

Retraso del desarrollo psicomotor. Fundamentos diagnósticos

Asunción García Pérez, Jose Miguel García Cruz

Diciembre 2017

Retraso psicomotor (RPM)

- El RPM es la adquisición lenta o alterada. Por ejemplo, persistencia de reflejos arcaicos o de signos que debían haber desaparecido por la edad (movimientos repetitivos en > 8 meses) o signos anómalos a cualquier edad.
- Visión cronoevolutiva: “entidad provisional en un *continuum* normalidad-patología. Variante del desarrollo con normalización a largo plazo vs cierta patología”.
- Cualquier daño cerebral a edades tempranas afecta funciones ya desarrolladas, funciones en desarrollo, y las funciones por desarrollar en un futuro (plasticidad cerebral máxima de primeros años del neurodesarrollo).
- El desarrollo psicomotor (DPM) es moldeado por la interacción dinámica biología-experiencia. Las relaciones sociales generan factores de protección y de riesgo.

Retraso psicomotor

- RPM o Global Developmental Delay:
 - Rendimiento < 2 DE, en mínimo 2 escalas: motórica (gruesa/fina), lenguaje, social, habilidades diarias.
 - Inicio en infancia y curso estable/lentamente progresivo no regresivo.
- Prevalencia: 2,5- 3%. Mayor en varones (1,5:1) y niveles sociales bajos.
- Genera importantes costes familiares, a sistemas de salud y educativos.
- El RPM no siempre predice retraso mental (RM) o discapacidad intelectual (DI), algunos desarrollan sus capacidades potenciales. RPM en < 5 años, RM/DI en > 5 años.
- Los test de cribado (Denver y Haizea-Llevant) y las escalas del desarrollo (Brunet Lezine, Bayley) sistematizan la exploración, evitan no valorar algún aspecto y aumentan la detección. Dan un cociente de desarrollo (CD), aunque su poder predictivo del cociente intelectual (CI) futuro es escaso.

Diagnóstico etiológico

El diagnóstico etiológico del RPM permite:

- Dar un pronóstico.
- Dar un consejo genético y evitar la recurrencia en las familias.
- Evitar el uso masivo de pruebas (neurofisiológicas, biopsias...).
- Pautar tratamientos.
- Manejar la comorbilidad acompañante.
- Dar soporte a las familias con información específica gradual, no catastrofista ni minimalista. “Gravedad según la evolución y la respuesta a las medidas terapéuticas”.

Retraso psicomotor. Diagnóstico

- El RPM puede ser sindrómico o no sindrómico (sin características discernibles). ¡Los no sindrómicos suponen un reto para el pediatra!
- El 30-40% de RPM son de causa genética.
- Un 1-5% por errores congénitos del metabolismo (ECM). El 50% de 600 ECM conllevan RPM, muchos de ellos con tratamiento.
- 450 genes implicados en el retraso: 400 con sindrómico, 50 con no sindrómico.
- En los “sin hipótesis diagnóstica”, se realizan técnicas de barrido de menor a mayor complejidad y coste, para hallar etiología.
 - 1/3 se diagnostican por anamnesis y examen físico.
 - 1/3 por pruebas complementarias según sospecha: estudios genéticos, metabólicos, neurorradiológicos.
 - 1/3 restante por pruebas de barrido complementarias.

Etiología

Causas prenatales

Alteraciones genéticas (30-40%)	Aneusomías cromosómicas: autosómicas (trisomía 21), gonosómica (Turner, Klinefelter)
	Alteraciones cromosómicas parciales: trisomías parciales (4p, 9p), deleciones (5p-/maullido de gato, 4p-/Wolf-Hirschorn), translocaciones
	Anomalías subcromosómicas: microdeleciones (Angelman, Williams, Prader-Willi), translocaciones subteloméricas microscópicas, reordenamientos crípticos desequilibrados
	Trastornos monogénicos: autosómico recesivo (errores congénitos del metabolismo), autosómico dominante (facomatosis), ligadas al X (síndrome de X frágil)
	Multifactoriales (retraso mental familiar)
Malformaciones de causa desconocida (8%)	Síndromes polimalformativos
	Malformaciones del sistema nervioso central: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones migracionales y proliferativas (lisencefalias, microcefalias...) • Alteraciones del tubo neural (holoprosencefalia, meningoceles...)
Problemas gestacionales (10-12%)	Infecciones prenatales (toxoplasma, citomegalovirus)
	Fetopatías tóxicas (alcohol, drogas, plomo, hidantoínas, valproato...)
	Malnutrición materna durante la gestación
	Exposición materna a radiación (principalmente entre la 9. ^a -15. ^a semanas de gestación)
	Hiperfenilalaninemia o hipotiroidismo materno
	Hipotiroidismo congénito no diagnosticado

Etiología

Causas perinatales (5-15%)

Prematuridad

Infecciones neonatales: meningitis neonatal, encefalitis, herpes...

Problemas relacionados con el parto (encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia cerebral)

Patología gestacional: toxemia, diabetes gestacional...

Hiperbilirrubinemia

Alteraciones metabólicas neonatales (hipoglucemia grave)

Epilepsia neonatal

Causas posnatales o adquiridas (5-8%)

Daños cerebrales

Traumatismos craneoencefálicos graves

Síndromes de hipoxia severa (casi ahogamientos)

Tumores cerebrales y radioterapia encefálica

Accidentes vasculares cerebrales

Intoxicaciones: plomo

Infecciones del sistema nervioso central: meningitis, encefalitis

Epilepsias graves

Factores carenciales

Malnutrición calórico-proteica

Carencia afectiva

Estimulación psicosensores y educacional deficiente

Influencia del ambiente socioeconómico bajo

Psicosis y trastornos espectro autista

Causa desconocida (30-40%)

Historia clínica. Factores gestacionales

- ¿Edad de inicio del retraso? (1-12 meses, 1-5 años, 5-15 años).
- Prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, factores de riesgo neurológico o psicosocial, auditivo o visual.
- Abortos, fetos muertos, muertes neonatales o infantiles... en familiares de 1.º o 2.º grado, consanguineidad o etnias más endogámicas, otros familiares afectados...
- En varones, preguntar por hombres afectados en la rama materna en tres generaciones, que orienta en herencia ligada al X.

Historia clínica. Factores gestacionales

- Edad materna y paterna al nacimiento. Técnicas de fertilidad.
- Tóxicos: alcohol (niños adoptados), drogas, valproato... La autodeclaración de consumo de tóxicos en la gestación es $< 1/3$ de las ocasiones en que tiene lugar (cautela en la historia clínica).
- Exposición a radiación (sobre todo en la 9.^a-15.^a semanas de gestación).
- Malnutrición materna, hipotiroidismo, hiperfenilalaninemia materna, diabetes *mellitus* materna durante la gestación.
- Evolución clínica: de todas las áreas de desarrollo, reflejando el estado actual y las descompensaciones episódicas o regresiones.

Factores de riesgo neurológico y psicosocial

- Peso < 1500 g o EG < 32 semanas.
- PEG: longitud o peso < -2 DE o igual o < P3 para su edad gestacional.
- Infección congénita intrauterina
- Apgar < 4 a los 5 minutos o pH art umbilical < 7.
- Hijo de madre HIV, drogadicta, alcohólica.
- Microcefalia (PC < 2 DE).
- Sintomatología neurológica neonatal > 7 días.
- Convulsiones neonatales.
- Meningitis neonatal.
- ECO transfontanelar con hemorragia, LMPV, calcificaciones, hidrocefalia.
- Hiperbilirrubinemia > 25 mg/dl o exanguinotrasfusión por ictericia.
- Hipoglucemia neonatal sintomática.

Factores de riesgo neurológico y psicosocial

- Necesidad de ventilación mecánica prolongada.
- Hermano con patología neurológica no aclarada/riesgo de recurrencia.
- Cromosomopatías, síndromes dismórficos o neurometabólicos.
- Enfermedad psíquica del padre/madre.
- Discapacidad manifiesta de la madre (CI bajo que dificulte entender las instrucciones de cuidado).
- Hospitalizaciones frecuentes.
- Dependencia al alcohol o otras drogas de los padres.
- Antecedentes de maltrato de los padres.
- Aislamiento social. Marginalidad: prisión. Desempleo repetido, bajo nivel socioeconómico, inmigración, mendicidad.
- Madre o padre adolescente.
- Ausencia continuada de los padres.

Cribado metabólico

- Recoger la información del cribado metabólico. Actualmente, muchas diferencias entre el cribado neonatal de las CC. AA.
- El mínimo de enfermedades a cribar:
 - Hipotiroidismo congénito.
 - Fenilcetonuria (PKU).
 - Fibrosis quística.
 - Deficiencia de acil-CoA deshidrogenada de cadena media (MCADD) y de 3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD).
 - Acidemia glutárica I.
 - Anemia falciforme.
- ¡Pero solo la PKU, el hipotiroidismo congénito y la fibrosis quística se hacen en todas las CC. AA.! Es necesario la creación de un programa de cribado neonatal único a nivel estatal.

Exploración pediátrica y examen neurológico

- Mímica y mirada, comportamiento, impresión del nivel intelectual y lenguaje (los retrasos leves pasan más desapercibidos).
- Somatometría (principalmente micro- y macrocefalia).
- Dismorfias (pelo, forma del cráneo, suturas, fontanela, dermatoglifos).
- Disrafismos espinales.
- Discromías.
- Visceromegalias, cardiopatías, alteraciones genitourinarias y cualquier signo que oriente a una etiología genética.
- Examen visual y auditivo.
- Examen neurológico.

Examen neurológico y dismorfológico. Indicadores clínicos de etiología genética

Genitourinario:

- Genitales ambiguos.
- Riñones poliquísticos.

Cabeza y cuello:

- Puente nasal ancho.
- Hiper- o hipotelorismo.
- Microftalmia.
- Inclinación ascendente de los ojos.
- Defecto de configuración occipital.
- Mandíbula pequeña.
- Boca menuda o de pez.
- Orejas pequeñas o de implantación baja.
- Nuca redundante.

Extremidades:

- Alteraciones en dermatoglifos.
- Pulgares cortos o de implantación baja.
- Dedos superpuestos.
- Polidactilia.
- Hipoplasia radial.
- Pies en mecedora.

Pruebas complementarias

Tras la anamnesis y exploración detenida en AP se solicitará derivación a Atención Especializada-Neuropediatría, con o sin diagnóstico de sospecha, y se iniciarán las pruebas complementarias.

Las pruebas complementarias de primer nivel, con rendimiento diagnóstico del 20-30% son:

- Pruebas genéticas.
- Estudios metabólicos.
- Estudios de imagen.
- Los estudios neurofisiológicos los reservamos al seguimiento, o en caso de crisis, hipotonía marcada, miotonía, regresión...

Pruebas genéticas de primer nivel.

Arrays-CGH (hibridación genómica comparada)

- Los arrays-CGH son el *gold standard* del estudio genético inicial, y reemplazan al cariotipo. Se los llama “cariotipo molecular”.
- Su alto rendimiento beneficia los costes del estudio del retraso. Es más rentable realizar un array de entrada que cariotipo y otros estudios:
 - Rendimiento de los arrays: 15-20%.
 - Rendimiento del test del X-rágil (SXF) de 0,6-1%.
 - Rendimiento del cariotipo de alta resolución: 1-3% (excluyendo síndromes reconocibles).
- Detecta deleciones y duplicaciones submicroscópicas; identifica genes incluidos en esas pérdidas o ganancia de material genético, y define puntos de corte y tamaños de desequilibrios en todo el genoma.
- Los arrays no detectan mosaicismos < 20%, ni reordenamientos equilibrados, ni mutaciones puntuales.

Otras pruebas genéticas de primer nivel

- Cariotipo alta resolución, solo si:
 - Sospecha aneuploidía: trisomía 13,18 o 21; 45, X (Turner), XXX, XXY (Klinefelter), XYY (superhombre). Las gonosómicas van con alteración de lenguaje, aprendizaje y conducta.
 - Hay historia familiar de reordenamientos cromosómicos.
 - Hay historia materna o paterna de abortos múltiples.
 - Sospecha bajo grado de mosaicismo (< 20%) o cromosomas en anillo que puedan darse en porcentaje bajo (y se estudiarán 25-50 metafases).
- Cariotipo en fibroblastos de piel hipopigmentada en pacientes con retraso y discromías. Puede dar algún de mosaicismo, por ejemplo diploide/triploide.
- La citogenética (cariotipo) no detecta anomalías < 5-10 Mb.

Otras pruebas genéticas de primer nivel

Genética X-frágil

- El SFX es ahora bastante menos prevalente. Su fenotipo variable hace difícil su diagnóstico. Las guías de United Kingdom Genetic Testing Network for FXS testing aumentan 10 veces la eficacia del test sin perder casos.
- Se recomienda realizar el test inicialmente en:
 - Varones con discapacidad moderada/grave.
 - Mujeres con discapacidad moderada/leve y si hay antecedentes de insuficiencia ovárica prematura (amenorrea < 40 años). FXPOI en portadoras de premutación (expansión triplete CGG de 55-230).
 - Varones con temblor-ataxia/FXTAS portadores de la premutación.

Otras pruebas genéticas. Secuenciación NGS (*next generation sequencing*)

Para estudio de mutaciones puntuales asociadas a retraso. Requiere abaratamiento costes y mejora de análisis datos:

- Paneles NGS:
 - Si se requiere una alta precisión diagnóstica (fenotipo clínico característico).
 - Sospecha de enfermedad asociada a genes de gran tamaño.
 - Para enfermedades con heterogeneidad genética (grupo de genes concreto).
 - Enfermedades con signos clínicos comunes (por ejemplo, miopatías congénitas...).
- Exoma clínico. Todos los genes del catálogo Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) para:
 - Enfermedades con fenotipos no característicos y gran heterogeneidad genética (TEA).
 - Pacientes con más de un fenotipo característico (RPM y TEA).
 - Estudio de mutaciones *de novo* (hay que estudiar a los padres).
 - Casos con todas las pruebas genéticas negativas.

El análisis familiar utilizando tríos (afectado y padres) es la metodología de elección para detectar mutaciones puntuales *de novo* vinculadas al RM/DI.

Otros test genéticos moleculares

- Dirigidos a mutaciones, genes o regiones genómicas específicas.
Ejemplos:
 - MECP2 para Rett (1,5% niñas con RM moderado-grave y 0,5% de varones).
 - FISH para microdeleciones en la región 7q11.23 del síndrome de Williams.
 - Alteraciones metilación en la región 15q11.2 de los síndromes de Angelman y Prader-Willi.
 - PCR para la amplificación de repeticiones CTG en 19q13-2 para Steinert.
- FISH, PCR, *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) en desequilibrios < 1 Mb. La MLPA es una multi-PCR que permite muchos experimentos en una misma reacción, diseñándose kits para varias regiones genómicas vinculadas al RPM.

Estudios metabólicos

- Los estudios metabólicos para diagnosticar un ECM o EIM como causa RPM/DI tienen un rendimiento de 1-3% en países con cribado neonatal.
- Se han identificado 89 ECM que se presentan con RPM como característica prominente y que además son susceptibles de terapia.
- Las pruebas metabólicas iniciales (analítica de primer y segundo nivel) identifican el 60% de los ECM susceptibles de tratamiento. El 40% restante con pruebas de barrido más específicas (tercer nivel).
- Los síntomas y hallazgos del examen físico o de la neuroimagen nos permitirán adelantar test específicos según la sospecha clínica.

ECM más frecuentes que pueden ocasionar RPM/DI

- Algunas aminoacidopatías como fenilcetonuria.
- Enfermedad del jarabe de arce.
- Trastornos del ciclo de la urea.
- Homocistinuria clásica (déficit cistationina- β -sintasa) y otros relacionados con el metabolismo de la homocisteína.
- Déficit de síntesis y transporte de creatina.
- Acidurias orgánicas como la aciduria glutárica.
- Enfermedad de San Filippo (MPS-III).
- Déficit de adenilosuccinato liasa.
- Síndrome de Lesch-Nyhan.
- Defectos congénitos de glicosilación.
- Más raras: deficiencia transporte cerebral de glucosa GLUT-1, trastornos peroxisomales y del metabolismo del cobre.

Estudios metabólicos y cribado neonatal

- Los programas de cribado neonatal sólo detectan un 10% de los ECM.
- Hay variantes de las enfermedades que se criban que no se detectan al segundo día de vida (que es cuando se toma la muestra), y debutarán más tarde.
- El cribado neonatal analiza acilcarnitinas (ACC), no ácidos orgánicos (AO).
- Hay muchos más AO patológicos que ACC y la mayoría relacionados con retraso, por ejemplo, la aciduria 4-OH-butírica, muy rara pero que no se detecta en el cribado.
- El cribado neonatal es importantísimo pero no 100% efectivo, ni siquiera para el 10% de enfermedades que se buscan.
- ¡Que el cribado neonatal haya sido normal no descarta al 100% un ECM!

¿Cuándo realizar estudios metabólicos?

Dado el cribado neonatal, los estudios metabólicos de rutina no están indicados de entrada en el RPM. Si el cribado es dudoso o no se ha realizado, entonces sí debe investigarse el origen metabólico. Es obligado si:

- Historia familiar positiva: abortos, fetos muertos, muertes neonatales/infantiles, hijos con iguales problemas o en familiares de primer o segundo grado, consanguineidad/etnias endogámicas.
- Fallo medro, olor especial, dieta selectiva...
- Deterioro o afectación progresiva cognitiva o motora.
- Rasgos toscos, dismórficos sugerentes, macro- o microcefalia, megalias, afectación visual, auditiva, manifestaciones cutáneas, disfunción orgánica múltiple...
- Síntomas neurológicos, psiquiátricos: episodios encefalopáticos, ataxia, hipotonía, crisis, trastornos del movimiento.
- Resultados analíticos iniciales o de neuroimagen sugestivos.

Analítica inicial o de primer nivel

Se haría con los arrays y genética de X-frágil si lo parece:

- Hemograma y extensión de sangre periférica.
- Gasometría venosa y cálculo del *anion-gap*.
- Aminoácidos (AA) y ácidos orgánicos (AO). Si no hay constancia del cribado metabólico o si se sospecha patología relacionada por datos de la anamnesis.
- CPK.
- Glucosa.
- Función hepática.
- Urea y electrolitos.
- Colesterol y triglicéridos.
- Ácido úrico/creatinina en plasma.
- Ferritina, hierro y transferrina.
- Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina.
- Función tiroidea.

Analítica de segundo nivel

En ingreso para resonancia bajo sedación y si las anteriores pruebas fueron negativas:

- AA y AO (si no se han hecho antes).
- Amonio, lactato (si no se han hecho antes y cuidando la extracción).
- Cobre y ceruloplasmina.
- Homocisteína.
- Carnitina y perfil de acilcarnitinas.
- Purinas/pirimidinas (orina). Test Saicar, xantina e hipoxantina.
- Metabolitos de la creatina (orina).
- Mucopolisacáridos-glucosaminoglucanos (GAG), oligosacáridos (orina), biotinidasa.

Analítica de tercer nivel

Si las pruebas anteriores fueron negativas:

- AG cadena muy larga (VLCFA) y plasmalógenos para trastornos peroxisomales.
- Porcentaje de transferrina deficiente en carbohidratos (%CDT) para los CDG.
- Colestanol en sangre para xantomatosis cerebrotendinosa.
- Ratio en plasma 7-dehidrocolesterol/colesterol para síndrome de Smith-Lemli-Opitz.
- Pipecolico/plasma, α -aminoadípico (AASA) en orina: epilepsia piridoxinsensible.
- Ratio lactato/piruvato en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) para enfermedades mitocondriales.
- AA en LCR para aminoacidopatías cerebrales. Si hay microcefalia, hacer serina en LCR.
- NT, pterinas, 5-MTHF en LCR y orina protegidos de la luz: defectos de neurotransmisión cerebral (principalmente si hay signos extrapiramidales).
- Ratio glucosa LCR/glucosa plasma, para defecto transportador de la glucosa cerebral.
- Vitamina B₁₂ y folato en sangre.
- CoQ (sangre, linfocitos, fibroblastos): alteración de biosíntesis CoQ, enfermedad mitocondrial y AO.
- Actividad enzimática: arilsulfatasa, biotinidasa, glucocerebrosidasa, aldehído graso deshidrogenasa (Sjögren-Larsson), b-manosidasa... (según los oligosacáridos y GAG).
- Genética molecular: *NPC1*, *NPC2*, *PDHA1*, *DLAT*, *PDHX*, *SPR*, *TH*...

Procesos patológicos a detectar con determinaciones de primer y segundo nivel

- Hemograma y extensión SP.
 - Anemia macrocítica en AO (metilmalónica), aciduria orótica, homocistinuria, alteraciones de la cobalamina (vit B₁₂) y del metabolismo y transporte del ácido fólico.
 - Anemia normocítica en AO.
 - Neutropenia en AO, glucogenosis y síndrome Bath.
 - Trombocitopenia en AO, trastornos lisosomales.
 - Linfocitos vacuolados en frotis de SP sugieren trastorno lisosomal (lipofuscinosis entre ellos)
 - α -talasemia (hb H), en mutaciones del gen *ATRX* ligado a X que va con retraso grave/autismo.
- Gasometría venosa y cálculo del *anion-gap*:
 - pH bajo indica acidosis metabólica por AO o acidosis láctica.
 - pH alto puede corresponder a alcalosis respiratoria por trastorno del ciclo de la urea.
 - Bicarbonato bajo puede indicar una AO.
- AO incluyendo orótico para el diagnóstico de acidurias (metilmalónica, propiónica y déficit OTC), y de ayuda en alteraciones mitocondriales, de pirimidinas, trastornos biotin-sensibles, de cetogénesis y cetolisis. Con los cuerpos cetónicos en orina pedir glucemia simultánea.
- AA para aminoacidopatías. De ayuda en alteraciones mitocondriales y ciclo de urea (citrulinemia)
- Las CPK, altas en distrofias musculares, errores mitocondriales, trastornos de β -oxidación AG, algunas glucogenosis y trastornos de la glucólisis y en déficit mioadenilato deaminasa.
- Glucosa, disminuida en trastornos de la β -oxidación de AG, trastornos mitocondriales y acidurias orgánicas. Elevaciones postprandiales de glucosa en déficit glucógeno sintasa (glucogenosis), que se presenta como hipoglucemia recurrente con cetosis en ayuno.

Procesos patológicos a detectar con determinaciones de primer y segundo nivel

- Función hepática alterada: tirosinemia, alteración del ciclo de la urea, β -oxidación AG, enfermedades mitocondriales, peroxisomales y defectos glicosilación.
- Urea y electrolitos, anormales en tubulopatías renales y deshidratación. La urea es baja en alteración del ciclo de la urea, y la creatinina puede ser baja en deficiencia cerebral de creatina.
- Colesterol bajo en defectos de síntesis de colesterol y trastornos peroxisomales. Triglicéridos altos en algunas glucogenosis, trastornos de la β -oxidación AG y de lipoproteínas.
- Ácido úrico y cociente plasmático úrico/creatinina sanguíneos bajos en alteraciones del metabolismo de purinas, déficit cofactor molibdeno o déficit sulfito oxidasa. Úrico alto o cociente úrico/creatinina urinario alto: Lesch-Nyhan, hiperactividad PRPP-sintetasa, glucogenosis, trastornos de la neoglucogénesis, alteraciones mitocondriales, β -oxidación AG, metabolismo de purinas-pirimidinas.
- Aumento del hierro y transferrina en trastornos peroxisomales.
- El metabolismo óseo se necesita para calcular la reabsorción de fosfato, reducida en enfermedades mitocondriales y tubulopatías (cistinuria, Hartnup). Aumento de fosfatasa alcalina en hipoparatiroidismo y defectos de síntesis de ácidos biliares. También es bueno solicitarlo para descartar raquitismo en lactante con hipotonía, irritabilidad y RPM.
- Función tiroidea. Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (RPM lig-X) con T3 alta y T4 baja. Hipotiroidismo: en enfermedad mitocondrial, defectos CDG. Hipotiroidismos adquiridos en otros síndromes.

Procesos patológicos a detectar con determinaciones de primer y segundo nivel

- Amonio: muchos falsos positivos (la extracción debe ser sin torniquete y transportado en hielo). No lo solicitamos inicialmente. Los AA y AO detectan la mayor parte de ECM que aumentan el amonio.
- Lactato elevado: alteraciones mitocondriales, acidurias/aminoacidopatías, trastornos biotin-sensibles, de la neoglucogénesis y glucogenosis, del piruvato y de la β -oxidación AG. Mejor sacar pre- y posprandial.
- Cobre bajo en Wilson, Menkes y síndrome de cuerno occipital. Aumentado en orina e hígado en Wilson y trastornos peroxisomales. Disminución de ceruloplasmina en Wilson, Menkes, síndrome de cuerno occipital, aceruloplasminemia. Se saca en la primera analítica si algo orienta a estos procesos.
- Homocisteína. En Cataluña, Galicia, Extremadura, País Vasco, Murcia y Melilla en metabolopatías. Sacar si:
 - Metionina elevada, para descartar homocistinuria o trastorno de remetilación de homocisteína.
 - Metionina disminuida, para investigar un déficit metionina sintasa o de MTHFR.
 - Ácido metilmalónico elevado, para excluir déficit de vitamina B₁₂, cobalamina o folato.
- ACC plasmáticas, en la primera analítica si historia de hipoglucemia, fallo de medro, hipotonía, cardiomiopatía, aumento de CPK o clínica de trastorno de metabolismo energético. También si sospecha aciduria orgánica. El cribado metabólico es con espectrometría de masas de ACC.
- Purinas, pirimidinas (o). Test Saicar (déficit de adenilosuccinatoliasa), xantina/hipoxantina (Lesch-Nyhan).
- Creatina y ácido guanidinoacético para defectos de síntesis y transporte de creatina (TEA).
- Mucopolisacáridos, oligosacáridos: mucopolisacaridosis y oligosacaridosis. Falsos positivos frecuentes en orina por bolsa, y falsos negativos ocurren en Sanfilippo (MPSIII) y Morquio (MPS IV). En primera analítica si rasgos toscos, hernias, megalias, artrogriposis adquiridas.
- Biotinidasa para el déficit de biotinidasa.

Estudios de imagen en el RPM/DI

- TC > RMC en las infecciones congénitas. En caso de microcefalia, se puede realizar PCR para CMV en sangre de cartón de metabolopatías.
- La RMC aporta información en 30% de RPM/DI. Si el retraso no es grave y no asocia alteraciones en examen neurológico no es obligada y su rendimiento es bajo.
- Neuroimagen aislada: rendimiento del 1,3% en retrasos no sindrómicos. Podemos encontrarnos displasias corticales, alteraciones del cuerpo calloso, anomalías de síndromes neurocutáneos. El American College of Medical Genetics la recomienda si micro- o macrocefalia, crisis, regresión, síntomas neurológicos (hipotonía/espasticidad, focalidad, movimientos anormales, síntomas cerebelosos).
- Las anomalías menores son más frecuentes en RPM/DI que en controles: quistes *cavum*, megacisterna magna, hipoplasia *vermix*, de cuerpo calloso, Chiari I, dilatación ventricular... que no dan el diagnóstico, pero son indicadores de trastorno genético. “Ayudan a dibujar el cuadro”.
- El uso de nuevas técnicas (RM espectroscópica) está ayudando a la monitorización y manejo de los EIM (déficit creatina cerebral, enfermedades mitocondriales...).

Abordaje terapéutico

- El tratamiento preferible es el etiológico, aunque no siempre es posible. Habitualmente se realiza un abordaje funcional con medidas de Atención Temprana y educativas (matizadas por los recursos en cada CC. AA.).
- Toda acción terapéutica debe ser precoz: Atención Temprana (variable según CC. AA.), intentando mejorar la sintomatología, evitando que progrese, mejorando la calidad de vida del niño, de su familia y del entorno.
- El PAP es fundamental, por su accesibilidad y seguimiento en el PSI, para detectar el RPM, coordinar la Atención Temprana, la valoración Neuropediátrica y de Salud Mental, y otras interrelaciones con instituciones.
- La coordinación interinstitucional en el seguimiento y tratamiento de los equipos de ámbitos sanitario, educativo y social es siempre necesaria.
- las revisiones periódicas del diagnóstico y el tratamiento deben ser continuas, con pruebas que puedan ir clarificando el diagnóstico y el abordaje terapéutico.

Algoritmo etiológico para el RPM y DI en niños. Atención Especializada

