptual, social y práctico. Se deben cumplir los criterios siguientes<sup>8</sup>:

- Deficiencia en las funciones intelectuales: razonamiento, resolución de problemas, planeación, pensamiento abstracto, juicio, aprendizaje académico y aprendizaje a partir de la experiencia, confirmados mediante la evaluación clínica y pruebas de inteligencia estandarizadas individualizadas.

**Tabla 1.** Clasificación de la DI de acuerdo a la gravedad<sup>3,8</sup>

Severidad	DSM-IV-TR	DSM-V	AAIDD
Leve	CI de 50-69	Pueden vivir de forma independiente con soporte/ayuda mínima	Necesitan ayuda intermitente durante períodos de transición
Moderada	CI de 36-49	Pueden vivir de forma independiente con nivel moderado de ayuda	Requieren ayuda limitada en situaciones de la vida diaria
Severa	CI de 20-35	Requieren asistencia y supervisión diaria en las actividades de autocuidado y seguridad	Requieren ayuda extensiva para las actividades de la vida diaria
Profunda	CI < 20	Requieren cuidado continuo	Soporte pervasivo en cada aspecto de la rutina diaria

- Déficit en el comportamiento adaptativo que produce fracaso del cumplimiento de los estándares de desarrollo y socioculturales para la autonomía personal y la responsabilidad social.
- Inicio del déficit durante la infancia.

La DI puede clasificarse según su gravedad en leve, moderada, severa o profunda (**Tabla 1**).

Una de las diferencias entre el DSM-5 y la AAIDD es el marco para la evaluación de la gravedad, que se basa en una escala de intensidad de soporte necesaria para que el individuo pueda tener una vida independiente y funcional en sociedad. La AAIDD ha designado cuatro niveles de soporte, basados en qué tanto y por cuánto tiempo la asistencia es necesaria: intermitente, limitada, extensiva y generalizada<sup>3</sup>.

## Escalas de evaluación

Las escalas dirigidas a los diagnósticos de RGD y DI son diversas y se utilizan junto con entrevistas y encuestas realizadas con los padres, datos escolares y el juicio clínico del equipo de profesionales de la salud. Esta perspectiva integral es clave en la interpretación de los resultados de dichas evaluaciones<sup>9</sup>.

En el caso del RGD, el proceso diagnóstico se realiza mediante los controles de salud con el pediatra durante la primera infancia y los años preescolares, e idealmente se llevan a cabo tamizajes al menos a los 9, 18 y 24 o 30 meses, para evaluar las destrezas en cada dominio del neurodesarrollo<sup>10</sup>. No obstante, el tiempo en el que se realizan estos tamizajes varía entre los países, y lo crítico es proveer un seguimiento constante durante la infancia y la etapa preescolar. En México, el tamizaje se aplica al menos cuando el niño tiene 1, 6, 18, 24, 36 y 42 meses de edad<sup>11</sup>.

Los tamizajes para problemas del desarrollo han sido validados utilizando la escala de Bayley III (BSID-III, 3.<sup>a</sup> ed.) y/o el inventario de desarrollo Battelle (BDI-2,

2.<sup>a</sup> ed.), unas pruebas que apoyan el diagnóstico del RGD y que se consideran como estándares de oro<sup>11</sup>.

La BSID-III es una de las escalas comúnmente empleadas en la medición precisa y estandarizada de los cinco dominios del neurodesarrollo para niños entre 1 y 42 meses de edad. Una de las ventajas de la BSID-III es que permite la evaluación comprensiva de niños no verbales<sup>11-13</sup>.

Mientras que la BSID-III se enfoca en niños de hasta 42 meses de edad, el BDI-2 se utiliza para niños de hasta 7 años y 11 meses, y puede adaptarse para su uso en niños con discapacidades. Tanto el BDI-2 como la BSID-III ofrecen una confiabilidad de 0.8 y una validez de 0.7<sup>14</sup>.

Con respecto a los tamizajes, el *Ages and Stages Questionnaire* (ASQ) es un instrumento breve aplicado para el tamizaje rutinario y universal del neurodesarrollo de niños menores de cinco años. El ASQ consiste en un autorreporte de los padres, ha sido validado en varios países y ha demostrado una alta confiabilidad, independientemente del nivel educacional y socioeconómico de los padres. Su sensibilidad y su especificidad es de 0.71-0.90 y 0.76-0.91, respectivamente. Un rendimiento bajo se define como menor a 2 desviación estándard (DE) del promedio para el dominio en cuestión<sup>15-17</sup>.

En México se ha elaborado y validado la prueba de desarrollo infantil (EDI), la cual se utiliza como la prueba de tamizaje adecuada para los problemas de desarrollo en niños mexicanos menores de cinco años; su sensibilidad-especificidad es de 0.81-0.61. Esta prueba incluye un examen neurológico que explora la movilidad de los segmentos corporales, la simetría facial y los movimientos oculares, así como el perímetro cefálico<sup>11</sup>. Un «riesgo de retraso» según la EDI consiste en: cualquier anormalidad en el examen neurológico, un cociente total del desarrollo menor a 90 puntos (representando la suma de las puntuaciones escalares de

todos los subdominios convertido en la tabla normativa correspondiente), o un niño que no logra en cualquier dominio los hitos del desarrollo correspondientes a su edad actual ni a los de la edad anterior<sup>11</sup>.

Otros tamizajes del desarrollo que también conviene mencionar son el *Bayley Infant Developmental Screener* y el *Brigance Screen* –ambos enfatizan la observación clínica del niño–, el *Parents' Evaluation of Developmental Status* y el *Children's Diagnostic Inventory* –ambos basados principalmente en la evaluación y el reporte de los padres<sup>18</sup>.

En general, si se encuentran problemas persistentes en al menos dos dominios del desarrollo en estos tamizajes se sospecha un diagnóstico de RGD, y el paso subsecuente es una evaluación detallada.

En cuanto a la DI, instrumentos como las escalas de Wechsler para niños se utilizan frecuentemente tanto en EE.UU. como en México para la determinación del CI. En México, la WISC-IV ha sido estandarizado para niños y adolescentes mexicanos de 6 a 16 años y 11 meses de edad que viven en áreas urbanas y suburbanas<sup>18,19</sup>. La estandarización se realizó para niños integrados en el sistema educativo nacional y los resultados no deben extrapolarse a niños de áreas rurales o marginadas, que viven en situaciones de desventaja física, mental y social profundas, ni tampoco a los que no hablan español como lengua materna<sup>19,20</sup>.

En EE.UU., la WISC-V fue validada para niños que hablan español y tienen entre 6 y 16 años de edad (WISC-V Spanish). La WISC-V Spanish fue elaborada con la participación de niños para quienes el español es la lengua principal y han asistido a colegios en EE.UU. por menos de 5 años consecutivos<sup>21</sup>.

Otra escala también elaborada por Wechsler que se usa comúnmente para apoyar el diagnóstico de la DI en niños de 2 a 7 años es la escala de inteligencia Wechsler para los niveles de preescolar y primaria (WPPSI-IV es la edición reciente)<sup>22</sup>. En 2012, la WPPSI-III fue validada en México con las normas organizadas en 9 bandas para niños de 2 años y 6 meses a 7 años y 3 meses. El énfasis de la WPPSI-III es menor en los conocimientos adquiridos y ofrece más actividades en forma de juegos breves para mantener el enfoque de los niños pequeños<sup>20</sup>.

Cabe mencionar que recientemente los académicos mexicanos han desarrollado algunas pruebas neuropsicológicas, que incluyen la evaluación neuropsicológica infantil, la neuropsi, atención y memoria, la batería neuropsicológica para la evaluación de los trastornos de aprendizaje, y la batería de funciones ejecutivas y lóbulos frontales<sup>23-26</sup>.

En la DI, la medición del nivel de funcionamiento adaptativo también es imprescindible para el diagnóstico. Las escalas de Vineland, originalmente elaboradas en inglés, han sido traducidas al español y proveen una medición de la conducta adaptativa desde el nacimiento hasta los 90 años. En particular, permiten la evaluación de diversos aspectos del funcionamiento, entre los que se encuentran la comunicación, las habilidades de la vida diaria, la socialización, las habilidades motoras y el índice de conducta adaptativa<sup>27</sup>.

Evidentemente existen varias herramientas validadas y estandarizadas para apoyar el diagnóstico del RGD y la DI; sin embargo, ningún resultado obtenido mediante las escalas de evaluación puede capturar el perfil global del niño fuera del contexto del hogar, la escuela, la comunidad y el diagnóstico médico.

## Etiología

Un diagnóstico etiológico según Schaefer-Bodensteiner se basa en aquél que «puede ser traducido en información clínica útil para la familia, incluyendo información acerca del pronóstico, riesgo de recurrencia y modos principales de terapia disponible». Por su parte, Van Karnebeek agrega que para erigir un diagnóstico etiológico debe haber «suficiente evidencia en la literatura médica que permita establecer una relación causal del desorden con la DI»<sup>2</sup>.

Se han identificado más de 750 causas del RGD y la DI. Dependiendo de su causa, la DI puede ser progresiva o no progresiva, para lo cual contribuyen muchos factores, como que la prevalencia es mayor en el género masculino y en las poblaciones afroamericana e hispana.

Podemos organizar las causas en cinco categorías generales: a) genéticas, b) trastornos metabólicos, c) exposición a teratógenos, d) complicaciones perinatales/posnatales y e) enfermedades durante la infancia<sup>6</sup> (**Tabla 2**).

El síndrome de Down es la causa cromosómica más común de la DI grave, aunado a las características dismórficas que presentan estos pacientes; afecta a 1 de cada 850 recién nacidos. Le sigue el síndrome del cromosoma X frágil, que afecta a 1 de cada 4,000 varones caucásicos. Las anomalías cromosómicas son responsables de aproximadamente el 40% de los casos de DI grave y el 10% de los casos leves<sup>28-30</sup>.

Las causas metabólicas han sido reconocidas con mayor frecuencia a través del uso del tamiz neonatal, que actualmente analiza defectos en ácidos grasos y relacionados con el metabolismo de los aminoácidos.

**Tabla 2.** Causas etiológicas del RGD y la DI<sup>6,36,40</sup>

<b>Trastornos genéticos</b>
Cromosómicos: síndrome de Down, delección 4p, delección 5p, delección 1p36, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Angelman, síndrome de Williams, otros
Mendeliano con herencia dominante o recesiva: rasopatías, síndrome de Cornelia de Lange, esclerosis tuberosa, otros
Ligados al cromosoma X: síndrome del cromosoma X frágil, enfermedad de Menkes, numerosos retrasos mentales ligados al cromosoma X, síndrome de Rett, otros
Multifactorial: algunos defectos del tubo neural, otros
<b>Trastornos agrupados según signo-síntoma principal y órganos afectados</b>
Hipotonía: enfermedad de Menkes, síndrome de Prader Willi, trastornos peroxisomales, deficiencia de biotinidasa, trastornos de purinas-pirimidinas, deficiencias de neurotransmisores, defectos en la oxidación de ácidos grasos, otros
Regresión del desarrollo: enfermedades lisosomales como mucopolisacaridosis y lipofuscinosis neuronal ceroidea, trastornos mitocondriales, deficiencias de neurotransmisores, trastornos en los ácidos orgánicos, otros
Signos oculares: mucopolisacaridosis (cataratas), desórdenes mitocondriales (oftalmoplejia), homocistinuria (depósitos corneales), parálisis de la mirada (enfermedad de Gaucher, Niemann Pick C), otros
Crisis convulsivas de difícil control: deficiencia del cofactor molibdeno, deficiencia de sulfita-oxidasa, deficiencia de biotinidasa, lipofuscinosis neuronal ceroidea, hiperglicinemia no cetósica
Hepatoesplenomegalia: trastornos lisosomales, trastornos del ciclo de la urea, trastornos de los ácidos biliares, trastornos del almacenamiento de glucógeno
Retraso del desarrollo más dismorfias: Smith-Lemli-Optiz, síndromes de microdelección, trastornos congénitos de la glucosilación
Pérdida auditiva: β-manosidosis
Retraso prominente del lenguaje: deficiencia en los transportadores de creatinina, delección 22q13
Piel más tejido conectivo: homocistinuria, enfermedad de Menkes, fucosidosis, deficiencia múltiple de sulfatasas, galactosialidosis, deficiencia de prolidasa
<b>Exposición a teratógenos</b>
Virus de rubeola, sífilis, VIH, alcohol, anticonvulsivantes, psicotrópicos, drogas ilegales
<b>Complicaciones perinatales/neonatales</b>
Asfixia perinatal, kernícterus, prematurow
<b>Enfermedades o daño durante la infancia</b>
Infecciones del SNC, toxicidad por plomo, abuso infantil, síndrome del niño sacudido, accidente automovilístico

SNC: sistema nervioso central.

Durante mucho tiempo la causa metabólica más frecuente fue la fenilcetonuria, que fue la primera en tener diagnóstico por tamizaje neonatal. Muchos pacientes permanecen con una causa desconocida, por lo que resulta muy importante la evaluación inicial y el consiguiente estudio detallado<sup>3,6</sup>.

## Abordaje diagnóstico

Establecer un diagnóstico específico es de vital importancia para los padres, ya que el diagnóstico muchas veces les proporcionará alivio, pero también permitirá predecir la evolución clínica con una certidumbre

relativa, se podrá iniciar una evaluación detallada, considerar los servicios de referencia que se emplearán, el tratamiento disponible, las comorbilidades esperadas y la asesoría genética que la familia necesita. El abordaje clínico de los pacientes con RGD y DI debe empezar con una historia clínica detallada, historia familiar de tres generaciones y examen físico que incluya valoración neurológica y morfológica detallada.

Uno de los puntos que no se debe olvidar en la evaluación inicial de los pacientes es el examen de los sentidos del oído y la visión, ya que un déficit en ellos repercute en la cognición y la capacidad adaptativa de los pacientes<sup>2,6,31</sup>.

Como se ha mencionado previamente en esta revisión, es muy importante contar con el soporte del neurólogo, genetista clínico, especialista de neurodesarrollo, psicólogos y otros especialistas del área de la salud. A continuación, haremos una breve revisión de los estudios que consideramos importantes para el abordaje de estos pacientes.

### Pruebas genéticas

Históricamente, el cariotipo de bandas G había sido la prueba estándar para la detección de anomalías cromosómicas en el estudio del RGD y la DI. Actualmente, los estudios de citogenética molecular (microarreglos cromosómicos o análisis de variantes en el número de copias a nivel del genoma completo) son la prueba de elección para estas condiciones. El cariotipo permite al citogenetista visualizar y analizar el número de cromosomas, o el rearreglo de los mismos, incluyendo ganancias (duplicaciones) y pérdidas (deleciones), generalmente > 5 Mb. Los microarreglos cromosómicos proporcionan una resolución mucho mayor (< 5 Mb), lo cual incrementa la sensibilidad de esta prueba para detectar delecciones o duplicaciones pequeñas. La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) es otra técnica disponible para el estudio de delecciones o algunas duplicaciones; sin embargo, tiene la desventaja de que se hace para una región de interés (un único síndrome)<sup>2,31,32</sup>.

Los microarreglos cromosómicos tienen la habilidad de detectar cambios en las copias del ADN de forma simultánea en múltiples locus en un genoma o prueba. El cambio en el número de copias puede incluir delecciones y duplicaciones en cualquier locus, siempre y cuando esa región esté representada en el arreglo. Las variantes en el número de copias pueden tener las siguientes interpretaciones: a) patogénica, b) variantes de significancia desconocida y c) benignas. Las variantes de significancia desconocida son cambios que no se han descrito previamente y que pueden ser la etiología o sólo un hallazgo. El estudio familiar y la colaboración para delinear precisamente el fenotipo en los pacientes y compararlo con casos ya reportados son necesarios para interpretar las variantes de significancia desconocida<sup>2,30,33</sup>.

Por todo lo mencionado previamente, el microarreglo debe considerarse la herramienta diagnóstica de elección para aquellos pacientes con RGD y DI de causa desconocida. Se estima que la tasa de diagnósticos establecidos por estudios de microarreglos cromosómicos es de aproximadamente del 7.8 al 12%<sup>2</sup>.

El estudio de la FISH (más económico que un microarreglo) se puede seguir considerando como primera opción en aquellos pacientes con características dismórficas que apunten hacia un diagnóstico específico, como los síndromes de Prader-Willi, Angelman o Williams<sup>2</sup>.

### Tamizaje metabólico

El porcentaje de pacientes con una enfermedad metabólica identificable como causa de la DI varía del 1 al 5%. A pesar de que la prevalencia de las enfermedades metabólicas es baja, el potencial de mejoría posterior al diagnóstico y tratamiento es elevado<sup>2</sup>.

Los errores innatos del metabolismo son un grupo diverso de trastornos del metabolismo intermedio (carbohidratos, lípidos, proteínas) causados por la disfunción de una enzima o enzimas que forma parte de las diversas vías metabólicas.

La variación fenotípica de estas enfermedades es grande y puede presentarse como una encefalopatía estática, pero también pueden sospecharse en base a la historia familiar y los hallazgos físicos o de neuroimagen<sup>2,34,35</sup>.

El tamizaje de enfermedades metabólicas en pacientes con RGD y DI tiene una eficiencia del 0.2-4.6%; dentro de éstos, el tamizaje de los trastornos de glucosilación, y de la síntesis y transporte de creatinina tienen una eficacia del 1.4 y 2.8%, respectivamente<sup>2</sup>. En general, el abordaje metabólico requiere confirmar si el paciente tuvo tamiz metabólico al nacimiento y para qué enfermedades éste fue dirigido. Las técnicas modernas basadas en espectrometría de masas estudian acilcarnitinas y niveles de aminoácidos, que permiten detectar la mayoría de los defectos en el metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos y acidemas orgánicas<sup>35</sup>.

El RGD es uno de los datos principales de varias enfermedades metabólicas, por lo que entender las características generales del mismo permitirá una adecuada identificación de los pacientes con errores del metabolismo. A continuación, se mencionan algunos puntos importantes que las caracterizan<sup>36</sup>:

- El retraso en el desarrollo en las enfermedades metabólicas es usualmente global, lo cual implica que existe alteración en todos los dominios del desarrollo.
- Es común encontrar trastornos de conducta/comportamiento como irritabilidad severa, impulsividad, agresividad e hiperactividad.

- Es usualmente progresiva. Puede haber un periodo de tiempo en el que el desarrollo es normal, pero es seguido de una pérdida de los hitos del desarrollo previamente adquiridos.
- Típicamente se asocia con alteraciones neurológicas objetivas, como trastornos del tono muscular, crisis convulsivas, signos piramidales y extrapiramidales, alteración en los pares craneales y alteraciones específicas de los sentidos.

Otros datos importantes a considerar son la edad de inicio de los síntomas, el curso clínico de la enfermedad y los órganos afectados. Además de la afección del sistema nervioso central, otros órganos involucrados son el hígado, el bazo, el sistema musculoesquelético, la piel y el tejido conectivo<sup>2,36</sup>.

En base a los sistemas afectados, síntoma o signo principal se puede hacer un abordaje dirigido ([Tabla 2](#)).

## Estudios de imagen

No existe un consenso sobre el papel que desempeñan los estudios de neuroimagen en la evaluación de los pacientes con RGD y DI. Existe discrepancia respecto a cuándo se deben solicitar los estudios de neuroimagen, y las recomendaciones van desde solicitarlas a todos los pacientes con RGD/DI o solamente a aquéllos en los que el examen físico apoya una indicación específica, como microcefalia<sup>2</sup>.

Como regla general, una anomalía cerebral encontrada por neuroimagen puede sugerir una causa específica de RGD y DI, pero aislada no es suficiente para determinar una causa. Ciertamente, los estudios de neuroimagen son una herramienta diagnóstica importante, ya que pueden sugerir un diagnóstico y permitir un abordaje más específico en el momento de solicitar las pruebas metabólicas y genéticas necesarias para confirmar el diagnóstico inicial. En la literatura médica existe una variedad de reportes de cohortes de pacientes en los que se presenta un rango de entre el 6 y el 80% con anormalidades cerebrales y RGD/DI<sup>2,37,38</sup>.

Así pues, persiste la pregunta sobre en qué pacientes deben considerarse los estudios de imagen. La American Academy of Neurology (AAN) y la Child Neurology Society (CNS) recomiendan los estudios de neuroimagen como parte de la evaluación diagnóstica, particularmente en aquellos pacientes con hallazgos anormales en el examen neurológico. Adicionalmente establecen que la resonancia magnética (RM) es preferible a la tomografía computarizada. Es posible encontrar en el 30-40% de los pacientes una anormalidad

en la RM; sin embargo, solamente una fracción pequeña de estos pacientes terminaran con un diagnóstico específico<sup>2</sup>.

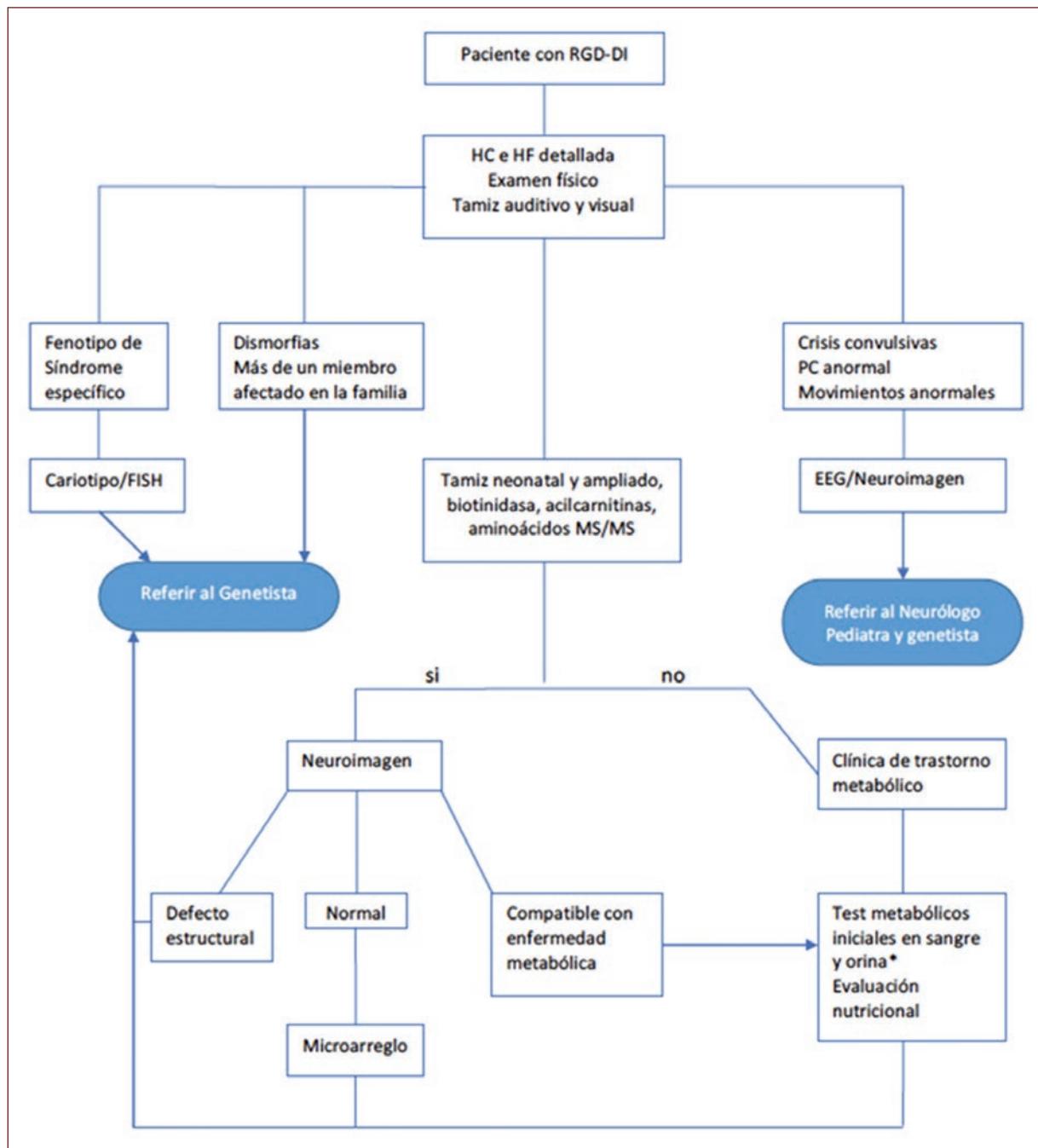
Otros autores optan por realizar una RM si el paciente tiene un retraso en más de un dominio o bien si tiene al menos afectación en tres dominios del neurodesarrollo. Sin embargo, nosotros consideramos que el estudio de imagen en nuestro medio debe ser el primer paso a realizar si el paciente no ha tenido tamizaje neonatal basado en espectrometría de masas, ya que el estudio de neuroimagen nos orientará sobre la posibilidad de un defecto metabólico. Además, hay que considerar que la neuroimagen tiene el potencial de revelar no sólo defectos metabólicos, sino también malformaciones congénitas, daño perinatal hipoxico-isquémico y otros síndromes genéticos<sup>39,40</sup>. A continuación, se mencionan los hallazgos que se pueden reportar en la RM y que ameritarán el envío a los especialistas<sup>41,42</sup>:

- Alteraciones estructurales: holoprosencefalia, polimicrogiria, paquigiria, heterotopias subcorticales, disgenesia del cuerpo calloso, hipoplásia cerebelar, hipoplásia pontina y cisura de Silvio amplia.
- Anormalidades de la sustancia blanca: se observan como hiperintensidades o hipointensidades en las secuencias T2 y *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) de la RM, las cuales pueden ser simétricas o no, difusas o localizadas a ciertas regiones, como el tronco encefálico y los lóbulos temporales y frontales, entre otras regiones.
- Anormalidades en la sustancia gris: se refieren a las afecciones en los ganglios basales y el tálamo.
- Degeneración quística.

## Otros estudios

Los estudios electrofisiológicos, como la electroencefalografía (EEG), deberán realizarse solamente en los pacientes con crisis convulsivas, evidencia de regresión en el lenguaje o anormalidades conductuales que sugieran un síndrome epiléptico, como por ejemplo el síndrome de Landau-Kleffner<sup>43</sup>.

Los reportes publicados por la AAP, AAN y CNS establecen un marco de referencia para la evaluación de los pacientes con RGD y DI, de igual manera que proveen algoritmos diagnósticos. Sin embargo, teniendo en cuenta las diferencias que existen en los sistemas de salud de cada país, así como en la accesibilidad a estudios genéticos, moleculares y enzimáticos, seguir estas recomendaciones en el orden sugerido es difícil,



por lo que el proceso de evaluación diagnóstica tiene una gran variación geográfica.

En esta revisión presentamos, en base a la literatura médica actualizada que se ha revisado, un algoritmo diagnóstico simple que proveerá a los diferentes

profesionales de la salud del primer nivel de atención que estén en contacto con estos pacientes solicitar los estudios iniciales, así como reconocer las indicaciones de referencia a los especialistas (Fig. 1). Este algoritmo se ha elaborado ponderando no solamente la

costo-eficiencia de cada una de las pruebas diagnósticas, sino también considerando en cada paso la inclusión de la mayoría de las posibles causas etiológicas. Esto minimizará los gastos en pruebas innecesarias y permitirá que, una vez el paciente se encuentre con el especialista adecuado, pueda realizarse un enfoque diagnóstico dirigido.

## Tratamiento

Dado que el objetivo de esta revisión no es abordar el tratamiento, que además es muy amplio y dependerá de la causa específica, nos limitaremos a mencionar las diferentes categorías existentes.

El tratamiento puede dividirse en tres categorías principales: a) los dirigidos a la causa específica, como, por ejemplo, la restricción dietética en los pacientes con fenilcetonuria; b) tratamiento de las comorbilidades físicas y mentales que permitan al paciente mejorar su funcionamiento y sus habilidades; y c) intervenciones cognitivas y conductuales, educación especial, soporte psicosocial y rehabilitación<sup>3,6</sup>.

## Conclusiones

Es evidente que el abordaje diagnóstico del RGD y la DI requiere de un equipo multidisciplinario que pueda sopesar los datos cualitativos, como las percepciones de los padres y maestros, y las observaciones clínicas, así como los datos cuantitativos, como las escalas de inteligencia, los estudios de neuroimagen y los estudios genéticos. De acuerdo con las recomendaciones de la AAP, la participación conjunta del equipo de profesionales de la salud con los padres y la consideración del contexto biopsicosocial facilitan una toma de decisiones compartida y una atención centrada en el paciente/familia<sup>44</sup>. No obstante, la realidad del contexto geográfico debe imperar para optimizar el abordaje y extender el beneficio de un diagnóstico a los pacientes latinoamericanos.

## Declaración de conflictos de interés

No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores en este informe científico.

## Fuentes de financiamiento

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

## Bibliografía

- Tassé MJ, Luckasson R, Schalock RL. The relation between intellectual functioning and adaptative behavior in the diagnosis of intellectual disability. *Intellect Dev Disabil.* 2016;54(6):381-90.
- Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics.* 2014;134(3):e903-18.
- Boat TF, Wu JT. National Academies for Sciences, Engineering, and Medicine. Mental disorders and disabilities among low-income children. Washington, DC: The National Academies Press; 2015.
- Hodapp RM, Urbano RC, So SA. Using an epidemiological approach to examine outcomes affecting young children with Down syndrome and their families. *Downs Syndr Res Pract.* 2006;10(2):83-93.
- Van Naarden BK, Christensen D, Doernberg N, Schieve L, Rice C, Wiggins L, et al. Trends in the prevalence of autism spectrum disorder, cerebral palsy, hearing loss, intellectual disability, and vision impairment, metropolitan atlanta, 1991-2010. *PLoS One.* 2015;10: e30124120.
- Weiss R. Intellectual disability and developmental disorders in children. En: Weiss R. Introduction to abnormal child and adolescent psychology. 3.<sup>a</sup> ed. Los Angeles, CA: SAGE Publications; 2017. p. 88-126.
- La discapacidad en México, datos al 2014. México: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; 2016.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5<sup>th</sup> ed). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Verdugo-Alonso MA, Arias-Martínez B, Guillén-Martín VM, Vicente-Sánchez E. La escala de intensidad de apoyos para niños y adolescentes (SIS-C) en el contexto español. Siglo Cero: Revista Española sobre Discapacidad Intelectual. 2014;45:24-40.
- Child Development: Developmental Monitoring and Screening. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Acceso en febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/screening.htm>)
- Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual para la evaluación de menores de cinco años con riesgo de retraso en el desarrollo. 1.<sup>a</sup> ed. México, D.F.: Secretaría de Salud; 2013.
- Reed RA, Snyder D. A Review of Instruments Used In the Assessment of Children. Pennsylvania Psychological Convention. 2014.
- Anderson PJ, Burnett A. Assessing developmental delay in early childhood-concerns with the Bayley-III scales. *Clin Neuropsychol.* 2017;31(2): 371-81.
- Bagnato SJ, Macey M, Salaway J, Lehman C. Research foundations for conventional tests and testing to ensure accurate and representative early intervention eligibility. Pittsburgh, PA: Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC; Early Childhood Partnerships-TRACE Center for Excellence, and US Department of Education, Office of Special Education Programs; 2007. p. 1-48.
- Schonaut L, Salinas P, Armijo I, Schonstedt M, Álvarez J, Manríquez O. Validación de un cuestionario autoadministrado para la evaluación del desarrollo psicomotor. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80:513-9.
- Singh A, Jung Yeh C, Boone Blanchard S. Ages and Stages Questionnaire: a global screening scale. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(1):5-12.
- Council on Children With Disabilities; Section on Developmental Behavioral Pediatrics; Bright Futures Steering Committee; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics.* 2006;118(1):405-20.
- Márquez-Caraveo ME, Zanabria-Salcedo M, Pérez-Barrón V, Aguirre-García E, Arciniega-Buenrostro L, Galván-García CS. Epidemiología y manejo integral de la discapacidad intelectual. *Salud Mental.* 2011; 34:443-9.
- Wechsler D. WISC-IV Escala Wechsler de inteligencia para niños-IV: manual técnico, versión estandarizada. 1.<sup>a</sup> ed. México, DF: Manual Moderno; 2007.
- Sánchez-Escobedo P, Esquivel-Ancona F, Hollingworth L. Intellectual assessment of children and youth in Mexico: past, present, and future. *International Journal of School & Educational Psychology.* 2016;4:247-53.
- Wechsler Intelligence Scale for Children. 5.<sup>a</sup> ed. en español; 2017. Disponible en: <https://www.pearsonclinical.com/psychology/products/100001936/wechsler-intelligence-scale-for-children-fifth-edition-spanish.html#tab-details>
- Syeda MM, Clime EA. Test review: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Fourth Edition. *L Psychoeduc Assess.* 2014;32:265-72.
- Matute E, Inozemtseva O, González-Reyes AL, Chamorro Y. La evaluación neuropsicológica infantil (ENI): historia y fundamentos teóricos de su validación. Un acercamiento práctico a su uso y valor diagnóstico. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias.* 2014;14:68-95.
- Ostrosky-Solís F, Gómez-Pérez E, Matute E, Rosselli M, Ardila A, Pineda D. NEUROPSI ATTENTION AND MEMORY: a neuropsychological

- test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Appl Neuropsychol.* 2007;14(3):156-70.
25. Yáñez-Téllez G, Prieto-Corona D. Batería neuropsicológica para la evaluación de los trastornos del aprendizaje Baneta. México, DF: Manual Moderno; 2013.
  26. Flores-Lázaro JC, Ostrosky-Solís F, Lozano A. Batería de funciones frontales y ejecutivas: presentación. *Revista de Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencia.* 2008;8:141-58.
  27. Ray-Subramanian CE, Huai N, Weismer SE. Brief report: adaptative and cognitive skills for toddlers on the autism spectrum. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(5):679-84.
  28. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88(12):1008-16.
  29. Coffee B, Keith K, Albizua I, Malone T, Mowrey J, Sherman SL, et al. Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet.* 2009;85(4):503-14.
  30. Karam SM, Riegel M, Segal SL, Félix TM, Barros AJ, Santos IS, et al. Genetic causes of intellectual disability in a birth cohort: a population-based study. *Am J Med Genet A.* 2015;167(6):1204-14.
  31. Srour M, Shevell M. Genetics and the investigation of developmental delay/intellectual disability. *Arch Dis Child.* 2014;99(4):386-99.
  32. 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(3):367-80.
  33. Battaglia A, Doccini V, Bernardini L, Novelli A, Loddo S, Capalbo A, et al. Confirmation of chromosomal microarray as a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental delay, intellectual disability, autism spectrum disorders and dysmorphic features. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(6):589-99.
  34. Michelson DJ, Shevel MI, Sherr EH, Moeschler JB, Gropman AL, Ashwal S. Evidence report: Genetic and metabolic testing on children 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.* 2011;77(17):1629-35.
  35. 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(4):428-38.
  36. Eun SH, Hahn SH. Metabolic evaluation of children with global developmental delay. *Korean J Pediatr.* 2015;58(4):117-22.
  37. Griffiths PD, Batty R, Warren D, Hart A, Sharrard M, Mordekar SR, et al. The use of MR imaging and spectroscopy of the brain in children investigated for developmental delay: what is the most appropriate imaging strategy? *Eur Radiol.* 2011;21(9):1820-30.
  38. Jauhari P, Boggula R, Bhave A, Bhargava R, Singh C, Kohli N, et al. Aetiology of intellectual disability in paediatric outpatients in Northern India. *Dev Med Child Neurol.* 2011;53(2):167-72.
  39. Poretti A, Blaser SI, Lequin MH, Fatemi A, Meoded A, Northington FJ, et al. Neonatal neuroimaging findings in inborn errors of metabolism. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37(2):294-312.
  40. Ibrahim M, Parmar HA, Hoefting N, Srinivasan A. Inborn errors of metabolism: combining clinical and radiological clues to solve the mystery. *Am J Roentgenol.* 2014;203(3):315-27.
  41. Murias K, Moir A, Myers KA, Liu I, Wei XC. Systematic review of MRI findings in children with developmental delay or cognitive impairment. *Brain Dev.* 2017;39(8):644-55.
  42. Barkovich AJ. An approach to MRI of metabolic disorders in children. *J Neuroradiol.* 2007;34(2):75-88.
  43. Sherr EH, Shevell MI. Global developmental delay and intellectual disability. En: Swaiman's pediatric neurology principles and practice. 6.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2018. p. 418-23.
  44. Council on Children with Disabilities and Medical Home Implementation Project Advisory Committee. Patient-and family-centered care coordination: a framework for integrating care for children and youth across multiple systems. *Pediatrics.* 2014;133(5):1451-60.