

Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia

V. Soto Insuga, E. González Alguacil,
J.J. García Peñas

Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid



Resumen

El retraso global del desarrollo (RGD) y la discapacidad intelectual (DI) son trastornos del neurodesarrollo de alta prevalencia (1-3%) cuya identificación temprana recae, en gran medida, en la pediatría de Atención Primaria. Este artículo ofrece una guía práctica para reconocer signos de alarma, diferenciar el concepto clínico “retraso madurativo” y organizar la evaluación inicial. Se resumen herramientas útiles de cribado y seguimiento y se propone un algoritmo escalonado que integra anamnesis y exploración neurológica, valoración sensorial (visión/audición) e indicación racional de pruebas: array-CGH, secuenciación dirigida/exoma y analítica metabólica básica, reservando la resonancia cerebral para escenarios con micro/macrocefalia, focalidad, convulsiones, trastornos del tono/movimiento o regresión. Se revisan las principales comorbilidades (sueño, epilepsia, TEA [trastorno del espectro autista], TDAH, psiquiátricas, motoras, sensoriales y sistémicas) y su impacto funcional, aportando pautas de manejo y criterios de derivación preferente a neuropediatría. Se enfatiza iniciar intervención temprana y apoyo escolar sin demorar por la etiología, a la vez que se fomenta el consejo genético, el seguimiento evolutivo y la coordinación con rehabilitación y recursos comunitarios. Finalmente, se advierte sobre pseudoterapias carentes de evidencia y se esbozan oportunidades de medicina de precisión en etiologías tratables.

Abstract

Global developmental delay (GDD) and intellectual disability (ID) are highly prevalent neurodevelopmental disorders (1-3%) for which early identification largely involves primary care pediatrics. This article offers practical guidance on recognizing warning signs, differentiating the clinical concept of “maturational delay,” and organization of the initial assessment. It summarizes useful screening and follow-up tools and suggests a step-by-step algorithm that integrates medical history and neurological examination, sensory assessment (vision/hearing), and rational indication of tests: array-CGH, targeted sequencing/exome, and basic metabolic analysis, while saving brain MRI for scenarios involving micro/macrocephaly, focality, seizures, tone/movement disorders, or regression. The main comorbidities (sleep, epilepsy, ASD [autism spectrum disorder], ADHD, psychiatric, motor, sensory, and systemic) and their functional impact are reviewed, providing management guidelines and criteria for preferential referral to neuropediatrics. Emphasis is placed on initiating early intervention and school support without delay due to etiology, while encouraging genetic counseling, developmental follow-up, and coordination with rehabilitation and community resources. Finally, warnings are provided about pseudoscientific therapies lacking evidence, and opportunities for precision medicine in treatable etiologies are outlined.

Palabras clave: Retraso global del desarrollo; Retraso psicomotor; Retraso madurativo; Discapacidad intelectual; Genética; Regresión psicomotriz; Medicina de precisión.

Key words: *Global developmental delay; Psychomotor delay; Developmental delay; Intellectual disability; Genetics; Psychomotor regression; Precision medicine.*

OBJETIVOS

- Definir retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual según DSM-5, conocer su prevalencia aproximada (1-3 %) y diferenciar del concepto “retraso madurativo”.
- Implementar la detección precoz en Atención Primaria, así como reconocer y priorizar escenarios de alarma, estableciendo criterios de derivación preferente a neuropediatría.
- Conocer un algoritmo diagnóstico escalonado: evaluación sensorial (visión/audición), indicación e interpretación de pruebas (array-CGH, paneles/exoma, estudio FMR1, metabólico básico/dirigido y resonancia magnética cerebral [RMC] cuando corresponda).
- Identificar y evaluar comorbilidades frecuentes (sueño, epilepsia, TEA, TDAH, psiquiátricas, motoras, sensoriales, gastrointestinales y sistémicas) con un abordaje multidisciplinar.
- Elaborar un plan terapéutico integral: iniciar atención temprana sin esperar la etiología, considerar opciones de medicina de precisión cuando existan, ofrecer consejo genético, desaconsejar pseudoterapias y coordinar con familia, escuela y recursos sociales.

Introducción

La discapacidad intelectual se define como: aquel trastorno que se inicia antes de los 18 años, caracterizado por una limitación en el funcionamiento intelectual (cociente intelectual bajo) y en el comportamiento adaptativo en las áreas conceptual, social y práctica. En menores de 5 años, al ser las pruebas de inteligencia poco fiables, se debe hablar

Autor de correspondencia: victorsotoinsga@gmail.com

de retraso global del desarrollo o retraso psicomotor que implica un retraso en, al menos, dos áreas de desarrollo: motricidad fina-gruesa, lenguaje, sociabilidad, cognición y actividades de la vida diaria. Su identificación debe ser precoz de cara a iniciar tratamientos eficaces específicos. Es fundamental un estudio etiológico que permita identificar posibles tratamientos específicos, proporcionar un pronóstico específico, prevenir posibles complicaciones asociadas a la etiología, ofrecer un consejo genético y evitar otras pruebas complementarias innecesarias, entre otras ventajas. Actualmente, la capacidad de encontrar una causa específica del retraso del desarrollo ha aumentado gracias a algoritmos diagnósticos secuenciales, que incluyen tanto la anamnesis y exploración física como pruebas complementarias, que incluyen pruebas de neuroimagen, metabólicas y genéticas.

Definición de retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual

Debido a la poca fiabilidad de las pruebas de inteligencia, en menores de cinco años debemos hablar de retraso global del desarrollo.

La discapacidad intelectual (sustituye al término “retraso mental”) y el retraso global del desarrollo (o también denominado “retraso psicomotor”) se incluyen según la última clasificación DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)⁽¹⁾ dentro del grupo de los “trastornos del neurodesarrollo”, que son aquellas alteraciones en el desarrollo neurológico que se inician en la infancia.

El término de **discapacidad intelectual** (DI) no se basa únicamente en la detección de un cociente intelectual bajo, sino que también implica una alteración en la interacción ambiental y social. De esta forma, la DI se define como aquel trastorno que se inicia antes de los 18 años, caracterizado por una limitación en el funcionamiento intelectual (que debe ser confirmado mediante una evaluación clínica y pruebas de inteligencia estandarizadas individualizadas), así como en el comportamiento adaptativo en las áreas cognitivas, sociales y conductuales. La gravedad

se define fundamentalmente por las alteraciones adaptativas, pero sigue siendo válida la estratificación, dependiendo del cociente intelectual (CIT) o cociente de desarrollo (CD): funcionamiento intelectual límite (CIT 70-85), DI leve (CIT 50-70), DI moderada (CIT 35-40), DI grave (CIT 20-35) y DI profunda (CI < 20).

En menores de 5 años, las pruebas de inteligencia son poco fiables, tanto por el elevado porcentaje de falsos positivos como negativos; por lo que, por debajo de esta edad, se habla de **retraso global del desarrollo** (RGD), que implica un retraso en, al menos, dos áreas de desarrollo: motricidad fina-gruesa, lenguaje, sociabilidad, cognición y actividades de la vida diaria⁽²⁾ (Fig. 1).

Prevalencia

La prevalencia de RGD/DI en niños es del 1-3 %.

El estudio de niños con sospecha de RGD es uno de los principales motivos de consulta en neuropediatría. Actualmente, se estima que la incidencia de RGD en niños menores de 5 años es de 1-3 %. De forma similar, los estudios de incidencia de DI, aunque varían dependiendo de los criterios diagnósticos y los métodos de valoración empleados, estiman una incidencia de 1-3 %, lo que sugiere que seguramente representen una misma población. Los principales estudios de prevalencia se han realizado en población escandinava, entre los cuales destaca el realizado por

Strømme y cols. en 30.037 niños nacidos entre 1980-1985 en Noruega, en el que objetivaron que el 0,62 % presentaba DI, siendo leve, moderado, grave y profundo en 0,35 %, 0,15 %, 0,04 % y 0,08 %, respectivamente⁽³⁾. Cifras algo más elevadas se reportan en un reciente metaanálisis, que estima la prevalencia de discapacidad intelectual a nivel global en el 3 %⁽⁴⁾. Es levemente más frecuente en varones, con una proporción 1,1-1,5:1, explicado en parte por trastornos ligados al cromosoma X.

¿Retraso madurativo o retraso global del desarrollo?

El concepto de retraso madurativo debe entenderse como una situación en la que el neurodesarrollo del niño está fuera de los límites de la normalidad, sin saber la causa y en la que no se debe retrasar la búsqueda etiológica ni la estimulación precoz.

El concepto de “retraso madurativo” no está recogido en las clasificaciones DSM-V ni CIE-11; por lo que, aunque se use ampliamente en la práctica clínica habitual, debe usarse con cautela, siendo necesario que seamos claros a la hora de explicarlo a los padres, para evitar la sensación de banalización “de ser un problema que va a desaparecer con el tiempo”, lo que implicaría, en muchas ocasiones, un retraso en el diagnóstico y en el inicio de tratamiento. Debemos entenderlo como “foto fija” del neurodesarrollo de un niño que, en ese momento, se aparta de los límites de la normalidad y del que aún no conocemos

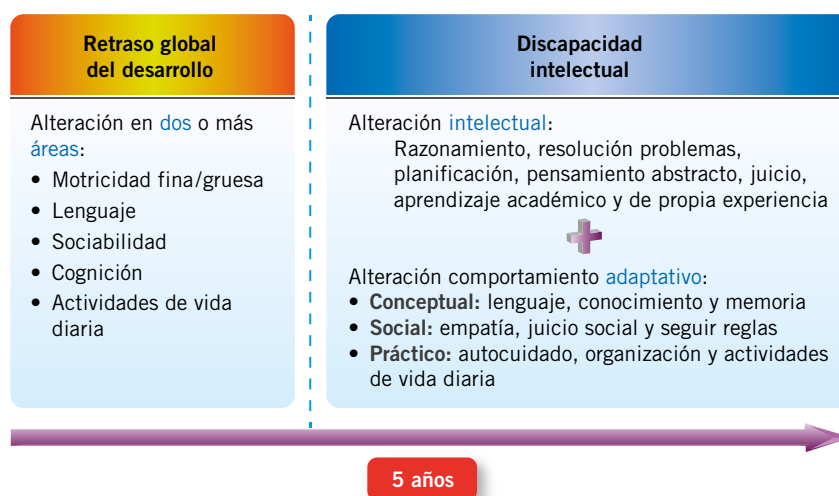


Figura 1. Retraso global del desarrollo y discapacidad intelectual.

su causa. De este modo, un niño en el que se detecta un “retraso en el desarrollo” puede deberse a:

- Retraso global del desarrollo.
- Variante normal del desarrollo que implica una normalización posterior.
- Factores psicosociales: inadecuada estimulación en los primeros años.
- Retraso derivado de una enfermedad crónica extraneurológica, como puede ser: desnutrición, cardiopatías congénitas, insuficiencia renal-hepática o enfermedad celiaca, entre otras.
- Síntomas secundarios a un trastorno motor crónico no progresivo (parálisis cerebral) o a un déficit sensorial grave (déficit visual o hipoacusia).
- Primer síntoma de otros trastornos de neurodesarrollo, como trastorno del espectro autista (TEA), trastorno del lenguaje, trastorno de la coordinación motora o trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)⁽⁵⁾.

Por tanto, el concepto de “retraso madurativo” debe entenderse como una situación clínica en la que debemos iniciar una estimulación precoz (desaconsejar la actitud expectante “ya veremos en qué queda”), iniciar una búsqueda etiológica y realizar un seguimiento para comprobar el curso, estabilidad o resolución de los síntomas.

Etiología

Se debe realizar una búsqueda etiológica en todo niño con RGD/DI.

Numerosas etiologías pueden ocasionar un RGD/DI (Tabla I). La probabilidad de encontrar una etiología varía según las diferentes series, estimándose que en un 23-78 % de los pacientes con RGD/DI no se encuentra una causa definida. Esto es variable, según si el RGD/DI es **sindrómico** (más frecuente encontrar una causa del trastorno si asocia indicadores específicos u otras anomalías congénitas), el área geográfica donde se realizó el estudio y la **gravedad**; de forma que, cuanto mayor es el grado RGD/DI, más probabilidades de encontrar una etiología tendremos (en los niños con DI grave se suele encontrar una causa en hasta el 80 % de las ocasiones; mientras que, si la DI es leve, la tasa de rentabilidad

Tabla I. Etiología de retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual según el tiempo en el que actúa la noxa

Causas prenatales (50-60 %)

1. Trastornos genéticos (60-65 %):
 - Alteraciones cromosómicas estructurales
 - Enfermedades monogénicas por alteración del número de copias de un gen (CNVs) o mutaciones puntuales en uno o varios nucleótidos
 - Enfermedades mitocondriales por alteración de genes nucleares (los más frecuentes) o de genes del ADN mitocondrial
 - Enfermedades de causa epigenética (*imprinting*)
 - Herencia poligénica
2. Errores innatos del metabolismo (1-5 %)
3. Malformaciones del desarrollo cortical (20-25 %)*
4. Por efecto de noxas externas (30-35 %):
 - Infecciosas: TORCH**, sífilis congénita, VIH, ZIKA, otras
 - Tóxicos: alcohol, drogas, tóxicos industriales, fármacos (ácido valproico, talidomida...) y radiación ionizante
 - Causas vasculares: isquemia prenatal, trombofilia prenatal y alteraciones genéticas
 - Causas placentarias: CIR y enfermedad crónica materna

Causas perinatales (4-15 %)

- Relacionados con el parto: sufrimiento fetal agudo y/o trauma obstétrico
- Relacionadas con prematuridad
- Factores tóxicos:
 - Hiperbilirrubinemia grave (kernícterus)
 - Plomo, mercurio, etc.
- Otras causas: infecciones del sistema nervioso central, sepsis neonatal e hipoglucemia persistente

Causas postnatales (3-10 %)

- Infecciosas: meningitis o encefalitis de diferentes etiologías
- Autoinmunes/parainfecciosas
- Traumáticas: “síndrome del bebé zarandeado”, politraumatismo y daño axonal difuso
- Tumoraes
- Vasculares
- Epilepsia (encefalopatías epilépticas)
- Factores tóxicos
- Enfermedades sistémicas:
 - Endocrinológicas (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, panhipopituitarismo)
 - Inmunodeficiencias
 - Nutricionales: malnutrición, déficit vitamínicos específicos, como vitamina B1 o vitamina B12
- Psicosociales: niños maltratados, abandonados, hospicios, adopciones internacionales y falta de estimulación

*Muchas malformaciones del desarrollo del sistema nervioso central son causadas por mutaciones en genes somáticos o germinales.

** TORCH: Infección por toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes virus.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; CIR: crecimiento intrauterino retardado.

diagnóstica es del 20-30 %)⁽⁶⁾. El avance en los últimos años de las técnicas de neuroimagen y, fundamentalmente, genéticas, ha permitido aumentar la posibilidad de encontrar una etiología definida. En un estudio de Han y cols. en 75 niños con RGD/DI, mediante el uso de técnicas genéticas (array-CGH, estudio de X frágil y panel de genes de RGD/DI) junto con resonancia cerebral, identificaron la etiología en el 71 % de los pacientes.

En las últimas décadas, la introducción de tecnologías genómicas avanzadas ha revolucionado el diagnóstico de la DI/RGD de origen genético. La secuenciación masiva (como el exoma y el genoma completo) ha permitido identificar con rapidez y menor coste un gran número de causas monogénicas, que antes permanecían sin diagnóstico. Actualmente, se sabe que existen más de 1.300 genes, cuya alteración puede causar DI, involucrados en procesos

diversos, como el desarrollo del sistema nervioso, el metabolismo cerebral, el transporte molecular, el control del ciclo celular, la regulación epigenética de la cromatina y la función mitocondrial y sináptica, entre otros⁽⁷⁾. Igualmente, hay que tener en cuenta que, cuanto más sofisticadas son las técnicas genéticas, más compleja es su interpretación (factores como la herencia poligénica, la expresividad variable o factores de modificación epigenéticos), por lo que frecuentemente es necesaria la coordinación con un genetista clínico. La causa genética más frecuente de RGD/DI es el síndrome de Down (trisomía cromosoma 21), siendo la segunda el síndrome de Rett en mujeres (mutación en gen *MECP2*) y síndrome de X-frágil en varones⁽⁷⁾.

Son muchos los motivos que justifican una búsqueda etiológica del RGD/DI⁽⁸⁾, entre los que se incluyen: identificar posibles tratamientos específicos, como la dieta cetogénica en la deficiencia del transportador de glucosa cerebral o la vitamina B6 en los trastornos de la piridoxina (8-10 % de los diagnosticados), proporcionar un pronóstico específico y seguimiento individualizado para prevenir posibles complicaciones asociadas y esperables según etiología (10-17 %), ofrecer un consejo genético (9 %), evitar otras pruebas complementarias innecesarias (lo que es definido por muchos padres como una “odisea diagnóstica”), así como mejorar el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, posibilidad de contacto con otras familias con la misma patología y,

en muchos casos, evitar sentimientos de culpabilidad de los padres⁽⁹⁾.

Aproximación diagnóstica

Mediante una anamnesis y exploración física adecuada, así como con el uso racional de pruebas complementarias (resonancia cerebral, estudios metabólicos y genéticos), es posible encontrar la causa en un alto porcentaje de pacientes con RGD/DI.

Importancia de una detección/ diagnóstico precoz

El diagnóstico de RGD debe ser precoz, de cara a poder realizar una intervención precoz. En este sentido, los pediatras de Atención Primaria son los médicos principales para una correcta identificación. Generalmente, los padres son los primeros en detectar los problemas del neurodesarrollo (hasta en el 60 %), pero se debe aprovechar cualquier visita en consulta (de seguimiento, rutinaria o por enfermedad) hasta los dos años de edad, para consultar a los padres sobre el desarrollo de sus hijos y realizar un cribado del desarrollo⁽¹⁰⁾.

Para realizar un correcto cribado del desarrollo psicomotor, debemos tener en cuenta que los hitos del desarrollo psicomotor se adquieren dentro de un amplio rango de normalidad (Tabla II). Para poder evaluar este desarrollo, generalmente suelen ser útiles no solo la impresión global clínica, sino preguntar por los signos de alarma (Fig. 2) y el uso de escalas de desarrollo. La escala más utilizada y validada en nuestro medio es la de Haizea-Llevant, resultado de

un estudio en 2.519 niños de 0-5 años de Cataluña y País Vasco. Comprende 97 ítems distribuidos en áreas de socialización, lenguaje, manipulación y postural, en los que podremos identificar si el niño ha adquirido ese ítem del desarrollo de forma adecuada a su edad⁽¹¹⁾ (Fig. 3).

Asimismo, las guías internacionales recomiendan el uso de herramientas específicas y fáciles de aplicar en consulta para el cribado de determinados problemas de aprendizaje, como: la M-CHAT (*Modified checklist for Autism*), para la identificación de síntomas de TEA en niños de 16-30 meses; o la CSBS-CS (Escala de conducta comunicativa y simbólica), para identificar alteraciones en las áreas del lenguaje o sociabilidad.

No hay que olvidar que existen variantes de la normalidad del desarrollo, que no suponen un hallazgo patológico y que debemos conocer, como son, entre otros: pinza entre dedo pulgar y medio, no realizar gateo, desplazamiento sentado sobre nalgas o apoyando una rodilla y el pie de la otra extremidad o rodar sobre sí mismo, marcha de puntillas los dos primeros años de vida, tartamudeo fisiológico entre los 2-4 años o dislalias hasta los 4 años de edad⁽¹²⁾.

En la evaluación será primordial identificar cualquier regresión en el desarrollo de cara a diferenciar entre un retraso global del desarrollo estático y una encefalopatía progresiva (apartado del que nos ocuparemos posteriormente), que requerirá una valoración preferente por un Servicio de Neuropediatría. A veces, puede ser difícil distinguir una regresión en enfermedades lentamente progresivas, de las cuales muchas veces esta regresión se manifiesta como una fase de estancamiento⁽¹³⁾.

Confirmación diagnóstica

Para un diagnóstico definitivo de DI/RGD serán necesarias valoraciones neuropsicológicas realizadas por personal especializado, que incluyan valoraciones cognitivas (cociente intelectual a partir de los 5 años y cociente de desarrollo en menores), así como de otras áreas de aprendizaje-conducta para confirmar el diagnóstico e identificar los componentes cognitivos afectados (perfil de debilidades y fortalezas).



Figura 2. Signos de alarma en el desarrollo psicomotor.

Tabla II. Resumen de los hitos del desarrollo psicomotor

Edad	Motor grueso y enderezamiento (Illingworth, Votja)	Lenguaje (CLAMS-CAT, Capute y Accardo PJ y Gassier J) y audición	Adaptación y manipulación (Illingworth y Nelson)	Social y autonomía (Illingworth y Nelson)
2 m	DS: miembros más distendidos. Manos más abiertas DP: levanta la cabeza y la parte superior del tronco (45°)	Vocalizaciones (e,o,a)	Sigue con la mirada 180° (también sigue en sentido vertical) Manipula sus dedos	Emite sonidos de placer cuando le hablan
3 m	DS: postura estable. Flexoextensión de las piernas DP: apoyo simétrico en codos y sínfisis del pubis <i>Desplazamiento caudal del CG</i> Sostén cefálico (2-3 m)	Baluceo (vocalizaciones prolongadas con consonantes y sílabas deformadas) Localiza bien el ruido	Manos abiertas Manos a la boca Se mira las manos. Contacto mano-mano. Prensión al contacto	> 8 sem.: busca contacto con todo el cuerpo. 8-12 sem. → distonía fisiológica
6 m	DS: se coge los pies con las manos DP: apoyo en manos S: se mantiene sentado con apoyo Volteo desde DP a DS (desde 5 ½ m)	Laleo: bababaa, (une sílabas, modula volumen)	Coge objetos con el puño Los cambia de mano Cruza línea media Contacto mano-pie Dos objetos en las manos	El adulto no debe de intervenir en esta etapa, mientras el niño practica su fonación
8 m	Desde el decúbito lateral alcanza la sedestación oblicua S: se mantiene sentado sin apoyos Volteo fácil en ambas direcciones	Dice mamá y papá no referenciales	Tira de una anilla por medio de un hilo (8-9 m) Puede dejar un objeto	Se lleva comida a la boca Tira los objetos Busca un objeto fuera de su vista
9 m	Pasa de sedestación oblicua a sedestación biisquiática o a gateo Gatea. Se sienta solo (9-10 m) B: agarrándose, unos instantes	Mira directamente al sonido por encima del oído	Hace pinza superior (base de pulgar-índice) Busca un objeto si se retira de la mesa	Le gusta jugar a esconderse Aprende a dar un objeto a sus padres
12 m	Camina apoyando una mano Marcha libre (13-15 m)	2-3 palabras Obedece órdenes que se acompañan por gestos	Mete un cubo en un recipiente y lo saca Hace marcas con un lápiz (si lo ve hacer)	Participa en juegos sencillos de pelota
18 m	Sube y baja escalones con ayuda Da saltos con los dos pies (18-24 m) Se agacha a por un objeto suelto	7-10 palabras Jerga madura (palabras comprensibles entre jerga ininteligible) Reconoce 3 partes de su cuerpo	Construye torre de 3 cubos Pasa páginas de un libro Garabatea con un lápiz espontáneamente	Da besos Lleva cuchara a la boca, come solo Puede quejarse de pañal sucio Juego social
2 a	Corre Sube escalones sin ayuda Se sube a los muebles	50 palabras Frases de dos palabras: sujeto o pronombre (incorrecto) y predicado Órdenes de dos pasos	Construye torre de 6-7 cubos y un tren con 4 cubos Imita una línea con lápiz	Refiere experiencias inmediatas Se quita calcetines y zapatos Controla esfínter anal y vesical (después) durante el día
3 a	Se mantiene durante unos instantes sobre un pie Monta en triciclo	250 palabras. Pronuncia bien. Frases de 3 palabras Pronombres personales	Dibuja un círculo completo Dibuja una persona con cabeza, ojos y piernas Identifica un color, 6-8 imágenes, partes del cuerpo y objetos	Juega con otros niños "en paralelo" Se lava las manos Se viste y desviste sin ayuda (excepto cordones)
4 a	Salta sobre un pie Trepa sin dificultad	Reconoce todos los colores	Dibuja 2 líneas que se cruzan (+) y copia un tren Pinta una persona con cabeza, tronco, manos y pies, y a veces el cabello	Juega con otros niños iniciando interacción social Controla esfínteres (desde 3 1/2 a) Se viste solo

B: bipedestación; CG: centro de gravedad; DP: decúbito prono; DS: decúbito supino; S: sedestación.
Fuente: Buschmann CD, Gutiérrez-Solana LG, García Peñas JJ, Ruiz-Falcó ML, 2016.

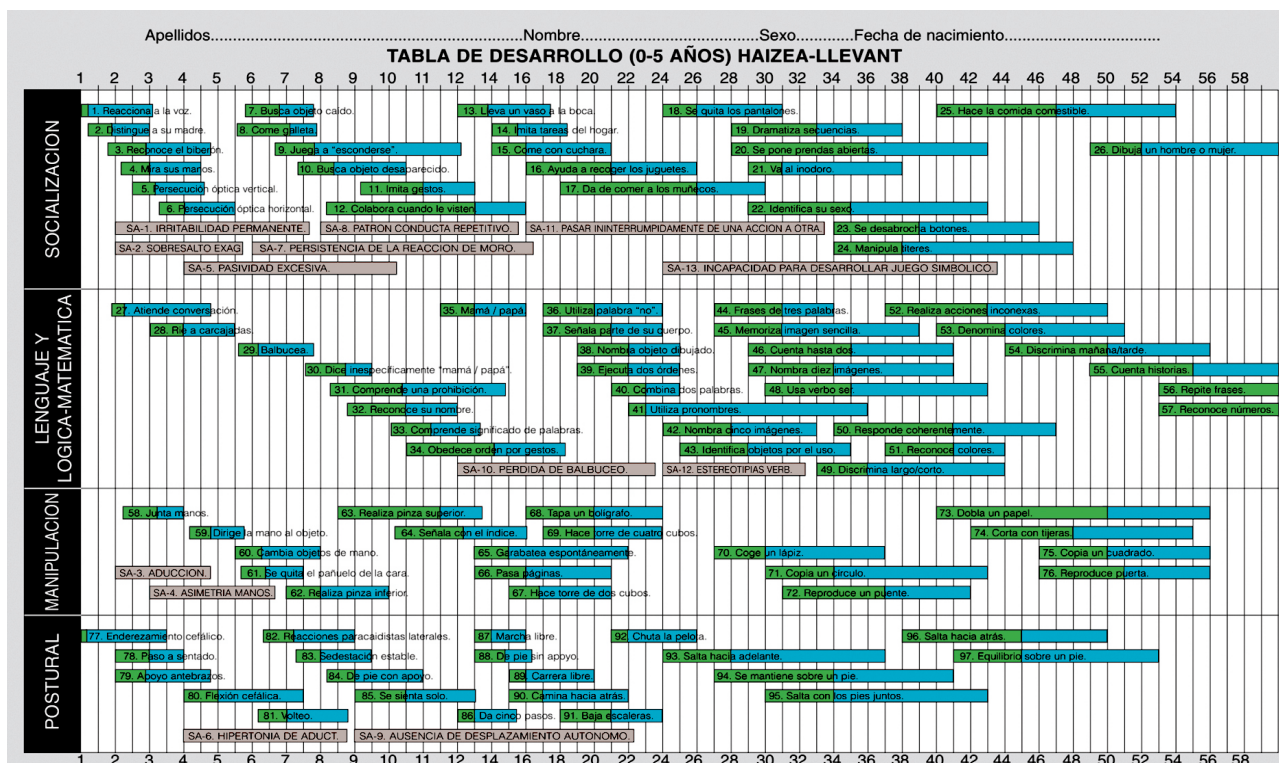


Figura 3. Tabla de desarrollo (0-5 años) Haizea-Llevant.

A partir de los 5 años se deben emplear test de inteligencia, como las escalas Wechsler, RIAS y KBIT-2, entre otras. En menores de 5 años hay escalas que permiten objetivar el desarrollo de un determinado niño con arreglo a estándares de población general, desglosando diferentes áreas (postural-motriz, cognitiva y comunicativa), siendo las más utilizadas: Brunet-Lezine, Bayley o Cumanin Merrill-Palmer, en las que se miden edad de desarrollo y cociente de desarrollo. Igualmente, existen instrumentos diagnósticos que pueden detectar problemas de aprendizaje concretos como: lenguaje, lectura-escritura, memoria, funciones ejecutivas y conducta adaptativa⁽¹⁴⁾.

La valoración neuropsicológica es una prueba complementaria fundamental para confirmar y caracterizar el diagnóstico de RGD/DI, pero se debe integrar dentro del abordaje clínico-diagnóstico, en el que el pediatra-neuropediatra es el médico responsable del proceso⁽⁵⁾.

Diagnóstico etiológico

Anamnesis y exploración física

Una adecuada anamnesis y exploración física permiten el diagnóstico de un RGD/DI en un 12,5-34% de los casos y

aportan claves fundamentales para una adecuada investigación en hasta el 65% de los casos⁽¹⁵⁾.

- **Anamnesis:** deberá incluir una historia familiar completa (3 generaciones) de trastornos neurológicos y psiquiátricos. Habrá que recoger antecedentes perinatales, evaluando los factores de riesgo conocidos (infecciones, hemorragias, alcohol materno, drogas, patología del parto, etc.), así como el parto y el periodo neonatal. Habrá que analizar los hitos fundamentales de las principales áreas del desarrollo psicomotor (motor grueso, fino, lenguaje y sociabilidad), definiendo la presencia o ausencia de regresión psicomotriz. Asimismo, es fundamental recoger las alteraciones conductuales de estos pacientes, que, en muchos casos, son específicas de determinadas enfermedades (fenotipos neuroconductuales), como la fascinación por el agua en el síndrome de Angelman, o comportamientos autolesionales, como en el síndrome de Lesch-Nyhan o Cornelia de Lange. Determinadas conductas pueden ser muy orientativas, como la hiperventilación y maniobras de Valsalva autoinducidas en el síndrome de Rett o el síndrome de

Pitt-Hopkins, o la cataleptía en Niemann Pick-C o síndrome de Coffin-Lowry⁽¹⁵⁾.

- **Exploración física:** debemos realizar una exploración neurológica sistemática, sin olvidarnos de la exploración general pediátrica. De hecho, el examen de la piel, los percentiles de peso-talla-perímetro cefálico, alteraciones en genitales, dismorfias faciales o visceromegalias pueden ser claves de gran valor orientativo, o incluso diagnósticas. La exploración neurológica recogerá ordenadamente las alteraciones en pares craneales, motricidad, equilibrio, vías piramidales, sistema nervioso periférico y presencia de trastornos de movimiento.

En el caso de la exploración física del lactante, que es diferente respecto del escolar o adolescente, debemos realizar una exploración que incluya la valoración del tono, del desarrollo postural en decúbito supino, decúbito prono, sedestación y bipedestación, sin olvidar reacciones posturales, reflejos primitivos, reflejos de percepción y patrón de movimiento.

Es fundamental realizar exploraciones seriadas en el seguimiento de

Tabla III. Claves diagnósticas para enfermedades que cursan con retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual

Síndrome X-Frágil (gen FMR1, expansión de tripletes)	Esclerosis tuberosa (gen TSC1, TSC2)	Síndrome de Rett típico (variantes MECP2)	Síndrome de Angelman (herencia materna o impronta paterna UBE3A, cromosoma 15q11-15q13)	Síndrome de Prader-Willi (cromosoma 15q11-15q13 heredado por vía materna)	Síndrome Williams-Beuren (microdelección cromosoma 7, banda 7q11.23)	Síndrome de Rubinstein-Taybi (gen CREBBP o EP300)
<ul style="list-style-type: none"> - Cara estrecha y alargada y pabellones auriculares grandes - Hiperlaxitud articular - Macroorquidia en varones 	<ul style="list-style-type: none"> - Manchas hipopigmentadas - (Epilepsia, angiofibromas faciales, placas de Chagrin, fibromas gingivales...) 	<ul style="list-style-type: none"> - Regresión 6-18 meses - Microcefalia - Manerismos mano-mano, mano-boca - Hiper-ventilación 	<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno del movimiento (temblor, ataxia de la marcha) - Fenotipo conductual con apariencia feliz 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotonía infantil con mala succión en los primeros meses, con posterior rápido aumento de peso en la infancia, hipogonadismo, baja estatura 	<ul style="list-style-type: none"> - “Elfin facies” (labios prominentes, nariz chata, pelo rizado, patrón de iris estrellado...) - Alteraciones cardíacas, hipercalcemia, retraso en el crecimiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Pulgares y <i>hallux</i> anchos y angulados - Fisuras palpebrales oblicuas hacia abajo, puente nasal convexo, columela descendida, sonrisa característica - Tendencia a queloides

un niño con RGD/DI para identificar alteraciones evolutivas que no estuvieran presentes en las primeras exploraciones (p. ej., las alteraciones cutáneas y oculares en ataxia telangiectasia, manchas café con leche y efélides en neurofibromatosis tipo 1 o angiofibroma facial en el complejo esclerosis tuberosa).

Aproximación diagnóstica en RGD/DI de un síndrome o patología reconocible (RGD/DI síndrómica)

Tanto en la anamnesis como en la exploración física, se buscarán activamente **claves diagnósticas** que nos permitan orientar diferentes etiologías

(Tabla III). Por tanto, podemos encontrarnos ante dos escenarios: RGD/DI síndrómicos (en los que existen indicadores de una patología reconocible) o RGD/DI no síndrómicos (que no presenten indicadores de una patología específica ni malformaciones asociadas).

En el caso de pacientes catalogados de RGD/DI síndrómico, por determinados rasgos faciales (p. ej., dismorfias características en síndrome de Down) o patrón de malformaciones congénitas que se agrupan dentro de un síndrome concreto, se debe realizar un test diagnóstico específico a esa causa.

Aproximación diagnóstica en RGD/DI sin indicadores de un síndrome o patología reconocible (RGD/DI no-sindrómica) (Fig. 4)

Evaluación sensorial

Las principales guías diagnósticas recomiendan que todos los niños con RGD/DI deberían tener una evaluación de la vista y del oído. La alteración en uno de estos sentidos podría contribuir al retraso o podría ayudarnos a una aproximación diagnóstica^(7,9,16,17).

Estudios genéticos (Tabla IV)

Tradicionalmente, el abordaje diagnóstico ante un niño con RGD/DI era clínico (“fenotipo primero”), apoyándose en la pericia del especialista para reconocer síndromes conocidos mediante pruebas secuenciales (como cariotipo, pruebas metabólicas y secuenciación de Sanger gen a gen). Sin embargo, esta estrategia a menudo fallaba ante presentaciones atípicas o nuevos trastornos genéticos. Este panorama ha cambiado radicalmente en las últimas décadas, gracias al desarrollo de los estudios genéticos, en el que muchos autores defienden encontrar la mutación genética y, a partir de ella, comprender el fenotipo (“genotipo primero”), aumentando el rendimiento diagnóstico hasta un 40-60 % en las series recientes^(9,15).

Cuanto más sensibles son las pruebas genéticas para detectar mutaciones puntuales o alteraciones del número de copias, existe una mayor probabilidad

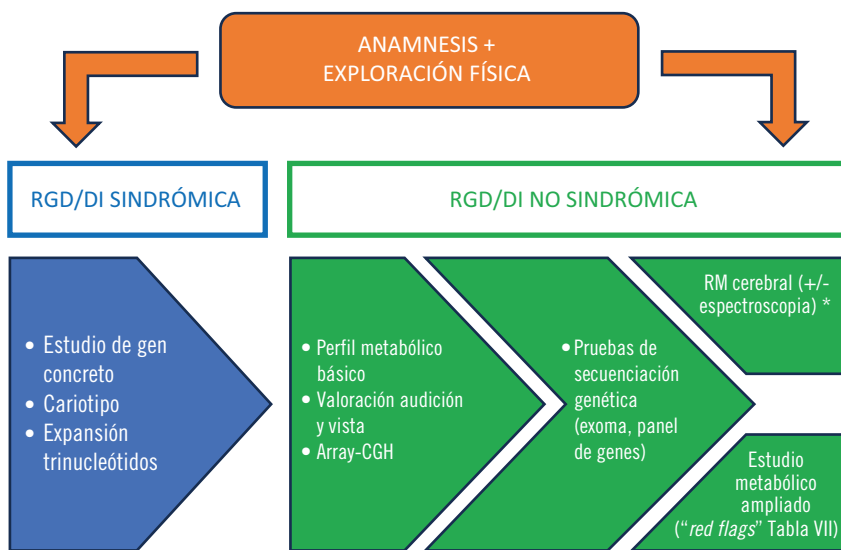


Figura 4. Algoritmo diagnóstico ante retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual (RGD/DI). *Antecedente de historia de asfixia intraparto, alteraciones del perímetro cefálico, focalidad neurológica, crisis epilépticas, trastornos del tono o movimiento, regresión o intensidad moderados-graves. RM: resonancia magnética.

Tabla IV. Técnicas genéticas empleadas para el diagnóstico etiológico de retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual (RGD/DI)

Técnica genética	Indicaciones	Rendimiento diagnóstico RGD/DI
Cariotipo	<ul style="list-style-type: none"> - Delección y/o duplicación de material genético de gran tamaño (5-10 Mb) - Cromosoma en anillo - Translocaciones balanceadas 	4 %
FISH	<ul style="list-style-type: none"> - Delecciones y duplicaciones de un locus específico 	
MLPA	<ul style="list-style-type: none"> - Delecciones y duplicaciones de varios <i>loci</i> 	
CGH arrays	<ul style="list-style-type: none"> - Delecciones y/o duplicaciones de material genético de pequeño tamaño (resolución 50-100 kb) - Desventajas: <ul style="list-style-type: none"> • No detecta mutaciones puntuales • No detecta reordenamientos cromosómicos 	10-25 %
Secuenciación de exoma/ paneles de genes	<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones puntuales en región exómica - Desventajas: dificultad en identificar delecciones/duplicaciones 	28-50 %
Secuenciación de genoma	<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones en región exómica e intrónica 	

FISH: hibridación fluorescente in situ; MLPA: Multiple Ligation-dependent Probe Amplification.

de resultados de variante de significado incierto (VUS), que implica que su presencia no explica completamente la clínica del paciente y que no debería implicar interrumpir la búsqueda etiológica. Estos hallazgos deben ser interpretados por genetistas y requieren un seguimiento y reevaluación periódica, así como una coordinación clínica-genética que nos permita conocer su patogenicidad^(7,15,17).

- **CGH-Arrays:** actualmente se sigue recomendando los CGH-Arrays; deben ser la prueba genética de primer nivel para cualquier paciente con RGD o DI de causa inexplicable^(7,9,16,17). La tecnología de microarrays permite la detección de delecciones y duplicaciones. Se estima que esta prueba permite un diagnóstico en el 10 % de los niños con RGD/DI y hay autores que afirman que el rendimiento diagnóstico puede alcanzar el 15-25 % en aquellos pacientes con dismorfias, anomalías congénitas o síntomas neurológicos⁽¹⁸⁾.
- **Secuenciación genética (paneles de genes y exoma):** permite el análisis

de regiones codificantes, lo que ha permitido aumentar el rendimiento diagnóstico hasta un 28-50 % en los niños con RGD/DI^(15,16). Diferentes metaanálisis que incluyen 37 estudios de niños con RGD/DI confirman que la utilidad diagnóstica fue mayor en técnicas de secuenciación de genes respecto a CGH-arrays⁽¹⁹⁾. En las últimas guías existe una tendencia a recomendar esta prueba en el primer nivel diagnóstico, al mismo tiempo que arrays-CGH. La interpretación de estas pruebas requiere disponer de las muestras de los progenitores, así como la valoración por genetista. Debido al rápido desarrollo de estas técnicas y descubrimiento de nuevos genes, se recomienda reanalizar las muestras cada dos años^(7,16-20).

- **Secuenciación de genoma:** es una técnica que permite secuenciar también las partes no codificantes del genoma (región intrónica) que pueden influir en la transcripción (regiones de *splicing*), lo que ha demostrado aumentar la rentabilidad diagnóstica un 10-20 % respecto al exoma. Actualmente, se considera

una prueba dentro del ámbito de investigación⁽⁷⁾.

- **Estudio de enfermedades causadas por expansiones de trinucleótidos:** el síndrome de X-frágil representa la principal causa monogénica de DI/RGD en varones, con una prevalencia estimada de 1:7.000-11.000. Para su diagnóstico, es necesaria una prueba específica en la que se objetiva una expansión de tripletes CGG del gen *FMR1* (localizado en el cromosoma X), lo cual genera cambios epigenéticos que silencian su expresión. A partir de 120-200 repeticiones están presentes los síntomas de DI/RGD (100 %), trastornos conductuales, como ansiedad (60-85 %) e inquietud motriz (74-84 %), y rasgos físicos característicos, como cara alargada, orejas prominentes y de implantación baja, hiperlaxitud articular interfalángica y macroorquidia. Las mujeres pueden presentar síntomas más leves debido a la compensación del segundo alelo no afecto en forma de trastornos neuropsiquiátricos o fallo ovárico precoz. Asimismo, existen otros trastornos neurológicos que asocian RGD/DI causados por expansiones anómalas de trinucleótidos, como son: enfermedad de Huntington, distrofia miotónica de Steinert y ataxia de Friedrich, entre otros⁽²¹⁾.
- **Cariotipo:** la rentabilidad de esta prueba es de alrededor de un 4 % (2,9-11,7 %), por lo que su indicación clínica en el estudio de RGD/DI es la sospecha de síndromes específicos (síndrome de Turner, síndrome de Down, síndrome de Patau, síndrome de Edwards...) o para detectar reordenamientos cromosómicos (traslocaciones balanceadas o cromosomas en anillo)⁽¹²⁾.
- **Otros estudios moleculares tradicionales:** El FISH (*hibridación in situ fluorescente*) consiste en el marcaje con fluorescencia de una sonda de ADN complementaria a la región de interés, por lo que se ha relegado a diagnóstico de síndromes específicos (CATCH-22). Igualmente, el MLPA (*Multiple Ligation-dependent Probe Amplification*), método cuantitativo muy fiable que se basa en la hibridación de sondas específicas a una región de interés del ADN

Tabla V. Estudio metabólico básico ante retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual

- Hemograma
- Coagulación básica
- Bioquímica con: perfil renal, hepático, fosfatasa alcalina, LDH, iones (incluido calcio y magnesio), perfil lipídico y CPK
- Cetonemia
- Gasometría venosa, amonio y láctico
- Frotis de sangre periférica
- Homocisteína, ceruloplasmina y ferritina
- Vitamina B12, 25-OH-vitamina D y ácido fólico
- Hormonas tiroideas (TSH, T4L, T3L)

y su posterior ligación y amplificación, permite detectar delecciones/duplicaciones de genes concretos o en zonas más susceptibles, como las regiones subteloméricas. Las nuevas técnicas genómicas (microarrays y WES/WGS) han reemplazado, en la mayoría de los casos, a estas técnicas clásicas⁽²²⁾.

Estudios metabólicos

Los errores innatos del metabolismo (EIM) constituyen una clase de trastornos que involucran procesos bioquímicos o celulares, causados por la disfunción de una enzima normalmente codificada por un gen. Muchos de estos errores innatos del metabolismo afectan al sistema nervioso central. Durante la infancia, se pueden manifestar como un trastorno del desarrollo intelectual, pero, en la mayoría de los casos, asocia además otra sintomatología. La realización de pruebas metabólicas para la búsqueda de EIM en niños con RGD/DI tiene una rentabilidad baja estimada en 0,2-4,6 %, dependiendo de la aparición de signos y síntomas que hagan sospechar una enfermedad metabólica⁽¹²⁾. La importancia del estudio de trastornos metabólicos radica en que en algunos se podrían iniciar tratamientos específicos; por este motivo, muchos de los EIM están incluidos en las pruebas endocrino-metabólicas realizadas como *screening* en el recién nacido (en las que se incluyen en 2025 algunas enfermedades del metabolismo de los ácidos

orgánicos, de aminoácidos, defectos de beta-oxidación de ácidos grasos o deficiencia de biotinidasa)⁽²³⁾.

En 2018 se identificaron 89 EIMs que se manifiestan en forma de RGD/DI, como característica fenotípica predominante, y que disponen de una terapia disponible que podría modificar la historia natural de la enfermedad. Debido a la baja evidencia disponible de las pruebas más rentables en el estudio de niños con RGD/DI, existen muy diferentes protocolos de estudio^(7,16,22-24), que varían dependiendo del centro y medios disponibles. En las últimas guías de tratamiento, se recomienda realizar un estudio metabólico básico (Tabla V), mientras que un estudio metabólico completo (Tabla VI) se realizará en aquellos casos de sospecha (o “*red flags*”) (Tabla VII) de EIM^(7,15,16). De cualquier forma, en la mayoría de los EIMs se conoce el gen causante, por lo que se debe comprobar que en los estudios genéticos se estudien los genes de las causas potencialmente

tratables, incluyendo los errores congénitos del metabolismo.

Resonancia magnética cerebral (RMC)

La RMC debe realizarse como prueba de primer nivel ante niños con RGD/DI que asocian historia de asfixia intraparto, alteraciones del perímetro cefálico (microcefalia o macrocefalia), focalidad neurológica, crisis epilépticas, trastornos del tono o movimiento (espasticidad, ataxia o distonía) o regresión. Algunos autores también la recomiendan en cuadros moderados-graves⁽¹⁵⁾.

En los últimos estudios, en niños con RGD/DI aislado, la realización de RMC encuentra hallazgos hasta en un 30-40 %, siendo la mayoría inespecíficos (como alteraciones inespecíficas de sustancia blanca, malrotación del hipocampo o disgenesia del cuerpo calloso o retraso de mielinización), ayudando únicamente al diagnóstico etiológico entre un 0,2-2,2 %, por lo que se suele considerar una prueba complementaria

Tabla VI. Estudio metabólico ampliado ante retraso global del desarrollo/discapacidad intelectual

Sangre	Orina
Actividad de biotinidasa	Aminoácidos
Amonio, lactato	Ácidos orgánicos
Aminoácidos	Purinas y pirimidinas
Homocisteína	Metabolismo de creatina
Acilcarnitinas	Oligosacáridos
Ceruloplasmina	Glucosaminoglucanos

Tabla VII. “Red flags” que sugieren error innato de metabolismo (EIM)

- Regresión en neurodesarrollo
- Síntomas neurológicos: epilepsia, alteraciones del tono y trastorno del movimiento
- Afectación multisistémica
- Anomalías bioquímicas: acidosis, hipoglucemia hipocetósica e hiperamoniemia
- Antecedentes familiares de EIM o muerte prematura no explicada y consanguinidad
- Episodios recurrentes de vómitos y ataxia
- Dismorfia facial sugestiva (p. ej., rasgos toscos)
- Organomegalias y hernias inguinales
- Déficits sensoriales sugestivos de EIM (catarata bilateral, retinopatía)
- Afectación multisistémica
- Alteraciones en neuroimagen: atrofia, anomalías en sustancia blanca, lesiones bilaterales en ganglios de la base y alteración en espectroscopia (láctico elevado, creatina baja)

de segunda línea cuando no hay otros síntomas asociados^(24,25).

Otros estudios

Existe cada vez más evidencia de la utilidad de otras pruebas diagnósticas que pueden ser de utilidad, que actualmente se encuentran dentro del ámbito de la investigación, como estudios metabólicos, de metilación o análisis de ADN mitocondrial, entre otros.

Diagnóstico diferencial

La mayoría de los trastornos del neurodesarrollo se pueden presentar de forma conjunta y no ser excluyentes con presentar RGD/DI, como veremos más adelante en el apartado de comorbilidades⁽²⁴⁾. De cualquier forma, según la edad del paciente, deberemos diferenciarlo de otras patologías:

- **Menores de dos años:** diferenciarlo de cuadros de hipotonía cuando el problema es únicamente motor o de TEA y cuando la afectación fundamental es en el lenguaje y en la interacción social recíproca.
- **Edad escolar:** habrá que diferenciarlo de trastornos específicos de aprendizaje, como el trastorno del lenguaje (afectación en área de comunicación expresiva y/o comprensiva), TDAH (cuando es un trastorno de la atención, inquietud motriz e impulsividad), dislexia (afectación en lectura o escritura) o trastorno de la coordinación motora (cuando el problema es fundamentalmente en la adquisición de habilidades motoras).
- **Adolescentes:** habrá que diferenciarlo de cuadros de TEA, TDAH o trastornos de conducta⁽²⁵⁾.

Comorbilidades

En el manejo de estos niños es fundamental identificar la presencia de comorbilidades, presentes hasta en el 50 % de los casos y que, en muchas ocasiones, son la principal causa de alteración de la calidad de vida en los niños y sus familiares. Es fundamental identificar los trastornos comórbidos que presentan, que generalmente son los síntomas que más limitan la calidad de vida del paciente y sus familiares, de cara a iniciar tratamientos específicos eficaces. En muchas ocasiones, estas comorbili-

dades aportan claves diagnósticas que nos permiten identificar la etiología del trastorno^(7,15). Las comorbilidades más frecuentes que deben descartarse en niños con RGD/DI son:

- **Trastornos de sueño:** un estudio en niños con RGD/DI en la Comunidad Valenciana objetivó que un tercio de ellos sufría de insomnio, datos comparables a la prevalencia de alteraciones de sueño estimada en numerosos estudios, que la sitúa como la comorbilidad más frecuente en esta población: 44 % (rango de 10-86 %) ⁽²⁶⁾. Existe una relación bidireccional entre sueño y cognición, de forma que aquellos niños con RGD/DI tendrán más frecuentes problemas de sueño, mientras que el tratamiento de los mismos mejorará diferentes aspectos cognitivos y del aprendizaje. Las alteraciones en el sueño que pueden presentar son frecuentes: insomnio de conciliación, despertares frecuentes, consolidación de hábitos nocturnos o trastornos respiratorios (p. ej., el síndrome de apnea-hipopnea del sueño está presente en el 30-55 % de los niños con síndrome de Down)⁽²⁷⁾.
- **Epilepsia:** la epilepsia está presente en el 22 % (rango según diferentes estudios: 5-35 %). Esta relación es más frecuente según la etiología (p. ej., síndrome de Angelman o síndrome de Down) y cuanto mayor es el grado de discapacidad intelectual⁽²⁸⁾. Es importante identificar aquellos cuadros de encefalopatía epiléptica y del desarrollo en los que la propia actividad epiléptica/crisis contribuye al retraso en el desarrollo, lo que hace fundamental el tratamiento anticrisis precoz⁽²⁹⁾.
- **Trastorno del espectro autista:** el 10 % de los niños con RGD/DI lo presentan (rango según diferentes estudios: 4-33 %). Esta relación es más frecuente en determinados trastornos (p. ej., complejo de esclerosis tuberosa, síndrome de Angelman o X-frágil) y en aquellos trastornos cognitivos de mayor gravedad⁽³⁰⁾.
- **Trastorno por déficit de atención e hiperactividad:** el 9,5 % de los niños con RGD/DI presentan sintomatología de TDAH (rango según diferentes estudios: 5-30 %). Ambos trastornos comparten unas bases

fisiopatogénicas similares, como son las alteraciones en las funciones ejecutivas y en la autorregulación del aprendizaje, por lo que no son entidades excluyentes. De esta forma, un niño con RGD/DI y que, además, presente síntomas de inatención, inquietud motriz o impulsividad que le interfieren con su funcionamiento diario, puede beneficiarse de un tratamiento específico dirigido al TDAH⁽³¹⁾.

- Entre el 30-50 % de los niños con RGD/DI presentan también **trastornos psiquiátricos**. Es muy variable, dependiendo de la etiología, gravedad y grado de habilidades sociales⁽³²⁾. En muchas ocasiones, son difíciles de diagnosticar debido a la dificultad que tienen estos niños para expresarlos, con la consecuente demora en su diagnóstico. En ningún caso está contraindicado el empleo de fármacos conductuales (hay que evitar la falsa creencia de “no se puede tratar desde psiquiatría, porque es un problema neurológico”). Los trastornos psiquiátricos más frecuentemente asociados son: trastorno oposicionista desafiante (12 %), alteraciones del estado de ánimo (10 %, sin olvidar que esta población es más vulnerable a sufrir situaciones de acoso), psicosis (2-10 %), así como síntomas obsesivos-compulsivos o trastornos de la conducta alimentaria⁽³³⁾.
- Trastornos motores, como la **parálisis cerebral**, presente en el 19 % de los pacientes (rango según diferentes estudios: 3-33 %), o trastornos de movimiento como las **estereotipias**, en el 5-25 % de los pacientes, que, en ocasiones, pueden ser muy características del trastorno subyacente, como la de lavado de manos del síndrome de Rett o la del autoabrazo del síndrome de Smith-Magenis⁽³⁴⁾.
- Déficits **neurosensoriales**, tanto visuales (2-26 %) como auditivos (4,5 %; rango: 0-7 %), que no explican *per se* la sintomatología de RGD/DI.
- Alteraciones **gastrointestinales**, que comprenden desde el reflujo gastroesofágico o el estreñimiento hasta la disfagia o alteraciones bucodentales (con una prevalencia de caries entre 50-70 %) ⁽³⁴⁾.
- Diferentes alteraciones sistémicas, como en el sistema genitourinario,

cardíaco o endocrinológico (6 %), alteraciones respiratorias, sin olvidar preguntar por dolor, que está presente en el 75-95 % de los pacientes con parálisis cerebral en algún momento del desarrollo, escoliosis u otros problemas ortopédicos^(2,15).

Manejo. Tratamiento

Desde Atención Primaria y desde Atención Especializada, debemos aconsejar a los familiares de los pacientes con RGD/DI el inicio de terapias precoces y eficaces, al mismo tiempo que desaconsejar tratamientos alternativos carentes de evidencia científica (pseudociencia).

Tratamiento precoz y holístico

Es fundamental un diagnóstico precoz que permita el inicio de un abordaje sintomático basado en terapias de estimulación, entornos educativos especiales y tratamientos sintomáticos^(7,31). Esta terapia no debe demorarse hasta conseguir un diagnóstico etiológico y debe realizarse por un equipo multidisciplinar. En nuestro medio, generalmente se desarrolla en los Servicios de Rehabilitación y Centros de Atención Temprana, que incluyen terapias de fisioterapia, lenguaje, comunicación y terapia ocupacional, entre otras.

Asimismo, se considera fundamental una correcta identificación de las comorbilidades para iniciar tratamientos específicos por equipos multidisciplinares, entre los que se incluyen: neurólogos, rehabilitadores, psiquiatras y, especialmente, pediatras de Atención Primaria.

Desarrollo de medicina de precisión

En los últimos años, gracias al desarrollo de la genética, ha surgido un cambio de paradigma en la forma de abordar la discapacidad intelectual: de considerarla una condición estática e intratable, se ha empezado a ver como un objetivo para la medicina de precisión. Aunque, actualmente son pocas las enfermedades que se pueden beneficiar de una medicina de precisión, en algunos casos se pueden ofrecer tratamientos específicos, no solo para EIMs, en los que son posibles suplementos nutricionales y/o cofactores que pueden restaurar vías

metabólicas, como en el caso de biotina en el déficit de biotinidasa, o de la uridina en las deficiencias en la síntesis de pirimidinas (síndrome de CAD)⁽⁹⁾, sino que, también, a partir de la identificación de enfermedades monogénicas, se han desarrollado diferentes estrategias terapéuticas, entre las que se encuentran: terapias de modificación de sustrato (como una dieta baja en fenilalanina en pacientes con fenilcetonuria), suplementación epigenética (como en el síndrome Arboleda-Tham), terapia de reemplazo enzimático (como idursulfasa en la mucopolisacaridosis tipo II y síndrome de Hunter), terapia génica o tratamientos para la modificación de vías intracelulares (como los inhibidores de la vía mTOR en el síndrome de X-frágil o en otras mTOR patías)⁽⁷⁾.

Pseudoterapias

Igualmente, también asistimos a un reciente auge de las pseudoterapias. En la gran mayoría de las etiologías que son causa de DI/RGD no se suele disponer de tratamientos curativos, por lo que estos pacientes y su entorno son una población vulnerable que puede ser víctima de terapias basadas en pseudociencia. Como pediatras debemos tener una conducta proactiva a la hora de desaconsejarlas, debido a sus posibles y desconocidos efectos secundarios, así como al perjuicio económico, de tiempo de cuidado, así como de pérdida de oportunidad para el uso de otras terapias eficaces. De este modo, debemos recomendar evitar sustancias supuesta-

mente terapéuticas que carecen de una base científica sólida, como la homeopatía, dietas de exclusión, terapias herbales, multivitamínicos, células madre mesenquimales, fuera de los ensayos clínicos rigurosos, o administración de hormona de crecimiento o de técnicas específicas (optometría, electroterapia, lentes de colores, integración auditiva, métodos de patrones de movimiento u oxígeno hiperbárico, entre otros). Para identificarlas puede ser útil consultar recursos en red como la página web del Ministerio de Sanidad y del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades: <https://www.conprueba.es/>.

Regresión psicomotriz

La presencia de regresión psicomotriz en cualquier momento del desarrollo implica la necesidad de una valoración neurológica de forma precoz.

Es importante diferenciar en niños con RGD si el curso es progresivo, y esto se pone de manifiesto por tres datos en la historia clínica⁽³⁵⁾:

1. Existencia de un intervalo libre con desarrollo psicomotor normal.
2. Pérdida de adquisiciones ya alcanzadas (pérdida de habilidad motora y del lenguaje, alteraciones de la visión, etc.), un hecho difícil de discernir en algunos casos.
3. Aparición de nuevos signos neurológicos (movimientos involuntarios, ataxia, crisis, piramidalismo, nistagmus, etc.).



EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma;
LCR: líquido cefalorraquídeo; PEV: potenciales evocados visuales;
VCM: velocidad conducción motora; VCS: velocidad conducción sensitiva.

Figura 5. Algoritmo regresión psicomotriz.

En estos casos, cuando se sospeche que el curso del retraso es progresivo, tendremos que pensar en encefalopatías hereditarias (EHD), enfermedades hereditarias que afectan predominantemente al sistema nervioso central, cuyo curso natural es progresivo y suelen manifestarse a lo largo de la infancia.

Ante una clínica de regresión, no hay que obviar enfermedades neurológicas, como encefalopatía epiléptica (como en la epilepsia de punta-onda activada en sueño, antiguamente denominado síndrome de punta-onda continua durante el sueño), tumores, infecciones (inmunodeficiencia adquirida, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalitis), enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, encefalitis autoinmunes), neuromusculares (atrofia muscular espinal), neurocutáneas, hidrocefalias o trastornos vasculares (como enfermedad de Moya-Moya), que cuando muestran un curso progresivo pueden simular una EHD.

El diagnóstico de estas enfermedades se basa en las claves clínicas de la anamnesis y exploración física, así como en ciertas pruebas complementarias (neuroimagen y estudios bioquímicos, enzimáticos, neurofisiológicos o moleculares) (Fig. 5).

Función del pediatra de Atención Primaria

El pediatra de Atención Primaria es una figura clave para el manejo de niños con RGD/DI por diferentes motivos⁽¹⁶⁾:

- Debe ser el médico encargado de detectarlo y, en ese caso, derivarlo a un Servicio de Neuropediatría para su confirmación y estudio etiológico y de comorbilidades. Es importante alertarse ante un retraso del desarrollo psicomotor, no banalizar el problema. Debemos transmitir a los padres que la detección de un trastorno del neurodesarrollo no es “etiquetar” al niño, sino una identificación de necesidad de estimulación; es decir, un diagnóstico provisional que nos servirá para realizar una intervención individualizada lo antes posible.
- Tratamiento de las muchas comorbilidades que presentan estos pacientes, como son las alteraciones de sueño,

conducta, aprendizaje y de los múltiples problemas médicos asociados.

- Apoyo y detección de sobrecarga en el cuidador.
- Aconsejar sobre las terapias más eficaces, evitando las “terapias alternativas” pseudocientíficas.
- Coordinación de diferentes especialidades médicas y otros agentes implicados, como servicios de educación o trabajo social.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés en la elaboración del presente manuscrito ni fuente de financiación.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.* American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 2013.
- 2.*** Pallarés A. Retraso global del desarrollo. En: Narbona, Artigas-Pallarés. Trastornos del neurodesarrollo. 2011.
- 3.* Strømme P, Valvatne K. Mental retardation in Norway: prevalence and sub-classification in a cohort of 30037 children born between 1980 and 1985. *Acta Paediatr.* 1998; 87: 291-6.
- 4.* Olusanya BO, Smythe T, Ogbo FA, Nair MKC, Scher M, Davis AC. Global prevalence of developmental disabilities in children and adolescents: A systematic umbrella review. *Front Public Health.* 2023; 11: 1122009.
- 5.*** Narbona J, Schlumberger E. Retraso psicomotor. En: Delgado Rubio A, ed. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría: Genética-Dismorfología, Neurología.* Asociación Española de Pediatría. 2008.
- 6.*** Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics.* 2014; 134: 903-18.
- 7.** Donoghue SE, Amor DJ. Intellectual disability: A potentially treatable condition. *J Paediatr Child Health.* 2024; 60: 273-8.
- 8.*** Blesson A, Cohen JS. Genetic Counseling in Neurodevelopmental Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020; 10: a036533.
9. Gupta N. Deciphering Intellectual Disability. *Indian J Pediatr.* 2023; 90: 160-7.
- 10.** Juneja M, Gupta A, Sairam S, Jain R, Sharma M, Thadani A, et al. Diagnosis

and Management of Global Development Delay: Consensus Guidelines of Growth, Development and Behavioral Pediatrics Chapter, Neurology Chapter and Neurodevelopment Pediatrics Chapter of the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr.* 2022; 59: 401-15.

- 11.* Tabla de desarrollo de Haizea Llevant (0-5 años). Gobierno de La Rioja. Consejería de Salud, Consumo y Bienestar Social. Fernández Álvarez E. El desarrollo psicomotor de 1.702 niños de 0 a 24 meses de edad. (Tesis doctoral). Universidad de Barcelona 1988. “Tabla de desarrollo psicomotor”. En: Estudio Haizea Llevant. Servicio Central de Publicaciones. Gobierno Vasco eds. Vitoria. 1991. Escala de desarrollo validada en población española.
- 12.** Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, Martín Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaén A, Fernández Perrone AL, Calleja-Pérez B, et al. Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia. *Pediatr Integral.* 2015; 8: 532-9. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-10/deteccion-y-manejo-del-retraso-psicomotor-en-la-infancia/>.
- 13.** Michelson DJ, Shevell 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: 1629-35.
- 14.** Echavarría-Ramírez L, Tirapu-Ustárriz J. Exploración neuropsicológica en niños con discapacidad intelectual. *Rev Neurol.* 2021; 73: 66-76.
- 15.** Rodan LH, Stoler J, Chen E, Geleske T; Council on Genetics. Genetic Evaluation of the Child with Intellectual Disability or Global Developmental Delay: Clinical Report. *Pediatrics.* 2025; 156: e2025072219.
- 16.** Manickam K, McClain MR, Demmer LA, Biswas S, Kearney HM, Malinowski J, et al. ACMG Board of Directors. Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2021; 23: 2029-37.
- 17.* Mithyantha R, Kneen R, McCann E, Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. *Arch Dis Child.* 2017; 102: 1071-6.
- 18.* Vasudevan P, Suri M. A clinical approach to developmental delay and intellectual disability. *Clin Med (Lond).* 2017; 17: 558-61.
- 19.** Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility

- of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018; 3: 16.
- 20.** Srivastava S, Cohen JS, Vernon H, Barañano K, McClellan R, Jamal L, et al. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. *Ann Neurol.* 2014; 76: 473-83.
21. Acero-Garcés DO, Saldarriaga W, Cabal-Herrera AM, Rojas CA, Hagerman RJ. Fragile X Syndrome in children. *Colomb Med (Cali).* 2023; 54: e4005089.
- 22.* Bishop R. Applications of fluorescence in situ hybridization (FISH) in detecting genetic aberrations of medical significance. *Biosci Horizons.* 2010; 3: 85-95.
- 23.** van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S. Early identification of treatable inborn errors of metabolism in children with intellectual disability: The Treatable Intellectual Disability Endeavor protocol in British Columbia. *Paediatr Child Health.* 2014; 19: 469-71.
- 24.** 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.
- 25.* 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: 644-55.
- 26.* Vila T, Beseler B, Benac M, Cardona C, Pascual MJ, Lozano I, et al. Trastornos del sueño en niños y adolescentes con incapacidad psíquica. Análisis comparativo entre alumnos escolarizados en centros ordinarios y centros de educación especial de la Comunidad Valenciana. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69: 335-41.
- 27.* Soto-Insuga V. Problemática del sueño en los niños con trastornos neurológicos. *Rev Neurol.* 2015; 60: 39-53.
- 28.** van Ool JS, Snoeijen-Schouwenaars FM, Tan IY, Jurgen Schelhaas H, Aldenkamp AP, Hendriksen JGM. Challenging behavior in adults with epilepsy and intellectual disability: An analysis of epilepsy characteristics. *Epilepsy Behav.* 2018; 86: 72-8.
29. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022; 63: 1398-442.
- 30.** Oeseburg B, Dijkstra GJ, Groothoff JW, Reijneveld S, Jansen DEM. Prevalence of Chronic Health Conditions in Children With Intellectual Disability: A Systematic Literature Review. 2011.
- 31.* Mulas F, Rojas M. Intellectual developmental disability overlapping with autism spectrum disorder and attention deficit-hyperactivity disorder. *Medicina (B Aires).* 2018; 78: 63-8.
- 32.* Glasson EJ, Buckley N, Chen W, Leonard H, Epstein A, Skoss R, Jacoby P, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Mental Health in Children with Neurogenetic Disorders Associated with Intellectual Disability. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020; 59: 1036-48.
- 33.* Whitney DG, Warschausky SA, Ng S, Hurvitz EA, Kamdar NS, Peterson MD, et al. Prevalence of Mental Health Disorders Among Adults with Cerebral Palsy: A Cross-sectional Analysis. *Ann Intern Med.* 2019; 171: 328-33.
34. Philip P, Prasanna P, Vijaya Remi R, Samuel R, George WT, Joseph MSA, et al. Prevalence of dental caries among children and adolescents with intellectual disability in India: A scoping review. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2024; 37: e13278.
- 35.** González Gutiérrez-Solana L, García Peñas JJ, López Marín L, Lara J. Involución psicomotriz. *Protocolos de Neurología de la AEPED.*

Bibliografía recomendada

- Pallarés A. Retraso global del desarrollo. En: Narbona, Artigas-Pallarés. Trastornos del neurodesarrollo. 2011. Monografía fundamental para comprender una visión global de los síntomas, diagnóstico y evaluación de los niños con RGD/DI.
- Narbona J, Schlumberger E. Retraso psicomotor. En: Delgado Rubio A, ed. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría: Genética-Dismorfología, Neurología. Asociación Española de Pediatría. 2008. Artículo que describe los distintos escenarios ante los que nos podemos encontrar cuando realizamos el diagnóstico de retraso psicomotor en un niño.
- Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics.* 2014; 134: 903-18. Guía más reciente publicada sobre el manejo y evaluación de niños con RGD/DI.
- Gupta N. Deciphering Intellectual Disability. *Indian J Pediatr.* 2023; 90: 160-7. Artículo que recoge los últimos avances sobre el manejo en niños con RGD/DI.

Caso clínico

Niña de 13 meses de edad, remitida por el pediatra de Atención Primaria por retraso psicomotor.

Los padres describen un desarrollo psicomotor normal hasta los 7-8 meses de edad, momento en el que se observa un estancamiento, con pérdida de bisílabos referenciales adquiridos, menor contacto visual e interacción, asociando también un descenso en el percentil de peso y de perímetro cefálico y mayor torpeza motora.

Los ítems del desarrollo psicomotor son: inicio de sonrisa social al mes, sostén cefálico a los 3 meses, volteos a los 7-8 meses, sin realizar sedestación activa. En relación al lenguaje, bisílabos no referenciales a los 7 meses e inicio de bisílabos referenciales a los 11 meses, con aparente pérdida de estos: “mamá” y “papá”.

No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés.

En la exploración neurológica, destacaba una microcefalia con un peso también menor del percentil 3, escaso contacto visual y leve retraso postural.

Aunquese recomienda una valoración neurológica e inicio de estimulación, los familiares no vuelven a consultar hasta los 24 meses, cuando refieren aumento de las estereotipias y aparición de nuevas, esta vez impresionando de manierismos mano-mano y manierismos mano-boca, perdiendo el uso intencional de la mano. En la exploración destaca la aparición de temblor intencional distal bilateral y una marcha atáxica, así como una mayor microcefalia (percentil <3).



Aniversario

Pediatría Integral



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar “on line” a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario “on-line”.

Detección y manejo del retraso psicomotor en la infancia

- Acude un paciente de 12 años, que vive en España desde hace unos meses con un diagnóstico de parálisis cerebral. Su motivo de consulta es presentar “problemas escolares”. Al preguntar por la causa de estos problemas de tono y movimiento del paciente, la madre refiere que fue debido a “problemas en el parto”. A pesar de ello, no refiere que requiriera reanimación durante el parto ni tuviera complicaciones neurológicas inmediatas y nunca le han realizado una prueba de neuroimagen. ¿Cuál cree que sería la actitud CORRECTA?
 - Si no tiene complicaciones actualmente, no derivaría al paciente a neurología y seguiría al paciente en Atención Primaria.
 - Como la causa está establecida (problemas perinatales secundarios a asfixia perinatal), solo vigilaría complicaciones y solicitaría una valoración por el servicio de rehabilitación.
 - Debido a la edad del paciente, no merece la pena realizar una búsqueda etiológica, que no supondría un beneficio al paciente y podría aumentar la ansiedad y angustia familiar.
 - No conocemos la etiología de la parálisis cerebral del paciente. Sería necesario derivar a un Servicio de Neuropediatría, de cara a realizar un adecuado diagnóstico etiológico (seguramente sea necesaria una resonancia) e identificación de comorbilidades.
- Un niño de 8 años con discapacidad intelectual (DI) leve (coeficiente intelectual 68) que acude a su consulta, porque presenta desde el inicio del desarrollo, tanto en el colegio como en el domicilio, graves síntomas de inatención, inquietud motriz (“no para quieto ni un instante”) e impulsividad (“se pelea constantemente”, “se enfada muchísimo”). Señale la respuesta CORRECTA:
 - Estos síntomas se explican por la presencia de un cociente intelectual bajo.
 - El paciente sería diagnosticado de TDAH si no tuviera un cociente intelectual bajo.
 - El paciente debe ser estudiado para descartar TDAH, que no es excluyente con el diagnóstico de RGD/DI.
 - Este paciente podría beneficiarse de un tratamiento específico para el TDAH.
 - c y d son correctas.
- ¿CUÁL es la prevalencia del retraso global del desarrollo (RGD) o discapacidad intelectual (DI)?
 - 0,5 %.
 - 1-3 %.
 - 5-10 %.
 - No hay estudios que lo hayan estimado.
 - Se considera una enfermedad poco frecuente: 0,05 %.
- Respecto al síndrome de X frágil, señale la respuesta CORRECTA:
 - Es una causa poco frecuente de discapacidad intelectual en varones.
 - El diagnóstico puede realizarse por técnicas genéticas de secuenciación completa del exoma o genoma.
 - Si se sospecha, se debe realizar una técnica genética específica de cuantificación de tripletes del gen *FMR1*.
 - Las mujeres afectas son asintomáticas.
 - Las mujeres no pueden transmitir la enfermedad.
- Señale CUÁL de estos trastornos se asocia a RGD/DI:
 - Epilepsia.
 - Trastornos del sueño.
 - Trastornos de conducta.
 - Trastornos del aprendizaje.
 - Todas son correctas.

Caso clínico

- Señale la respuesta CORRECTA:
 - La paciente debería haber sido valorada a los 13 meses en consultas de neurología e inicio de estimulación en un Centro de Atención Temprana.
 - La paciente debería haber sido valorada a los 13 meses en consultas de neurología.
 - La paciente debería haber iniciado los 13 meses de estimulación en Atención Temprana.

- d. La paciente debería haber seguido sus controles evolutivos en su centro de salud para detectar la aparición de nuevos signos y síntomas que pudieran orientar su diagnóstico etiológico.
- e. La respuesta a y d son correctas.
7. Señale la respuesta **INCORRECTA** en relación a los hallazgos clínicos encontrados en la paciente que hicieron sospechar finalmente el diagnóstico de síndrome de Rett:
- a. Manierismos mano-mano y mano-boca.
- b. Microcefalia.
- c. Pérdida de la capacidad propositiva de las manos.
- d. Apraxia de la marcha.
- e. Hipoglucemia al nacimiento.
8. Señale la respuesta **CORRECTA**:
- a. El diagnóstico genético no supondrá ningún beneficio aparente para el paciente ni para la familia.
- b. El diagnóstico genético permitirá un adecuado asesoramiento genético.
- c. El diagnóstico genético permitirá conocer y anticipar posibles complicaciones.
- d. El diagnóstico genético permitirá a los padres contactar con asociaciones específicas y al paciente poder acceder a estudios de tratamientos específicos (medicina personalizada).
- e. Las respuestas b, c y d son correctas.



Aniversario

Pediatría Integral



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 70 % de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".