

ARTÍCULO ORIGINAL

Etiología del retardo mental en la infancia: experiencia en dos centros de tercer nivel

Lisete Cabarcas^{1,2}, Eugenia Espinosa^{1,2}, Harvy Velasco³

¹ Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Militar Central, Bogotá, D.C., Colombia

² Servicio de Neurología Pediátrica, Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá, D.C., Colombia

³ Maestría de Genética Humana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. De 1 a 3 % de la población mundial tiene retardo mental. Este trastorno constituye un motivo de consulta y diagnóstico frecuente en los servicios de Neuropediatria.

Objetivo. Determinar la etiología en pacientes con retraso mental que asisten a la consulta de Neuropediatria en dos centros hospitalarios de tercer nivel.

Materiales y métodos. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de retardo mental, para cuya evaluación se empleó el algoritmo diagnóstico propuesto por el Comité de Genética Médica y Academia de Pediatría. Los datos se registraron en una base de Excel™ y posteriormente se analizaron en SPSS™, versión 1.5. La causa etiológica de la discapacidad cognitiva se clasificó en cinco categorías.

Resultados. Se incluyeron 239 pacientes. Según la gravedad, 39 % de los pacientes presentaron retardo mental leve, 37,7 %, moderado, 13,4%, grave, y 9,6 %, profundo. Entre las manifestaciones clínicas se destacó la presencia de anomalías menores en el 70,3 %, hallazgos que al encontrarse en más de dos sugirieron una causa de origen genético. La etiología definitiva del retardo mental se determinó en el 64,4 %. Las causas ambientales explicaron el 36,4% de esta discapacidad, en la cual la hipoxia perinatal fue la más frecuente. Las causas genéticas explicaron el 23,8 % de los casos. Finalmente, el 23,8 % persistieron sin diagnóstico específico.

Conclusiones. La hipoxia perinatal es la causa más frecuente de discapacidad cognitiva. Es por esto que el tratamiento precoz de las enfermedades concomitantes del recién nacido prematuro pueden causar un impacto en el resultado final, disminuyendo la discapacidad motora y cognitiva. La segunda causa de retardo mental es la genética. La proporción de pacientes sin diagnóstico específico posiblemente podría disminuir si el acceso de esta población a estudios de genética fuera mayor y los estudios pudieran ser cubiertos, en cualquiera de sus afiliaciones, por el sistema de salud del país.

Palabras clave: discapacidad intelectual/etiología, anoxia, genética.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.785>

Etiology of mental retardation in children: experience in two third level centers

Introduction: One to three per cent of the world population has mental retardation. This is a frequently consulted and diagnosed disorder in neuropediatric services. Causes are heterogeneous and only a proportion of these patients achieve an accurate etiologic diagnosis.

Objective: To determine the etiology of patients with mental retardation who go to the neuropediatric services in two third level hospitals.

Materials and methods: We included pediatric patients diagnosed with mental retardation, and used the diagnostic algorithm proposed by the committee of medical genetics and the Academy of Pediatrics for the evaluation of these patients. The data were entered into an Excel database and subsequently analyzed in SPSS 1.5. The etiology of cognitive impairment was classified into five categories.

Results: We included 239 patients: 60.3% were male; according to the severity, 39% of the patients had mild mental retardation, 37.7% had moderate mental retardation, 13.4% had severe mental retardation, and 9.6% had profound mental retardation. In the clinical findings, we found the presence of minor anomalies in 70.3% of patients; these findings in more than two patients suggested a genetic etiology. Definitive etiology of mental retardation was determined in 64.4% of the patients. Environmental causes

Contribución de los autores:

Lisete Cabarcas: revisión de la literatura, diseño, recolección, resultados y análisis de datos.

Eugenia Espinosa: concepción del trabajo, recolección y análisis de datos.

Harvy Velasco: revisión de la literatura, correcciones y análisis de datos.

Todos los autores participaron en la redacción, revisión y aprobación de la versión final del manuscrito.

accounted for 36.4% of this disability in which perinatal hypoxia is the most frequent cause. Genetic causes accounted for 23.8% of the etiology. Finally, 23.8% continued to have no specific diagnosis.

Conclusions: Perinatal hypoxia is the most common cause of cognitive impairment in our population. Early treatment of comorbidities of premature infants can impact the bottom line by decreasing motor and cognitive impairment in these patients. Patients with genetic etiology are the second cause. The proportion of undiagnosed patients could decrease if patient access to genetic studies were better and if these studies were covered by the social security regime in our country, regardless of affiliation.

Key words: Intellectual disability/etiology, anoxia, genetics.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i3.785>

El retardo mental se define como la disminución significativa de la función intelectual (coeficiente intelectual menor de 70 puntos) acompañada de alteraciones en el comportamiento adaptativo. Según su seriedad, se clasifica en leve, moderado, grave o profundo (1). Es una condición médica con impacto en la persona que lo padece, su familia y la sociedad, que afecta de 1 a 3 % de la población mundial (2).

Una de las principales preocupaciones en la actualidad es la identificación temprana de la discapacidad y su diagnóstico etiológico, de modo que se pueda iniciar un manejo precoz, promoviendo la mejora en la calidad de vida individual del paciente y de sus cuidadores, y asegurando su integración escolar y social (3).

Debido a heterogeneidad en la etiología del retardo mental se han descrito múltiples abordajes con el propósito de identificar la causa. Varios de estos protocolos de evaluación han sido ampliamente utilizados, como los de van Karnebeek (4), el *American College of Medical Genetics* y la *American Academy of Pediatrics*, donde se proponen flujogramas para la implementación de algunas herramientas clínicas y paraclínicas (5). Sin embargo, el diagnóstico etiológico no se alcanza en todos los casos. El 40 a 60 % de los pacientes con retardo mental obtienen un diagnóstico etiológico definitivo, mientras que el resto se clasifican como idiopáticos. Estas proporciones varían según la población evaluada, la metodología del estudio, la época del estudio y la disponibilidad de exámenes paraclínicos en genética (5).

Aunque el retardo mental es una causa de discapacidad importante, en nuestro país los datos de prevalencia e incidencia no existen (6), y los

datos sobre diagnóstico, inclusión escolar, social y laboral son limitados. En las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud y del Ministerio de Salud se informa que el 6,4 % de la población colombiana presenta algún grado de discapacidad; sin embargo, no se hacen aproximaciones a las clasificaciones. En la Encuesta Nacional Poblacional (sic.) del DANE, se encuentra que de cada 100 personas con alguna limitación, 12 tienen limitación para aprender o entender, pero no se obtienen otros datos de la población sobre esta discapacidad (7).

Esta limitada información genera la necesidad de investigar el estado del abordaje y diagnóstico del retardo mental en nuestro país, desde perspectivas de la población, hospitalarias o por casuística, por lo que el objetivo del presente estudio fue determinar la etiología del retardo mental en los pacientes que están en seguimiento en la consulta de Neuropediatría en dos centros de tercer nivel (Hospital Militar Central e Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt) de Bogotá.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, de tipo serie de casos, retrospectivo, de base hospitalaria, desarrollado en dos centros de III nivel de atención de Bogotá, en un periodo de 18 meses, en el cual se incluyeron pacientes con diagnóstico de retardo mental en edades comprendidas entre los 6 y los 18 años que asistieron a consulta de Neuropediatría entre agosto del 2009 y enero del 2011.

Este trabajo fue revisado y aprobado por los comités de Epidemiología y Ética Médica de las dos instituciones donde se llevó a cabo el estudio. Se diligenció el consentimiento informado de los padres para el ingreso de los pacientes a la base de datos. Se excluyeron los pacientes cuyos cuidadores desconocían los antecedentes relevantes solicitados en la base de datos para establecer la etiología y aquellos con diagnóstico de trastorno psiquiátrico en el momento de la valoración inicial o con autismo primario, según

Correspondencia:

Lissete Cabarcas, Carrera 4 N° 49-00, piso 9 sur, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (091) 348 6868

lissethc.c@hotmail.com

Recibido: 28/07/12; aceptado: 19/04/13

criterios de la cuarta edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV).

Los pacientes fueron evaluados por el Servicio de Neuropediatría, siguiendo el algoritmo diagnóstico propuesto por el Comité de Genética de la *American Academy of Pediatrics* (5). Para establecer la gravedad, se empleó la escala WISC-IV (*Wechsler Intelligence Scale for Children™, fourth edition*). Cuando no se llegaba a un diagnóstico etiológico en el primer paso del algoritmo, los pacientes se remitían al Servicio de Genética Médica, donde solicitaban las pruebas específicas citogenéticas o moleculares, basándose en las recomendaciones de la academia.

Los datos se consignaron en una base de datos en Excel, donde se incluyeron variables cualitativas y cuantitativas, como datos demográficos, gravedad del retardo mental, aspectos clínicos y exámenes paraclínicos, y clasificación del diagnóstico etiológico dividido en cuatro categorías: genético, ambiental, multifactorial y sin diagnóstico etiológico definitivo. Se adicionó una quinta categoría para aquellos pacientes que en el momento del análisis de los datos, tenían diagnóstico y clasificación de la gravedad del retardo mental, pero no tenían suficientes estudios etiológicos y cuyo fenotipo por sí solo no sugería una etiología específica.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS™, versión 15.0 para Windows y Epidat 3.1™. Se hicieron comparaciones para establecer proporciones entre las variables clínicas identificadas de interés para el estudio, las cuales fueron examinadas por pruebas de significancia estadística como la de ji al cuadrado para variables nominales u ordinales, y pruebas t de Student o ANOVA para variables numéricas continuas. De estas pruebas se calculó el valor de p; los valores menores o iguales a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 239 pacientes que asistieron en un periodo de 18 meses a consulta de Neuropediatría con diagnóstico de retardo mental; de estos, 144 (60,3 %) eran del sexo masculino.

Fenotipos y enfermedades concomitantes

El 39,3 % de los pacientes presentó retardo mental, en 37,7 % de grado moderado, en 13,4 %, grave, y en 9,6 %, profundo. En el cuadro 1 se describen las frecuencias relacionadas con antecedentes prenatales, perinatales, posnatales

Cuadro 1. Antecedentes familiares y antecedentes prenatales y posnatales

Antecedentes	n	%
Prenatal		
Infecciones en útero ¹	7	2,9
Teratógenos ²	2	0,8
Prematuridad (<36 semanas)	62	25,9
Perinatal		
Hipoxia ³	81	33,8
Ictericia (kernicterus) ⁴	4	1,6
Hemorragia intraventricular (III-IV)	26	10,8
Hipotiroidismo congénito ⁵	7	2,9
Posnatal		
Infección del sistema nervioso ⁶	6	2,5
Trauma craneoencefálico (moderado o grave)	3	1,2
Antecedentes familiares		
Consanguinidad ⁷	4	1,6
Retardo mental familiar ⁷	41	17,1
Abortos previos	17	7,1

¹ Enfermedades TORCH y estreptococo del grupo B

² Drogas ilícitas, anticonvulsivos, alcohol o cigarrillo durante el periodo de gestación

³ Confirmación clínica y paraclínica

⁴ Confirmación por resonancia magnética

⁵ En esta tabla, asociado o no a síndrome de Down

⁶ Meningitis y encefalitis de etiología viral, bacteriana o tuberculosa en un paciente previamente sano

⁷ Primero y segundo grados de consanguinidad

y antecedentes familiares que se relacionan o permiten una aproximación a la causa de la discapacidad cognitiva.

En esta serie de casos se observa un gran porcentaje de antecedentes como prematuridad (25,9 %) e hipoxia neonatal (33,8 %), mientras que los antecedentes de propensión de origen genético (consanguinidad, antecedentes familiares y abortos) estuvieron cercanos al 25 %.

Al practicar el examen físico, se encontraron anomalías menores en el 70,3 % de los pacientes, mientras que las anomalías mayores (defectos congénitos que afectan la calidad o la expectativa de vida del que la padece) se presentaron en el 7,5 %. Cuando se analizó la etiología del retardo mental, se observó que el hallazgo de dos o más anomalías menores se asociaba a una causa genética del retardo mental en forma mucho más evidente que con otras, como la ambiental o la multifactorial (χ^2 con 4 grados de libertad, 13,81; $p=0,008$) (cuadro 2).

En el examen neurológico se encontró microcefalia en 38,5 % de los pacientes, la que se relacionó con la gravedad del retardo mental. Este hallazgo fue más frecuente en la población que padecía retardo

mental grave y profundo ($p < 0,01$). Otro elemento importante encontrado fue la concomitancia con epilepsia, diagnóstico que se hizo en 42,3 % de los casos de retardo mental y se presentó más frecuentemente en aquellos con retardo grave o profundo, con un valor de p estadísticamente significativo ($p < 0,01$). El fenotipo conductual autista se presentó en 6,7 % de los casos y se pudo relacionar con la gravedad del retardo mental; este grupo tenía retardo mental moderado o grave ($p = 0,004$) (cuadro 3).

Exámenes paraclínicos

En el 93,7 % de los pacientes se practicaron estudios de neuroimágenes, constituyéndose en

Cuadro 2. Asociación entre anomalías menores y etiología de origen genético en pacientes con retardo mental

Etiología	Anomalías menores (más de dos)		χ^2	p
	Sí	No		
	n (%)	n (%)		
Genética	51 (89,5)	6 (10,5)	13,806	0,008
Ambiental	54 (62,1)	33 (37,9)		
Multifactorial	6 (60)	4 (40)		
Sin diagnóstico etiológico específico	38 (66,7)	19 (32,1)		
Sin estudios	19 (67,7)	9 (32,1)		
Total	168 (70,3)	71 (29,7)		

la herramienta de mayor acceso en el proceso del diagnóstico etiológico de la discapacidad intelectual. En el 48,2 % de la muestra, las neuroimágenes no presentaron hallazgos anatómicos o estructurales relevantes y en el 51,7 % los hallazgos fueron importantes en la evaluación: el 20 % presentó atrofia cerebral asociada o no con otras lesiones; el 34 %, leucomalacia periventricular secundaria a hemorragia intraventricular por prematuridad; el 9 %, alteraciones de la sustancia blanca; el 9 %, trastorno del desarrollo de la corteza cerebral, donde se describen hallazgos como esquicenzefalia, lisencefalia, polimicrogiria y agenesia del cuerpo calloso; el 9%, alteración de la señal de ganglios basales secundarios a enfermedades metabólicas y encefalopatía hipóxico-isquémica, y el 3 %, lesiones en las regiones corticales occipitales secundarias a hipoglucemia neonatal. Los hallazgos anormales en la resonancia magnética fueron más frecuentes en pacientes con retardo mental moderado o grave.

En el 14 % de los pacientes se practicaron estudios paraclínicos para errores innatos del metabolismo. En esta categoría se incluyeron la cromatografía de aminoácidos en plasma y orina, la cromatografía de ácidos orgánicos en orina, la tamización para mucopolisacaridosis (cloruro de cetilpiridinio-albúmina ácida-electroforesis de mucopolisacáridos) y las cuantificaciones enzimáticas según el defecto metabólico sospechado. El 83 % de los resultados

Cuadro 3. Características clínicas y exámenes paraclínicos asociados con la gravedad del retardo mental

Hallazgos concomitantes	Retardo mental leve n (%)	Retardo mental moderado n (%)	Retardo mental grave n (%)	Retardo mental profundo n (%)	χ^2	p
Anomalías menores						
Sí	65 (69,1)	64 (71,1)	22 (68,7)	17 (73,9)	0,27	p 0,96
No	29 (30,8)	26 (28,8)	10 (31,2)	6 (26)		
Anomalías mayores						
Sí	5 (5,3)	10 (11,2)	3 (9,3)	0	2,75	p 0,4
No	89 (94,6)	80 (88,8)	29 (90,6)	23 (100)		
Anomalías craneales						
Microcefalia	25 (26,5)	27 (30)	20 (62,5)	19 (82,6)	34,458	p 0,0001
Macrocefalia	7 (7,4)	6 (6,6)	1 (3,2)	0		
Craneosinostosis	1 (1,06)	0	0	0		
Sin hallazgos*	61 (64,9)	57 (63,4)	11 (34,3)	4 (17,4)		
Epilepsia						
Sí	29 (31,8)	27 (30)	23 (71,8)	22 (95,6)	31,176	p 0,0001
No	65 (69,2)	63 (70)	9 (28,2)	1 (4,4)		
Trastorno espectro autista						
Sí	1 (1,06)	8 (8,8)	6 (18,7)	1 (4,3)	13,113	p 0,004
No	93 (98,9)	82 (91,1)	26 (81,2)	22 (95,6)		
Hallazgos en resonancia magnética cerebral						
Normal	59 (62,7)	44 (48,8)	3 (9,3)	2 (8,6)	49,546	p 0,0001
Anormal	29 (30,8)	40 (44,4)	26 (81,2)	21 (91,3)		

fueron normales y en 17 % se reportó un hallazgo anormal; se pudo llegar al diagnóstico en dos pacientes que presentaban aciduria glutárica de tipo I, en dos con trastornos del ciclo de la urea y en cuatro con enfermedades de depósito lisosómico (leucodistrofia metacromática, mucopolisacaridosis y lipofuccinosis ceroides neuronal), que explicaron el 3 % de la causa del retardo mental en la población estudiada.

En el 44 % de los pacientes se practicaron estudios de citogenética convencional o cariotipo de alta resolución y solo el 3,3 % pudo acceder a la hibridación fluorescente *in situ* (*Fluorescent in situ Hybridization, FISH*) u otros estudios de genética molecular para la detección específica de mutaciones. La FISH se practicó en pacientes con sospecha de síndrome de Prader-Willi, síndrome de Smith-Magenis o síndrome de Angelman: seis muestras fueron negativas, y en dos casos se pudo confirmar deleciones en el brazo corto del cromosoma 22 y 11. En los dos pacientes que tuvieron acceso a otras pruebas moleculares, se solicitó la prueba de metilación para síndrome de Prader-Willi, la cual fue negativa, y en otro, con obesidad y retardo mental, se hizo secuenciación del gen *BBS1* y se confirmó el diagnóstico de síndrome de Bardet-Biedl. No hubo estudios de aCGH (*Array Comparative Genomic Hybridization*) en nuestra serie de casos (cuadro 4).

Etiología del retardo mental

La etiología del retardo mental se clasificó en cinco categorías diagnósticas. En esta serie de casos, según el diagnóstico definitivo, la primera fue la ambiental, (36,4 %), la segunda fue la genética (23,8 %), la tercera fue la multifactorial (4,2 %) y la cuarta fue sin diagnóstico etiológico (23,8 %); esta última correspondió a pacientes con resultados normales en cariotipo, FISH, pruebas moleculares, tomografía de cráneo, resonancia magnética cerebral o estudios metabólicos, y sin fenotipo característico de una entidad genética específica.

Se adicionó una quinta categoría para aquellos pacientes (11,7 %) con retardo mental, en quienes apenas se iniciaba el proceso de evaluación o en quienes aún no había sido posible obtener los resultados de los exámenes paraclínicos solicitados, según el algoritmo diagnóstico propuesto.

De los pacientes con retardo mental leve, la causa fue genética, ambiental o multifactorial en 54,2 %, no hubo un diagnóstico etiológico definitivo en 31 % y no se habían practicado aún estudios en 14,8 %. En los casos de retardo mental moderado, la etiología se logró establecer en 60 %, no hubo un diagnóstico etiológico definitivo en 26 %, y el 13,5% aún no accedía a todos los estudios solicitados. Finalmente, en los pacientes con retardo mental grave o profundo, el diagnóstico etiológico definitivo se estableció en 84 % y 95,6 %, y no se estableció en 9,3% y 4,3%, respectivamente. Esto se debe a que las causas de origen ambiental fueron las más importantes y frecuentes en los pacientes con retardo mental grave o profundo. En la figura 1 se muestran más detalles de la distribución etiológica según la gravedad.

Las ambientales fueron las causas más frecuentes de retardo mental en la población estudiada y explicaron el 36,4 %. En 10,3 % (9) de los pacientes correspondieron a causas prenatales, encontrándose dos casos de exposición a teratógenos (consumo de sustancias psicoactivas y anticonvulsivos) y siete de infección en útero (toxoplasmosis e infección congénita por citomegalovirus); en 78 % (68) de los pacientes fueron causas perinatales, de los cuales, 57 tenían antecedentes de hipoxia perinatal (la causa más frecuente de retardo mental), 3 de hipoglucemia, 4 de encefalopatía hiperbilirrubinémica y 2 de evento isquémico perinatal. En 12,6 % (11) de los pacientes las causas fueron posnatales: 6 con secuelas de meningoencefalitis bacteriana o viral, 3 con trauma craneoencefálico grave y 2 con hipoxia posnatal y paro cardiorrespiratorio revertido.

Cuadro 4. Exámenes paraclínicos practicados para apoyo y confirmación del diagnóstico etiológico

Exámenes paraclínicos			Hallazgo normal		Hallazgo anormal	
	n	%	n	%	n	%
Resonancia magnética cerebral	224	93,7	108	48,2	116	51,7
Cariotipo	105	44	82	78,1	23	21,9
Estudio X frágil (citogenética o mutación)	2	0,8	2	100		
Hibridación fluorescente <i>in situ</i> (FISH)	8	3,3	5	62,5	3	37,5
Microarreglos - hibridación genómica comparativa	0	0	-	-	-	-
Otros de genética molecular	2	0,8	1	50	1	50
Estudios para errores innatos del metabolismo	35	14,6	29	82,8	6	17,1

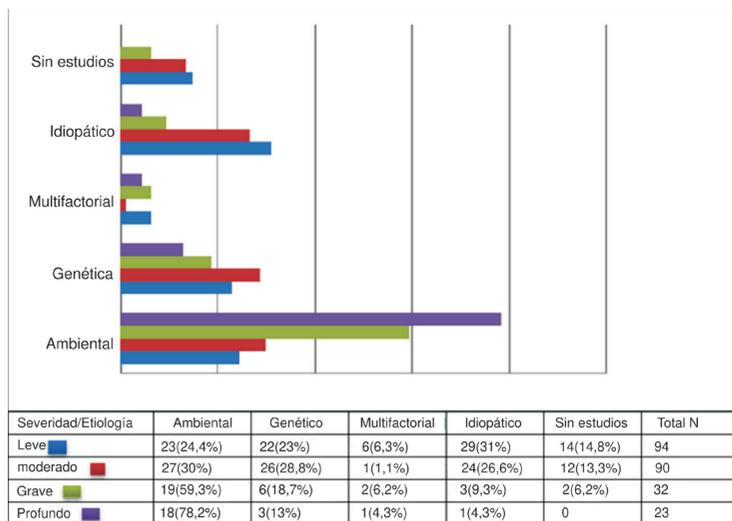


Figura 1. Distribución de las causas de retardo mental según la gravedad

Cuadro 5. Etiología genética del retardo mental

Etiología	Confirmada n	Sin confirmar (fenotipo)	Subtotal n (%)
Cromosómicas	26	2	28 (49,1) ^a
Numéricas	23	0	
Estructurales	3	2	
Monogénicas	8	21 ^b	29 (50,9) ^a
Autosómicas	8	20	
Ligadas a X	0	1	
Total	34 (59,6%)^a	23 (40,4 %)^a	57 (100)^a

^a Las cifras entre paréntesis muestran los porcentajes en cada subcategoría según la clasificación genética. En 40,4 % del total de enfermedades genéticas no se confirmó el diagnóstico.

^b Esta cifra corresponde al 36,8 % del total de pacientes con retardo mental con etiología genética y diagnóstico confirmado por estudios de citogenética, FISH, hibridación genómica comparativa, secuenciación de ADN o estudios enzimáticos para errores innatos del metabolismo.

La patología de origen genético fue la segunda causa más frecuente del retardo mental en nuestra serie de pacientes. Las causas genéticas fueron las segundas en frecuencia en esta serie de pacientes (23,8 %). Se subdividieron en cromosómicas (numéricas y estructurales) y monogénicas (autosómicas, ligadas al cromosoma X y mitocondriales). Las primeras se detectaron en 49,1 % de los pacientes, mientras que las monogénicas se presentaron en 50,9 % de ellos (cuadro 5). Las cromosómicas explicaron el 11,7 % de los casos de retardo mental; entre ellas, las alteraciones numéricas fueron las más frecuentemente descritas (9,6 % del total de casos) y el síndrome de Down fue el diagnóstico más frecuente (8,3 %), y las estructurales correspondieron al 2,1 %.

Como se mencionó, las causas monogénicas correspondieron al 50,9 %, explicando el 12,1 %

de la etiología del retardo mental en el total de esta población; sin embargo, el 72,4% de estas enfermedades no alcanzaron a confirmarse por pruebas como FISH, estudio de mutaciones, metilación o secuenciación. Dentro de este grupo se encuentran pacientes con fenotipos clínicos de síndromes de Cornelia de Lange, de Rubinstein-Taybi, de Prader-Willi, de Bardet-Biedl y de Proteus, y de enfermedades metabólicas de depósito.

Las causas etiológicas fueron multifactoriales en el 4,2 % de los casos de retardo mental, incluyendo diagnósticos como hipotiroidismo congénito y otros trastornos menos frecuentes que involucraban eventos ambientales, poligénicos o culturales.

Cuadro 6. Proporciones del diagnóstico etiológico de los pacientes con retardo mental

Distribución etiológica	n	%
Hipoxia perinatal	57	23,9
Sin diagnóstico etiológico definitivo	57	23,8
Sin estudios	28	11,7
Monogénicas autosómicas	28	11,7
Cromosómicas numéricas	23	9,62
Otras poligénicas/ambientales	7	2,92
Infección en útero	7	2,92
Infección del sistema nervioso central	6	2,51
Cromosómicas estructurales	5	2,1
Kernicterus	4	1,7
Hipoglucemia neonatal	3	1,25
Trauma craneoencefálico grave	3	1,2
Hipotiroidismo congénito	3	1,2
Teratógenos	2	0,8
Accidente cerebrovascular perinatal	2	0,8
Hipoxia posnatal	2	0,8
Monogénicas ligadas a X	1	0,4
VIH en recién nacido a término	1	0,41
Total	239	99

Finalmente, el 23,8 % de los pacientes no tuvieron un diagnóstico etiológico definitivo. En el cuadro 6 se muestra la distribución por diagnóstico etiológico de los pacientes con retardo mental en la población estudiada.

Discusión

En este estudio, primero de base hospitalaria sobre la etiología del retardo mental en nuestro país, se logró caracterizar 239 pacientes en dos centros de referencia nacional, a 64 % de los cuales se les hizo un diagnóstico etiológico definitivo. Se han llevado a cabo pocos estudios en nuestro país con aproximaciones semejantes. Celis, *et al.*, en una población del Tolima, estudiaron 25 pacientes con diagnóstico clínico de retardo mental, algunos con malformaciones que tenían estudios negativos de cariotipo y de tamización metabólica, documentándose la presencia de pesticidas en alimentos de consumo que pudieran estar en relación con el aumento de malformaciones y retardo mental (8), mientras que en una población del Valle del Cauca, se documentó una prevalencia de retardo mental de 42 por 1.042 habitantes, cuya principal etiología fue el síndrome de X frágil (9).

En los estudios de van Karnebeek sobre etiología del retardo mental, se describió un diagnóstico definitivo en 50 % de 281 pacientes (10), en los de Root, en 10 % de 80 (11) y en los de Battaglia, en 80% de 120 (12) Nuestros datos son similares a los porcentajes encontrados en la literatura científica, aunque hay que tener precaución en su comparación por la amplia variabilidad en los diferentes estudios, que involucran factores como la selección y caracterización de la población, la metodología, las diferencias en la definición de categorías, la definición del diagnóstico, el acceso y calidad de servicios médicos en atención prenatal, perinatal y pediátrica, y la disponibilidad de pruebas moleculares de genética (13).

Los factores ambientales explicaron con mayor frecuencia la etiología del retardo mental (36,4 %). Según lo descrito en la literatura científica, dicha etiología varía entre 18 % y 44 %. Entre las ambientales, la hipoxia perinatal fue la causa más frecuente de retardo mental (23,9 %), lo cual sugiere que se requiere de procesos globales de mejoramiento en la atención de la mujer embarazada, la detección temprana de alteraciones en el trabajo de parto y la atención inicial del recién nacido, en especial de los prematuros, quienes constituyen una población vulnerable por los múltiples factores de riesgo inherentes a su condición. Las

causas ambientales, algunas prevenibles, deben constituirse en prioridad para el personal de salud con el fin de disminuir las enfermedades perinatales concomitantes que ocasionan daño neurológico con secuelas cognitivas, motoras y sensoriales a largo plazo.

Las causas genéticas son descritas con frecuencias de 17,4 % a 47,1 % en diversas publicaciones (14). En este trabajo se encontraron cifras semejantes (23,8 %) a lo referido en la literatura y la etiología genética configuró la segunda causa de retardo mental. Las causas de origen genético son más frecuentes en pacientes con retardo mental leve y moderado, mientras que en casos de retardo mental grave y profundo predominaron las causas ambientales. Sin embargo, la confirmación mediante exámenes paraclínicos de todas las causas de origen genético, aún sigue siendo un problema; por ejemplo, en pacientes con retardo mental leve se confirmó la entidad genética en uno de cada dos y, en el resto de los casos, el fenotipo sugirió alguna entidad aunque no pudo confirmarse con estudios. Para los pacientes con retardo mental moderado y grave, la entidad genética se confirmó en 60 y 66 %, respectivamente.

En 23 % de los pacientes no se estableció una causa etiológica específica para el retardo mental; la mayoría de ellos presentaban retardo mental leve y contaban con estudios normales de neuroimágenes, de cariotipo o metabólicos. Sin embargo, la mayor parte de ellos no se ha podido beneficiar de estudios de última generación en genética, como FISH, MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*), estudios de secuenciación o hibridación genómica comparativa por microarreglos, convirtiéndose esto en una limitación con impacto negativo sobre ese grupo.

En todo caso y a pesar de los exámenes paraclínicos requeridos en el abordaje diagnóstico de todo paciente con retardo mental, las herramientas clínicas, como anamnesis, antecedentes y búsqueda sistemática de signos en el examen físico, aportan significativa información sobre su posible etiología. Alasdair, *et al.*, en una población de 411 pacientes, encontraron que los hallazgos del examen físico fueron el factor más importante para determinar el diagnóstico de retardo mental; el 57,7 % de los pacientes presentaba, al menos, una anomalía relacionada con la causa etiológica en el examen neurológico (15).

En el presente estudio se encontraron anomalías menores en 7 de cada 10 pacientes, lo cual se

asoció con un diagnóstico de naturaleza genética ($p=0,008$), aunque no a la gravedad del retardo mental ($p=0,96$). Esta tendencia también ha sido descrita por otros autores. La importancia de estas anomalías radica en el hecho de que, entre mayor sea su número en un paciente (más de dos), la probabilidad de encontrar anomalías mayores (cardíacas, renales, del sistema nervioso central u otras) aumenta, como también la probabilidad de que estén asociadas con retardo mental y síndromes genéticos (16). Las alteraciones en el examen neurológico (microcefalia, epilepsia) se relacionaron fuertemente con la gravedad del retardo mental y fueron más frecuentes cuando era grave o profundo ($p<0,01$), mientras que el fenotipo conductual autista fue más frecuente en casos moderados o graves, con una asociación estadísticamente significativa ($p<0,04$).

En cuanto a la ayuda diagnóstica que brindan los exámenes paraclínicos, son de destacar las neuroimágenes y, en particular, la resonancia magnética cerebral, que ha demostrado mayor sensibilidad (17) y fue la de más fácil acceso en nuestro medio; mostró hallazgos anormales en 51,7 % de los casos, siendo este valor un poco más alto a lo reportado por otros estudios, como el de Egbers, *et al.*, (30 %) (18) y el de Verbruggen, *et al.*, (10 %) (19), pero similar al de Decobert, *et al.*, (38 a 51 %) (20). Se considera que los hallazgos de la resonancia magnética cerebral son importantes para sugerir un diagnóstico, aunque en muchas ocasiones no proveen un diagnóstico etiológico o sindromático definitivo y sus hallazgos pueden hacer parte de una constelación de signos de conforman un síndrome específico.

Los estudios de citogenética convencional siguen siendo la primera herramienta paraclínica en la búsqueda de la etiología de origen genético del retardo mental a nivel mundial (21), seguidos de los estudios moleculares, como el *southern blot* para el gen *FMR1* (22), la FISH (23), los estudios de metilación, la MLPA o la hibridación genómica comparativa (24), con indicaciones específicas y elegidos según el caso (25). El advenimiento de estas técnicas ha hecho posible la identificación etiológica de numerosos pacientes con retardo mental que previamente no contaban con un diagnóstico.

Es importante mencionar que en la última década se han podido establecer los genes causales de varias enfermedades genéticas mediante la resonancia magnética (26-29), lo que hace cada

vez más expedita la confirmación de enfermedades con diagnóstico clínico.

El uso de exámenes paraclínicos, como los requeridos para descartar enfermedades genéticas (monogénicas y cromosómicas), en los pacientes estudiados fue muy escaso. Las herramientas diagnósticas de vanguardia (secuenciación, metilación, hibridación fluorescente *in situ*, hibridación genómica comparativa) siguen siendo de difícil acceso para la población en nuestro país. La necesidad de auditorías y aprobación extrainstitucionales, el costo de los exámenes o la dificultad para practicarlos dentro del territorio nacional, se convierten en barreras en la búsqueda del diagnóstico etiológico de los pacientes con discapacidad cognitiva. Es probable que con el tiempo el porcentaje de casos sin diagnóstico específico o de retardo mental idiopático se reduzca, en la medida en que los pacientes accedan a este tipo de exámenes paraclínicos.

El acceso a estudios genéticos y a nuevas tecnologías en salud, puede contribuir, como lo mencionan los estudios, a conocer el diagnóstico etiológico definitivo de la discapacidad, a facilitar el acceso del paciente a un tratamiento de rehabilitación que procure la independencia, la integración escolar y social, y un futuro laboral, y adicionalmente, a una acertada asesoría para la familia sobre la recurrencia de la entidad.

La ampliación de este estudio a escalas multicéntricas permitirá conocer proporciones de algunas variables que presumimos mayores, como infecciones del grupo TORCH y retardo mental multifactorial, por ejemplo, el secundario a hipotiroidismo congénito.

Conflicto de intereses

No se presentan conflictos de intereses.

Financiación

Este trabajo de investigación se financió con recursos propios y el apoyo económico de las instituciones participantes.

Referencias

1. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
2. **Chelly J, Khelifaoui M, Francis F, Chérif B, Bienvenu T.** Genetics and pathophysiology of mental retardation. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:701-13. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201595>

3. **Schaefer GB, Bodensteiner JB.** Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39:929-43.
4. **van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC.** Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: A systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:6-25. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201279>
5. **Moeschler JB, Shevell M, The Committee on Genetics.** Clinical genetics. Evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics.* 2006;117:2304-16. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-1006>
6. **Toro R, Yepes L.** Retardo mental. En: *Fundamentos de medicina: Psiquiatría.* 4ª edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2004. p. 371-8.
7. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE).** Censo general 2005. Discapacidad. Personas con limitaciones permanentes. Fecha de consulta: 6 de julio de 2009. Disponible en: [http://www.dane.gov.co/files/ censo2005/discapacidad.pdf](http://www.dane.gov.co/files/censo2005/discapacidad.pdf).
8. **Celis L, Moreno A, Trujillo L, Cubides L, Ossa H, Blackburn N, et al.** Estudio preliminar del retardo mental en la población de Rovira (Tolima, Colombia). *Revista Ciencias de la Salud.* 2008;6:39-50.
9. **Payán C, Saldarriaga W, Isaza C, Alzate A.** Estudio de foco endémico de retardo mental en Ricaurte, Valle. *Acta Biológica Colombiana.* 2001;6:88.
10. **van Karnebeek CD, Scheper FY, Abeling NG, Alders M, Barth PG, Hoovers JM, et al.** Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: A prospective study. *Am J Ment Retard.* 2005;110:253-67.
11. **Root S.** Genetic evaluation of children with developmental delay. *Proceedings of the Greenwood Genetic Center.* 1996;15:159-60.
12. **Battaglia A, Bianchini E, Carey JC.** Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. *Am J Med Genet.* 99;82:60-6. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19990101\)82:1<60::AID-AJMG12>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19990101)82:1<60::AID-AJMG12>3.0.CO;2-4)
13. **Shevell M.** Global developmental delay and mental retardation or intellectual disability conceptualization, evaluation, and etiology. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55:1071-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2008.07.010>
14. **Del Valle-Torrado M.** Evaluación etiológica del retardo mental de origen genético: algoritmo diagnóstico y nuevas técnicas moleculares. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107:246-55.
15. **Alasdair G, Hunter W.** Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. *Am J Med Genet.* 2000;90:60-8. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(20000103\)90:1<60::AID-AJMG11>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(20000103)90:1<60::AID-AJMG11>3.0.CO;2-P)
16. **Rodríguez L, Madrigal M.** Retraso mental de origen genético. *Rev Neurol.* 2006;43(Supl.1):s181-6.
17. **Battaglia A.** Neuroimaging studies in the evaluation of developmental delay/mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;117C:25-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.10017>
18. **Engbers HM, Nieselstein RA, Gooskens RH, Kroes HY, van Empelen R, Braams O, et al.** The clinical utility of MRI in patients with neurodevelopmental disorders of unknown origin. *Eur J Neurol.* 2010;17:815-22. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02927.x>
19. **Verbruggen KT, Meiners LC, Sijens PE, Lunsing RJ, van Spronsen FJ, Brouwer OF.** Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in the diagnostic evaluation of developmental delay. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009;13:181-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2008.04.014>
20. **Decobert F, Grabar S, Merzoug V, Kalifa G, Ponsot G, Adamsbaum C, et al.** Unexplained mental retardation: Is brain MRI useful? *Pediatr Radiol.* 2005;35:587-96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-005-1406-x>
21. **Shaffer L.** American College of Medical Genetics guideline on the cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation. *Genet Med.* 2005;7:650-4. <http://dx.doi.org/10.1097/01.gim.0000186545.83160.1e>
22. **Rifé M, Badenas C, Mallolas J.** Incidence of fragile X in 5000 consecutive newborn males. *Genet Test.* 2003;7:339-43. <http://dx.doi.org/10.1089/109065703322783725>.
23. **Baroncini A, Rivieri F, Capucci A, Croci G, Franchi F, Sensi A, et al.** FISH screening for subtelomeric rearrangements in 219 patients with idiopathic mental retardation and normal karyotype. *Eur J Med Genetics.* 2005;48:388-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2005.05.002>
24. **Stankiewicz P, Beaudet AL.** Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev.* 2007;17:182-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gde.2007.04.009>
25. **Moeschler J.** Genetic evaluation of intellectual disabilities. *Semin Pediatr Neurol.* 2008;15:2-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2008.01.002>
26. **Santen GW, Aten E, Sun Y, Almomani R, Gilissen C, Nielsen M, et al.** Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2012;44:379-80. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2217>.
27. **Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, et al.** Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet.* 2010;42:790-3. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.646>
28. **Pié J, Gil-Rodríguez MC, Ciero M, López-Viñas E, Ribate MP, Arnedo M, et al.** Mutations and variants in the cohesion factor genes NIPBL, SMC1A, and SMC3 in a cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:924-9. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.33348>
29. **Truong HT, Solaymani-Kohal S, Baker KR, Girirajan S, Williams SR, Vlangos CN, et al.** Diagnosing Smith-Magenis syndrome and duplication 17p11.2 syndrome by RAI1 gene copy number variation using quantitative real-time PCR. *Genet Test.* 2008;12:67-73. <http://dx.doi.org/10.1089/gte.2007.0058>