UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

"TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y DEL NEURODESARROLLO ASOCIADOS A LAS CROMOSOMOPATÍAS ESTRUCTURALES NO BALANCEADAS"

Cristina Cáceres Marzal

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

2015

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

"TRASTORNOS NEUROLÓGICOS Y DEL NEURODESARROLLO ASOCIADOS A LAS CROMOSOMOPATÍAS ESTRUCTURALES NO BALANCEADAS"

Cristina Cáceres Marzal

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Con la conformidad de los directores:

D. Enrique Galán Gómez D. Alfonso Marzal Reynolds

2015

A mi madre:
porque siempre ha sabido transmitirme
una actitud positiva hacia la vida.

Agradecimientos

Quiero agradecer a las familias de los niños incluídos en este trabajo, por su inestimable ayuda y esfuerzo ante extensas valoraciones clínicas. Y, por supuesto, a los niños; son ellos los que día tras día nos motivan a seguir esforzándonos en el arduo camino de la investigación clínica. A Pablo, mi marido, por apoyarme en todos mis proyectos y favorecer un ambiente óptimo para el estudio en nuestro hogar. Quiero agradecer a Sandra y a Sofía, las neuropsicólogas, su colaboración desinteresada; sin ellas no habría sido posible desarrollar esta tesis. A mi primo Alfonso, por dar forma a tan numerosos datos cualitativos que a veces me abrumaban. A mis directores de tesis, Enrique y Alfonso, por asesorarme y darme ese empujón que a veces he necesitado. Y a mi amiga Sonia, por creer en mí.

ÍNDICE GENERAL

	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	10
Conceptos Generales	11
Trastornos del Neurodesarrollo	12
Definiciones	13
Justificación del Trabajo	17
OBJETIVOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	21
Diseño del estudio	22
Técnicas citogenéticas aplicadas	22
Metodología del estudio	26
Exploración dismorfológica	27
Exploración neurológica	29
Valoración del desarrollo psicomotor	33
Valoración neurocognitiva	34
Neurofisiología	40
Neuroimagen	40
Material utilizado	40
Análisis estadístico	41
RESULTADOS	42
Descripción general de la muestra	43
Antecedentes perinatales	45
Exploración dismorfológica	45
Antecedentes periodo neonatal	46
Antecedentes primer año de vida	46
Desarrollo psicomotor hasta el momento de la valoración	46
Tipo de escolarización	47
Exploración neurológica	47
Valoración neurocognitiva subgrupo I	48

PÁGINA

Valoración neurocognitiva subgrupo II 49
Exámenes complementarios (EEG y neuroimagen) 51
Tratamientos farmacológicos 53
Diagnósticos neurológicos 53
Comparación tipo anomalía cromosómica 56
Comparación tamaño anomalía cromosómica 57
Comparación tipo de anomalía cromosómica vs respuesta al tratamiento 60
Comparación tamaño anomalía cromosómica vs respuesta al tratamiento 60
Comparación tipo de escolarización vs grado de déficit cognitivo 61
Comparación grado de déficit cognitivo vs aprendizajes escolares 62
Comparación atención vs aprendizajes escolares 62
Comparación funciones ejecutivas vs aprendizajes escolares 62
Comparación memoria visual/verbal vs aprendizajes escolares 63
Comparación funciones visuo-perceptivas vs aprendizajes escolares 64
Estudio del número de diagnósticos grado de retraso cognitivo 65
Estudio del número de diagnósticos en relación al tipo de anomalía 65
Comparación tipo de anomalía con grado de retraso 65
Comparación proporciones de peso al nacimiento entre población de estudio y población normal 66
Comparación porcentaje de partos pretérminos leves entre población de estudio y población normal 66
Comparación porcentajes de percepción de disminución de movimientos fetales entre población de estudio y población normal 67
Comparación porcentajes de formas de desplazamiento previo a la marcha entre población de estudio y población normal 68
Comparación porcentajes de marcadores de riesgo en el neurodesarrollo entre población de estudio y población normal 69
DISCUSIÓN 71
CONCLUSIONES 91

	PÁGINA
BIBLIOGRAFÍA	95
ANEXOS	103
Anexo I	104
Anexo II	123
Anexo III	125

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

BPEG: bajo peso para la edad gestacional

CAR: cromosomas de alta resolución

CI: capacidad intelectual

CNV: variantes en el número de copias

CV: comprensión verbal

Del: deleción

Dup: duplicación

DC: déficit cognitivo

DSM: manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

DPM: desarrollo psicomotor

EEG: electroencefalograma

FE: funciones ejecutivas

FLAIR: secuencia de RM (fluid-attenuated inversion recovery)

FISH: hibridación fluorescente in situ

CGH: hibridación genómica comparativa

IR: secuencia inversión-recuperación de RM

ISCN: sistema internacional para la nomenclatura del genoma humano

Kb: kilobases

MVb: memoria verbal

MV: memoria visual

MT: memoria de trabajo

Pb: pares de bases

PEG: pequeño para la edad gestacional

RM: retraso mental

RM: resonancia magnética

ROT: reflejos osteotendinosos

RP: razonamiento perceptivo

SNC: sistema nervioso central

TC: trastorno de conducta

TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad

TDC: trastorno del desarrollo de la coordinación

TEA: trastorno del espectro autista

TEL: trastorno específico del lenguaje

TND: trastornos del neurodesarrollo

TPNE: trastorno paroxístico no epiléptico

TVP: trastorno viso-perceptivo

SE: secuencia spin-eco de RM craneal

VP: velocidad de procesamiento

INTRODUCCIÓN

CONCEPTOS GENERALES

En las últimas décadas hemos asistido al aumento de la detección diagnóstica de anomalías cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, gracias a los avances de las técnicas de laboratorio, en especial el estudio cromosómico mediante el cariotipo de alta resolución, y la citogenética molecular (hibridación fluorescente in situ (FISH) e hibridación genómica comparativa (CGH)). Recientemente disponemos de técnicas genéticas más sofisticadas y que nos aportan una mayor resolución, como son los microarrays y, aunque aún no disponibles en la mayoría de los centros, la secuenciación de nueva generación.

La investigación genética aplicada a la medicina se inicia en la década de los sesenta del siglo pasado. Gracias a las técnicas de tinción de forma diferencial de los cromosomas fue posible identificar mediante el microscopio óptico la estructura grosera de cada cromosoma; ello permitió detectar no solo variaciones en un cromosoma entero, sino también variaciones estructurales de gran tamaño (deleciones, duplicaciones). El siguiente paso fue la genética molecular, que permite, a partir de la secuenciación de ADN/ARN, el estudio de la estructura y función de los genes, mediante las técnicas de hibridación in situ y de reacción en cadena de la polimerasa. El proyecto Genoma Humano presentó en el año 2000 un borrador de la secuencia completa de los 3,2 billones de núcleotidos que configuran el genoma humano. En la actualidad, el mapa físico de los genes ofrece un buen catálogo sobre su localización, el contenido de pares de bases de ADN y su función. Toda esta información ha permitido en la última década explorar la variabilidad genética entre los individuos (variantes genéticas). Estas variantes

genéticas pueden ser de secuencia o estructurales. Las variantes estructurales más habituales, denominadas variantes en el número de copia (CNV), afectan a una región de la cadena de ADN de más de 1 Kb, donde se ha producido una deleción o duplicación. A partir de 2004 se empezó a detectar, mediante el uso de la tecnología de microarrays, que el genoma contenía un gran número de CNV; este hallazgo fue importante, pues las variantes estructurales conocidas hasta la fecha se consideraban patológicas, y no se contemplaba que pudieran estar presentes en una proporción importante de la población general (1).

TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Los trastornos del neurodesarrollo (TND) son alteraciones o retrasos en el desarrollo del sistema nervioso central, que se inician en la infancia y siguen un curso evolutivo estable, y que se manifiestan por disfunciones cerebrales que afectan a la capacidad para el aprendizaje y la competencia social, impidiendo el normal desarrollo del niño. En este apartado podemos incluir trastornos como la discapacidad intelectual, los trastornos del espectro autista (TEA) o el trastorno por déficit de atención e hiperactividad entre muchos otros. En las últimas clasificaciones internacionales, estos trastornos habían quedado englobados dentro del apartado "trastornos del comportamiento y de las emociones de comienzo habitual en la infancia y adolescencia" (2). El término "trastornos del neurodesarrollo" aparece explícitamente en la última edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5)* publicada el 18 de mayo de 2013 (3). Los TND pueden tener un origen ambiental (ej. síndrome alcohólico fetal), genético, o probablemente multifactorial. Las alteraciones

genéticas (mutaciones, deleciones o duplicaciones) que afecten a genes necesarios para un correcto funcionamiento del sistema nervioso central pueden manifestarse a través de diferentes TND. La elevada frecuencia de manifestaciones sistémicas, rasgos dismórficos (a veces sutiles) y fenotipos clínicos característicos debería orientar al especialista hacia la realización de estudios genéticos ante muchos de los TND. El hallazgo de anomalías cromosómicas "de novo", y por tanto sin antecedentes familiares positivos, el descubrimiento de anomalías genéticas en niños sin retraso mental, la ausencia de rasgos dismórficos y la presencia de una historia médica anodina son frecuentes en estos trastornos (4). Los TND no son entidades con límites precisos, sino que se caracterizan por la heterogeneidad y el solapamiento entre ellos, ejemplos de ello son que el trastorno del espectro autista se asocia a discapacidad intelectual en un porcentaje alto de casos, o que el TDAH puede acompañarse de trastornos del aprendizaje y trastorno de la coordinación motora. De todo ello se puede inferir que los TND comparten genes, mecanismos moleculares y vías involucradas en el neurodesarrollo.

En la diferente expresión clínica de los TND hay que tener en cuenta la influencia de factores externos, ajenos al genoma, que intervienen en la expresión de los genes. El estudio de esta parte de la genética se denomina epigenética. La influencia ambiental va a actuar como "moduladora" de la expresividad de los genes, mediante la acetilación/desacetilación de la histona, o metilación de la histona o del ADN. Factores tales como el estrés crónico, el aprendizaje, el uso de fármacos o la afectividad entre padres e hijos se sabe que pueden modificar la expresión del genoma mediante mecanismos epigenéticos [5].

DEFINICIONES

Las **anomalías cromosómicas o cromosomopatías estructurales** se producen cuando hay un cambio en las estructura de un cromosoma. Pueden ser balanceadas o equilibradas (cuando no existe pérdida o ganancia de material genético) y desequilibradas o no balanceadas (cuando existe pérdida o ganancia de material genético). Las anomalías estructurales equilibradas son las traslocaciones (recíprocas y robertsonianas, que se producen por el intercambio de material genético entre dos cromosomas no homólogos o entre 2 cromosomas acrocéntricos respectivamente) y las inversiones (se producen tras una doble ruptura en un cromosoma y giro posterior de 180º). Las anomalías estructurales desequilibradas más importantes son las deleciones (pérdida de un fragmento de material genético de un cromosoma) y las duplicaciones (repetición o adición de un fragmento de material cromosómico). En general, las deleciones tienen un impacto mayor que las duplicaciones, lo que da a entender que la ausencia de material genético es más deletérea que el exceso; un dato a favor de esto es que las duplicaciones vinculadas a TND suelen ser de mayor tamaño que las deleciones [6].

El término **síndrome** se refiere a la presencia simultánea de una o más malformaciones o anomalías bien diferenciadas que son el resultado de una misma etiología. Esto implica que el grupo de malformaciones ha sido vista repetidamente como un "patrón único".

El **genoma humano** está "empaquetado" en 46 cromosomas, de los cuales 23 son transmitidos por la madre y otros tantos por el padre. Los cromosomas

sexuales difieren entre hombres y mujeres: dos cromosomas X para las mujeres y un cromosoma X y uno Y para los hombres. El resto de cromosomas no sexuales, o autosomas, son numerados de forma estándar de mayor a menor tamaño. La localización de un gen específico en un cromosoma se llama **locus (loci** en plural).

Los **genes** son las piezas individuales de codificación de la información, dentro del genoma, que heredamos de nuestros progenitores. Las variantes del mismo gen se denominan **alelos,** cuya variación puede dar lugar a cambios en el fenotipo, según el tipo de gen. Cuando una variante tiene un mínimo efecto sobre el fenotipo se denomina **polimorfismo.**

Pares de bases (pb): En genética un **par de bases** consiste en dos nucleótidos opuestos y complementarios en las cadenas de ADN y ARN que están conectadas por puentes de hidrógeno. En el ADN adenina y timina así como guanina y citosina, pueden formar un par de bases. En ARN, la timina es reemplazada por el uracilo, conectándose este con la adenina. Se utiliza como medida del tamaño de regiones cromosómicas.

Banda cromosómica: parte de un cromosoma, que es claramente distinguible de los segmentos adyacentes, por aparecer más clara o más oscura con una o más técnicas de bandeo. Las bandas que se tiñen oscuras con un metodo, pueden aparecer más claras con otro. Las regiones y las bandas se numeran desde el centrómero hacia el telómero del brazo correspondiente. Una banda considerada como límite pertenece en su totalidad a la región distal a ese límite y es la banda 1 de esa región. Para definir una banda en particular se requiere: número de cromosoma, símbolo del brazo, número de la región y número de la banda dentro de la región. Ej. 1p33 indica banda 3, de la región 3, del brazo corto del cromosoma 1. Las técnicas de bandeo de alta resolución permiten descubrir

subandas y éstas también se nombran con un número (creciente de centrómero a telómero) que se coloca después de un punto decimal que sigue al número de la banda. Ej. 1p33.1 indica sub-banda 1, de la banda 3, de la región 3, del brazo corto del cromosoma 1.

El **fenotipo físico** es la manifestación visible del genotipo, o los rasgos físicos visibles de un individuo. Ej. rasgos dismórficos del síndrome alcohólico-fetal.

La **dismorfología**, término acuñado por David W. Smith en 1960, es una parte de la genética médica que se encarga del estudio de las malformaciones humanas o defectos congénitos, que pueden tener un origen genético o ambiental.

Un **fenotipo conductual** es un patrón característico de observaciones motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que de forma consistente se asocia a un trastorno genético o biológico (ej. características conductuales en un niño con síndrome alcohólico-fetal).

La American Association on Mental Retardation (AAMR) define el **retraso mental (RM)** o **déficit cognitivo (DC)** como una discapacidad caracterizada por limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y en la conducta adaptativa, que a su vez incluye gran número de habilidades sociales y habilidades prácticas. Los niveles de RM se definen según el CI en: Leve (CI 55-70), moderado (CI 40-55), grave (CI 25-40) y profundo (CI<20-25). En los niños menores de 6 años se utiliza el término **retraso psicomotor (RPM)** o **retraso global del desarrollo,** definido como retraso en todos los ítems del neurodesarrollo.

Funcionamiento intelectual límite (FIL): aquellos individuos cuyo CI se halla comprendido en la franja entre 71 y 84.

Comorbilidad: el término comorbilidad hace referencia a la presentación en un mismo individuo de dos o más trastornos con una frecuencia mayor de lo que correspondería a la población normal

JUSTIFICACION DEL TRABAJO

En nuestro medio, el estudio de laboratorio para detectar posibles anomalías cromosómicas se lleva a cabo tras una exhaustiva valoración dismorfológica por parte del genetista clínico. Los motivos de consulta más frecuentes son el retraso mental y la detección de rasgos dismórficos y/o malformaciones congénitas. En los últimos años hemos podido detectar una serie de manifestaciones clínicas diversas, la mayoría de índole neurológico, muy frecuentemente asociadas a las cromosomopatías estructurales. No obstante, es difícil realizar una valoración neurológica rigurosa en muchos de estos pacientes, ya que si el examinador no está habituado al abordaje de pacientes con trastornos neuroconductuales, fácilmente atribuirá la sintomatología encontrada en la exploración al posible retraso mental que frecuentemente presentan este grupo de pacientes.

En la práctica clínica diaria estamos asistiendo a la determinación desmedida y no orientada de técnicas genéticas de alta resolución ante pacientes con anomalías neurológicas no bien especificadas, como una prueba de laboratorio básica, de primer nivel. Con este trabajo pretendemos detectar una serie de hallazgos neurológicos y neuropsicológicos que pudieran orientarnos hacia la sospecha de una cromosomopatía estructural en aquellos pacientes que reúnan una serie de características. Además, consideramos que la intervención cognitiva y psicoeducativa de estos pacientes no siempre es la más adecuada, pues

clásicamente, ante la presencia de rasgos dismórficos y cierto retraso intelectual estos pacientes eran incluídos en un mismo "cajón desastre", con una intervención cognitiva global y sin tener en cuenta ciertas características específicas del neurodesarrollo.

OBJETIVOS

A tenor de lo expuesto anteriormente, el **objetivo principal** de la presente tesis es estudiar las alteraciones neurológicas y neuropsicológicas que pueden aparecer en los niños con cromosomopatías estructurales no balanceadas.

De manera más específica, los **objetivos secundarios** de la presente investigación son los siguientes**:**

- Profundizar en las patologías neurológicas encontradas en cuanto a características, formas de presentación, evolución clínica, respuesta a los tratamientos farmacológicos y pronóstico de las mismas.
- Realizar evaluaciones neuropsicológicas para obtener información sobre el funcionamiento cognitivo, para diseñar un programa de intervención destinado a mejorar las dificultades o potenciar las habilidades detectadas.
- Describir si existe correlación entre la patología encontrada y el tipo de anomalía cromosómica.
- Detallar si existe correlación entre el tamaño del defecto cromosómico (en caso de deleciones y/o duplicaciones) y la patología presentada.
- Determinar si estos niños presentan anomalías reseñables en los antecedentes perinatales, personales y del desarrollo psicomotor durante los primeros años de vida.
- Describir los diagnósticos neurológicos más prevalentes en la muestra.
- Estudiar la presencia de alteraciones en la neuroimagen de los pacientes con cromosomopatías estructurales.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, prospectivo y retrospectivo, mediante una valoración neurológica y neuropsicológica a todos los pacientes diagnosticados en nuestro centro de anomalías cromosómicas estructurales no balanceadas en el periodo comprendido entre los años 2005-2010. La muestra es seleccionada desde la consulta de Genética Clínica. Tamaño muestral: 54 niños. Para ello se utilizan los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente diagnosticado de cromosomopatía estructural durante el periodo comprendido entre enero/2005 y diciembre/2010.
- Anomalías cromosómicas no balanceadas.

TÉCNICAS CITOGENÉTICAS APLICADAS

Los estudios genéticos que se habían realizado a nuestros pacientes son los que se detallan a continuación:

Bandas G: El bandeo de Giemsa es la técnica más utilizada para el análisis cromosómico de rutina en mamíferos en la mayoría de los laboratorios de citogenética. Con esta técnica se puede apreciar una serie de regiones (bandas) claras y oscuras a lo largo de todo el cromosoma. Estas bandas son similares a las obtenidas por las bandas Q. Existen diversos protocolos para conseguir las bandas G. En la mayoría de ellos, después del envejecimiento de los portaobjetos (varios días a Tª ambiente o 1 día en estufa a 90º) se utiliza un tratamiento de los portaobjetos con una proteasa tal como la tripsina o la incubación de los portaobjetos en citrato salino caliente. El patrón de bandas que resulta con estos

métodos es diferente y lo bastante consistente de un experimento a otro. Ello probablemente se debe a la composición genética inherente y a la estructura subyacente del cromosoma. Las bandas G oscuras se correlacionan con los cromómeros de paquitene en la meiosis. Generalmente, su ADN se replica tardíamente en la fase S, contienen ADN rico en pares de bases adenosina y timidina, parecen contener pocos genes activos y pueden diferir de las bandas claras en su composición proteica.

En nuestro laboratorio el protocolo usado es el siguiente: a) Envejecer los portas 24-48 h en estufa a 60º C o 5-7 días a Tª ambiente. Con ello se consigue que la preparación se deshidrate; b) Digerir el porta con tripsina durante 20 segundos a 1 min. Dependiendo del grado de deshidratación del porta se trabajará mas o menos tiempo con la tripsina; c) Preparación de la tripsina: Una vez diluída la tripsina liofilizada al 2,5% (10x) (Life Technologies ref. 25095019), se reparte en 20 alícuotas de 1 ml y se guardan en congelador. La solución de tripsina de trabajo se prepara diluyendo la alícuota de 1 ml en 50 ml de búffer PBS Dulbeccos (Sigma ref. D5652). La concentración final de tripsina es de 0,05%; d) Lavar el porta con suero fisiológico frío (9 g. de ClNa en 1 litro de agua destilada) dos veces; e) Teñir el porta con Leishman diluído al 10% en Gurr® búffer ph=6,8 (1 parte de Leishman y 3 partes de búffer) durante 3-5 min. El Leishman lo preparamos disolviendo 150 mg de polvo de tinción (Sigma ref. L-6254) en 100 ml de metanol (Merck). Dejar disolviéndose 2 horas con agitador magnético y filtrarlo. Se debe guardar en nevera tras su uso diario en recipiente recubierto con papel de aluminio. El Gurr® búffer se prepara disolviendo 1 pastilla (BDH-Merck- ref. 33199) en 1 litro de agua destilada. Dejar 15-30 min. con agitador magnético.

Guardar en nevera tras su uso diario; f) Lavar en Gurr® búffer ph=6,8 dos veces;g) Dejar secar a Tª ambiente.

Técnicas de alta resolución

Los cromosomas metafásicos han sido casi exclusivamente utilizados para el estudio cromosómico de rutina. Sin embargo en este estadio, solo se observan de 320 a 500 bandas. La comparación de los cromosomas en diversos estadios de la mitosis demuestra que la mayoría de las bandas mayores y menores de los cromosomas en metafase resultan de la coalescencia de numerosas subandas vistas en los estadios tempranos de la mitosis.

Los cromosomas de alta resolución (CAR) ofrecen la ventaja de poder obtener un análisis cromosómico más detallado y exhaustivo. Existen diversas técnicas para conseguir los cromosomas de alta resolución. En la actualidad un método muy utilizado (también es que seguimos en nuestro laboratorio) es el modificado de Wheater y Roberts. El cultivo se realiza añadiendo 0,2 ml de sangre total heparinizada a 5 ml de medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 10 % de suero fetal de ternera y que además contiene penicilina (50 UI/ml), estreptomicina (50 µg/ml), L-glutamina (1,4 mmol/l) y fitohemaglutinina (0,05 ml, forma M de Gibco). El cultivo se incuba durante 72-96 horas a 37ºC antes de su sacrificio. 24 horas antes del sacrifico del cultivo, se añade Timidina (300 mg/l) y 24 horas después se añade deoxicitina 4,54 mg/l). Después de 4 horas y 15 minutos de incubación, se añade Colcemid (0,5 µg/ml) durante 15 minutos (50). Luego se sigue el proceso de sacrificio habitual.

En la siguiente figura mostramos el idiograma del cariotipo humano de bandas G de alta resolución (550 bandas) según el ISCN

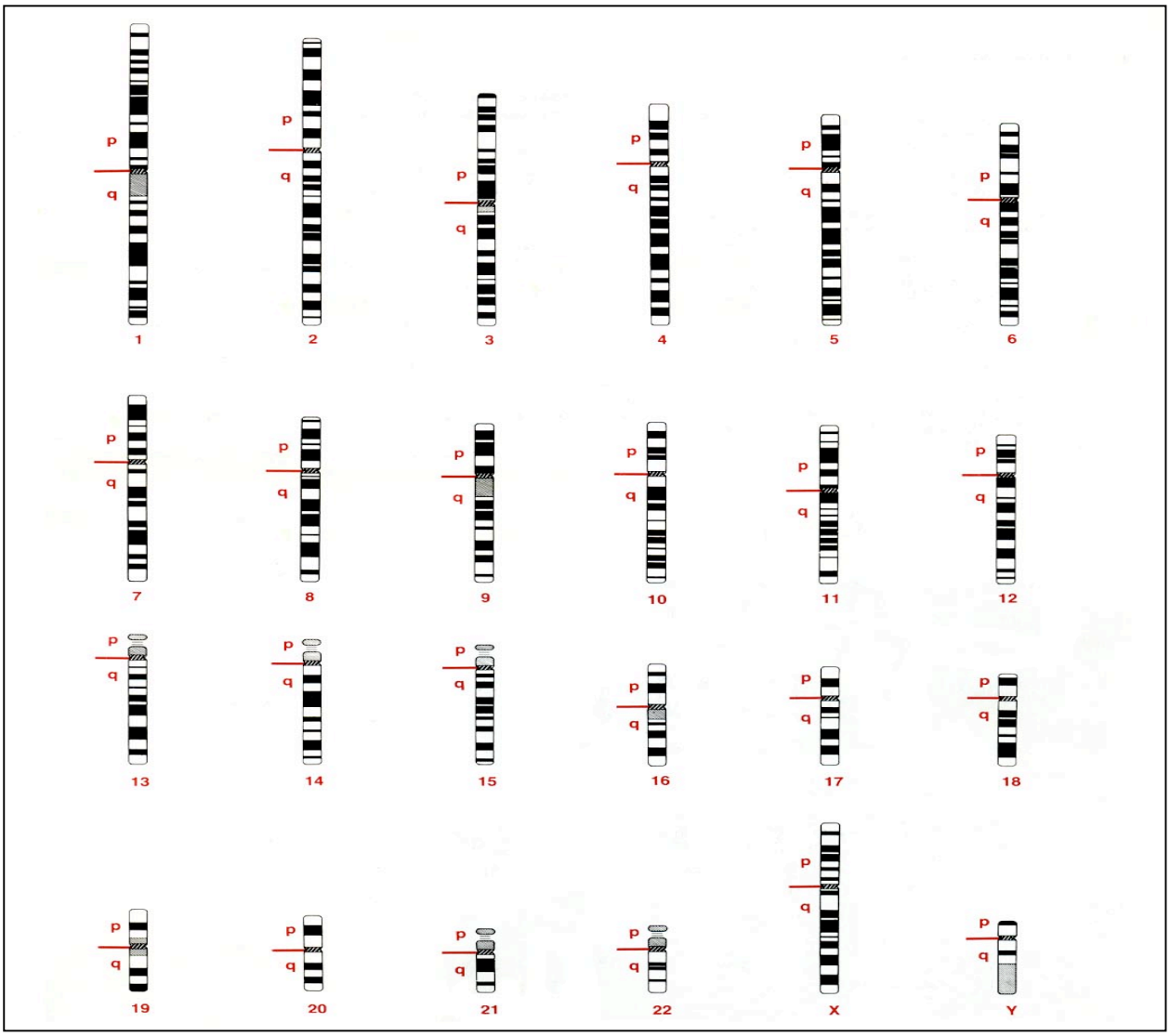


Figura 1: Cariotipo humano de bandas G.

En el Anexo 1, al final de este trabajo, exponemos el resto de las técnicas de bandeo y las técnicas de citogenética molecular (FISH y CGH) y las nuevas técnicas de array-CGH, que se utilizan para poder completar el diagnóstico en nuestros pacientes con anomalías cromosómicas estructurales no balanceadas.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

El estudio comenzó con la valoración directa de los pacientes de la muestra. Ésta se realizó en 2, 3 o 4 visitas, realizadas en la consulta de Neuropediatría del Hospital Universitario Materno-Infantil de Badajoz. En una primera visita se realizó la anamnesis, la recogida de datos a través de la historia clínica del mismo, la exploración física, dismorfológica y neurológica. La valoración neurocognitiva se realizó conjuntamente entre un neuropediatra y un neuropsicólogo infantil. Dependiendo de la edad, la colaboración del paciente y de los test neuropsicológicos que se realizaron fueron necesarios 2, 3 o 4 días por cada paciente.

La recogida de datos se realizó mediante un documento organizado por apartados, de forma que tanto la anamnesis como las distintas exploraciones se realizaron de manera sistemática (Anexo 2).

El estudio de variables se realizó con la ayuda de una plantilla elaborada (Anexo 3). Inicialmente se recogieron los datos referentes al estudio cromosómico y la cromosomopatía estructural que presentaba (nº de cromosoma, brazo afectado, tipo anomalía, si era heredada o de novo, estudio citogenético realizado) (variables 1 a 13).

Posteriormente se recogieron datos retrospectivos en la entrevista clínica a la familia: **antecedentes familiares** (considerando como antecedentes específicos aquellos de tipo cromosómico o neurológico) **y personales**: **gestación** (tiempo de embarazo, problemas en la gestación, edad materna y paterna, movimientos fetales, medicación recibida, problemas durante la gestación), **tipo de parto**,

reanimación neonatal (SI/NO), **periodo neonatal** (somatometría al nacimiento, clínica neurológica, ingreso hospitalario, alimentación, entre otras variables). Antecedentes del **primer año de vida** (presencia o ausencia de determinados marcadores de riesgo del neurodesarrollo), evolución del **desarrollo psicomotor** hasta el momento de la valoración, **entorno familiar**, tipo de **escolarización**, **conducta**, **sueño** (variables 13-14, 16-21).

A continuación se realizaron las **exploraciones dismorfológica** (variable 15), mediante la valoración clínica de un genetista/dismorfólogo, **neurológica** (variable 22), mediante la valoración clínica de un neurólogo infantil, y **neuropsicológica o neurocognitiva** (variables 23), mediante la realización de test neuropsicológicos que se detallarán posteriormente. Tras ello se describieron los **exámenes complementarios** realizados (estudios neurofisiológicos y de neuroimagen) y las anomalías encontradas en dichos exámenes (variable 24), las **patologías no neurológicas** asociadas (digestivas, traumatológicas, nefro-urológicas) (variable 25), y los **tratamientos** que se utilizaron y cómo había sido la respuesta a los mismos (variable 27). Por último se describieron los **diagnósticos** neurológicos y/o neuropsicológicos encontrados en nuestra muestra, utilizando la clasificación diagnóstica modificada de la CIE-9 (10)(variable 26).

EXPLORACIÓN DISMORFOLÓGICA

Se comenzó por una descripción de la cabeza y cara. Después valoramos sucesivamente cuello, tórax, abdomen y genitales externos. Posteriormente se siguió con la exploración de extremidades, finalizando con la exploración de la piel. Previo al inicio de la exploración es imprescindible realizar una somatometría, indicando percentiles de peso, talla y perímetro craneal según el *Estudio español de*

crecimiento 2010 (11). Consecuentemente, en el macizo craneofacial, tras realizar la medición del perímetro craneal, describimos la forma de la cabeza (escafocefalia, dolicocefalia, plagiocefalia no postural, trigonocefalia, asimetrías); después se recogieron el tamaño y forma de las fontanelas; tras ello pasamos a la cara, valorando si existe simetría o asimetría facial. Luego, describimos secuencialmente la frente (estrecha, amplia, protuberante,…), las cejas, las hendiduras palpebrales (disposición de las mismas), párpados, ojos (tamaño, forma, color), raíz nasal, nariz (forma, tamaño, punta nasal, alas nasales), filtro (corto, amplio, liso), labios (evertidos, gruesos, finos), comisuras bucales y cavidad bucal, mandíbula y se terminó con los pabellones auriculares (posición, forma, tamaño, simetría). Cuando se terminó la descripción de la facies se realizó la medición de las distintas partes de la cara.

En el tórax se describió simetría, forma, tamaño y si existían anomalías a la inspección. Fue importante realizar una medición de la distancia intermamilar.

En el abdomen se valoraron la simetría, forma y tamaño del abdomen y si existían o no anomalías.

Después se valoraron los genitales externos, considerando la forma, el tamaño, color y estadio puberal.

En el estudio de extremidades se comenzó por las extremidades superiores. Se exploró la simetría, forma, tamaño y relación con el resto de las proporciones corporales. Hay que considerar el tamaño y forma de los dedos y de las uñas. En la mano se valoraron los pliegues y dermatoglifos. La exploración de las extremidades inferiores se realizó de forma similar a las extremidades superiores. Es importante, en la exploración de las extremidades, valorar las articulaciones y el grado de laxitud de las mimas.

En cuanto al registro de la exploración dismorfológica de la facies, se consideraron como "rasgos dismórficos significativos" aquellos que se consideraban patológicos y representaban enfermedad, estando perfectamente definidos, y como "rasgos dismórficos no significativos" aquellos que no representaban patología clara, bien porque lo tenga la población sana o porque no representen enfermedad. En aquellos casos en los que el paciente se consideró incluído dentro de algún síndrome bien definido, se incluyó como "rasgos dismórficos propios del síndrome".

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

El examen neurológico requiere, habitualmente, una inversión de tiempo mayor que cualquier otro. El examinador debe esforzarse al máximo para conseguir la colaboración del niño. Nosotros hemos utilizado "La hora del juego lingüístico" para conseguir un mayor rendimiento a nuestra exploración: consiste en mostrar al niño una serie de objetos (medios de transporte, animales, láminas de imágenes, mobiliario de una casa, vajilla de cocina) de forma secuenciada. Mediante la observación del niño durante el juego, y sin necesidad de desvestirlo, podemos obtener una inestimable información acerca de funciones perceptivo-cognitivas, lenguaje e interacción social, así como datos indirectos de la motricidad fina y gruesa.

En el caso de niños mayores y adolescentes/adultos realizamos inicialmente una entrevista directa con el mismo, adecuando las preguntas a su nivel cognitivo, y de la misma manera que con los más pequeños obtendremos información cualitativa sobre el nivel de interacción social, lenguaje, atención y motricidad general.

Una vez que obtuvimos esta información cualitativa procedimos a desvestir al niño y realizar la siguiente sistemática:

1.- **Inspección** del niño, en la que valoramos estado general, presencia o no de rasgos dismórficos (ya valorados en exploración dismorfológica), nivel de alerta y grado de colaboración, grado de funcionalidad motora (deambulante/no deambulante) y presencia o ausencia de lesiones cutáneas.

2.- Exploración de **pares craneales**:

- N. Trigémino (V Par): la rama motriz se exploró mediante la inspección de posibles asimetrías en la hemicara mandibular, con la apertura y cierre de la boca; la rama sensitiva mediante la exploración de los reflejos corneal y maseterino.

- Oculomotores (III, IV y VI par craneales):se exploraró mediante la valoración de los movimientos oculares en todos los planos, así como las reacción pupilar directa y consensuada a la luz y a la convergencia.

- N. Facial (VII Par): la exploración se realizó mediante la observación facial atendiendo a la presencia de asimetrías en la apertura palpebral, los surcos nasogenianos, desviación de la comisura bucal al hablar, reír,…

- N. Glosofaríngeo (IX Par): se exploró tocando la pared posterior de la faringe con un depresor lingual.

- N. Vago (X Par): se exploró valorando la deglución, la voz y el velo del paladar.

- N. Espinal (XI par): se exploró encogiendo los hombros contra-resistencia y girando la cabeza hacia uno y otro lado.

- N. Hipogloso (XII par): se exploró mediante la visualización de la lengua y los movimientos linguales.

3.- Exploración del **sistema motor**:

A) **Tono muscular**: la exploración del tono muscular nos determinó si éste era adecuado, si existía hipotonía o disminución del tono muscular o, por el contrario, si existía hipertonía. Las tres propiedades semiológicas definidas por *André-Thomas y Ajuriaguerra* (1949)son:

- Extensibilidad: se valoró realizando un movimiento articular lento en el sentido opuesto a la contracción voluntaria.

- Pasividad: durante el movimiento del músculo o de la extremidad se valoró el grado de resistencia de la misma.

- Consistencia: se examinó apreciando el abultamiento y el relieve de los músculos.

B) Exploración de los **reflejos**: son actividades motrices involuntarias a estímulos sensitivos.

- Reflejos de estiramiento: se exploraron provocando la elongación breve y brusca del músculo al percutir su tendón con un martillo de reflejos. La respuesta puede ser normal, disminuída o abolida, aumentada o exaltada, tanto de forma generalizada como asimétrica (la asimetría tiene mayor significado patológico que la respuesta generalizada).

- Reflejos cutáneos: no fueron valorados en nuestra exploración neurológica.

C) **Fuerza**: la valoración de la fuerza se realizó según la propuesta de la *Medical Research Council (MRC):*

0.- Ningún tipo de contracción muscular apreciable.

1.- Indicios de contracción (visuales o por palpación del músculo) pero sin movimiento de las articulaciones.

2.- Movimiento de la articulación aunque no vence la gravedad.

3.- Movimiento articular completo que vence la gravedad.

4.- Movimiento articular completo que vence la gravedad y resistencia.

5.- Movimiento normal.

D) **Marcha:** para explorar la marcha se dispuso de un espacio donde el niño pudiera andar holgadamente al menos diez pasos. Primero se le hizo ir y volver, sin instrucción alguna, 2-3 veces, después se le hizo andar de puntillas, talones, sobre el borde externo de los pies, en "tandem" (un pie delante del otro siguiendo una línea), saltando alternativamente sobre uno y otro pie y, finalmente, a la carrera.

E) **Coordinación:** el examen de la coordinación se hizo por segmentos:

- Extremidades superiores:

Maniobra dedo-nariz: se indicó al paciente que extendiera el brazo a la altura del hombro y que, lentamente, lo dirigiese a tocarse la punta de la nariz. Se hizo con ojos abiertos y cerrados.

Movimientos alternos con las manos: el paciente sentado golpeó alternativamente con la palma y dorso de las manos sus muslos en un movimiento rápido de pronación y supinación.

Marionetas: con ambos codos flexionados y pegados al tronco se realizaron movimientos simétricos y rápidos de prono-supinación.

Fenómeno de rebote de Gordon Holmes: con el paciente sentado el examinador ordenó que hiciese fuerza para flexionar el antebrazo sobre el brazo contra la resistencia de la mano del examinador. Cuando el paciente estuvo ejerciendo una fuerza claramente apreciable se le dejó ir el brazo. Se comprobó si éste frenaba el movimiento de flexión o si el brazo se disparaba incontrolable.

*En el niño pequeño deberemos limitarnos a observar cómo se lleva un objeto o cuchara a la boca, cómo introduce un aro en un palo o como tapa un bolígrafo con un capuchón.

- Extremidades inferiores:

Con el niño recostado se le indicó que diera un puntapié, primero con una pierna y después con la otra, a la mano del examinador, situado a unos 40-50 cm.

Prueba talón-rodilla: con el paciente en decúbito supino se le indicó que con el talón tocase su rodilla contralateral y fuera descendiendo lentamente hacia el pie siguiendo el borde de la tibia.

F) Exploración de las **praxias** o capacidad para realizar los movimientos secuenciados que forman parte de un movimiento complejo previamente aprendido. En este apartado se incluyeron la exploración de las praxias motoras, manipulativas y oromotoras.

G) Otros movimientos: Durante la exploración motora, y sobre todo durante la marcha espontánea, pudimos valorar si existía algún trastorno del movimiento (temblor, tics, distonía,…), y en caso de que éste apareciese procedimos a realizar una grabación en vídeo.

VALORACIÓN DEL DESARROLLO PSICOMOTOR

En el caso de niños menores de dos años utilizamos escalas de valoración del desarrollo, encaminadas a evaluar el nivel de adquisición funcional, que se complementaron con el resto de la exploración neurológica. Nosotros hemos utilizado la escala de Fernández-Álvarez(7), que se basa en la valoración de 4 aspectos del desarrollo psicomotor, determinados en una muestra de población española de niños de 0-24 meses: socialización, lenguaje, manipulación y postural. Con esta escala pudimos determinar si existía normalidad en el desarrollo, retrasos (simétricos, cuando ocurría en todos los aspectos del desarrollo, o asimétricos, cuando aparecía solo en algunos ítems) o desviaciones del desarrollo.

VALORACIÓN NEUROCOGNITIVA

La evaluación neuropsicológica consistió en valorar las funciones cognitivas, conductuales y emocionales que pudieran estar alteradas como consecuencia de una afectación funcional o estructural del sistema nervioso central. Debió adaptarse la evaluación a cada niño, considerando sus capacidades y el objetivo que se quería conseguir. Cuando se trabaja con niños es fundamental generar un ambiente agradable para establecer una adecuada interacción y potenciar la colaboración. Las puntuaciones que se obtuvieron de los test fueron cuantitativas, permitiendo conseguir información sobre el valor relativo de la puntuación obtenida con respecto a unos datos normativos. Más allá de estas puntuaciones deben observarse aspectos cualitativos que ayudan a entender mejor los datos, a completar la información y a analizar los procesos cognitivos.

Como nuestra muestra era muy heterogénea, tanto en las edades de los niños como en el grado y tipo de afectación clínica, realizar una valoración homogénea y poco flexible a cada niño era muy difícil y poco eficiente, y por tanto, hemos intentado utilizar diversos test para las distintas funciones evaluadas adaptándonos al contexto clínico y comportamental de cada paciente.

Para realizar la valoración neurocognitiva hemos dividido la muestra en dos grupos según la edad:

A) Grupo 1: Niños < de 6 años:

En este grupo realizamos una valoración del desarrollo psicomotor para los menores de dos años, mediante la escala modificada de Fdez-Álvarez (7). En los niños entre 2-6 años realizamos una valoración de la inteligencia general, mediante el *WPPSI-III* (Escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y

primaria)(8), una valoración de la conducta y aprendizajes mediante el cuestionario *Edna D. Copeland cuestionario para preescolares* (9) y una escala de Repercusión Comportamental (*Pediatrics Symptom Checklist*) (13). Para valorar el lenguaje se utilizó "La hora del juego lingüística" propuesta por A. Soprano (14), y en caso de afectación del mismo indicamos si existía afectación predominante de un área (ej. fonética-fonológica) de varias áreas o de todas. Hicimos mención al tipo de juego que desarrollaba el niño, calidad del mismo, atención demostrada durante el juego, nivel de habilidades motoras, entre otras anotaciones.

B) Grupo 2: Niños > 6 años:

Para valorar la **inteligencia general** utilizamos la *escala de inteligencia de Wechsler para niños IV* (15). En casos en los que queríamos comprobar resultados, o cuando la colaboración del paciente no nos permitía completar la anterior, utilizamos el *test breve de inteligencia de Kaufman* (16). En aquellos niños en los que el nivel de lenguaje era muy bajo o no lo tenían desarrollado, recurrimos al *test de matrices progresivas de Raven(17)*; al ser un test no verbal supone una buena estimación de la discriminación visuoespacial y visuoperceptiva.

Las **Funciones Ejecutivas** son una serie de habilidades vinculadas a la capacidad de organizar, planificar, seleccionar apropiadamente los objetivos e iniciar un plan y sostenerlo en la mente mientras se ejecuta una determinada tarea. Requiere inhibir distracciones, cambiar de estrategia de modo flexible si la situación lo precisa y autorregular y controlar el curso de la acción para asegurar que la meta propuesta llegue a realizarse adecuadamente (18).

Atención: no es una función unitaria o específica. En el entorno aparecen tal cantidad de estímulos que el sistema nervioso central es incapaz de procesarlos

en su totalidad, por lo que se requiere una función cognitiva capaz de regular, seleccionar y organizar toda la información. Pedir a un niño que lleve a cabo una supuesta tarea de atención (ej. escribir algo sobre un papel) requiere diversos procesos: dirigir la atención hacia el objeto, detectar el estímulo e identificarlo, mientras se ignoran el resto de estímulos, y por último activar aspectos motores para llevar a cabo la acción. Obviamente, estos mecanismos no pueden generarse mediante un sistema cognitivo único. Es difícil separar la atención del resto de habilidades cognitivas (ej. memoria de trabajo, funciones ejecutivas,…). Existen diversos tipos de atención: *Capacidad de alerta* o función que permite estar receptivo; *Atención focalizada o selectiva*, que permite atender a un estímulo prescindiendo del resto; *Atención dividida* o habilidad para responder a más de una tarea de forma simultánea; *Atención sostenida* o habilidad para mantener de forma eficiente la realización de una tarea durante un periodo de tiempo; *Atención alternante* o capacidad para ser flexible y pasar de una tarea a otra cuando concurren varias demandas cognitivas (19).

Los test que hemos utilizado para valorar atención y funciones ejecutivas fueron: *Caras, test de percepción de diferencias* (20), *subtest de claves del WISC-IV, subtest matrices del WISC-IV, subtest semejanzas del WISC-IV (15), test de colores y palabras de Stroop* (21), *WCST, test de clasificación de tarjetas de Wisconsin* (22)

Para valorar el **lenguaje** en los niños mayores de 6 años utilizamos de forma cualitativa la descripción de una lámina, con la que observaremos la fluidez del lenguaje, aspectos fonético-fonológicos, morfo-sintaxis, narrativa, espontaneidad y aspectos pragmáticos. En aquellos casos en los que consideramos necesario recurrimos al *ITPA, test Illinois de aptitudes psicolingüísticas* (23).

En cuanto a los **aprendizajes escolares** (lectura, escritura y cálculo), realizamos una valoración cualitativa mediante una serie de láminas en las que realizamos en primer lugar una lectura de uno o varios fragmentos adaptados a la edad del niño; posteriormente mostramos una serie de órdenes escritas, más o menos complejas, según la edad del niño, para valorar la comprensión lectora; realizamos escritura libre, a la copia y al dictado, para valorar aspectos gráficos, ortográficos y si presentaba o no errores significativos. Por último valoramos el cálculo, mediante una serie de operaciones matemáticas y series numéricas en las que exploramos tanto el cálculo mental como el escrito. También el *subtest de aritmética del WISC-IV.*

La **memoria** es un sistema complejo de procesamiento de la información que permite registrar, codificar, consolidar, almacenar, acceder y recuperar la información. Todo aprendizaje requiere la implicación de algún tipo de memoria. Para valorar la memoria verbal utilizamos el *TAVECI, test de aprendizaje España-Complutense infantil (24) y el subtest dígitos del WISC-IV (15)*; para la memoria visual utilizamos la *Figura Compleja de Rey (25).*

Las **funciones visuoespaciales** permiten la interacción real o imaginaria con el espacio. Engloban la identificación y representación de formas, tamaños y dimensiones, la habilidad constructiva, la discriminación de posiciones y direcciones y, además, la comprensión y uso de componentes del lenguaje que impliquen temporalidad y espacialidad. Para valorarlas utilizamos la *Figura compleja de Rey* (25) y los subtests de *cubos* y *rompecabezas* del *WISC-IV* (15).

Para valorar la **conducta**, **habilidades sociales**, **estado emocional** y **repercusión familiar** utilizamos el cuestionario *Copeland Symptom Checklist for*

Attention Déficit Disorders (26) y el *CBCL, Child Behavior Checklist* (Achenbach) (27).

A continuación describiremos brevemente los test neuropsicológicos que hemos utilizado:

- *WIPPSI-III: escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria-III*. Aplicable entre 2-6 años. Consta de un CI verbal, un CI manipulativo y un CI total. Los tests están agrupados en dos etapas según la edad del niño. Permite obtener dos índices adicionales de velocidad de procesamiento y de lenguaje general.
- *WISC-IV*: *escala de inteligencia de Wechsler para niños-IV.* Aplicable entre 6-16 años. Ofrece información sobre el CI total y sobre su funcionamiento en las principales áreas específicas de la inteligencia (comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento). Las puntuaciones obtenidas en la escala de comprensión verbal (CV) permiten valorar la capacidad para manipular la información verbal. Esta escala está compuesta de diferentes subtests, como **comprensión, semejanzas**, **vocabulario** e **información**. La escala de razonamiento perceptivo (RP) está formada por los subtests de **cubos**, **conceptos**, **matrices** y **figuras incompletas**. La escala de memoria de trabajo (MT) está formada por los subtests de **dígitos**, **letras**, **números** y **aritmética**. La velocidad de procesamiento está compuesta por los subtests de **claves**, **búsqueda de símbolos** y **animales**; son subtests que dependen del factor tiempo.
- *K*-Bit, *test breve de inteligencia de Kaufman.* Aplicable de 4 años en adelante. Se trata de un test de rápida aplicación y fácil corrección. Evalúa funciones

cognitivas a través de dos subtests (uno verbal y otro de tipo no verbal) que permiten obtener un CI.

- *Matrices progresivas de Raven*: el niño debe escoger piezas faltantes de una serie de láminas. Se utilizan habilidades perceptivas, de observación y razonamiento analógico para deducir la pieza que falta en la matriz.
- *Caras, test de percepción de diferencias* (20): este test evalúa las aptitudes perceptivas y de atención mediante 60 ítems gráficos que representan dibujos esquemáticos de caras con trazos elementales. Aplicable a partir de los 6 años. Consiste en identificar las diferencia en un grupo de tres elementos iguales (caras), donde debe tacharse la cara que es diferente.
- *Test de colores y palabras de Stroop:* aplicable a partir de los 7 años. El objetivo de esta prueba es evaluar la inhibición de respuesta frente a una respuesta que se genera automáticamente (control de interferencia). El niño debe tener adquirida la lectura para poder realizarla.
- *WCST, test de clasificación de tarjetas de Wisconsin:* aplicable a partir de los 6 años. Evalúa la capacidad de resolución de problemas y flexibilidad cognitiva. Se debe descubrir una regla de clasificación a través del emparejamiento de una serie de tarjetas que varían en función de tres categorías: forma, color y número.
- *ITPA, test Illinois de aptitudes psicolingüísticas:* permite obtener un perfil psicolingüístico que informa sobre las capacidades fonológicas, automático-simbólicas, semánticas y visuomotoras.
- *TAVECI, test de aprendizaje España-Complutense infantil:* Permite evaluar la curva de aprendizaje, la estabilidad del aprendizaje, la retención de la información a corto y a largo plazo, el uso de estrategias de aprendizaje y la susceptibilidad a la interferencia.
- *REY, Test de copia de una figura compleja:* evalúa la memoria visual. Consiste en la copia y la posterior reproducción de memoria de una figura geométrica compleja. La copia de la figura ofrece información sobre los procesos de percepción y de organización perceptiva. La reproducción diferida permite valorar procesos de codificación y almacenamiento.

NEUROFISIOLOGIA

Los registros electroencefalográficos se realizaron con un equipo marca Xltek de 32 canales. Se utilizó el Sistema Internacional 10-20 para la colocación de electrodos, que fueron dispuestos mediante un casco de malla. Se utilizaron montajes bipolares (longitudinal y transversal). Los filtros frecuenciales utilizados fueron un filtro de paso bajo de 30 Hz, un filtro de paso alto de 0.5 Hz y un filtro de red de 50 Hz. Se realizaron las activaciones de rutina (apertura y cierre ocular, estimulación luminosa intermitente e hiperventilación.

NEUROIMAGEN

Los estudios de Resonancia magnética (RM) se realizaron con un equipo PHLIPS ACHIEVA 1,5 Teslas con secuencias SE potenciadas en T1 y en T2, así como secuencias T1 con técnica de IR en menores de 2 años y FLAIR en mayores de esta edad.

MATERIAL UTILIZADO

- Sala grande para exploración de la marcha
- Camilla de exploración
- Oftalmoscopio
- Metro
- Martillo de reflejos (uno tamaño pequeño y otro grande)

- Material preescolar: juguetes tipo coches, elementos de la cocina, piezas encajables, juguetes musicales, cubos, pelota, papel, lápices,...
- Material escolar y adolescente-adulto
- Cámara de vídeo
- Material exploración neuropsicológica: los test y escalas referidos anteriormente.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el estudio de las relaciones (asociaciones) en la comparación de proporciones de las variables categóricas (cualitativas) se empleó el test de la Chi-cuadrado. Para el estudio de número de diagnósticos en relación al grado de retraso cognitivo y para el estudio de número de diagnósticos en relación al tipo de anomalía (deleción/otros) se empleó el Análisis de la Varianza (ANOVA). Todos estos análisis, así como la estadística descriptiva de cada variable, fueron desarrollados mediante el software estadístico PASW Statistics 18 para Windows.

RESULTADOS

Descripción general de la muestra

El tamaño muestral inicial del estudio fue de 55 niños. De ese tamaño inicial se registraron pérdidas por fallecimiento (N=2), pérdida de registros o de localización (N=2) o por su negativa a participar en el estudio (N=2). Por tanto el tamaño muestral final fue de 49 niños. La media de edad de los mismos fue de 10.31 ± 7.87 años. La proporción de niños/niñas en nuestra muestra de estudio fue de 25/24. Los 49 pacientes analizados presentaban anomalías cromosómicas estructurales. Su localización en brazo cromosómico queda reflejado en la tabla 1.

LOC	1q	2q	3p	3q	4p	4q	5p	6q	7q	8p	9p	10p	10q	11q	12p	14q	15q	17p	18p	18q	22q
N	1	3	2	1	4	2	3	4	3	1	4	2	2	1	1	2	4	2	2	2	3

Tabla 1. Brazo cromosomas y nº de pacientes

De esas anomalías cromosómicas, las más frecuentes fueron las **deleciones** (67,3%), seguido de las **duplicaciones** (16,3%); estando el resto de anomalías en menor proporción (un paciente mostraba un anillo, otro paciente presentó un isocromosoma, tres fueron marcadores, otro fue una inversión-duplicación y un paciente mostró una delección+duplicación). En la tabla 2 se muestran todas las cromosomopatías de la muestra.

Cromosomopatía	Diagnóstico 1	Diagnóstico 2	Diagnóstico 3	Diagnóstico 4	Diagnóstico 5
46,XY,del(17)(p11.2)	Trastorno viso-perceptivo	Torpeza motora	Trastorno oromotor	Neuropatía periférica	H/DA
46,XX,del(22)(q13.3)ish del(22)(q13.3)	Hipotonía	Epilepsia con crisis parciales complejas	Estereotipias	Trastorno oromotor	
46,XY,del(2)(q37.2-qter)	Trastorno por tics	TDC	TEL semántico-pragmático		
46,XX,del(17)(p11.2p11.2)	TDC	TC (poliembolocoiloma)	TDAH	Estereotipias	
46,XY,del(5)(p15.1)	Trastorno movimiento	Hipercinesia	Microcefalia		
46,XX,del(2)(q37.1)	TEA	Epilepsia parcial	Trastorno del movimiento		
46,XX,add(9)(5;9)(p13.1p24)	TDC				
46,XX,del(6)(q25.1q25.3)	Hidrocefalia	Diplejía espástica	Disgenesia de cuerpo calloso	Estereotipias	Trastorno promotor/microcefalia
46,XY,del(7)(q11.23)	Estereotipias.	TDC	TEL semántico-pragmático	Microcefalia	
46,XX,dup(3)(p22p25).ishdup(3)(p22p25)(wcp3+)	TEL expresivo	Trastorno oromotor			
46,XX,add(18)(p11.3).ish der(18)ins(18;X)(p11.32;q28q28). Trisomía parcial 18pX	Estereotipias	Distonía	Microcefalia	Convulsiones neonatales	
47,XY,der(22)t(11;22)(q23;q11.2). Trisomía parcial 11q 22q	Estereotipias.	Crisis febriles	Disgenesia de cuerpo calloso	Trastorno oromotor	
46,XX,del(18)(q12.2q21.1)	Estereotipias.	TDC	Trastorno visuoperceptivo		
46,XY,del(7)(q11.23)	TDC				
47,XY,+psu idic (15)(q11q13)	Epilepsia fotosensible autoinducida	Epilepsia (Síndrome de Lennox-Gastaut)	TEA	Estereotipias.	
46,XX,duo(12)(p11.2-p13.3)	Discalculia	Trastorno viso-perceptivo			
46,XX,r(18)(p11q23)	Trastorno viso-perceptivo	TEL expresivo			
46,XX,add(10)(p15)	TEA	Estereotipias.	TDAH		
46,XX,del(3)(3q25.3q26.2)	Trastorno de conducta	Migraña			
46,XY,del(15)(q11q13)	Ataxia	Estereotipias	Mioclonus	Epilepsia mioclónica	TEA/Insomnio
46,XY,10qs	TANV	TDC	TDAH	Sincinesias	
46,XY,del(9)(p22p23).ish del(9)(p22p23)	Trastorno viso-perceptivo	Discalculia	TDC	TEL expresivo	TDAH/Epilepsia
46,XX,+i(9)(p10).ish i(9)(p10)(9pter++)	TEL expresivo	Malformación desarrollo cortical (heterotopia)	Microcefalia		
46,XY,del(10)(q26.1)(tel10p+,tel10q-)	Microcefalia	TDC	Migraña sin aura	Temblor.	
46,XX,del(4)(p16.3)	Microcefalia	Estereotipias	Crisis febriles complejas	Trastorno oromotor	
46,XX,2q-,fra(16)(q22)	Porencefalia	Epilepsia parcial con generalización secundaria	Estereotipias	Microcefalia.	
46,XY,del(1)(1q42.3.q44)	Disgenesia de cuerpo calloso	TDC	TEL semántico-pragmático	Trastorno oromotor	
46,XX,dup(14)(q22q24)	Hipercinesia/inatención	TEL expresivo	Trastorno oromotor		
47,XX,+idic(9)(q12)[6]/46,XX[44]	TEL expresivo	Trastorno oromotor			
46,XX,del(6)(q14q14)	Estereotipias.	TC	Dislexia	Trastorno viso-perceptivo	
46,XX,del(22)(q11.2)	TEL expresivo	Convulsiones neonatales	Microcefalia		
46,XX,del(10)(p13p15)	TDC	TEL expresivo			
46,XY,8p+	TEL expresivo	Discalculia	TDAH	Trastorno viso-perceptivo	
46,XX,del(22)(q13.3)	Estereotipias.	TC			
46,XX,del(3)(p25)	Trastorno oromotor leve	Crisis febril simple			
46,XY,del(6)(q25.1q25.2)	Crisis febriles simples				

Tabla 2. Cromosomopatías y diagnósticos. Abreviaturas: TEA (Trastorno del espectro autista); TDC (Trastorno del desarrollo de la coordinación); TC (Trstorno de conducta); TEL (Trastorno específico del lenguaje); TDAH (Trastorno por déficit de atención con hiperactividad);

La mayoría de las anomalías fueron **de novo** (79,6%); de las anomalías que fueron heredadas (20,4%), el 70% fueron heredadas de la madre y el 30% fueron heredadas del padre.

Antecedentes perinatales

En cuanto a los antecedentes perinatales, la mayoría de los pacientes de la muestra tuvieron una **gestación a término (85,7%),** siendo pretérminos leves un 12,2% y grandes pretérminos tan solo un paciente (2%). Sin embargo, la frecuencia de **bajo peso al nacimiento (<2.500 gramos) fue de 30,6%,** frente a un 67,3% que tuvieron peso adecuado (2.500-3.500 gramos) y tan solo un paciente (2%) fue grande para la edad gestacional (>3.500 gramos). En el 51,1% de los casos hubo problemas durante la gestación, tanto de carácter inespecífico (hiperemesis, infección de orina entre otros) (18.4%) como más específicos (CIR, amenaza de aborto, hidramnios entre otros) (32,7%). Los **movimientos fetales** fueron referidos por las madres como normales en un 65,3% de los casos, **disminuídos en un 24,5%,** y aumentados en un 6,1%; no valorables en 2 casos.

Exploración dismorfológica

En la exploración dismorfológica, el **tamaño cefálico** fue normal en un 63,3% de los casos, **disminuído** (< 2 desviaciones estándar) en un **28,6%** y aumentado (> 2 desviaciones estándar) en un 6,1%. En cuanto a los percentiles de peso y talla, destacar que un 26,5% de los casos tuvo un percentil de peso <P3 y un 28,6 % un percentil de talla >P3 siendo los casos de percentil >97 de peso de un 14,3% y de talla de un 2%. Existían rasgos dismórficos craneo-faciales en todos los casos, aunque en un 26,5% de los casos no eran significativos.

Antecedentes periodo neonatal

En la **etapa neonatal** existieron **problemas de succión-deglución** (mala coordinación succión-deglución, succión débil, succión lenta, necesidad de alimentación por sonda naso-gástrica) en un **42,9%.** Hubo **clínica neurológica** en un **55,1%**, siendo los síntomas más frecuentes la hipotonía (30,6%), la somnolencia-letargia (12,2%), seguido de la hipertonía (4,1%) y las convulsiones neonatales (4,1%).

Antecedentes primer año de vida

Durante el primer año de vida, existieron una serie de **marcadores de riesgo del neurodesarrollo** en un **77,6%** de los casos (trastornos del sueño en un 32,7%, irritabilidad en un 36,7%, sobresalto excesivo ante ruidos en un 32,7%, cólicos del lactante en un 14,3% e hipoactividad en un 53,1%).

Desarrollo psicomotor hasta el momento de la valoración

En la descripción por parte de los padres del desarrollo psicomotor hasta el momento de la valoración existía un **retraso en el control cefálico de un 77,6%, retraso en la sedestación estable en un 77,6%, y retraso en el inicio de la deambulación en el 66,7%.** Un paciente (2%) no había llegado a conseguir la sedestación, en otros dos pacientes (4,1%) no fue valorable por la edad a la valoración inicial, siete pacientes (14,3%) no habían conseguido la marcha independiente, y en tres de los niños analizados no se pudo valorar por la edad de la valoración. En cuanto a la **forma de desplazamiento previo** a la marcha, el **24,5% se desplazaron mediante shuffling**, el **18,4% mediante gateo**, y el resto

mediante otras formas de desplazamiento (reptación 8,2%, arrastre 4,1%, volteo 2%). El **lenguaje oral** fue el aspecto más afectado según refieren los padres, pues su desarrollo fue con retraso en un 69,4% de la muestra.

Tipo de escolarización

Tan solo 20 niños (40,8%) están escolarizados en centros ordinarios, 4 de ellos con apoyo educativo y 8 con adaptación curricular; 18 (36,7%) acuden a centro de educación especial, y 11 (22,4%) aún no están escolarizados.

Exploración neurológica

En la **exploración neurológica**, los **pares craneales** fueron normales en un 91,8%, apreciándose una leve oftalmoplejía en 3 pacientes(6,1%) y afectación de pares craneales bajos en 1 paciente (2%); sin embargo, en 18 pacientes (37,5%) se apreció una hipomimia facial o facies inexpresiva. El **tono muscular** estaba disminuído en 13 pacientes (27,1%) y aumentado en otros 2 pacientes (4,1%), mientras que en el resto era normal o no valorable por ser pacientes mayores. El **balance muscular** estaba disminuido globalmente en 20 pacientes (40,8%), disminuido asimétricamente en 3 (6,1%), y normal en el resto (53,1%). Los **reflejos OT** eran normales en un 69,4% de los casos, disminuidos simétricamente en un 18,4%, aumentados simétricamente en un 6,1% y asimétricamente en otro 6,1%. La **marcha** era normal en 13 pacientes (26,5%), inestable en 5 pacientes (10,2%), neurológica (atáxica, hemiparética,…) en un 6,1% de los casos y con torpeza motora en 19 pacientes (**38,8%).**

Existió una dificultad importante en la **coordinación motora** en 22 pacientes (44,9%) y leve en 14 pacientes (28,6%), siendo normal en 7 pacientes (14,3%); en

el resto no se pudo valorar por la edad del paciente. Las **praxias manipulativas** estaban muy afectadas en 28 pacientes (57,1%), levemente afectadas en 14 pacientes (28,6%), normales en 7 pacientes (14,3%) y no valorables en el resto. Existía una dificultad importante en las **praxias oromotoras** en 12 pacientes (24,5%), dificultad leve en 19 pacientes (38,8%), y eran normales en 18 (36,7%). En la valoración neurológica se detectó algún **trastorno del movimiento** en un 53,1% de pacientes, siendo las estereotipias el trastorno más frecuente (34,7%), seguidas por temblor (8,2%) y tics (2%) ; el resto de tipos agrupados de trastornos del movimiento se presentaron en menor proporción (8,2%).

Valoración neurocognitiva subgrupo I (menores de 6 años)

En la **valoración neurocognitiva** en el **subgrupo I** o menores de 6 años (n=17) se apreció un **nivel perceptivo-cognitivo** normal en 8 pacientes (47,1%) y alterado en el resto (afectación leve en el 17,6%, moderada en el 23,5% y severa en el 11,8%). El **nivel de evolución motriz** era adecuado en 5 pacientes (29,4%), levemente retrasado en 3 pacientes (17,6%), retrasado en otros 7 (41,2%) y muy retrasado en un niño (5,9%). La **motricidad fina adaptativa** fue normal en 4 pacientes (23,5%), con afectación leve en 4 (23,5%), moderada en 7 (41,2%) y severa en 2 (11,8%). Las **conductas comunicativas no verbales** fueron normales en un 58,8% de los casos, aceptables en un 17,6%, escasas en otro 17,6 % y eran ausentes en un 5,9% de los pacientes valorados. El **juego** era de buena calidad en un 23,5% de los casos, era un juego aceptable aunque algo limitado en un 47,1% de los niños, muy pobre en un 23,5% y ausente en un 5,9% de los niños estudiados. Durante el juego se objetivó que tan solo 1 paciente (5,9%) tenía **intereses restringidos**. El **nivel atencional** era normal en un 70,6% de los niños,

intermitente en un 11,8%, escaso en un 11,8% de los valorados y 1 paciente (5,9%) hiperfocalizaba la atención. De los pacientes en los que se pudo valorar el lenguaje por la edad (14 pacientes), el **100%** tuvo algún tipo de **afectación del lenguaje** (35,7% afectación fonético-fonológica, 42% afectación semántico-lexical, 42% afectación pragmática, 21% afectación de todos los aspectos del lenguaje y en 4 pacientes (23,5%) no existía desarrollo del lenguaje a los 3 años. Un paciente tenía verborrea y otro jergafasia, como **peculiaridades del lenguaje**. En cuanto a la **conducta** en un 70% de los pacientes no se detectaron problemas conductuales, mientras que un 17,6% presentaba inquietud motora y excitabilidad y un 11,8% de los niños presentaba rigidez cognitiva con baja tolerancia a la frustración.

Valoración neurocognitiva subgrupo II (mayores o iguales a 6 años)

En la **valoración neurocognitiva** del **subgrupo II** o mayores de 6 años (n=32), el nivel cognitivo fue normal en 5 pacientes (10,2%), con afectación límite en 4 pacientes (8,2%), leve en 18 pacientes (36,7%), presentaron afectación moderada 13 casos (26,5%) y grave en otros 9 (18,3%). En los pacientes en los que se pudo valorar si existía **discrepancia entre el CIV y el CIM** mediante el WISC-IV (n=26), en la mayoría (76,9%) no existieron discrepancias significativas entre el CIV y el CIM; en cambio, en 5 pacientes el CIV>CIM (19,2%) y en 1 paciente el CIM>CIV (3,8%). Al igual que nos ocurrió en el subgrupo I analizado anteriormente, una gran mayoría de pacientes tenía afectación del **lenguaje** (87,5%); de ellos, el 34% presentó una afectación de todos los aspectos del lenguaje, en un 12,5% hubo afectación fonético-fonológica, en el 6,3% de los casos se apreció afectación semántico-lexical, el 3,1% de los pacientes tuvo afectación pragmática, y en un 12,5% no existía desarrollo del lenguaje. Un paciente no colaboró en la exploración

del lenguaje y en 3 pacientes (9,4%) el lenguaje estaba normalizado. Como **peculiaridades del lenguaje** en este grupo, 4 pacientes (12,5%) presentaron ecolalia y 2 pacientes(6,3%) tuvieron hiperlexia. Las **funciones ejecutivas** fueron normales en 5 pacientes (15,6%), en 12 niños (37,5%) no pudieron valorarse (bien por falta de colaboración o por retraso significativo), y estaban afectadas en 15 pacientes (46,9%). La **memoria** visual era normal en tan solo 7 pacientes (21,9%), mientras que 25 pacientes (78,1%) la tuvieron afectada. Por su parte, la memoria verbal era normal en 12 pacientes (37,5%), mientras que 20 pacientes (62,5%) presentaron alguna afectación, en mayor o menor grado, en este tipo de memoria. En la valoración de los **aprendizajes escolares,** pudimos observar que 17 pacientes (53,1%) no habían desarrollado la lectura a la edad de la valoración, 14 pacientes (43,8%) no habían desarrollado la escritura y 17 pacientes (53,1%) no habían desarrollado el cálculo mental o escrito. La **lectura** fue normal en 5 pacientes (15,6%), aceptable en 6 casos (18,8%), y afectada en otros 4 (12,5%). La **escritura** fue normal en 3 pacientes (9,4%), aceptable en otros 3 (9,4%), disgráfica en 5 pacientes (15,6%) y afectada en otros 7 (21,9%). El **cálculo (mental y escrito)** fue normal en 4 pacientes (12,5%), 1 paciente tenía solo afectación del cálculo escrito (3,1%), otro solo el mental (3,1%), y 9 pacientes tenían ambos afectados (28,2%). Las **funciones visuoespaciales y visuoperceptivas** fueron normales en 5 pacientes (15,6%), afectadas en 8 (25%), muy afectadas en 14 (43,8%) y no se pudieron valorar en 5 casos(15,6%). La **atención** fue normal en 10 pacientes (31,2%), intermitente en 10 (31,2%), y afectada en 12 (37,5%). En 11 pacientes (34,4%) se objetivaron síntomas de **hiperactividad/impulsividad** y en 12 (37,5%) **problemas de conducta**.

Exámenes complementarios

Se realizaron **estudios neurofisiológicos** mediante electroencefalografía en 37 pacientes, de los cuales 20 fueron normales (54,1%), 7 pacientes (18,9%) tuvieron alteración de la actividad de base, 7 (18,9%) tuvieron alteración de la actividad de base + paroxismos epileptiformes (punta, punta-onda o potenciales agudos) y otros 3 (8,1%) tuvieron solo paroxismos epileptiformes. El **estudio de neuroimagen mediante resonancia magnética (IRM)** se realizó en 40 pacientes, de los cuales en 21 (52,5%) se encontraron alteraciones: la hidrocefalia o ventriculomegalia fue el hallazgo más común (17,5%), seguido por alteraciones en la sustancia blanca (12,5%), disgenesias de cuerpo calloso (10%), malformaciones del desarrollo cortical (5%) y otras alteraciones (7.5%).

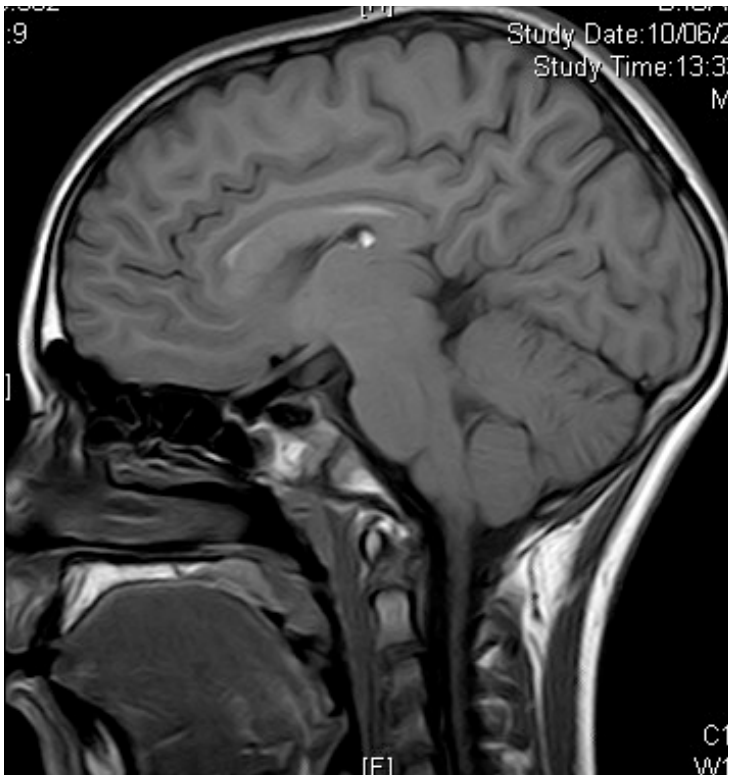
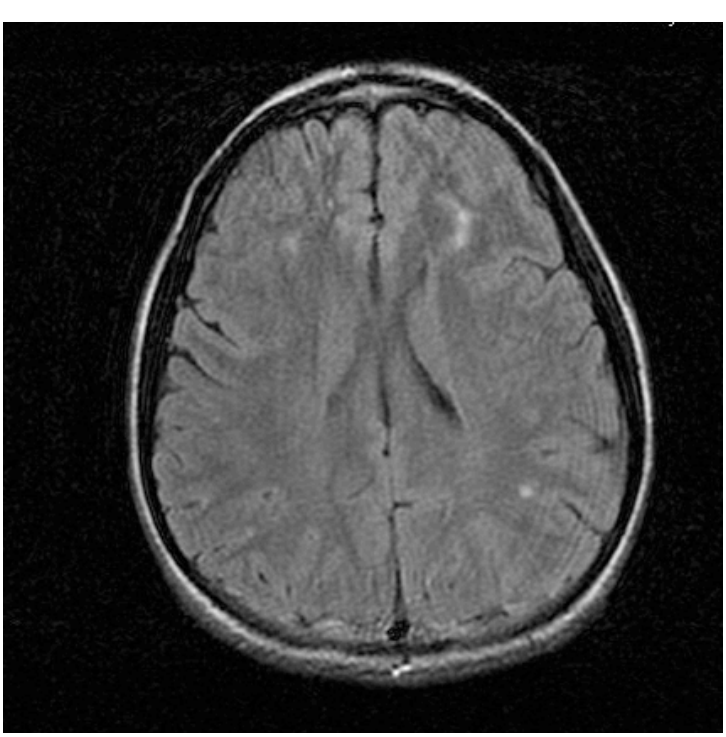
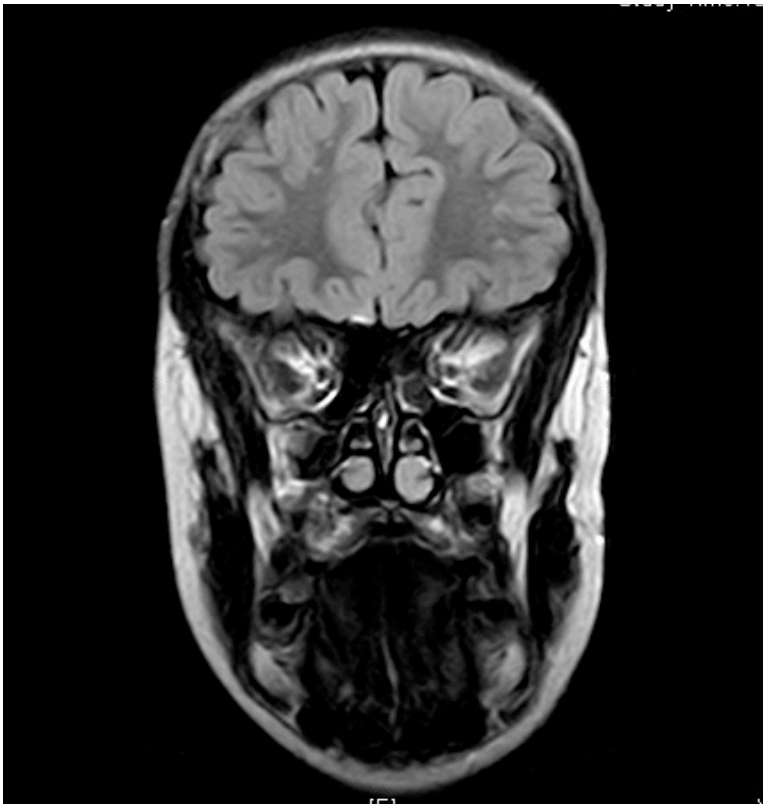


Figura 2. RM corte sagital T1 que muestra la disgenesia de cuerpo calloso en un paciente.





Figuras 3 y 4.- RM en s IR que muestra hiperintensidades en sustancia blanca

Figura 5.- Malformación del desarrollo cortical a nivel occipital izquierdo

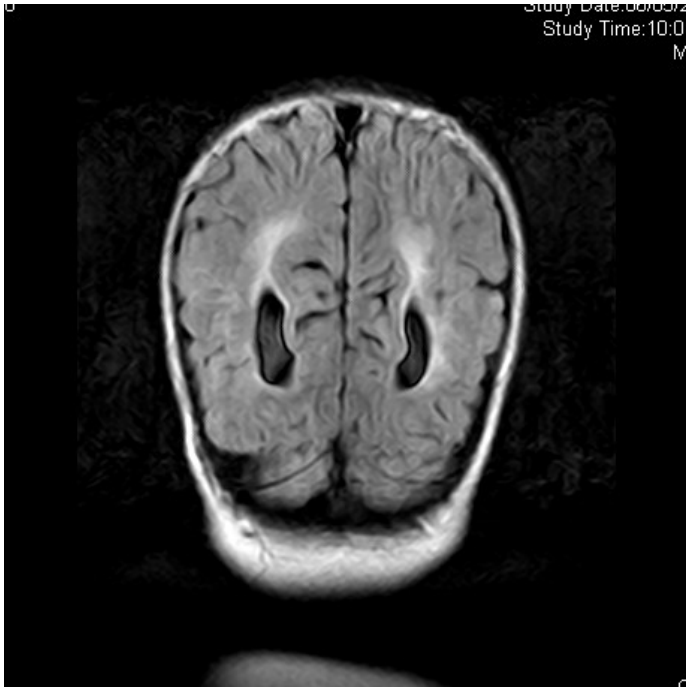


Figura 6.- RM que muestra hiperintensidades en sustancia blanca periventricular

Figura 7.- RM en secuencia FLAIR muestra una dilatación ventricular, heterotopia nodular periventricular e hipertrofia de plexos coroideos.

Tratamientos farmacológicos

21 pacientes recibieron algún tipo de tratamiento farmacológico (uno o combinando más de un fármaco) (13 antiepilépticos, 9 metilfenidato, 5 antipsicóticos); de ellos, el 71,42% tuvo una respuesta muy buena o buena al tratamiento.

Diagnósticos neurológicos

En cuanto a los **diagnósticos,** en primer lugar clasificamos a los pacientes según su **nivel cognitivo o de desarrollo psicomotor global**, encontrando un 10,2% de pacientes sin retraso; otro 8,2% de los pacientes tenían inteligencia límite (en > 6 años); un 14,3% de los casos presentaron un déficit cognitivo leve y un 16,3% de los pacientes estudiados tuvo un retraso psicomotor leve (en <6 años). En total, la afectación leve fue de un 38,8%; un 18,3% de los casos tenían un déficit cognitivo moderado, y un 8,2% un retraso psicomotor de grado moderado; un 18,3% tenía un déficit cognitivo severo, y un 2% un retraso severo en el grupo de < 6 años. Se han encontrado un total de **146 diagnósticos neurológicos**, excluyendo los retrasos. Los diagnósticos, agrupados según la clasificación CIE-9, se muestran en los gráficos 1-4. El grupo más prevalente fue el de los trastornos del aprendizaje y conducta (44,52%), seguidos de los trastornos del movimiento y la postura (19,86%), la epilepsia y trastornos paroxísticos (10,27%) y malformaciones del SNC (13,01%).

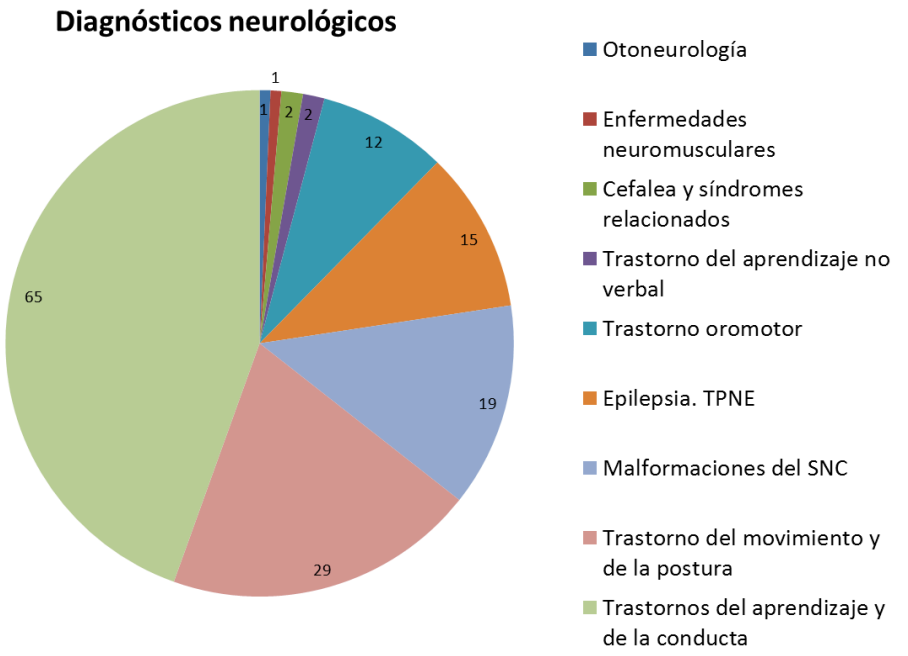


*Gráfico 1. Diagnósticos agrupados. *El trastorno oromotor y el trastorno de aprendizaje no verbal no están incluídos en la clasificación CIE-9.*

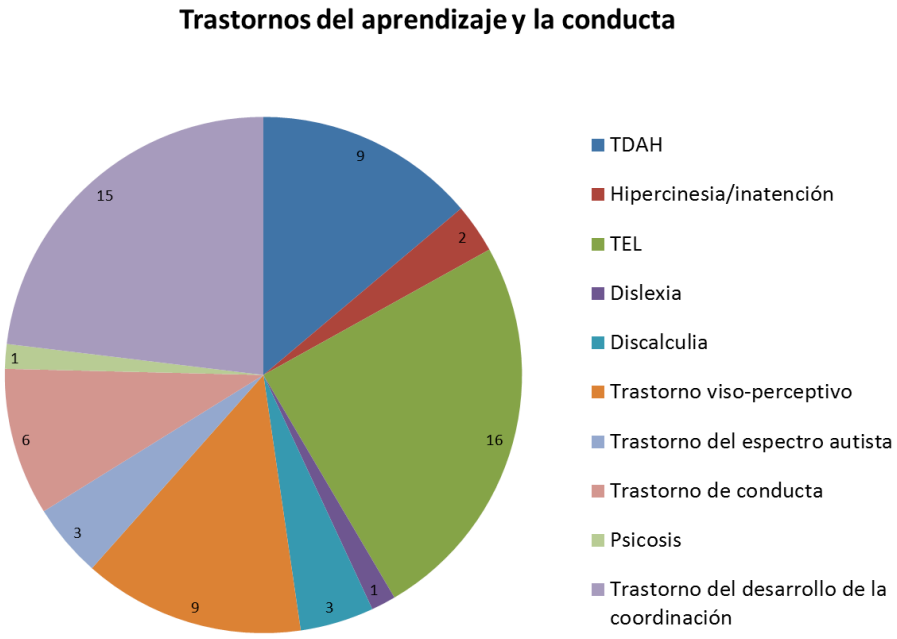


Gráfico 2. Trastornos del aprendizaje y conducta

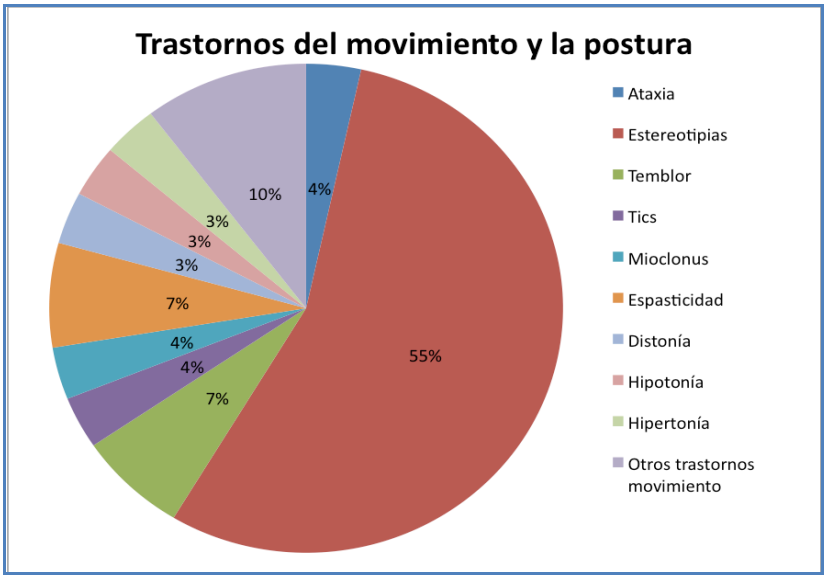


Gráfico 3. Trastornos del movimientos y la postura

Comparación tipo anomalía cromosómica

Al comparar la proporción de los casos de pacientes con algún **tipo de anomalía cromosómica (deleción / otros) en relación a su peso al nacer (bajo peso / peso adecuado o grande)**, no se observó relación significativa entre ambas variables (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 3,669; P > 0,05). De forma similar, tampoco se encontró relación significativa entre el **tipo de anomalía cromosómica (deleción / otro) y los problemas durante el embarazo (no problemas / inespecíficos / específicos)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 0,621; P > 0,05), ni entre el **tipo de anomalía cromosómica (deleción / otro) y los movimientos fetales (normales / disminuidos / aumentados / no valorables)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 2,911; P > 0,05). De igual forma, tampoco se encontró relación

alguna entre el **tipo de anomalía cromosómica (deleción / otro) y el presentar marcadores de riesgo durante el primer año de vida (no / sí)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 0,766; P > 0,05) ni entre el **tipo de anomalía cromosómica (deleción / otro) y la clínica neurológica al nacimiento (no / convulsiones / hipertonía / hipotonía / somnolencia-letargia / otros)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 3,416; P > 0,05). Tampoco se halló relación significativa entre el tipo de **tipo de anomalía cromosómica (deleción / otro) y las formas de desplazamiento previo (gateo / shuffling / reptación / arrastre / volteo / no desplazamiento / no valorable)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 8,559; P > 0,05) ni entre el **tipo de anomalía cromosómica (deleción / otro) y los trastornos del movimiento (no / estereotipias / tics / temblores / otros)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 3,024; P > 0,05)

Comparación tamaño anomalía cromosómica

Al comparar la proporción de los casos de pacientes agrupados según su **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) en relación a su peso al nacer (bajo peso / peso adecuado o grande)**, observamos una relación significativa entre ambas variables (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 4,353; P = 0,037), donde el porcentaje de pacientes con tamaño de anomalía menor que una banda que presentó bajo peso al nacer (86,67%) fue significativamente superior que los que presentaron un peso adecuado o grande (55,88%) (gráfico 4).

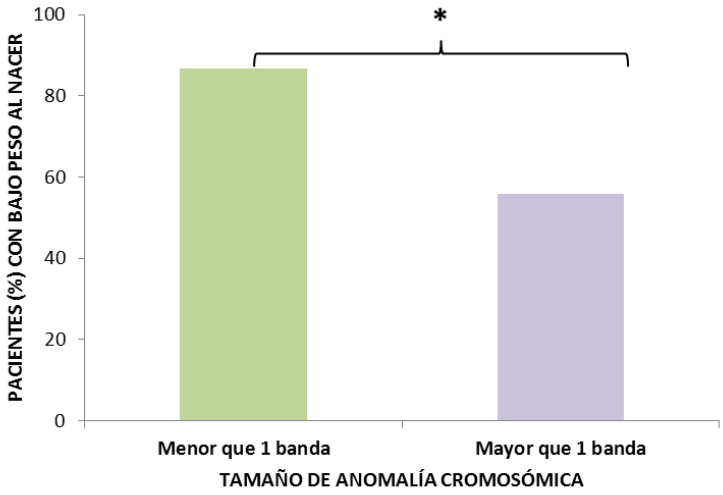


Gráfico 4: Comparativa entre el porcentaje de pacientes con bajo peso al nacimiento según el tamaño de la anomalía cromosómica.

Igualmente encontramos una relación casi significativa entre el **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) y los movimientos fetales (normales / disminuidos / aumentados / no valorables)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 7,439; P = 0,059), ya que éstos estuvieron alterados en el 53% de los casos con tamaño de anomalía cromosómica menor que 1 banda frente a únicamente el 25% de los casos con tamaño de anomalía cromosómica mayor que 1 banda. De manera más específica, los movimientos fetales fueron aumentados en el 17,64% de los pacientes con un tamaño de anomalía cromosómica mayor que 1 banda, frente al 0% en pacientes con un tamaño de anomalía cromosómica menor que 1 banda; y estos movimientos fueron disminuidos en el 29,41% de los pacientes con un tamaño de anomalía cromosómica mayor que 1 banda, frente al 21,87% en pacientes con un tamaño de anomalía cromosómica menor que 1 banda.

De la misma manera, hallamos una relación cercana a la significación entre el **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) y los trastornos del movimiento (no trastornos / estereotipias / tics / temblores / otros)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 8,092; P = 0,088), donde los pacientes con anomalías cromosómicas menores que 1 banda tuvieron un mayor porcentaje de trastornos del movimiento (62,5 %) que los pacientes con anomalías cromosómicas mayores que 1 banda (35,3%). De forma más concreta, el porcentaje de individuos que presentaron estereotipias, temblor y otros trastornos del movimiento fue superior entre los pacientes con anomalías cromosómicas menores que 1 banda que (37,5%, 12,5% y 12,5%, respectivamente) que entre los pacientes con anomalías cromosómicas mayores que 1 banda (29,4%, 0% y 0%, respectivamente).

Por el contrario, no encontramos ninguna relación significativa entre el **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) y los problemas durante el embarazo (no problemas / inespecíficos / específicos)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 0,268; P > 0,05), ni entre el **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) y el presentar marcadores de riesgo durante el primer año de vida (no / sí)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 0,017; P > 0,05). De la misma manera, tampoco hallamos relación significativa alguna entre el **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) y la clínica neurológica al nacimiento (no / convulsiones / hipertonía / hipotonía / somnolencia-letargia / otros)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 3,888; P > 0,05), así como entre **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) y las formas de**

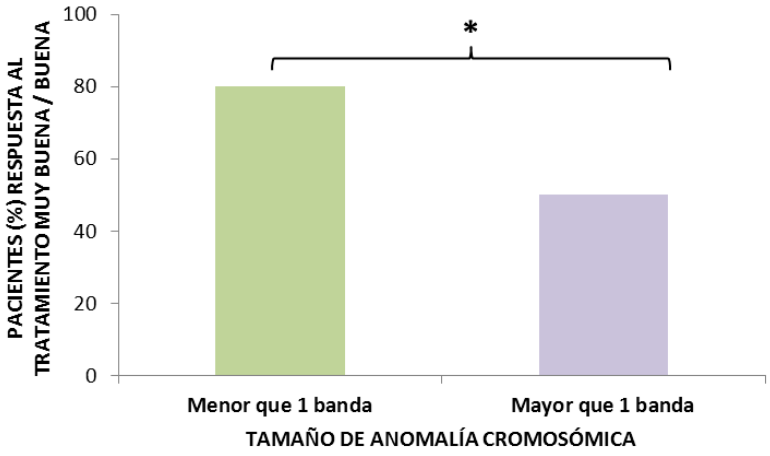
desplazamiento previo (gateo / shuffling / reptación / arrastre / volteo / no desplazamiento / no valorable) (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 4,922; P > 0,05).

Comparación tipo de anomalía cromosómica vs. respuesta al tratamiento

En el estudio de la relación del tipo de anomalía (deleción / otras) **y respuesta al tratamiento (muy buena / buena / regular / mala / efectos indeseables),** no encontramos ninguna relación significativa entre ambas variables (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 5,075; P > 0,05)

Comparación tamaño de anomalía cromosómica vs. Respuesta al tratamiento

Encontramos una relación significativa entre el **tamaño de la anomalía cromosómica (mayor que 1 banda / menor que 1 banda) y respuesta al tratamiento (muy buena / buena / regular / mala / efectos indeseables)** (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 10,111; P = 0,039), siendo mejor la respuesta a los tratamientos en aquellas anomalías de tamaño menor a una banda. De manera más específica, el 80% de los pacientes con tamaño de la anomalía menor que 1 banda tuvo una respuesta buena o muy buena al tratamiento, mientras que sólo el 50% de los pacientes con tamaño de la anomalía cromosómica mayor que una banda (gráfico 5). Además, la mitad de los pacientes de este último grupo de pacientes tuvo una respuesta al tratamiento mala o con efectos indeseables, mientras que ninguno de los pacientes con tamaño de anomalía menor que una banda presentó tales efectos negativos.



Gráfica 5. Comparativa entre la respuesta al tratamiento según el tamaño de la anomalía cromosómica.

Comparación tipo de escolarización vs. grado de déficit cognitivo

Si comparamos el tipo de escolarización con el grado de retraso, nos encontramos que los niños sin retraso (N=4) acudían todos a centros ordinarios, pero aquellos con un déficit cognitivo leve (N=12) estaban disgregados con varios tipos de escolarización (3 niños en centro ordinario sin apoyos, 4 niños en centro ordinario con apoyos, 3 niños en centro ordinario con adaptación curricular y 2 niños en centros de educación especial). Por su parte, los niños que presentaron inteligencia límite (N=4), también presentaron varias modalidades de escolarización (1 niño en centro ordinario sin apoyos, 2 niños en centro ordinario con adaptaciones curriculares y 1 niño en centro de educación especial). Por último, aquellos con un grado de retraso moderado-severo (N=18) estuvieron escolarizados en centros ordinarios con adaptaciones curriculares (N=3) y en centros de educación especial (N=15). Existe, por tanto, una gran variabilidad en el tipo de escolarización de estos pacientes.

Comparación grado de déficit cognitivo vs. Aprendizaje escolar

Si comparamos el grado de retraso o déficit cognitivo con los aprendizajes escolares (lectura, escritura y cálculo) nos encontramos que a mayor grado de retraso (normal / leve / moderado / grave) mayor afectación de los aprendizajes. De manera más concreta, tanto el aprendizaje de lectura (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 25,750; P = 0,002), como el aprendizaje de escritura (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 31,983; P = 0,006) como el aprendizaje de cálculo (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 25,891; P = 0,039) se vieron afectados negativamente por el grado de déficit cognitivo.

Comparación grado de capacidad atencional vs. aprendizajes escolares

Por el contrario, la capacidad atencional del paciente (ausente – escasa / intermitente / normal / hiperfocalizada) no influye significativamente ni en el aprendizaje de lectura (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 5,636; P > 0,05), ni en el aprendizaje de escritura (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 6,897; P > 0,05) ni en el aprendizaje de cálculo (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 8,369; P > 0,05).

Comparación funciones ejecutivas vs. aprendizajes escolares

El grado de funcionamiento ejecutivo sí influyó significativamente en la adquisición de los aprendizajes escolares de lectura (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado=24,511; P=0,004), escritura (test de la Chi-cuadrado, calor de chi-cuadrado=30,397; P=0,011) y cálculo (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado=35,080; P=0,002). De manera más específica, el 60 % de los pacientes con funciones ejecutivas muy afectadas o afectadas tuvieron la capacidad de

lectura ausente o afectada, mientras que sólo el 20 % de los niños con funciones ejecutivas normales presentaron alteraciones en el aprendizaje escolar de lectura. Por otro lado, el 80 % de los pacientes con funciones ejecutivas muy afectadas o afectadas tuvieron alteraciones en la capacidad de escritura, mientras que sólo el 60 % de los niños con funciones ejecutivas normales presentaron alteraciones en ese aprendizaje escolar. Por último, el 87 % de los niños con funciones ejecutivas muy afectadas o afectadas tuvieron alteraciones en la capacidad de cálculo, mientras que sólo el 60 % de los niños con funciones ejecutivas normales presentaron alteraciones en ese aprendizaje escolar.

Comparación memoria verbal vs. aprendizajes escolares

Con respecto a la memoria verbal, encontramos una asociación significativa entre este parámetro y la adquisición de los aprendizajes de la lectura (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado = 17,028; P = 0,048) y la escritura (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado = 31,931; P = 0,007), y una asociación cercana a la significación entre memoria verbal y el cálculo (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado = 22,690; P = 0,048); valor de chi-cuadrado = 22,690; P = 0,091). De manera más específica, el 85 % de los pacientes con memoria verbal alterada (afectada, muy afectadas o ausente) tuvieron la capacidad de lectura ausente o afectada, mientras que sólo el 33 % de los niños con memoria verbal normal presentaron alteraciones en el aprendizaje escolar de lectura. Por su lado, el 100 % de los pacientes con memoria verbal alterada (afectada, muy afectadas o ausente) tuvieron alteraciones en la capacidad de escritura, mientras que sólo el 50 % de los niños con memoria verbal normal presentaron alteraciones en ese aprendizaje escolar. Por último, el 95 % de los pacientes con memoria verbal alterada

(afectada, muy afectadas o ausente) y el 75 % de los niños con memoria verbal normal tuvieron alteraciones en la capacidad de cálculo.

Comparación memoria visual vs. aprendizajes escolares

Sin embargo, las alteraciones en la memoria visual no parecieron estar asociadas con la adquisición de los aprendizajes escolares de lectura (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado 14,550; P > 0,05) ni con los aprendizajes escolares de escritura (test de la Chi-cuadrado; valor de chi-cuadrado = 17,770; P>0,05), aunque si hubo una asociación cercana a la significación entre las alteraciones en la memoria visual y la adquisición de los aprendizajes escolares de cálculo (test de la Chi-cuadrado; valor de chi-cuadrado = 23,948; P = 0,066). En concreto, el 100 % de los pacientes con memoria visual alterada (afectada, muy afectadas o ausente) tuvieron alteraciones en la capacidad de cálculo, frente al 43 % de los pacientes con memoria visual normal que presentaron alteraciones en este tipo de aprendizaje.

Comparación funciones visuo-perceptivas vs. aprendizajes escolares

Las funciones visuo-perceptivas aparentemente no influyeron en la adquisición de los aprendizajes de la lectura (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado = 10,490; P > 0,05), pero si encontramos relaciones cercanas a la significación entre estas funciones y la adquisición del aprendizaje de escritura (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado = 24,840; P = 0,052) y de cálculo (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado = 22,501; P = 0,095). De manera más detallada, el 93% de los pacientes con funciones visuo-perceptivas alteradas (afectadas, muy afectadas o ausentes) tuvieron alteraciones en la adquisición del aprendizaje de

escritura, frente al 60% de los pacientes con funciones visuo-perceptivas normales que presentaron alteraciones en este tipo de aprendizaje. Por último, el 96% de los pacientes con funciones visuo-perceptivas alteradas (afectadas, muy afectadas o ausentes) tuvieron alteraciones en la adquisición del aprendizaje de cálculo, frente al 40% de los pacientes con funciones visuo-perceptivas normales que presentaron alteraciones en este tipo de aprendizaje

Estudio de número de diagnósticos en relación al grado de retraso cognitivo

Analizando el número medio de diagnósticos en relación al grado de retraso (leve, límite y severo-moderado), encontramos que el número medio de diagnósticos es mayor en los pacientes con retraso moderado-severo (4,635 diagnósticos / paciente) que los de retraso leve (3,666 diagnósticos / paciente) y los de retraso límite (3,25 diagnósticos / paciente) (ANOVA, $F = 4,542$; $P = 0,03$).

Estudio de número de diagnósticos en relación al tipo de anomalía (deleción/otros)

No hubo diferencias significativas en el número de diagnósticos medio por paciente en relación al tipo de anomalía (deleción / otras) (ANOVA: $N = 49$; $F = 1,262$; $P > 0,05$), a pesar de que el número de diagnósticos medio por paciente fue ligeramente superior entre los que sufrieron deleciones ($N = 33$; 4,28 diagnósticos / paciente) que los que sufrieron alguna otra anomalía ($N = 16$; 3,81 diagnósticos / paciente).

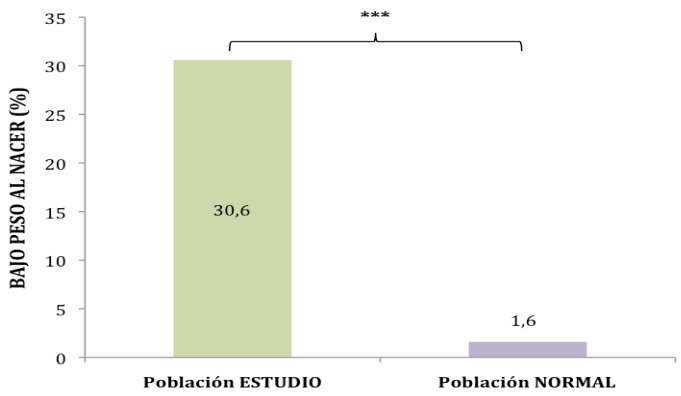
Comparación tipo de anomalía con grado de retraso

No encontramos ninguna asociación significativa entre el tipo de anomalía que presentó cada paciente (deleción / otras) con el grado de retraso (normal / leve /

límite / moderado – severo) (test de la Chi-cuadrado, valor de chi-cuadrado = 0,872; P > 0,05).

Comparación proporciones de peso al nacimiento entre población de estudio y población normal

Tomando como referencia los valores porcentuales de niños con bajo peso al nacer de la población normal (1,6 %) (Paisán-Grisolía 2008), y comparándolos con los obtenidos en nuestra población de estudio (30,6%), encontramos que existe una diferencia significativa entre ambas proporciones (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 20,934; P < 0,001) (gráfica 6).

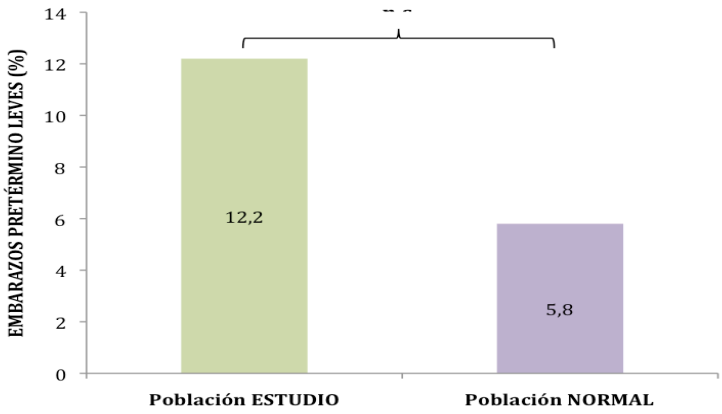


Gráfica 6.- Comparativa entre la población de estudio y la población normal del porcentaje de pacientes con bajo peso al nacimiento.

Comparación porcentaje de partos pretérminos leves entre población de estudio y población normal

De manera similar a la anterior, y tomando como referencia los valores de porcentaje de partos pretérminos leves de la población normal (5,8%) (Demestre 2009), y comparándolos con los obtenidos en nuestra población de estudio

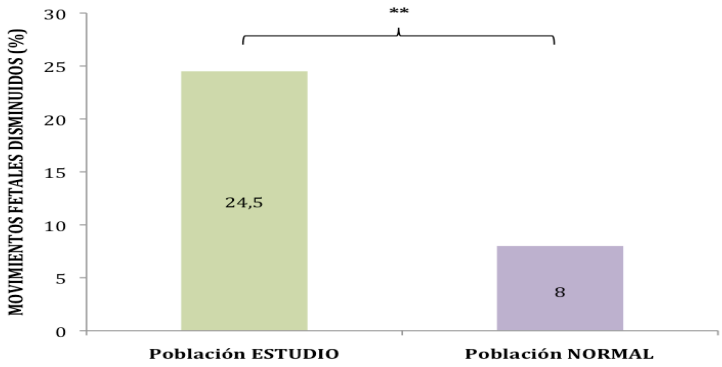
(12,2%), encontramos que existe una diferencia casi significativa entre ambas proporciones (test de la Chi-Cuadrado, chi-cuadrado = 2,2835; P=0,09)(gráfica 7).



Gráfica 7.- Comparativa entre la población de estudio y la población normal del porcentaje de pacientes pretérminos.

Comparación porcentaje de percepción de movimientos fetales entre población de estudio y población normal

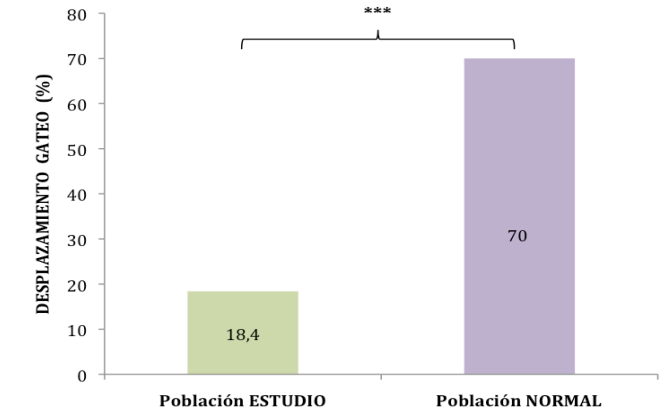
Igualmente tomamos como referencia los valores de porcentaje de movimientos fetales percibidos como disminuidos por la madre durante el embarazo en la población normal (8%) (Sheikh 2014), y comparándolos con los obtenidos en nuestra población de estudio (24,5%), encontramos que existen diferencias significativas entre ambas proporciones (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 9,489; P < 0,01) (gráfica 8).

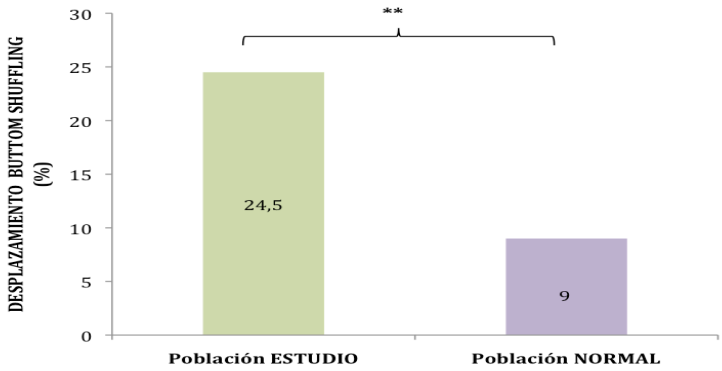


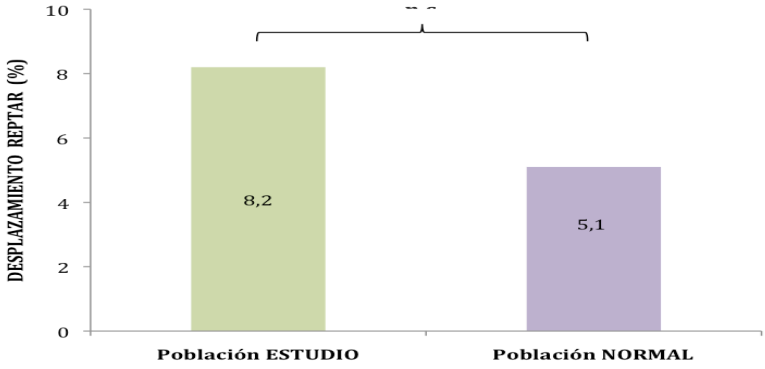
Gráfica 8. Comparativa entre la población se estudio y la población normal del porcentaje de pacientes con movimientos fetales disminuídos.

Comparación porcentaje de formas de desplazamiento previo a la marcha entre población de estudio y población normal

En cuanto a la forma de desplazamiento previo a la marcha, nos encontramos que la proporción de gateadores es significativamente mayor (70%; Bottos 1989) en la población normal que en nuestra población de estudio (18,4%) (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 40,241; P < 0,001). Por otro lado, la proporción de buttom shuffling como forma de desplazamiento es significativamente mayor en nuestra muestra (24,5%; Bottos 1989) que en la población normal (9%) (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 8,4185; P < 0,01). En cambio, no hay diferencias entre la proporción de reptadores en nuestra muestra (8,2%) y la población normal (5,1%; Bottos 1989) (gráfica 9).



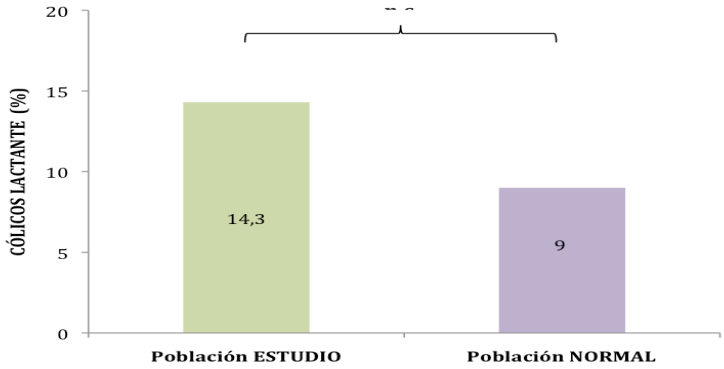


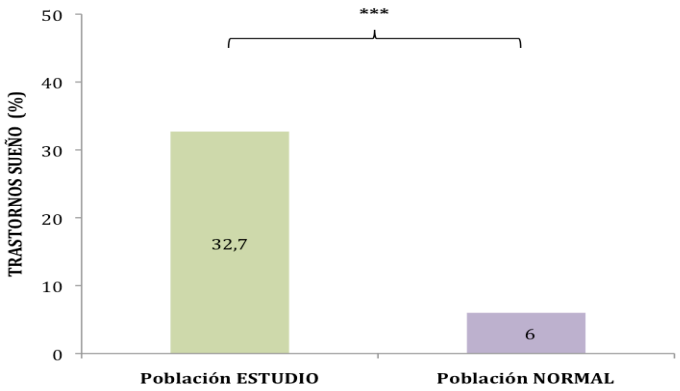


Gráfica 9. Comparativa entre la población de estudio y la población normal del porcentaje de pacientes con desplazamiento previo mediante gateo (A), shuffling (B) y reptación (C).

Comparación porcentajes de Marcadores de riesgo en el neurodesarrollo entre población de estudio y población normal

Tomando como referencia los valores porcentuales de niños que presentaban un patrón de irritabilidad en la población normal (5 %) (Cáceres-Marzal 2004), y comparándolos con los obtenidos en nuestra población de estudio (36.7%), encontramos que existe una diferencia significativa entre ambas proporciones (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 13.988; P < 0.001). Igualmente encontramos que los niños de nuestra población de estudio presentaron trastornos de sueño en un porcentaje significativamente superior (32.7 %) al encontrado entre la población normal (6%) (Cáceres-Marzal 2004) (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 11.336; P < 0.001). Contrariamente, no hallamos diferencias significativas entre el porcentaje de niños que presentaban trastornos de cólico del lactante en nuestra población de estudio (14.3 %) y el porcentaje habitualmente encontrado en el población normal (9 %) (Cáceres-Marzal 2004)) (test de la Chi-Cuadrado, valor de chi-cuadrado = 0.990; P = 0.319) (gráfico 10).





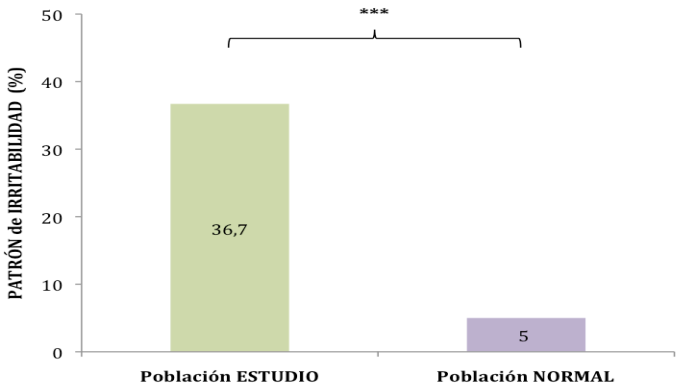


Gráfico 10. Comparativa entre la población de estudio y la población normal del porcentaje de pacientes que presentaban cólicos del lactante (A), trastornos del sueño (B) y patrón de irritabilidad (C).

DISCUSION

El sistema nervioso va a estar frecuentemente involucrado en la expresión clínica de las anomalías cromosómicas, e incluso en algunos casos va a ser el único sistema del organismo que se encuentre afectado. Clásicamente se han asociado tanto el retraso mental como las malformaciones o los rasgos dismórficos a la sospecha diagnóstica de anomalías cromosómicas. En los últimos años, con el avance de las técnicas diagnósticas, hemos podido detectar anomalías cromosómicas estructurales en niños con trastornos del neurodesarrollo asociados o no a retraso mental y/o rasgos dismórficos. Sin embargo, no conocemos en profundidad cuáles son las características clínicas tanto neurológicas como neuropsicológicas que nos deben hacer sospechar de la posibilidad de una cromosomopatía estructural en un determinado paciente. Actualmente conocemos algunos síndromes bien definidos en la literatura[1], asociados a una serie de características fenotípicas y conductuales, como por ejemplo el síndrome de Williams-Beuren, en el que se dan unos rasgos físicos definidos asociados a un fenotipo cognitivo-conductual muy característico; pero la mayoría de cromosomopatías estructurales no siguen un patrón tan característico y a su vez no existe un número de pacientes suficientes en la literatura con las mismas particularidades como para configurar síndromes específicos.

Entre los **antecedentes perinatales** de nuestra serie de pacientes, hemos de destacar tanto la frecuencia de **pretérminos leves** (34-36 SEG) como la de **bajo peso al nacimiento**. En los últimos años hemos experimentado un incremento progresivo de la tasa de prematuros tardíos o leves en España [29]. Esta población tiene una tasa de morbimortalidad mayor que los recién nacidos a término, pero generalmente existe cierta infravaloración con respecto a su evolución a corto y

largo plazo. Entre la morbilidad de esta población de prematuros tardíos hemos de destacar la afectación neurológica. En nuestra serie nos encontramos con una diferencia casi significativa entre la frecuencia de prematuros tardíos con respecto a la población normal en España. Por tanto, si añadimos la frecuente aparición de patología neurológica en pacientes con cromosomopatías a la posibilidad de presentar ciertas características cognitivo-conductuales secundarias a la prematuridad, nos encontramos con una población con doble riesgo para presentar una serie de hallazgos clínicos que van a afectar negativamente a su desarrollo cognitivo y aprendizaje. Con respecto al **bajo peso para la edad gestacional**, nos encontramos con diferencias significativas con respecto a la población normal en cuanto al parámetro peso al nacimiento, sobre todo en aquellos pacientes con deleciones/duplicaciones menores a una banda. Si bien hoy día utilizamos el término "pequeño para la edad gestacional (PEG)" para referirnos a aquella población con afectación del crecimiento prenatal, nosotros solo disponemos de valores de peso al nacimiento y es el único valor que hemos podido comparar. Entre los factores implicados en la patogenia de los BPEG se encuentran factores maternos, placentarios y fetales; en nuestra población de estudio es de suponer que la causa es exclusivamente fetal, aunque en algunos casos puede ser mixta. Cuando el origen es fetal, como es el caso de las cromosomopatías, el pronóstico, referido a las expectativas de crecimiento y a la aparición de secuelas tardías, es peor que cuando el origen es materno-fetal. Las secuelas tardías incluyen talla baja, alteraciones en la función gonadal y suprarrenal, síndrome metabólico y dificultades en el desarrollo cognitivo [28, 33]. En cuanto a la percepción de **movimientos fetales** durante la gestación, Sheikh et al [30] estudiaron un grupo de 729 mujeres gestantes sin factores de riesgo (no

fumadoras, no obesas, no embarazos múltiples ni de riesgo) durante toda la gestación, y utilizaron el método *Sadovsky* para cuantificar los movimientos fetales durante 1 hora tres veces al día y después de las comidas. Obviamente, nuestra muestra en cuanto a los antecedentes perinatales era retrospectiva, y aunque durante la entrevista con la madre insistimos en que nos informara acerca de la cuantía de los movimientos fetales durante su gestación a lo largo del día y en posiciones de reposo materno pero no fetal, nuestras medidas son un tanto aproximadas y por tanto no comparables exactamente. Aun así, hemos encontrado una diferencia muy significativa entre nuestra muestra y el estudio citado previamente con respecto a la percepción de la disminución de los movimientos fetales. Algunos estudios indican que la percepción de disminución de los movimientos fetales aumenta el riego de restricción del crecimiento fetal, distrés fetal y partos pretérminos [34].

En la **exploración dismorfológica** nos encontramos que en casi un 30% de los casos los rasgos dismórficos no eran significativos; teniendo en cuenta que la valoración dismorfológica fue realizada por un genetista clínico/dismorfólogo, es posible que gran parte de esos rasgos poco significativos puedan pasar desapercibidos para un profesional de la medicina sin experiencia en dismorfología, y por tanto, no es un dato objetivo a tener en cuenta a la hora de sospechar una posible cromosomopatía. En el resto de pacientes sí existían una serie de rasgos fenotípicos bastante significativos que nos pueden hacer sospechar que exista una alteración cromosómica. van Karnebeek et al [35] estudiaron una amplia serie de pacientes con retraso mental y encontraron que la exploración dismorfológica fue esencial para el diagnóstico en un 62% de los casos.

Aunque lo más característico es encontrar unos valores antropométricos más cercanos a la microsomía, con percentiles de peso, talla y perímetro craneal inferior a lo normal [36], y así lo hemos constatado en nuestro estudio; también es de destacar una proporción no desdeñable de sobrepeso (14,3%) en nuestra muestra de pacientes. Algunos estudios relacionan la obesidad con grandes deleciones [37] en determinados genes (16p11.2, 2q37) relacionados con la leptina y/o melanocortina, pero la mayoría de estudios parten de pacientes con obesidad o sobrepeso, en los que se realizan estudios genéticos a posteriori; en la bibliografía actual no existen estudios prospectivos con muestras de pacientes afectos de cromosomopatías estructurales y el posible desarrollo posterior de sobrepeso u obesidad.

Durante la **etapa neonatal** es de destacar la presencia de **clínica neurológica** en nuestra muestra de pacientes, y característicamente aparecen más síntomas relacionados con enfermedades neuromusculares (dificultades en la succión-deglución, hipotonía e hipoactividad) que con una afectación del SNC propiamente dicha (convulsiones, alteración del nivel de alerta).

Durante el primer año de vida, hemos detectado una serie de condiciones o de características en el desarrollo cognitivo-conductual que podemos considerar como **"marcadores de riesgo del neurodesarrollo"** o predictores de posibles alteraciones en el neurodesarrollo, como son el llanto, la irritabilidad, los problemas gastro-intestinales (cólicos del lactante) o el trastorno del ritmo vigilia-sueño. Existen referencias en la bibliografía sobre posibles dificultades en la regulación emocional y en el desarrollo neurocognitivo en lactantes con irritabilidad, llanto inconsolable o problemas gastro –intestinales (32, 38, 39). Podemos considerar dichos marcadores como posibles predictores de riesgo de

anomalías en el neurodesarrollo, incluyendo a las cromosopatías como una de las posibles etiologías de las mismas.

En cuanto al desarrollo psicomotor referido por los padres y previo a nuestra valoración clínica, existe un retraso en las adquisición de ítems del neurodesarrollo en un número significativo de pacientes, siendo lo más característico el retraso en la adquisición de ítems motores y el retraso en el lenguaje. Estos datos son retrospectivos y por tanto poco objetivos; generalmente, y como podemos comprobar en nuestra práctica clínica, para los padres el retraso en el inicio de la deambulación y en la adquisición del lenguaje suelen ser los elementos mejor recordados y que más les han impactado en la evolución de sus hijos. Un dato que sí hemos de destacar es la **forma de desplazamiento** previo a la marcha que han desarrollado nuestros pacientes. Habitualmente, el patrón más utilizado como estrategia de desplazamiento es el gateo (70% en población normal). En nuestra muestra, existe una proporción significativamente alta de formas alternativas de desplazamiento como shuffling o arrastre (24,5% y 8,2 %), y un bajo porcentaje de pacientes utilizaban el gateo (18,4%) como forma de desplazamiento. Aunque la ausencia de gateo o la presencia de otras estrategias de desplazamiento no se consideran estrictamente como signos de alerta del desarrollo psicomotor según los protocolos estándar (7), algunos autores consideran el "shuffling" y el "arrastre" como alternativas de movimiento en lactantes con hipotonía, y además lo correlacionan con un retraso posterior en el inicio de la marcha (31). En nuestra propia experiencia, nosotros utilizamos en la entrevista clínica el apartado de: "Forma de desplazamiento previo a la marcha", y hemos podido comprobar estas afirmaciones en nuestra práctica asistencial.

En cuanto a la escolarización, existe una gran variabilidad en la modalidad de intervención escolar en estos niños. Según las necesidades educativas y sociales de cada individuo, el tipo de escolarización debe ser individualizado, atendiendo específicamente a sus necesidades. Sin embargo, otros aspectos extracurriculares están interfiriendo con el tipo de escolarización, como los medios y/o recursos del propio centro escolar, la zona geográfica y el escaso conocimiento de los propios educadores sobre la patología neuropsicológica que presentan estos niños.

La **exploración neurológica** detallada es bastante concordante con los datos obtenidos en la entrevista clínica sobre los datos retrospectivos del desarrollo psicomotor. De nuevo nos encontramos con clínica neurológica muy cercana a las enfermedades neuromusculares, existiendo escasa gesticulación facial, disminución del tono muscular y del balance muscular de forma leve y simétrica y una disminución de los ROT en un porcentaje significativo de pacientes. En la exploración de la marcha se pudo constatar una torpeza motora en un porcentaje significativo de pacientes, y la alteración de la coordinación motora y de las praxias manipulativas han sido una característica importante en nuestros pacientes (de hecho, uno de los diagnósticos más prevalentes ha sido el trastorno del desarrollo de la coordinación). También queremos destacar la importancia de realizar una adecuada exploración de las praxias oromotoras, aspecto que suele omitirse en la exploración rutinaria, las cuales se encuentran alteradas en mayor o menor grado en un porcentaje amplio de nuestra serie. Los problemas para la succión, masticación y deglución pueden llevar a un déficit nutricional en las primeras etapas de la vida, y la presencia de babeo y disartria conducen a una disminución de la calidad de vida e interfieren en la integración social de estos pacientes (40).

En la **valoración neurocognitiva** detectamos que existe una afectación más leve en la muestra de **niños < de 6 años**; aunque esto no es del todo comparable, ya que no son muestras homogéneas, podemos intuir que la mejora en la intervención precoz de estos niños en los últimos años haya podido influir en este aspecto. La **Atención Temprana** se define como el *conjunto de intervenciones dirigidas a la población infantil de 0 a 6 años, a la familia y al entorno, que tienen por objetivo dar respuesta lo más pronto posible a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños con trastornos en su desarrollo* [41], y que está implantada en Extremadura desde los años 80, pero en los últimos 10 años y desde la implantación del MADEX [42](Marco de Atención a la discapacidad en Extremadura) como nuevo modelo de gestión, ha experimentado una mejora en cuanto a la atención global del niño y a la profesionalidad de los tratamientos. Por tanto, es de esperar que el pronóstico de estos niños de edades más tempranas sea más favorable en cuanto a la adquisición del neurodesarrollo. Sí es de destacar la grave afectación del lenguaje en estos niños, incluso en aquellos con buen nivel perceptivo-cognitivo y con buenas habilidades comunicativas no verbales. La adquisición y desarrollo del lenguaje van a depender de la capacidad cognitiva, el aprendizaje y del procesamiento neurosensorial y oromotor, entre otros; no es, por tanto, una habilidad innata ni programada sino que requiere un aprendizaje. Si nos fijamos en el grupo de >6 años, de nuevo es la afectación del lenguaje la más importante. Tendríamos que hacer una reflexión al respecto, puesto que en el Programa actual de Atención Temprana no se contempla la figura del logopeda en la mayoria de centros especializados.

En la **valoración neurocognitiva** del **subgrupo II** (>6 años) podemos apreciar una gran variedad de afectación de las funciones cognitivas. Si tenemos en

cuenta que el porcentaje de individuos con capacidad intelectual normal, límite y déficit cognitivo leve en este subgrupo suman un 55%, y es en estos pacientes en los que podemos valorar adecuadamente funciones cognitivas tales como las funciones ejecutivas (FE), visuo-perceptivas (VP), atención, memoria y aprendizajes escolares, nos encontramos con una importante afectación de dichas funciones. Las FE son imprescindibles para el aprendizaje escolar; implican planificar estrategias, inhibir respuestas inadecuadas y sostener la tarea durante el tiempo preciso para continuarla y terminarla; están íntimamente relacionadas con la atención y con la memoria. En este sentido, el déficit encontrado en estos pacientes en la adquisición de los aprendizajes escolares es mayor al esperado para la afectación cognitiva de muchos de ellos; hemos podido comprobar cómo las funciones ejecutivas, la memoria verbal y las funciones visuo-perceptivas están afectando a la adquisición de los aprendizajes en los pacientes con cromosomopatías estructurales. En la intervención psicopedagógica de estos niños, en el ámbito escolar, deberían tenerse en cuenta estos déficit específicos para mejorar el pronóstico intelectual, educacional y de adaptación social de estos niños.

Los **registros electroencefalográficos** (EEG) realizados no muestran datos reseñables; las anomalías epileptiformes (potenciales agudos tipo punta, punta-onda o polipunta-onda) solo se han registrado en los pacientes epilépticos, y la actividad cerebral de base estaba alterada (lentificada o desestructurada) como único hallazgo en pocos pacientes. Nuestros registros EEG han sido casi todos de corta duración (< 1 hora) y realizados en condiciones basales, sin incluir el sueño. Dado que la incidencia de anomalías epileptiformes subclínicas en la población pediátrica normal se estima que es de un 2-4%[43], es probable que en esta

población de pacientes con trastornos del neurodesarrollo esta proporción sea más elevada. Probablemente habríamos encontrado un mayor número de anomalías si hubiéramos realizado registros EEGs más prolongados e incluso trazados de sueño nocturno. Los **estudios de neuroimagen**, por el contrario, nos han aportado una valiosa información. Existen pocos datos en la literatura sobre los hallazgos en la neuroimagen de las cromosomopatías. Clásicamente se han descrito alteraciones en la sustancia blanca en el síndrome 18q- [44]. García-Cazorla et. al [45] describen alteraciones en la sustancia blanca periventricular y subcortical (hiperintensidades en secuencias T2 y FLAIR) en 9 pacientes con anomalías cromosómicas autosómicas. Epstein et. al [46] hacen una magnifica revisión de los hallazgos encontrados en la neuroimagen de pacientes con raras anomalías cromosómicas, y encuentran alteraciones en sustancia blanca, aumento del tamaño ventricular y malformaciones de la corteza cerebral. En nuestra muestra el hallazgo más común ha sido la ventriculomegalia, seguido por las alteraciones en la sustancia blanca (hiperintensidades periventriculares y subcorticales), las disgenesias del cuerpo calloso (hipoplasia y/o malformación); tenemos dos casos de malformaciones del desarrollo cortical (una heterotopia periventricular y una hemimegalencefalia parcial). Una paciente tenía una porencefalia parietal derecha probablemente secundaria a un ictus perinatal isquémico. No tenemos ningún caso de síndrome 18q-. Recientemente se han descrito malformaciones a nivel de hipocampo en las duplicaciones 15q, cromosomopatía asociada a epilepsia de difícil control en la mayor parte de los casos[47]; en estos casos se han descrito diferentes grados de esclerosis hipocampal, que mediante estudios neuropatológicos se ha reportado que son secundarios a malformaciones primarias del hipocampo, y no secundarias a la

excitotoxicidad de las crisis epilépticas de repetición como en los casos de esclerosis hipocampal en epilepsias de larga evolución. En nuestro paciente con dup15q11.13 no hemos observado anomalías en el hipocampo en la neuroimagen, tan solo pequeñas dilataciones de espacios perivasculares o espacios de Virchow-Robin.

La posibilidad de hallar anomalías cromosómicas, estructurales o numéricas, en los pacientes con discapacidad intelectual es muy variable según los distintos estudios, entre un 2 a un 50% [35]. Esta amplia variabilidad es debida, en parte, al diferente diseño de los estudios y a el uso de distintas técnicas diagnósticas. van Karnebeek y cols [35] señalan que podemos encontrar anomalías cromosómicas en todos los grados de discapacidad (leve-severo) y en ambos géneros, por tanto, se considera el estudio citogenético como prioritario en pacientes con discapacidad intelectual o déficit cognitivo. A pesar de que la mayoría de autores consultados recomiendan una valoración neurológica completa en estos pacientes[35,48], no existen datos suficientes en la literatura que avalen el uso de protocolos para realizar un examen neurológico protocolizado o la presencia de marcadores o "hallmarks" que nos identifiquen a "niños de riesgo neurológico" para presentar alguna cromosomopatía. Aunque muchos de nuestros pacientes tenía indicación de estudio citogenético por la presencia de retrasos en el neurodesarrollo, existe un porcentaje significativo de niños con retrasos leves e incluso sin retraso, en los que la indicación del estudio citogenético sería otra diferente, hecho que no es el objetivo del presente estudio. Por tanto, la presencia de anomalías neurológicas o neuropsicológicas específicas podría incluirse como una indicación para realizar un estudio citogenético. Al contrario de los que está descrito en la literatura [6], no hemos encontrado una correlación significativa

entre el tamaño o el tipo de anomalía (deleción/otros) y el grado de déficit cognitivo. Para continuar con estas premisas, a pesar de que los niños con mayor grado de retraso presentaban un mayor número de diagnósticos neurológicos, tampoco hemos hallado una correlación entre el tipo de anomalía (deleción/otros) y el número de diagnósticos neurológicos.

Uno de los grupos diagnósticos más prevalentes en nuestra serie han sido los **trastornos del aprendizaje y la conducta**; si bien es cierto que la clasificación utilizada en este trabajo incluye en este grupo los trastornos de la coordinación motora, entidad que nosotros consideramos más cercana a los trastornos de la postura y el movimiento, y por tanto la frecuencia real de este grupo sería menor que la referida en el apartado "Material y Métodos". El **trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)** es un trastorno de inicio en la infancia y que se presenta a lo largo de la vida, cuyos síntomas cardinales son las dificultades atencionales, la hiperactividad y la impulsividad. Su prevalencia actual se estima entre un 5-10% de la población general [49]. Aunque es un trastorno con una alta heredabilidad, aún no conocemos en profundidad todos los genes implicados en su etiopatogenia. Existen formas secundarias o asociadas a otras enfermedades neurológicas o neuropsiquiátricas (epilepsia, síndrome Frágil X,…), y también existe, al igual que en la mayoría de los trastornos del neurodesarrollo, una alta comorbilidad con otros trastornos. Esto indica que cualquier anomalía cromosómica (deleciones, duplicaciones) en la que se afecten genes implicados en la neurotransmisión cerebral y por tanto en el desarrollo de funciones neurocognitivas puede dar lugar a un TDAH secundario y, por extensión, a otros trastornos del neurodesarrollo. Con la llegada de las nuevas técnicas de microarrays cromosómicos estamos asistiendo a la detección de alteraciones en el

número de copias (CNV) en un porcentaje importante de pacientes con TDAH primario o "idiopático"[50]; estos hallazgos sugieren que existen numerosos genes implicados en el neurodesarrollo. Es en estas formas secundarias en las que vemos una mayor tasa de comorbilidad [51]. Si bien la dispersión atencional y la hipercinesia se observan con elevada frecuencia en los niños con retraso mental, se debe establecer la anormalidad clínica del niño en relación a sus capacidades cognitivas. Característicamente, el TDAH es un fenotipo comportamental característico de algunas cromosomopatías, como el síndrome de Williams y el velocardiofacial entre otros [52]. En cuanto al tratamiento farmacológico del TDAH en niños con cromosomopatías estructurales, existe un vacío en la bibliografía actual acerca de cuál es el tratamiento ideal en estos pacientes. Los tratamientos más empleados son los neurolépticos y los psicoestimulantes. Nosotros hemos podido comprobar una respuesta muy positiva al metilfenidato y a la risperidona a dosis medias-bajas en cuanto a la mejora de los síntomas de inatención e hiperactividad/impulsividad en nuestra muestra de pacientes con TDAH asociado a una cromosomopatía estructural, sobre todo en aquellos casos con anomalías de menor tamaño.

El **trastorno del desarrollo de la coordinación** (TDC) se define en la última edición del DSM (DSM-5) como todo niño que presenta una coordinación motora inferior a la esperada para su edad cronológica o, en caso de déficit cognitivo, inferior a su edad mental [3]. Estos chicos son descritos como "torpes" y suelen tener un retraso en la adquisición de los ítems motores del desarrollo [53]. Estas dificultades en la coordinación motora interfieren en las actividades diarias y en el rendimiento académico. Suele ser un trastorno infradiagnosticado; en una encuesta realizada a 1297 padres, educadores y médicos de tres países (Canadá,

EEUU y Reino Unido), solo el 41% de los pediatras y el 23% de los médicos generales tenían conocimiento de este trastorno [54]. En el DSM-5 se incluye dentro de los "trastornos del neurodesarrollo", pero las clasificaciones previas lo incluían en los "trastornos del aprendizaje y conducta". Existen una serie de factores de riesgo para desarrollar el trastorno [53], como son el sexo masculino, la prematuridad, el ser pequeño para la edad gestacional y el inicio de la marcha independiente posterior a los 15 meses. Para realizar el diagnóstico es importante utilizar cuestionarios donde se incluyan preguntas a los padres/profesores o cuidadores acerca de la habilidad en actividades como montar en bicicleta, realizar manualidades o agarrar el lápiz para escribir. Nosotros incluímos estas preguntas en el cuestionario del desarrollo de la conducta/aprendizaje escolar [26]. Aun así, el diagnóstico definitivo va a depender de la experiencia del clínico en los trastornos motores y del neurodesarrollo. Al igual que el resto de trastornos del neurodesarrollo, y como hemos podido comprobar en nuestra muestra, la tasa de comorbilidad es alta; los trastornos más frecuentemente asociados son el TDAH, los trastornos del espectro autista y los trastornos del aprendizaje. En el caso concreto del TDAH se conoce que cuando ambos trastornos coexisten y se prescribe tratamiento con metilfenidato para tratar el TDAH, mejoran de forma significativa las habilidades motoras [55]; desafortunadamente no existen estudios sobre el uso de metilfenidato para el tratamiento del TDC en los niños sin TDAH.

Los niños con TDC tienen una repercusión psicosocial importante, con rechazo a las actividades que requieran coordinación, incremento de las tasas de sobrepeso/obesidad, aislamiento social y síntomas ansioso-depresivos [53]. Una intervención específica sobre las habilidades motoras mejoraría el pronóstico académico y psicosocial de estos niños.

Según el DSM-IV, el **trastorno específico del lenguaje** o **TEL** es una alteración del desarrollo del lenguaje expresivo y/o receptivo que interfiere significativamente en el rendimiento escolar o la comunicación social. Las puntuaciones obtenidas en las pruebas verbales están por debajo de las obtenidas en las habilidades no verbales. Si se presenta un retraso mental asociado, las dificultades lingüísticas superan las que habitualmente están asociadas a dichos problemas [2]. La prevalencia del TEL en la población normal está estimada en un 7% [56]; en nuestra muestra, aunque un elevado porcentaje de los pacientes tenían dificultades en el lenguaje, solo un 16% cumplía criterios diagnósticos de TEL. En un niño diagnosticado de una cromosomopatía el retraso en el desarrollo del lenguaje puede considerarse como un síntoma más de su patología de base, y a nadie le inquietará que su desarrollo lingüístico pueda ser inferior al esperado. El déficit en el desarrollo del lenguaje producirá mayor aislamiento social y se infravalorarán las capacidades de ese niño por parte de los educadores. El diagnóstico precoz del TEL en estos casos es crucial para realizar una intervención específica y así evitar una mayor disfunción social y académica.

Los niños con **trastorno del aprendizaje no verbal (TANV)** o también llamado **trastorno del aprendizaje procedimental** presentan una baja competencia para adquirir con facilidad ciertas estrategias cognitivas rutinarias para desenvolverse ante situaciones cotidianas y ante las tareas escolares [57]. Se caracterizan por presentar un trastorno del desarrollo de la coordinación motora, tanto en motricidad amplia (correr, salta, montar en bici, nadar,..) como en motricidad fina (manualidades, grafomotricidad,…), asociado a dificultades en el aprendizaje perceptivo-motor o viso-perceptivo (discriminación visual, relaciones espaciales, reconocimiento de detalles, praxias constructivas). Presentan, por

tanto, dificultades para diferenciar conceptos como izquierda-derecha, reconocimiento de los días de la semana, del sistema métrico, comprensión de esquemas y representaciones icónicas. A nivel académico se traduce en dificultades para la automatización de la lectura, la escritura y el cálculo, ocasionando una disfunción de las funciones ejecutivas y una lentitud e ineficacia en las tareas. Presentan buenas habilidades lingüísticas, pero tienen dificultades para el uso pragmático o funcional del lenguaje, dando respuestas inadaptadas al contexto e interpretando "literalmente" los enunciados [58]. Esta entidad no está bien definida en las clasificaciones diagnósticas internacionales, y por tanto, no existen estudios de prevalencia. En nuestra muestra, tan solo un 2% de pacientes cumplían criterios diagnósticos para TANV; pero si tenemos en cuenta que hemos utilizado unos criterios diagnósticos muy restrictivos, tomando como referencia una diferencia significativa (>15 puntos) entre las habilidades verbales y las manipulativas a favor de las primeras, probablemente hayamos infradiagnosticado a nuestros niños. Por otro lado, el porcentaje de niños con **trastorno viso-perceptivo (TVP)** en nuestra muestra, y el de trastorno del desarrollo de la coordinación motora, ambos coexistiendo en el propio TANV, nos confirma estas suposiciones. A pesar de la baja prevalencia en nuestra muestra de este trastorno, queremos incluírlo en nuestra discusión dada su gran relevancia clínica, las dificultades diagnósticas y de intervención y la escasa formación que tienen los profesionales de la medicina y de la educación sobre el mismo. De nuevo queremos destacar la alta comorbilidad con otros trastornos como el TDAH, los TEL o los trastornos del estado de ánimo, entre otros.

El segundo grupo de diagnóstico más prevalente han sido los **trastornos del movimiento y la postura**. Nos llama la atención que el porcentaje de

pacientes con trastorno del movimiento es mayor en aquellos que presentan un menor tamaño de la anomalía cromosómica. En general, los trastornos del movimiento en la edad pediátrica no han recibido mucha consideración hasta ahora, no siempre son derivados a unidades especializadas, y por tanto no existen estudios epidemiológicos que incluyan series amplias de pacientes para estudio [59]. La clasificación según el tipo de movimiento considera los siguientes grupos: síndrome rígido-hipocinético, distonía, temblor, corea, mioclonus, tics, estereotipias y otros trastornos del movimiento; según la etiología serían primarios (de etiología desconocida o con marcador genético conocido) y secundarios. En la infancia, los trastornos del movimiento más frecuente son los tics, seguidos de las distonías, el temblor y el mioclonus [59]. En nuestra serie, el trastorno del movimiento más frecuentemente encontrado han sido las **estereotipias**. Las estereotipias se definen como una actividad motora organizada, no propositiva, que se lleva a cabo exactamente de la misma forma en cada repetición[60]. El DSM-IV la define como "conducta motriz que es repetitiva, a menudo aparentemente orientada, y no funcional". Las estereotipias pueden clasificarse, según el tiempo de permanencia, como transitorias o persistentes. Si se dan en personas sanas y no crean trastorno personal o social, se consideran fisiológicas, mientras que son patológicas si causan dificultades [60]. De forma práctica vamos a dividirlas en "primarias", cuando son la única manifestación anormal del sujeto, y "secundarias", cuando se asocian a otros defectos neuroconductuales. Las estereotipias se realizan, habitualmente, cuando el niño está en un estado de tensión o excitación o cuando el niño se aburre. Las estereotipias más usuales en los niños con trastornos del neurodesarrollo son: aletear sus manos, juguetear con sus manos, entrecruzar los dedos, pellizcarse la

piel, introducir repetidamente sus dedos en orificios corporales o golpearse partes de su propio cuerpo[60]. Hay algunas estereotipias que son bastante especificas de determinados síndromes o cromosomopatías, como por ejemplo la estereotipia de abrazo (el cruce con fuerza durante unos segundos de ambos brazos sobre el pecho, al tiempo que se inclina la mandíbula hacia abajo) asociada al síndrome de Smith-Magenis (del 17p11), las estereotipias autolesionales del síndrome de Lesch-Nyhan o las estereotipias bimanuales del síndrome de Rett. En nuestra serie hemos podido observar las siguientes estereotipias: "estereotipias bimanuales" de palmeteo, aleteo, llevarse ambas manos a los oídos y estereotipia de lavado de manos o hand-washing; "estereotipias digitales" (tocarse la yema de los dedos como si estuviera contando, tocarse con los dedos el lóbulo de la oreja); "orolinguales" (sacar la lengua y moverla hacia ambos lados), "cefálicas" (balanceo o head rolling); en tres casos hemos podido observar movimientos estereotipados "autolesivos", como llevarse ambos nudillos a la boca y morderse en un caso de síndrome de Smith-Magenis, golpearse la cabeza contra la pared en un paciente con síndrome de Williams, o golpearse la cabeza con ambas manos como en un paciente con una duplicación 10p; también hemos visto "estereotipias complejas", como una niña con síndrome de Wolf que realizaba un balanceo cefálico mientras sacaba la lengua y movía los dedos, o una estereotipia de aleteo y "cabeceo" en un niño con una epilepsia fotosensible autoinducida (dup 15q11q13), el cual realizaba una conducta repetitiva compulsiva como era encender y apagar el interruptor de la luz continuamente para desencadenarse crisis motoras breves asociadas a excitación postcrisis, y al finalizar la crisis realizaba la estereotipia referida. Las bases neurofisiológicas de las estereotipias se desconocen, pero, al igual que los tics y otros trastornos del movimiento, parecen estar relacionadas con el sistema

dopaminérgico, con el nivel de atención [60], y también se sugiere la participación del cerebelo que estaría involucrado en la "ritmicidad" de algunas estereotipias [61].

La **epilepsia** está considerada como uno de los hallazgos más frecuentemente asociados a las cromosomopatías, sobre todo cuando afectan a los autosomas [62]. Si tenemos en cuenta la repercusión en el neurodesarrollo que se produce en los pacientes con anomalías cromosómicas, es probable que exista una disfunción en la comunicación sináptica, en algunas de estas anomalías, que provoque una mayor hiperexcitabilidad y por tanto un mayor riesgo de crisis epilépticas. Este aumento de la susceptibilidad a la epilepsia será mayor a menor edad del niño, dado que el cerebro inmaduro tiene una mayor hiperexpresión de receptores glutamatérgicos y una falta de control inhibitorio eficaz [63]. El análisis de patrones electro-clínicos definidos asociados a determinadas cromosomopatías es una herramienta muy útil para la identificación de genes de susceptibilidad para la epilepsia [62]. Aunque la forma de presentación de la epilepsia en las cromosomopatías es muy variable en cuanto a semiología de las crisis, trazados electroencefalográficos y respuesta al tratamiento, existen características propias de algunas cromosomopatías específicas, como el síndrome del1p36, el síndrome de Wolf-Hirschhorn o del4p, la trisomía 12p, el cromosoma 14 en anillo, el síndrome de Angelman, el síndrome de inv-dup 15 o el cromosoma 20 en anillo [62]. En nuestra muestra hemos encontrado una mayor frecuencia de crisis en las primeras etapas de la vida (convulsiones neonatales, crisis desencadenadas por fiebre en lactantes), semiología de crisis muy diversa, desde crisis parciales complejas, crisis generalizadas, crisis mioclónicas y ausencias atípicas. Entre todos los pacientes (tabla 2, página 44) hemos de destacar una epilepsia fotosensible

autoinducida en un niño con un síndrome inv-dup 15, una epilepsia con ausencias mioclónicas en un síndrome de Angelman, epilepsia con crisis parciales complejas de difícil tratamiento en un síndrome de Wolf-Hirschhorn y la presencia de convulsiones neonatales con buen pronóstico a posteriori en dos pacientes con del 22q. En general, a pesar de ser una muestra poco significativa, hemos podido observar un inicio precoz de las crisis asociado a una posible vulnerabilidad del cerebro inmaduro (crisis desencadenadas por fiebre, convulsiones neonatales), un alto porcentaje de remisión espontánea con el paso de los años y una buena respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos.

CONCLUSIONES

1.- Actualmente estamos asistiendo a la determinación indiscriminada y no orientada de técnicas genéticas de alta resolución en pacientes con patologías neurológicas no bien especificadas. No disponemos de protocolos o recomendaciones sobre cuándo sospechar de una cromosomopatía en aquellos pacientes sin rasgos dismórficos y sin retraso mental.

2.- Entre los antecedentes perinatales más destacables en los niños con cromosomopatías estructurales se encuentran la percepción de disminución de los movimientos fetales, el bajo peso al nacimiento y los partos pretérminos leves.

3.- La clínica neurológica al nacimiento más frecuente en estos niños se caracteriza por síntomas sugestivos de debilidad muscular, más que de afectación del sistema nervioso central propiamente dicho.

4.- Existen unos marcadores de riesgo durante el primer año de vida que, junto con otros datos clínicos, nos deben hacer sospechar en la posible presencia de una cromosomopatía estructural, como las formas de desplazamiento previo a la marcha distintas al gateo, el llanto inconsolable y la irritabilidad, los trastornos del sueño o los cólicos del lactante.

5.- Se debe realizar una exploración dismorfológica y neurológica detallada en todo paciente con cromosomopatia estructural, a ser posible realizada por un dismorfólogo y un neuropediatra. No debemos de olvidar la exploración de la coordinación motora y de las praxias oromotoras.

6.- Se recomienda realizar una valoración neuropsicológica en estos pacientes, para determinar los déficit neuropsicológicos que pueden estar repercutiendo en el neurodesarrollo del niño.

7.- El retraso mental no siempre acompaña a estos pacientes, y a veces la capacidad intelectual real se ve afectada por los múltiples déficit neuropsicológicos que pueden presentar.

8.- Existe una dificultad importante en estos niños en cuanto a la adquisición de los aprendizajes escolares (lectura, escritura y cálculo), no siempre asociados a un déficit cognitivo sino más bien secundarios a déficit neuropsicológicos específicos.

9.- Los diagnósticos neurológicos más prevalentes en esta población son los trastornos del aprendizaje, seguidos de los trastornos del movimiento y la epilepsia.

10.- La respuesta a los tratamientos farmacológicos, en aquellos casos que lo han precisado, ha sido bastante positiva.

11.- El trastorno del desarrollo de la coordinación y el trastorno oromotor, este último no incluído en las clasificaciones diagnósticas, son trastornos poco conocidos por los profesionales de la salud, y son bastante prevalentes en los pacientes con cromosomopatías estructurales.

12.- Ante la presencia de anomalías neurológicas y neuropsicológicas en un paciente, conformando varios trastornos del neurodesarrollo de forma comórbida, debemos sospechar en la presencia de una cromosomopatía estructural, dado que la comorbilidad en este grupo de pacientes es mayor que en la población normal.

13.- La neuroimagen cerebral mediante resonancia magnética nos muestra una gran variedad de anomalías en este grupo de pacientes, con predominio de afectación de la sustancia blanca, el sistema ventricular y las malformaciones corticales y del cuerpo calloso.

14.- Al contrario de lo que está reportado en la literatura, no hemos encontrado diferencias significativas entre el tipo y tamaño de anomalía cromosómica y la gravedad de la patología neurológica presentada.

15.- Creemos que la Atención Temprana orientada y profesionalizada ha mejorado el pronóstico de estos niños desde su implantación reglada en Extremadura, aunque recomendamos la inclusión del logopeda en todos los equipos de Atención Temprana dada la enorme afectación del lenguaje en estos niños.

16.- Consideramos que los niños escolares no están siendo intervenidos de forma específica, dado que necesitan un abordaje multimodal para mejorar no solo sus aprendizajes escolares sino sus déficit neuropsicológicos específicos, los posibles trastornos motores y neuroconductuales. El tipo de escolarización y las intervenciones de estos niños no siguen un patrón definido ni está consensuado con los equipos asistenciales especializados.

BIBLIOGRAFÍA

1.-Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E. Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. Rev Neurol 2013; 56 (Supl 1): S23-34.

2.-American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. Washington DC: APA; 2000.

3.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth Edition: DSM-5. Washington DC: APA; 2013.

4.- Fernández-Jaén A, Cigudosa JC, Martín Fernández-Mayorales D, Suela J, Fernández-Perrone AL, Calleja-Pérez B, et. al. Genética aplicada a la práctica clínica en trastornos del neurodesarrollo. Rev Neurol 2014; 58 (Supl 1): S65-70.

5.- Renthal W, Maze I, Krishnan V, Covington HE, Xiao G, Kumar A, et. Al. Histone deacetylase 5 epigenetically controls behavioral adaptations to chronic emocional stimulli. Neuron 2007; 56:517-29.

6.- Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D, et. al. An evidence based approach to Estbaliz the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disbilities. Genet Med 2011; 13:377-84.

7.- Fernández Álvarez E. El desarrollo psicomotor de 1702 niños de 0-24 meses de edad. Universidad de Barcelona. Tesis doctoral, 1988.

8.- Wechsler D. WPPSI-III, escala de inteligencia de Wechsler para preescolar y primaria-III. Madrid. TEA Ediciones; 2005.

9.- Edna D. Copeland, Preschool Check Up - Southeastern Psychological Institute, 1987

10.-Codificación en Neurología Pediátrica (CIE-9). Coding in Neuropediatrics (ICD-9). A. García-Pérez. Grupo de Trabajo de Codificación en Neurología Pediátrica. Viguera Editores. 2008.

11.- Antonio Carrascosa, José Manuel Fernández, Angel Ferrández, Juan Pedro López-Siguero, Diego López, Elena Sánchez y Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Rev Esp Endocrinol Pediatr 2011; 2 (Suppl) // doi:10.3266/ Pulso.ed.RevEspEP2011.vol2.SupplCongSEEP

13.- Anderson DL, Spratt EG, Macias MM, Jellinek MS, Murphy JM, Pagano M, Griesemer DA, Holden KR, Barbosa E. Use of the pediatric symptom checklist in the pediatric neurology population. Pediatr Neurol 1999;20:116-120.

14.- Soprano A.M. (2011). Cómo evaluar el lenguaje en niños y adolescentes. La hora de juego lingüística y otros recursos. Buenos Aires. Paidós.

15.- Wechsler D. WISC-IV, escala de inteligencia de Wechsler para niños. Madrid: TEA Ediciones; 2005.

16.- Kaufman AS, Kaufman NL. K-Bit, test breve de inteligencia de Kaufman. Madrid: TEA Ediciones; 2005.

17.- Raven JC. Raven, matrices progresivas. Madrid: TEA Ediciones; 2005.

18.- Soprano AM. Evaluación de las funciones ejecutivas en el niño. Rev Neurol 2003; 37: 44-55.

19.- Katy García Nonell, Eugenia Rigau. Valoración neuropsicológica en los trastornos del neurodesarrollo. Capítulo 4 del libro: Trastornos del neurodesarrollo (Josep Artigas y Juan Narbona). Monografías en Neuropediatría de la SENEP nº 1 2011; 49-77.

20.- Thurstone LL, Yela M. Caras, test de percepción de diferencias. Madrid: TEA Ediciones; 1999.

21.- Golden C. Stroop, test de colores y palabras. Madrid: TEA Ediciones; 1994.

22.- Grant DA, Berg EA. WCST, test de clasificación de tarjetas de Wisconsin. Madrid: TEA Ediciones; 2001.

23.- Kirk S, Mc Carthy J, Kirk WD. ITPA, test Illinois de aptitudes psicolingüísticas. Madrid: TEA Ediciones; 2004.

24.- Benedet MJ, Alejandre MA. TAVECI, test de aprendizaje verbal España-Complutense infantil. Madrid: TEA Ediciones; 2001.

25.- Rey A. Test de copia de una figura compleja. Madrid: TEA Ediciones; 1999. 26.-

26.- Copeland Symptom Checklist for Attention Deficit Disorders. Edna D. Copeland. South-eastern Psychological Institute (SPI); 1987.

27.- Thomas M. Achenbach. Manual for Child Behavior Checklist 4-18, 1991 Profile Paperback – June, 1991.

28.- Paisán Grisolía L, Sota Busselo I, Muga Zurriarían O, Imaz Murgiondo M. El recién nacido de bajo peso. Protocolos de la Asociación Española de Pediatría. 2008. 2ª Edición.

29.- Demestre Guasch X, Raspall Torrent F, Martínez Nadal S, Vila Cerén C, Elizare MJ. Prematuros tardíos: una población de riesgo infravalorada. An Pediatr (Barc). 2009; 71(4):291-298.

30.- Sheikh M, Hantoushzadeh S, Shariat M. Maternal perception of decreased fetal movements from maternal and fetal perspectivas, a cohorte study. BMC Pregnancy and Childbirth 2014, 14:286.

31.- Bottos M, Dalla Barba B, Stefani D, Pettena G, Tonin C, D'Este A. Locomotor strategies preceding independent walking: prospective study of neurological and language development in 424 cases. Dev Med Child Neurol 1989 Feb; 31(1):25-34.

32.- Cáceres-Marzal C, González Toro D, Ordóñez Medina I, Vaquerizo Madrid J. Marcadores precoces de hiperactividad en niños diagnosticados de TDAH. Comunicación presentada en la XXX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neuropediatría. Rev Neurol 2004; Vol 39 (Separata).

33.- Bermúdez de la Vega JA, Vela Jimenez L, Jimenez Tejada M, Granero Asencio M. Historia natural del pequeño para la edad gestacional. Vox Paediatrica 2005; 13: 19-24.

34.- Holm Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, Bordahl PE, Froen JF: Maternal characteristics and pregnancy outcomes in women presenting with decreased fetal movements in late pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2009, 88:1345–1351.

35.- van Karnebeek CDM, Jansweijer MCE, Leenders AGE, Offringa M, Hennekam RCM. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. European Journal of Human Genetics (2005) 13, 6–25

36.- Delgado Rubio A, Galán Gómez E. Consejo Genético en la práctica médica. Monografías de la AEP, nº 6.

37.- Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, et. al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. Nature 2010, Feb 4; 463 (7281):666-70.

38.- Keefe MR, Froese-Fretz A, Kotzer AM. Newborn predictors of infant irritability. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1988, Sep-Oct; 27(5): 513-20.

39.- Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, Vik T, Mills JL. Long term cognitive development in children with prolonged crying. Arch Dis Child 2004; 89:989-992.

40.- Roig-Quilis M, Rodríguez-Palmero A . Trastornos oromotores en una unidad de neurología pediátrica. Clasificación y evolución clínica. Rev Neurol 2008; 47(10): 509-516.

41.- Libro Blanco de la Atención Temprana. Real Patronato sobre Discapacidad. Septiembre 2005.

42.- DECRETO 151/2006, de 31 de julio, por el que se regula el Marco de Atención a la Discapacidad en Extremadura (MADEX).

43.- Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial seizures and related epileptic síndromes. London: John Libbey & Company Ltd; 1999.

44.- Gay CT, Hardies I.J., Rauch RA, Lancaster JL, Plaetke R, DuPont RB. Magnetic resonante Imaging demonstrates incomplete myelination in 18q- syndrome: evidence for myelin Basic protein haploinsufficiency. Am J Med Genet 1997; 74:422-431.

45.-García-Cazorla A, Sans A, Baquero M, et. al. White matter alterations associated with chromosomal disorders. Developmental Medicine and Child Neurology 2004; 46:148-153.

46.- Epstein L, Jalali A, Chary A, Khan S, et. al. Neuroimaging findings in children with rare or novel chromosomal anomalies. Birth Defects Research (Part A) 2008;82:200-210.

47.- Boronat S, Mehan W, Elias A. Shaaya BA, Thibert R, Caruso P. Hippocampal abnormalities in magnetic resonante Imaging (MRI) of 15q duplication síndromes. Journal of Child Neurology 2015; vol 30 (3): 333-338.

48.- Moeschler JB, Shevell M, and the Committee on Genetics. Genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. Pediatrics 2006; 117(6): 2304-2316.

49.-Polanczyk G, Silva de Lima M, Lessa Horta B, Biederman J, Rohde LA. The Worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. Am J Psychiatry 2007; 164: 942-948.

50.- Williams NM, Zaharieva I, Martin A, Langley K, Mantripragada K, Fossdal R et. al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity

disorder: a genome-wide analysis. Lancet 2010; 376: 1401-08.

51.- Dekker MC, Koot HM. DSM-IV Disorders in children with borderline to moderate intellectual disability I: prevalence and impact. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003; 42: 915-922.

52.- Barnard L, Pearson J, Rippon L, O´Brien G. Behavioural phenptypes of genetic syndromes: summaries, including notes on management and therapy. En: O´Brien G, ed. Behavioural phenotypes in clinical practice. London: Mc Keith Press; 2002:169-227.

53.- Harris S, Mickelson E, Zwicker J. Diagnosis and management of developmental coordination disorder. CMAJ 2015; 16: 659-665.

54.- Wilson BN, Neil K, Kamps PH, et. al. Awareness and knowledge of developmental co-ordination disorder among psysicians, teachers and parents. Child Care Health Dev 2013; 39:296-300.

55.- Smits-Engelsman BC, Blank R, van der Kaay AC et. al. Efficacy of interventions to improve motor performance in children with developmental coordination disorder: a combined systematic review and metaanalysis. Dev Med Child Neurol 2013; 55: 229-37.

56.- Artigas-Pallarés J. Trastornos del habla y del lenguaje. Capítulo 12 del libro: Trastornos del neurodesarrollo (Josep Artigas y Juan Narbona). Monografías en Neuropediatría de la SENEP nº 1 2011; 235-253.

57.- Narbona J, Crespo-Eguílaz N. Trastorno del aprendizaje procedimental. Capítulo 18 del libro: Trastornos del neurodesarrollo (Josep Artigas y Juan Narbona). Monografías en Neuropediatría de la SENEP nº 1 2011; 429-449.

58.- Vaquerizo-Madrid J, Ramírez M, Cáceres-Marzal C, Arias Castro S, et. al. Trastornos del aprendizaje no verbal: estudio clínico y tratamiento farmacológico. Rev Neurol 2009; 48 (Supl 2): S83-S87

59.- Fernández-Álvarez E. Frecuencia de los trastornos del movimiento en el niño. Rev Neurol 2001; 33:228-9.

60.- Fernández-Álvarez E. Estereotipias. Rev Neurol 2003; 36 (Supl 1): S54-S56.

61.-Hottinger-Blanc PM, Ziegler AL, Deonna T. A special type of head stereotypies in children with developmental (cerebellar) disorder. Europ J Paediatr Neurol 2002; 6:143-52.

62.- Batagglia A, Guerrini R. Chromosomal disorders associated with epilepsy. Epileptic Disord 2005; 7 (3): 181-92.

63.-García-Cazorla A, Cortés-Saladelafont E, Duarte S. Comunicación neuronal y metabolismo sináptico en epilepsia infantil. Rev Neurol 2015; 60(5): 219-228.

ANEXOS

Anexo I

Técnicas de bandeo y de citogenética molecular utilizadas para completar el diagnóstico en nuestros pacientes:

1. Tinción y técnicas de bandeo

El protocolo usado en nuestro laboratorio para la tinción sólida es el siguiente: a) Preparar el Giemsa en cubeta de tinción y poner en ella los portas durante 7 minutos; b) Lavar los portas en 2 recipientes con búffer Gurr ph=6,8 o con agua destilada; c) Dejar secar los portas al aire

Las técnicas de tinción y bandeo que se han ido desarrollando a lo largo del tiempo son las siguientes:

Bandas G: El bandeo de Giemsa es la técnica más utilizada para el análisis cromosómico de rutina en mamíferos en la mayoría de los laboratorios de citogenética. Con esta técnica se puede apreciar una serie de regiones (bandas) claras y oscuras a lo largo de todo el cromosoma. Estas bandas son similares a las obtenidas por las bandas Q. Existen diversos protocolos para conseguir las bandas G. En la mayoría de ellos, después del envejecimiento de los portaobjetos (varios días a Tª ambiente o 1 día en estufa a 90º) se utiliza un tratamiento de los portaobjetos con una proteasa tal como la tripsina o la incubación de los portaobjetos en citrato salino caliente. El patrón de bandas que resulta con estos métodos es diferente y lo bastante consistente de un experimento a otro. Ello probablemente se debe a la composición genética inherente y a la estructura subyacente del cromosoma. Las bandas G oscuras se correlacionan con los cromómeros de paquitene en la meiosis. Generalmente, su ADN se replica tardíamente en la fase S, contienen ADN rico en pares de bases adenosina y

timidina, parecen contener pocos genes activos y pueden diferir de las bandas claras en su composición proteica.

En nuestro laboratorio el protocolo usado es el siguiente: a) Envejecer los portas 24-48 h en estufa a 60º C o 5-7 días a Tª ambiente. Con ello se consigue que la preparación se deshidrate; b) Digerir el porta con tripsina durante 20 segundos a 1 min. Dependiendo del grado de deshidratación del porta se trabajará mas o menos tiempo con la tripsina; c) Preparación de la tripsina: Una vez diluída la tripsina liofilizada al 2,5% (10x) (Life Technologies ref. 25095019), se reparte en 20 alícuotas de 1 ml y se guardan en congelador. La solución de tripsina de trabajo se prepara diluyendo la alícuota de 1 ml en 50 ml de búffer PBS Dulbeccos (Sigma ref. D5652). La concentración final de tripsina es de 0,05%; d) Lavar el porta con suero fisiológico frío (9 g. de ClNa en 1 litro de agua destilada) dos veces; e) Teñir el porta con Leishman diluído al 10% en Gurr® búffer ph=6,8 (1 parte de Leishman y 3 partes de búffer) durante 3-5 min. El Leishman lo preparamos disolviendo 150 mg de polvo de tinción (Sigma ref. L-6254) en 100 ml de metanol (Merck). Dejar disolviéndose 2 horas con agitador magnético y filtrarlo. Se debe guardar en nevera tras su uso diario en recipiente recubierto con papel de aluminio. El Gurr® búffer se prepara disolviendo 1 pastilla (BDH-Merck- ref. 33199) en 1 litro de agua destilada. Dejar 15-30 min. con agitador magnético. Guardar en nevera tras su uso diario; f) Lavar en Gurr® búffer ph=6,8 dos veces;g) Dejar secar a Tª ambiente.

Bandas de alta resolución: Ver apartado siguiente de técnicas de alta resolución, donde se detalla esta técnica.

Bandas Q: Las bandas de quinacrina (mostaza o dihidrocloruro de quinacrina) fueron las que primero se usaron. Las desventajas de las bandas Q, son dos. En

primer lugar, que se necesita un microscopio de fluorescencia para su estudio, y en segundo lugar que la florescencia se va perdiendo con el tiempo de la preparación, y por ello no son preparaciones permanentes (como sí sucede con las bandas G). Por ello esta técnica no se emplea como técnica de rutina.

Bandas C (bandas de heterocromatina constitutiva). La heterocromatina constitutiva constituye aproximadamente el 20 % del genoma humano. Es el material de la estructura cromosómica que se ve teñido de oscuro tanto en interfase como en la mitosis. Los cromosomas humanos que tienen bandas C prominentes son los cromosomas 1, 9, 16 y la zona distal del brazo largo del cromosoma Y. Por ello, las bandas C pueden usarse algunas veces para caracterizar anomalías cariotípicas que afectan a estos cromosomas.

El protocolo utilizado en nuestro laboratorio es el siguiente: a) Calentar en baño a 37º C la solución saturada de $Ba(OH)_2$ y en otro baño a 56º C la solución de 2xSSC; b) Tratar los portas con ClH 0,2 N a Tª ambiente durante 8-10 minutos (portas menos envejecidos necesitan menos tiempo); c) Lavar en agua destilada; d) Tratar los portas con $Ba(OH)_2$ precalentado, en baño de agua a 37º C durante 12 minutos (si porta < 1 mes) o 15 minutos (si porta > 1 mes); d) Lavar bien en agua destilada; e) Incubar en 2xSSC precalentado, en baño a 56º C durante 1 hora; e) Sacar el porta de 2xSSC, esperar 10 segundos y lavarlo con agua destilada; f)Teñir el porta inmediatamente con Giemsa (GURR BDH): 4 ml diluido en 70 ml de Gurr búffer durante 8-10 minutos. Teñir más o menos tiempo si el porta está demasiado claro u oscuro; g) Dejar secar al aire.

Bandas R o Reverse: las bandas R o reverse se denominan así pues aparecen pálidas por bandas G cuando son oscuras por bandas R y viceversa. En general las bandas R muestran un patrón inverso a las bandas obtenidas por las bandas Q y G.

Las bandas R replican su ADN tempranamente y se piensa que contienen genes activos.

Las bandas R pueden inducirse por incubación en una solución de suero salino a alta temperatura seguidos por tinción de Giemsa. Está es la tinción llamada RHG o bandeo G por calor usando Giemsa. También pueden ser inducidas por naranja de acridina después de tratamiento buffer con fosfato caliente y en este caso se observaran bandas de color verdes y rojas que se pueden observar al microscopio de fluorescencia. Esta ultima técnica se denomina RFA o bandas G por fluorescencia usando naranja de acridina. También existen otras variantes de diversos protocolos para inducir bandas R

La ventaja principal de las bandas R es que las regiones teloméricas de ciertos cromosomas que apenas son visibles usando bandas Q o G pueden verse mejor usando bandas R. Por este motivo las bandas R pueden utilizarse en casos en los que se sospeche reordenamientos cromosómicos que afecten a las zonas terminales de los cromosomas.

Bandas NOR o de Regiones organizadoras nucleolares: la tinción NOR usa una tinción de plata que tiñe activamente las regiones organizadoras nucleolares (o nucleolos) de los cromosomas acrocéntricos. En la actualidad sabemos que estas regiones de los cromosomas de los mamíferos contienen los genes para los rARN 18S y 28 S. En los cromosomas humanos, los genes para los rARM 18S y 28S están localizados en los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22). Con la tinción de plata las bandas NOR aparecen como una o más estructuras parecidas a puntos de tamaño variable localizadas en los tallos (no satélites) de los cromosomas acrocéntricos. Cuando usamos la tinción de bandas

NOR con nitrato de plata con frecuencia se observan variaciones polimórficas que son heredables.

El protocolo que utilizamos en nuestro laboratorio es el siguiente: a) Utilizar siempre un portaobjetos de control junto al del paciente. Usar portaobjetos frescos y de buena calidad ya que el polvo, las bacterias o la oxidación pueden disminuir la calidad; b) Recubrir la placa calefactora con papel aluminio para no mancharla y calentarla a 45ºC; c) Precalentar el portaobjetos en la placa. Con pipeta Pasteur, añadir 2 gotas de solución coloidal y 4 gotas de solución de nitrato de plata sobre la superficie del portaobjeto. Mezclarlo bien con bastón de cristal sin rayar la superficie y poner un cubreobjeto sobre la superficie teniendo cuidado de que no queden burbujas de aire. El color cambiará a marrón dorado en 4-8 minutos; d) Quitar el cubreobjeto y lavar bien el portaobjeto con agua desionizada 2 veces. Los 2 recipientes usados para esta operación no se usarán para otras técnicas; e) Fijar los portaobjetos durante 4-5 minutos en solución de tiosulfato sódico al 5% en jarra de tinción recubierta de aluminio; f) Lavar el portaobjeto con agua desionizada; g) Si es necesario, teñir el portaobjeto 10-20 segundos con Giemsa al 4%. Lavar con agua desionizada y dejar secar.

Tinción de replicación diferencial: basándose en los estudios que utilizan la técnica de autorradiografía con timidina tritiada, se ha demostrado que hay partes diferentes del cromosoma humano que se replican en diferentes momentos. Este estudio de replicación diferente se ha potenciado con la introducción de métodos que permiten detectar la incorporación de 5-bromodeoxiuridina (BrDU) (que es un análogo de la timidina) a los cromosomas. Está técnica permite el estudio (basándose en la replicación diferente) de algunas anomalías de los cromosomas sexuales.

Bandas DA-DAPI: Cuando se tiñen los cromosomas con 4´,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI) como tinte primario, seguido por una contratinción con un antibiotico no fluorescente, como la distamicina A (DA) podemos observar un patrón de cromosomas con una fluorescencia especial. Este es un método útil para el estudio de las regiones heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16, la zona distal del brazo largo del cromosoma Y, y la zona proximal del brazo corto del cromosoma 15. Estas zonas aparecen como zonas especialmente brillantes, mientras que el resto de las regiones del genoma humano aparecen oscuras. Entonces, el método de distamicina-DAPI, puede ser utilizado para identificar anomalías cromosómicas o variantes de estos cromosomas, sobre todo del cromosoma 15, que a menudo aparece en forma de un pequeño satélite marcador. La limitación de este método, es como todos los que utilizan la fluorescencia, pues no debemos olvidar que el patrón de bandas con esta técnica es transitorio y la fluorescencia se pierde, con lo que debemos realizar fotografías precoces para poder guardar los resultados de la tinción.

En la actualidad esta técnica ha perdido parte de su importancia debido al desarrollo de las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH)

El protocolo que utilizamos en nuestro laboratorio es el siguiente: a) Poner el portaobjetos en la bandeja de tinción y añadirle 6-8 gotas de la solución de distamicina (con 1 ml hay para 2 portaobjetos). Poner un cubreobjetos y dejar en la oscuridad de 5 a 15 minutos. (Probar primero con 5 minutos); b) Quitar el cubreobjetos y lavar el portaobjetos brevemente con búffer McIlvaines ph=7,0; c) Añadir en el portaobjetos 6-8 gotas de solución de trabajo de DAPI poner un cubreobjetos y dejar en la oscuridad de 5 a 15 minutos. (probar primero con 15 minutos con DAPI); d) Quitar el cubreobjetos y lavar el portaobjetos brevemente

con búffer McIlvaines ph=7,0; e) Montar un cubreobjetos sobre el portaobjetos usando búffer McIlvaines ph=7,0. (se puede aplicar esmalte de uñas para sellar los bordes del cubreobjetos para el almacenamiento a largo plazo en la nevera o congelador); f) Observar en el microscopio de fluorescencia y fotografiar.

se deben fotografiar lo antes posible.

Bandas teloméricas (Bandas T): La tinción telomérica debe ser considerada como un caso especial de bandas R en la que un tratamiento más destructivo da lugar a una disminución de la tinción excepto en las bandas terminales. Las bandas T, se publicaron por primera vez por Dutrillaux (38). Posteriormente se describieron técnicas para poder ver las bandas C y T juntas (bandas CT) (39, 40). Con estas bandas CT se tiñen centrómeros, telómeros, satélites y regiones heterocromáticas. Esta es una técnica que no se emplea por rutina en los laboratorios de citogenética, pero jugaba un papel fundamental para identificar reordenamientos cromosómicos estructurales que afectaban a las partes más distales de los cromosomas en el pasado antes de que apareciera la FISH y dispusiéramos de sondas teloméricas y subteloméricas

En la actualidad gran parte de las técnicas de bandeo han perdido su utilidad con el desarrollo de las técnicas de citogenética molecular. No obstante la técnica de bandas G sigue y seguirá utilizándose en citogenética clínica para el estudio cromosómico de rutina. Seguimos usando las bandas C de forma ocasional para valorar la posición del centrómero, los cromosomas dicéntricos y las variantes del cromosoma Y. Las bandas NOR las utilizamos raramente para analizar las variantes de los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos y en el estudio de pequeños cromosomas marcadores. Las bandas DA-DAPI las utilizamos

en ocasiones en el estudio de pequeños marcadores cromosómicos (para descartar material de 15p). Las bandas Q apenas se usan en la actualidad

Técnicas de citogenética molecular y sus aplicaciones

En ocasiones, con las técnicas de bandeo cromosómico, incluso con la técnica de alta resolución no podemos llegar al diagnóstico de una anomalía cromosómica. Los cambios que afectan a 1 millón y a veces ligeramente superior a 1 millón de pares de bases, ofrecen gran dificultad o imposibilidad para ser detectados utilizando métodos citogenéticos estándar. A veces es difícil identificar ciertas anomalías cromosómicas, tales como marcadores cromosómicos, traslocaciones no balanceadas de novo y algunas regiones anormalmente bandeadas ya sea en células somáticas o tumorales. Otro inconveniente de las técnicas citogenéticas habituales proviene del hecho de que el análisis cromosómico se realiza en células que se están dividiendo y los cromosomas deben detenerse en metafase. Esto significa que el proceso requiere un tiempo y trabajo para obtener células que estén en fase de división y poder realizar el estudio. Por último, además la selección que realicemos de las células, puede en ocasiones conducir a errores, debido a que las células que proliferan in vitro, pueden no representar la población original. Este último aspecto, es muy importante cuando trabajamos con muestras tumorales.

Muchas de las dificultades anteriormente enumeradas han podido solventarse con la introducción de las técnicas de citogenética molecular como son la hibridacion fluorescente in situ (FISH) y la hibridación genomita comparada (CGH).

La ***hibridación fluorescente in situ (FISH -fluorescent in situ hybrídization***), proporciona una ayuda importante a las técnicas citogenéticas clásicas, debido al hecho único de valorar simultáneamente información citogenética y molecular. La capacidad para detectar y caracterizar anomalías cromosómicas mediante FISH ha aumentado y mejorado en los últimos años por el rápido incremento y perfeccionamiento de sondas cromosómicas específicas. Otros de los grandes avances que ha permitido la FISH, es la posibilidad de disponer de un test diagnóstico en 24-48 horas, en contraste con la gran cantidad de tiempo requerido para algunas técnicas citogenéticas. Se han desarrollo diversas técnicas para mejorar la visualización de los complejos de hibridación que varían desde la utilización de diferentes moléculas presentadoras para marcar las sondas al uso de diferentes fluorocromos, reacciones enzimáticas y anticuerpos para amplificar las señales. En la actualidad podemos utilizar diversas sondas marcadas de forma diferente en una misma preparación ya sea para cromosomas en metafase o para células en interfase. Esto nos permite estudiar a la vez diferentes secuencias de ADN.

Metodología de La FISH: está técnica permite la determinación del número y localización de determinadas secuencias de DNA en células humanas tanto en interfase como en cromosomas en metafase. La metodología del FISH se basa en la complementariedad entre las 2 cadenas de DNA de doble hélice. Actualmente las sondas DNA son marcadas no isotópicamente por incorporación de un nucleótido modificado químicamente que subsecuentemente es detectado por una molécula presentadora marcada con florescencia. Más a menudo los nucleótidos sustituidos con biotina-dUTP o digoxenina-dUTP son incorporados enzimáticamente a la sonda de DNA en lugar de la timina. Estos se emplean usualmente debido a la alta

sensibilidad para la detección del híbrido DNA-DNA y la disponibilidad comercial de los marcadores y de los reactivos para la detección. Debido a la ventaja de la reacción entre la biotina y la avidina, la biotina puede ser detectada con avidina marcada por fluorescencia y la digoxenina es detectada con anticuerpos antidigoxenina marcados por fluorescencia.

Las células o los cromosomas en metafase que van a ser estudiados se preparan en portaobjetos para ser evaluados al microscopio. Estas preparaciones, se obtienen mediante las técnicas habituales para los estudios citogenéticos de rutina. También podemos utilizar preparaciones de células que están dividiéndose procedentes de aspirados de médula ósea o de biopsias de piel o muestras tumorales. En el diagnóstico prenatal, pueden utilizarse células amnióticas, de vellosidades coriales, o sangre fetal obtenida por fetoscopia o punción percutánea del cordón umbilical. Sin embargo, y esto es uno de los avances más importantes, la FISH no necesita preparaciones obligatoriamente en metafase como sucede con las técnicas citogenéticas estándar. Al contrario, puede realizarse un diagnóstico rápido, de gran utilidad sobre todo para el diagnóstico prenatal y para muestras tumorales, estudiando células inmovilizadas en interfase que se obtienen directamente de las muestras o de una extensión/sección y posterior fijación de la muestra. Como cada cromosoma ocupa un territorio dentro del núcleo en interfase, es posible determinar el número de cromosomas o determinadas regiones cromosómicas contando el número de señales presentes.

Existen sondas diferentes dependiendo de las necesidades para la detección de anomalías cromosómicas. La elección de la sonda variará con cada aplicación particular en cuestión. En general hay 4 tipos de sondas: 1) Sondas locus-específicas; 2) Sondas alfoides o centroméricas; 3) Sondas que dibujan

cromosomas completos o ciertas regiones cromosómicas (painting); y 4) Sondas teloméricas y subteloméricas. Las Sondas locus-específicas, tienen su aplicación dirigida a la detección de aneuploidias, es decir para la detección de duplicaciones o deleciones de regiones cromosómicas específicas, y para la detección de los puntos de ruptura en traslocaciones asociadas a tumores. Estas sondas de DNA oscilan entre 15 y 500 kilobases de tamaño y se utilizan para diagnosticar una anomalía citogenética específica. Las Sondas centroméricas o alfoides: el DNA satélite o repetitivo constituye aproximadamente del 10 al 20% de todo el DNA humano. En particular, los cromosomas llevan de 105 a 106 pares de bases de secuencias DNA centroméricas o pericentroméricas cortas repetidas en tamdem. Las unidades monoméricas que forman estas secuencias satélites alfas, beta u otras secuencias satélites de DNA varían de tal manera que muchas son cromosoma-específico. En la actualidad se han aislado y clonado estas sondas para estas secuencias específicas para la mayoría de los cromosomas humanos y están comercialmente disponibles. Las Sondas de cromosoma completo (painting): son sondas que utilizan una mezcla de diferentes secuencias de DNA y que son homologas a muchas zonas a lo largo de un cromosoma específico. Esto permite que el cromosoma sea pintado o decorado tanto en metafase como en el núcleo en interfase. Estas sondas se han obtenido de cromosomas específicos procedentes de ciertas librerías que han sido amplificados o de células híbridos somáticas monocromosómicas o mediante microdisección de cromosomas o regiones cromosómicas procedentes de metafase y posterior amplificación. Las sondas teloméricas y subteloméricas se originan desde la parte final repetitiva de los cromosomas de la región proximal al telómero y contienen secuencias únicas (subteloméricas) que son especificas para cada cromosoma.

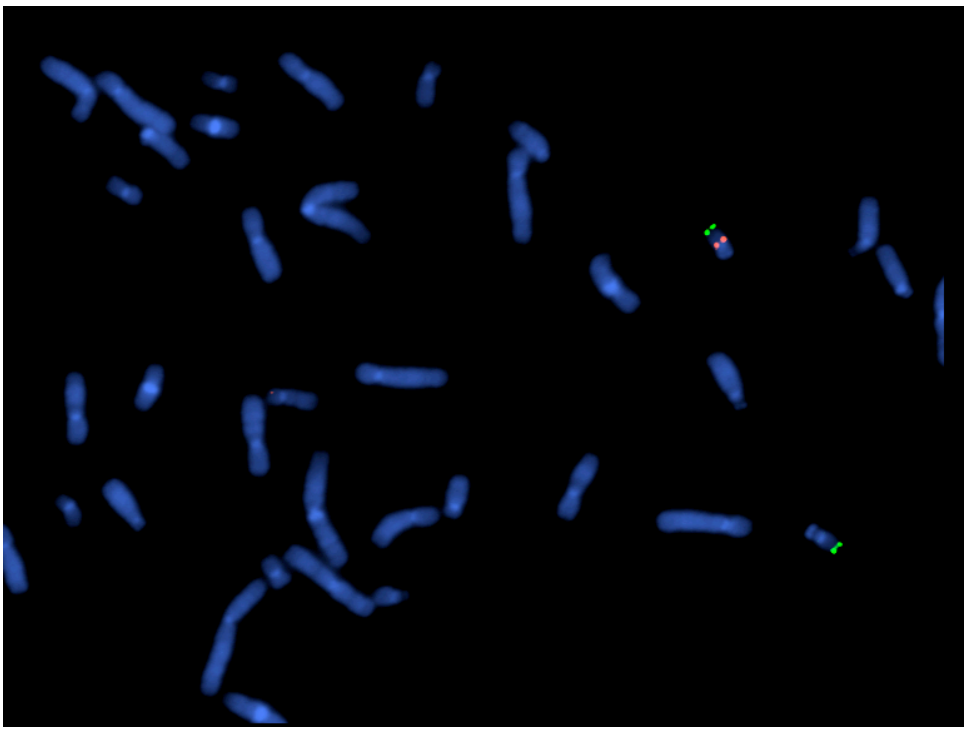


Figura 8. FISH con sonda locus especifica para la región 22q11.2. En color rosado se señala la sonda para la región 22q11.2. Se aprecia solo la señal en 1 cromosoma 22 y no en el otro (en verde, sonda control a nivel de 22p)

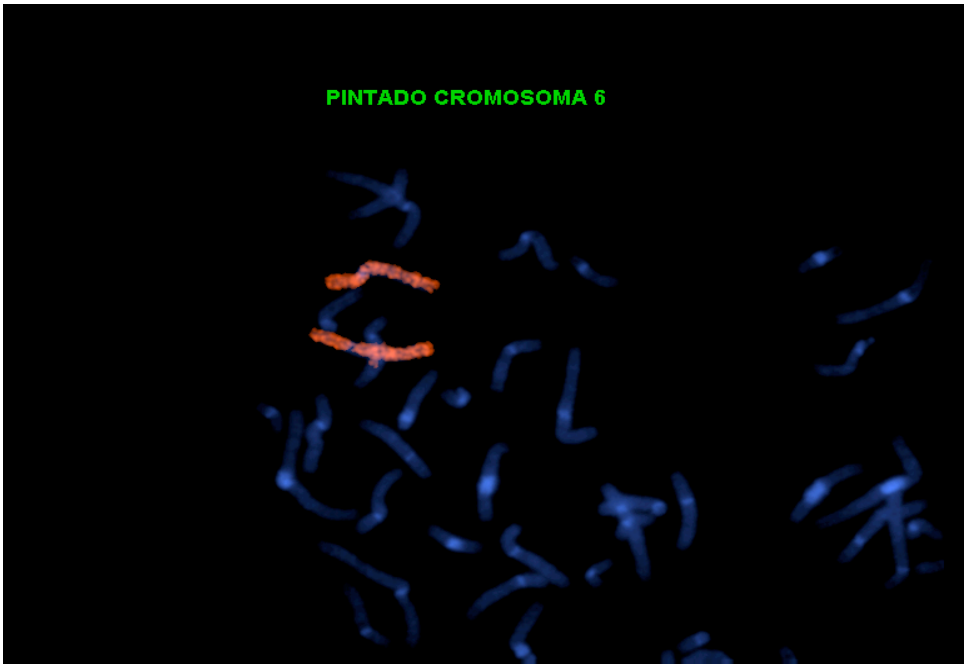


Figura 9. Pintado cromosómico del cromosoma

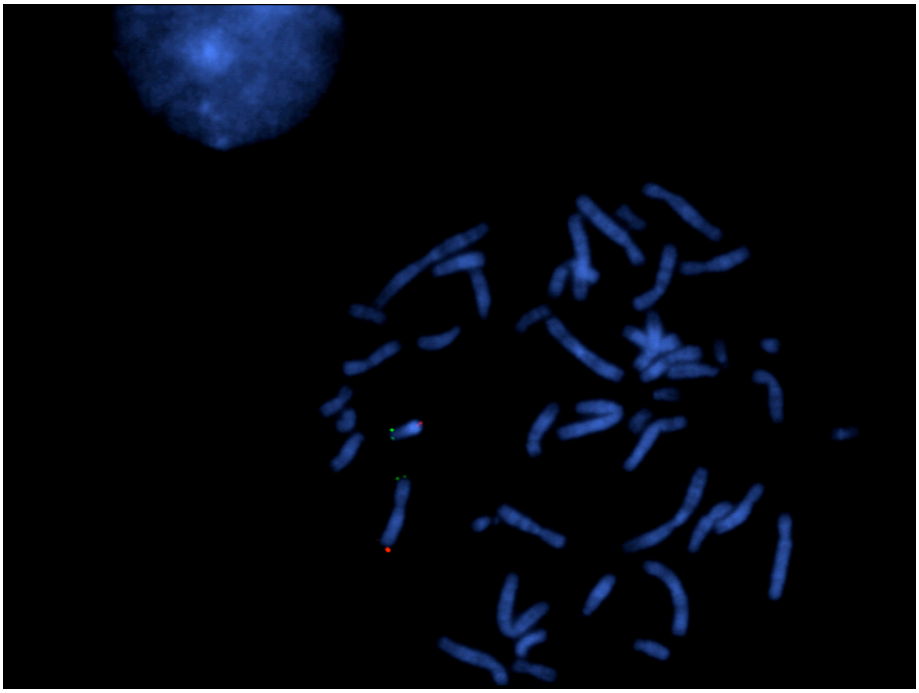


Figura 10. Sondas subteloméricas de los cromosomas X e Y.

En los últimos años se han perfeccionado las técnicas de FISH, y han aumentado el número de sondas comercialmente disponibles. Ello nos permite en la actualidad utilizar diferentes sondas marcadas de manera diferente en una misma preparación, utilizando diferentes colores para la fluorescencia de las diferentes sondas, etc. Hoy por ejemplo, disponemos del "Multicolor painting" que nos permite analizar en una misma preparación sondas que "dibujarían" con 6-8 colores diferentes todos los cromosomas de una metafase.

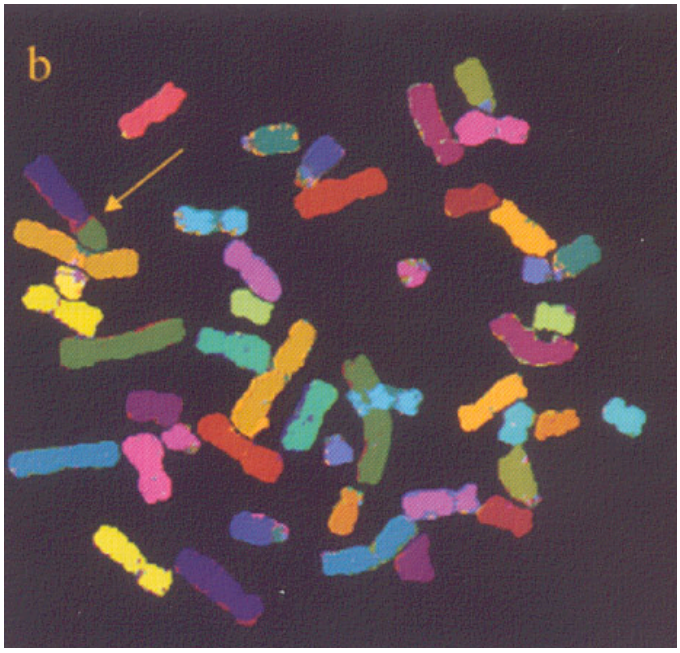


Figura 11. Imagen de multipintado cromosómico

I. Estudio de las anomalías cromosómicas en metafase

A)Aneuploidías: Tiene su utilidad sobre todo en el diagnóstico prenatal o en el período neonatal, cuando la valoración y diagnóstico temprano de algunas trisomías puede ser importante. Asimismo, la FISH es de gran ayuda en ciertos tumores

B) Traslocaciones e isocromosomas: La gran mayoría de estas anomalías cromosómicas pueden ser detectadas por citogenética convencional. Sin embargo, en algunos casos la FISH se ha empleado para clarificar la naturaleza y características de dicha anomalía.

C) Marcadores cromosómicos: Los marcadores cromosómicos minúsculos adicionales en el cariotipo humano son imposible de identificar debido a la poca resolución de sus bandas. Actualmente la aplicación de las sondas alfa-centroméricas ha permitido la identificación sistemática de series relativamente largas con estos marcadores minúsculos.

D) Deleciones y duplicaciones: 1) Deleciones en pacientes con anomalías autosómicas heredadas: Uno de los problemas que plantea la citogenética es la identificación de deleciones indetectables citogenétícamente en pacientes con hallazgos fenotípicos o que tienen síndromes de deleción conocidos. El análisis de las pequeñas deleciones en los cromosomas humanos es mejor enfocado mediante FISH con sondas dirigidas a detectar la región crítica que es responsable del síndrome. Actualmente hay varios síndromes con deleciones que se benefician de esta técnica. 3). Duplicaciones: Las técnicas de FISH se ha utilizado con éxito para detectar duplicaciones en pacientes con anomalías cromosómicas y en pacientes con algún S génico.

II. Detección de anomalías cromosómicas en células en interfase: Esto tiene sobre todo su aplicación en el diagnóstico prenatal.

La hibridación genómica comparada (CGH) es una técnica de citogenética molecular que realiza un screening completo del genoma humano. La técnica se basa en la hibridación simultánea del ADN problema de un paciente, de un tumor, etc, y de un ADN normal sobre una metafase de cromosomas humanos normales. Posteriormente los resultados son analizados por un software y se observan pérdidas y ganancias de material genético.

La CGH se basa en la hibridación con 2 flourocromos de diferente color. El ADN problema se marca con fluoroscein-dUTP de color verde y el ADN normal de referencia se marca con rodamina-dUTP de color rojo. Se toman cantidades similares de ambas muestras y se someten a hibridación con metafases humanas normales. Durante la hibridación se produce una competición entre segmentos homólogos del ADN problema y el ADN normal para unirse a las zonas especificas de las metafases normales. Los cromosomas de las metafases se tiñen con DAPI para que puedan ser reconocidos por su patrón de bandas. Después de la hibridación las diferencias en las intensidades de fluorescencia a lo largo de los diversos cromosomas en las metafases se miden por microscopia de fluorescencia. Estas diferencias se reflejan como cambios en el número de copias del ADN problema. Si el cariotipo problemas es normal, la fluorescencia refleja igual hibridación del ADN problema (verde) y el ADN normal de referencia (rojo). Si hay una ganancia del ADN problema (ya sea afectando a un cromosoma entero o a una región subcromosómica) habrá un incremento de la señal fluorescente del ADN problema. Esto se visualiza como una señal verde de la región correspondiente

sobre el cromosoma. Por el contrario la perdida de ADN problema se muestra como una zona teñida de rojo de la región perdida sobre el cromosoma.

Las intensidades de fluorescencia se miden cuantitativamente por un microscopio de fluorescencia usando una cámara de video, imágenes digitales y un software para PC. Después de la adquisición de las imágenes la proporción de fluorescencia se calcula a lo largo del eje de cada cromosoma (se calcula un promedio de 5 metafases). El resultado final del análisis de imagen es la generación de "un numero de copias del cariotipo" para el ADN problema que indica las pérdidas y ganancias relativas de segmentos a lo largo de la longitud de cada cromosoma.

Las aplicaciones de la CGH son las siguientes: a) para cultivos incompletos o de mala calidad, así por ejemplo es muy útil para identificar anomalías en los estudios cromosómicos tumorales; b) para estudiar material cromosómico extra no identificado; c) para identificar pérdidas o ganancias de material cromosómico y situarlos en sus puntos de ruptura correspondiente; d) para identificar marcadores, monosomías parciales, traslocaciones no balanceadas y duplicaciones intracromosómicas. La principal limitación de la CGH es que no es útil para anomalías cromosómicas balanceadas.

La CGH y la FISH se complementan, y pueden usarse secuencial mente, habitualmente comprobando por FISH la anomalía identificada por CGH.

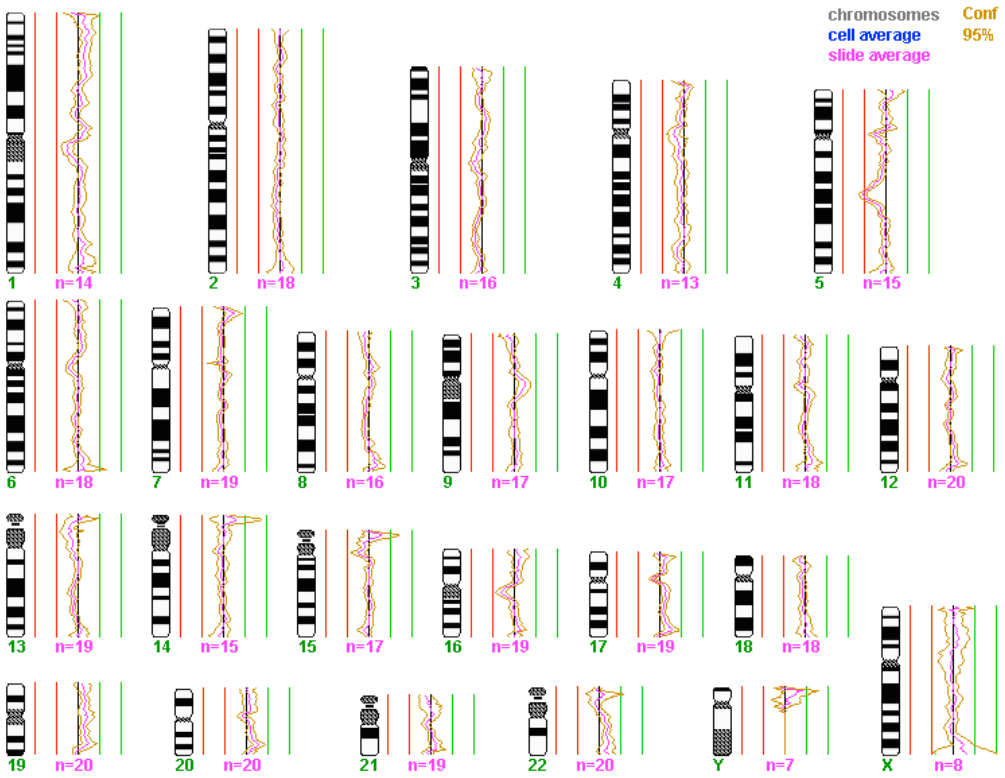
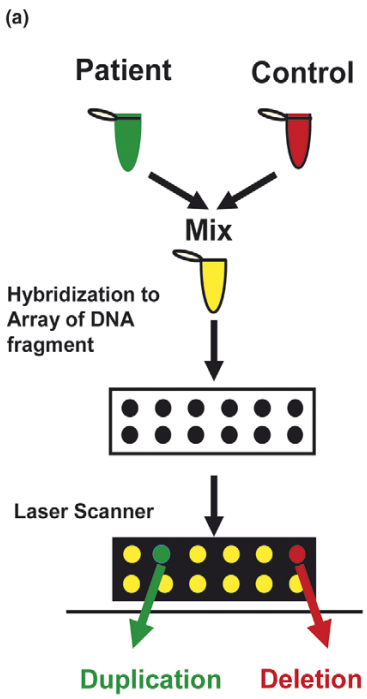


Figura 12 . CGH, donde se aprecia la microdeleción 5q15-q22.

La hibridación genómica comparada mediante arrays es una técnica de citogenética molecular que detecta la pérdida o ganancia de material genético en la muestra de ADN de un paciente al ser comparada con una muestra de referencia. Un microarray de ADN (también llamado micromatriz de ADN o chip génico) es fabricado mediante la aplicación puntual de múltiples sondas de ADN sobre un soporte sólido (como un portaobjetos para microscopio). El ADN a estudiar y el ADN control (normal, sin alteraciones genéticas) son marcados con distintos



colorantes fluorescentes (por ejemplo, verde y rojo respectivamente). Ambas muestras se mezclan en el micrarray de ADN y se produce la hibridación (Figura 13). A continuación se lleva a cabo un escáner del microarray y un análisis de imágenes mediante un software que analiza la intensidad de los colorantes fluorescentes y un análisis cuantitativo del número de copias. Se calcula el ratio de ambos colorantes ya que la intensidad de la fluorescencia es proporcional al ratio del número de copias. Si el ratio de intensidad es similar en el ADN del paciente y en el control se considera que esa región genómica tiene la misma cantidad de ADN que la muestra de referencia. Si, por el contrario, la intensidad está alterada significa que hay una pérdida o ganancia de material genético en esa región determinada. Estos resultados pueden ser validados con otras técnicas citogenéticas y moleculares, así como con otras plataformas de aCGH de mayor resolución. La resolución de un microarray está determinada por el espacio entre las sondas de DNA fijadas y la longitud de las mismas. Existen plataformas de microarrays dirigidas, es decir, han sido diseñadas para detectar aneuploidías, síndromes de microduplicación y microdeleción bien conocidos o reordenamientos cromosómicos desequilibrados. También, existen plataformas de microarray que cubren el genoma completo . Las anomalías submicroscópicas no balanceadas identificadas por análisis de microarrays se basan en las CNVs (copy number variants) y son el resultado de la variación en el número de copias esperado de un segmento de ADN. Las CNVs pueden ser benignas o patogénicas, en función de su localización y contenido genético. También son detectadas CNVs de significado incierto. La aplicación de los arrays ha facilitado la identificación de la base molecular de muchas enfermedades genéticas. La principal ventaja de la técnica de arrayCGH es la capacidad de estudiar todo el genoma de un individuo en una única

prueba y detectar las alteraciones desequilibradas que puedan ser la causa de la enfermedad de ese paciente, no siendo necesaria la sospecha de una patología concreta (diferencia fundamental con la técnica FISH (hibridazón fluorescente in situ) que requiere un conocimiento previo de la región cromosómica que se quiere estudiar). Gracias a esta propiedad, aCGH descubre, en ocasiones, alteraciones desequilibradas no sospechadas. Además, se ha descrito la detección de duplicaciones genómicas no pueden identificadas por FISH así como de mosaicismos no detectados por un análisis citogenético.

Anexo II

Plantilla documento

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Edad: años
Dirección-teléfono:
Nº Hª Clínica:
Diagnóstico genético:

Unidad de Genética:

Arbol Genealógico

Antecedentes Familiares:
Familia madre:
Familia padre:
Hermanos:

Antecedentes Personales:
Número de embarazo: Tiempo de embarazo:
Medicación recibida:
Amniocentesis:
Problemas en el embarazo:
Edad de la madre en el embarazo:
Edad del padre:
Enfermedades infecciosas:
Movimientos fetales:
Parto: Peso: Kg Talla: cm P.C.:
Reanimación:

Exploración:
Peso: Kg Talla: cm P.C.: cm Hábito constitucional:
Percentiles:
Cabeza: Normocefalia, raíz nasal, nariz, filtro, ojos, hendiduras palpebrales, pabellones auriculares.
Tórax
Abdomen
Extremidades:

Exámenes complementarios:
Cariotipo de alta resolución:
Otras técnicas:
Estudio padres: Padre: ; Madre:
Resumen cariotipo:

Unidad de Neuropediatría:

Anamnesis:
Antecedentes (recogidos en historia previa)
Periodo Neonatal:
Primer año de vida: encuesta de valoración de signos de alerta del desarrollo:
Desarrollo psicomotor (en niños mayores): ítems motores: motricidad fina; conductas comunicativas preverbales:; verbales: Conducta: Perceptivo-cognitivo: Socialización:
Escolarización:
Trastornos del sueño:
Trastornos de conducta:
Nivel educativo de los padres:
Exploración:
Fenotipo:
Neurosensorial:
Pares craneales:
Pupilas, fondo de ojo (opcional):
Balance muscular:
Reflejos osteotendinosos y superficiales:
Marcha:
Coordinación:
Praxias manipulativas (test de Gillberg):
Trastorno movimiento:
Otros:
Grabación:
Exámenes complementarios:
EEG en vigilia/sueño o video-EEG:
RM craneal:
Otros:
Estudio Neuropsicológico:

A) Menores de 6 años:
1. Valoración del DPM por áreas de desarrollo :
- Area preceptivo-cognitiva:
- Motor:
- Comunicación: habilidades comunicativas
- Motricidad adaptativa:
Resumen valoración DPM:
2. Brunet-Lezine (hasta los 30 meses).
3. Edna D. Copeland cuestionario del neurodesarrollo para preescolares:
4. Valoración del lenguaje:Lenguaje preverbal para el niño que no habla y "Hora del juego lingüística". Primero valorar capacidad auditiva e inspeccionar órganos fonoarticulatorios.

B) Mayores de 6 años:
1.- Test cognitivos: WISC-IV, K-Bit de Kauffman, Raven test (matrices).
2.- Lenguaje: Encuesta lenguaje preverbal y verbal: si alterado Test de Aptitudes psicolingüísticas (Illinois)
3.- Valoración de aprendizajes escolares (lectura, escritura y cálculo). Valoración cualitativa.
4.- Memoria: WISC-IV, Rey (memoria visual).
5.- Atención: WISC-IV (EOEP); test de Caras; Copeland; DSM-IV.
6.- Personalidad-conducta: Cuestionario del desarrollo del comportamiento; Achenbach.
7.- Trastornos visoperceptivos: figura compleja de Rey, cubos WISC, rompecabezas WISC.
8.- Funciones ejecutivas: Stroop, subtest matrices WISC, subtest semejanzas WISC, Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin

Otras patologías asociadas

Anexo III

Variables cuantitativas/cualitativas

1.- Nº paciente
2.- Nombre
3.- Año de nacimiento
4.- Edad:
5.- Dirección:
    1) Badajoz capital
    2) Mérida
    3) Rural
6.- Diagnóstico genético (cariotipo)
7.- Nº cromosoma:
    1) 1º cromosoma
    2) 2º Cromosoma:
        1.- Sí, nº
        0.- No
8.- Brazo cromosoma
    1) p
    2) q
9.- Banda cromosómica:
10.- Tipo anomalía:
    1) Deleción
    2) Duplicación
    3) Anillo
    4) Isicromosoma
    5) Marcador
    6) Inversión-duplicación
    7) Deleción+duplicación
11.- Técnicas citogenéticas:
    1) Cariotipo:
        1.-Estandar
        2.- Alta resolución
        3.- Ambos
    2) FISH
        1.- Sí
        0. - No:
    3) Otros:
        1.- Sí
        0.- No
12.- Estudio familia:
    1) Estudio padres:
        1.-Ambos padres normales
        2.-Padre alterado
        3.-Madre alterado
    2) Estúdio hermanos:
        1.- 1 hermano afecto
        2.- 2 hermanos afectos
        3.- >= 3 hermanos afectos
        0.- Normales
13.- Antecedentes familiares:
    1) Paternos:
        0.- No
        1.- Sí, inespecíficos
        2.- Sí, específicos (ej. Cromosomopatía = o distinta, retraso mental, problemas neurológicos)

    2) Maternos:
        0.- No
        1.- Sí, inespecíficos
        2.- Sí, específicos
        3.- Abortos
    3.- Hermanos:
        0.- No
        1.- Sí, inespecíficos
        2.- Sí, específicos
14.- Antecedentes personales:
    1) Tiempo de embarazo:
        1.- A término
        2.- Pretérmino leve (32-36 SEG)
        3.- Pretérmino (<= 32 SEG)
        4.- Inmaduro (<= 28 SEG)

2) Problemas en el embarazo:
0.- No
1.- Sí, inespecíficos
2.- Sí, específicos
3) Edad materna en el embarazo:
4) Edad paterna

5) Movimientos fetales:
1.- Normales
2.- Disminuídos
3.- Aumentados
4.- No valorables
6) Tipo de parto:
1.- Eutócico
2.- Distócico
3.- Cesárea
7) Reanimación neonatal:
0.- No
1.- Sí
8) Peso al nacimiento:
1.- Bajo peso edad gestacional(<2.500 Kg en AT)
2.- Peso adecuado edad gestacional (2.500-3.500)
3.- Grande edad gestacional (>3.500 Kg)

15.- Exploración dismorfológica:
1) Percentil peso:
1.- Normal
2.- < P3
3.- >P97
2) Percentil talla:
1.- Normal
2.- <P3
3.- >P97
3) Percentil PC:
1.- Normal
2.- <2 DS
3.- >2 DS
4) Morfología cefálica:
1.- Normal
2.- Escafocefalia
3.- Dolicocefalia
4.- Trigonocefalia
5.- Plagiocefalia no postural
6.- Asimetría craneal
5) Hábito constitucional:
1- Normal
2.- Pequeño
3.- Asténico
4.- Sobrepeso
5- Obesidad
6) Fenotipo (facies):
1.- Rasgos dismórficos propios del síndrome
2.- Rasgos dismórficos significativos
3.- Rasgos dismórficos no significativos
4.- Normal
7) Fenotipo tórax-abdomen:
1.- Normal
2.- Dismorfias significativas
3.- Dismorfias no significativas
8)Fenotipo (extremidades):
1.- Normales
2.- Dismorfias significativas
3.- Dismorfias no significativas
4.- Asimetría de extremidades
9) Anomalías de la piel:
0.- No
1.- Hipopigmentación/manchas regulares
2.- Hiperpigmentación/Manchas regulares
3.- Hiperpigmentación/hipopigmentación irregular
4.- Lipomas
5.- Adenomas sebáceos
6.- Fibromas ungueales
7.- Neurofibromas
8.- Angiomas
9.- Otros

16.- Antecedentes periodo neonatal
1) Problemas de succión-deglución:
1.- Sí
0.- No
2) Ingreso en Neonatología:
1.- Sí
0.- No
3) Clínica neurológica:
0.- No
1.- Convulsiones neonatales
2.- Hipertonía
3.- Hipotonía
4.- Somnolencia/letargia
5.- Otros

17.- Antecedentes del primer año de vida:
1) Trastorno del sueño:
1.- Sí
0.- No
2) Irritabilidad:
1.- Sí
0.- No
3) Sobresalto excesivo ante ruidos:
1.- Sí
0.- No
4) Cólicos del lactante:
1.- Sí
0.- No
5) Hipoactividad::
1.- Sí
0.- No
18.- Desarrollo psicomotor hasta el momento actual:
1) Control cefálico:
1.- Normal
2.- Retrasado
3.- Ausente
4.- No valorable
2) Sedestación:
1.- Normal
2.- Retrasada
3.- Ausente
4.- No valorable
3) Inicio deambulación autónoma:
1.- Normal
2.- Retrasada
3.- Ausente
4.- No valorable
4) Desplazamiento previo:
1.- Gateo
2.- Shuffling
3.- Reptación
4.- Arrastre
5.- Volteo
6.- No desplazamiento
7.- No valorable
5) Motricidad gruesa:
1.- Normal
2.- Torpe
3.- Muy torpe
4.- Escasa
5.- No valorable
6) Motricidad fina:
1.- Normal
2.- Afectada
3.- Muy afectada/ausente
4.- No valorable
7) Conductas comunicativas no verbales:
1.- Adecuadas
2.- Inadecuadas
3.- Ausentes
4.- No valorable
8) Lenguaje oral:
1.- Nornal
2.- Retrasado

3.- Inadecuado
4.- Ausente
5.- No valorable

9) Perceptivo-cognitivo:
1.- Adecuado
2.- Inadecuado
3.- Ausente
4.- No valorable

10) Socialización:
1.- Adecuada
2.- Inadecuada
3.- Ausente
4.- No valorable

19.-Escolarización:
1) Colegio normal
2) Colegio normal con apoyo psicoeducativo
3) Colegio normal con adaptación curricular
4) Colegio de educación especial
5) Aún no escolarizado

20.- Control esfínteres:
0.- No
1) Sí
2) < 3 años

21.- Nivel educativo padres:
1) Madre:
1.- No graduado escolar
2.- Graduado escolar
3.- Bachillerato/Formación profesional
4.- Universitaria

2) Padre:
1.- No graduado escolar
2.- Graduado escolar
3.- Bachillerato/Formación profesional
4.- Universitario

22.- Exploración neurológica:
1) Nivel de alerta:
1.- Normal
2.- Mantiene atención intermitentemente
3.- Disminuído
4.- Escaso

2)Gesticulación facial:
1.- Hipomimia
2.- Normal

3) Neurosensorial:
1.- Alterado ante estímulos auditivos
2.- Alterado ante estímulos visuales
3.- Alterado ante ambos estímulos
4.- Normal
5.- No valorable (no lactantes)

4) Pares craneales:
1.- Diplejía facial y oftalmoplejía
2.- Oftalmoplejía
3.- Diplejía facial
4.- Afectación pares craneales bajos (IX-XII)
5.- Normales

5) Fondo de ojo:
1.- Alterado
2.-Normal
3.- No realizado

6) Tono muscular:
1.- Hipotonía generalizada
2.-Hipotonía axial y EE normales
3.- Hipertonía generalizada
4.-Hipertonía de EE
5.-Normal
6.- No valorable (no lactantes)

7) Balance muscular:
1.- Disminuído globalmente
2.- Disminuído asimétricamente
3.- Normal

8) ROT:
1.- Aumentados
2.- Disminuídos
3.- Aumentados asimétricamente

4.- Disminuídos asimétricamente
5.- Normales

9) Marcha:
1.- Ausente
2.- Inestable
3.- Torpe
4.- Neurológica
5.- Normal
6.- No valorable

10) Coordinación:
1.- Dificultad importante en la coordinación motora
2.- Dificultad leve en la coordinación motora
3.- Normal
4.- No valorable

11) Praxias manipulativas:
1.-Ausentes
2.- Dificultad importante
3.- Dificultad leve
4.- Normales
5.- No procede

12) Praxias oromotoras:
1.- Dificultad importante
2.- Dificultad leve
3.- Normales

13) Trastorno del movimiento:
0.- No
1.- Estereotipias
2.- Tics
3.- Distonía
4.- Corea-atetosis
5.- Temblor
6.- Otros

14) Grabación vídeo:
1.- Sí
0.- No

23.- Exploración neuropsicológica:

1) Neurodesarrollo (< 6 años):

1.- Perceptivo-cognitivo:
1.- Muy afectado
2.- Afectado
3.- Poco afectado
4.- Normal

2.- Nivel de evolución motriz:
1.- Muy retrasado
2.- Retrasado
3.- Levemente retrasado
4.- Adecuado
5.- No valorable (ej. Patología ortopédica)

3.- Motricidad gruesa:
1.- Muy afectada globalmente
2.- Torpeza motora y/o trastorno de la coordinación
3.- Otros: inestabilidad, …
4.- Normal

4.- Motricidad fina:
1.- Muy afectada
2.- Afectada
3.- Afectación leve
4.- Dificultad praxias manipulativas
5.- Normal

5.- Comunicación no verbal:
1.- Ausente
2.- Escasa
3.- Aceptable
4.- Normal

6.- Juego:
1.- Ausente
2.- Juego muy pobre
3.- Juego aceptable aunque limitado
4.- Juego de buena calidad
5.- No procede

7- Atención:
1.- Ausente
2.- Escasa
3.- Intermitente

4.- Normal
5.- Hiperfocaliza atención

8.- Intereses restringidos:
0.- No
1.- Sí
3.- No procede

9.- Lenguaje (predominio de afectación de):
1.- Ausente
2.- Afectación fonológica
3.- Afectación morfosintaxis
4.- Afectación semántica-lexical
5.- Afectación pragmática
6.- Todos
7.- No procede
8.- Normal

10.- Peculiaridades del lenguaje:
0.- No
1.- Jergafasia
2.- Verborrea
3.- Ecolalia

11.- Narrativa:
1.- Ausente
2.- Escasa
3.- Aceptable
4.- Buena
5.- No procede

12.- Conducta:
1.- Agresivo
2.- Intolerante (baja tolerancia frustración)
3.- Conductas desafiantes
4.- Inquietud motora y excitabilidad
5.- Estable

2) Estudio neuropsicológico (> 6 años): (***la normalidad se ajustará a su nivel cognitivo)

1.- Nivel cognitivo:
1.- Grave
2.- Moderado
3.- Leve
4.- Normal

2.- CIV/CIM:
1.- CIV>CIM
2.- CIM>CIV
3.- No discrepancias
4.- No valorable

3.- Lenguaje (predominio de afectación de):
1.- Ausente
2.- Afectación fonológica
3.- Afectación morfosintaxis
4.- Afectación semántica-lexical
5.- Afectación pragmática
6.- Todos
7.- No procede
8.- Normal

4.- Peculiaridades del lenguaje:
0.- No
1.- Jergafasia
2.- Verborrea
3.- Ecolalia
4.- Otros

5.- Narrativa:
1.- Ausente
2.- Escasa
3.- Aceptable
4.- Buena
5.- No procede

6.- Funciones ejecutivas:
1.- Muy afectadas
2.- Afectadas
3.- Normales
4.- No procede

7.- Memoria verbal:
1.- Ausente
2.- Muy afectada
3.- Afectada
4.- Normal

8.- Memoria visual:
1.- Ausente
2.- Muy afectada
3.- Afectada
4.- Normal
9.- Lectura:
1.- Ausente
2.- Muy afectada
3.- Afectada
4.- Aceptable
5.- Normal
10.- Escritura:
1.- Ausente
2.- Muy afectada
3.- Afectadas todas
4.- Afectada espontánea
5.- Afectada copia
6.- Afectada dictado
7.- Disgrafía
8.- Aceptable
9.- Normal
11.- Cálculo:
1.- Ausente
2.- Muy afectado
3.- Afectado todo
4.- Afectado cálculo mental
5.- Afectado cálculo escrito
6.- Normal
12.- Funciones visoespaciales y visuoperceptivas:
1.- Ausentes
2.- Muy afectadas
3.- Afectadas
4.- Normales
13.- Atención:
1.- Ausente
2.- Escasa
3.- Intermitente
4.- Normal
5.- Hiperfocaliza atención
14.- Hiperactividad/impulsividad:
0.- No
1.- Sí
15.- Trastorno de conducta:
0.- No
1.- Sí
16.- Intereses restringidos:
0.- No
1.- Sí
2.- No procede

24.- Exámenes complementarios:

1) EEG vigilia
1.- Normal
2.- Alteración actividad basal
3.- Alt. Basal + paroxismos
4.- Paroxismos
5.- No realizado

2) EEG de sueño:
1.- Normal
2.- Alterado
3.- No realizado

3) RM craneal:
1.- Normal
2.- Hidrocefalia o ventriculomegalia
3.- Atrofia cortical
4.- Malf. Cortical (displasias, heterotopias, etc…)
5.- Alteración sustancia blanca
6.- Alt. Mixta sustancia gris-blanca
7.- Disgenesia cuerpo calloso
8.- Otros
9.- No realizada

4) Otras pruebas:
1.- Sí
0.- No

25.- Otras patologías asociadas:

1) Digestivas:
1.- Sí
0.- No
2) Cardiológicas
1.- Sí
0.- No
3) Oftalmológicas:
1.- Sí
0.- No
4) Trauma-ortopédicas:
1.- Sí
0.- No
5) Nefro-urológicas:
1.- Sí
0.- No
6) Endocrinológicas:
1.- Sí
0.- No
7) Respiratorias:
1.- Sí
0.- No
8) Quirúrgicas:
1.- Sí
0.- No
9) Oncológicas:
1.- Sí
0.- No

26.- Diagnósticos neurológicos (modificado de codificación CIE-9):
1.- Síndrome de hiperexcitabilidad del RN y lactante
2.- Depresión neurológica neonatal
3.- Hipotonía neonatal y del lactante
3.-Hidrocefalia
4.- Microcefalia
5.- Macrocefalia
6.- Agenesia de cuerpo calloso
7.- Disgenesia de cuerpo calloso
8.- Hidrocefalia externa benigna
9.-Hipoplasia cerebelosa
10.-Atrofia cerebral
11.- Malformaciones del desarrollo cortical:
1) Lisencefalias
2) Esquisencefalia
3) Heterotopias
4) Polimicrogiria
5) Paquigiria
6) Displasia cortical
12.- Asimetría craneal o plagiocefalia
13.- Porencefalia
14.- Hidranencefalia
15.- Dolicocefalia
16.- Tortícolis congénita
17.- Craneosinostosis
18.- Crouzon
19.- Malformación craneofacial
20.- Síndrome neurocutáneo:
1) Nevus pigmentado (epidérmico. Jadasshon, melanosis neurocutánea)
2) Nevus sebáceo lineal
2) Neurofibromatosis
3) Esclerosis tuberosa
4) Hipomelanosis de Ito / Incontinencia Pigmento
5) Esclerosis Tuberosa
6) Sturge-Weber
7) Otros

21.- Trastornos del movimiento:
1) Trastorno por tics :
1.- Motores
2.- Fonatorios
3.- Mixtos
4.- Guilles de la Tourette
2) Estereotipias
3) Temblor
4) Mioclonías
5) Distonía

6) Corea
7) Síndrome rígido-acinético
8) Mixto
9) Otros

22.- Tetraparesia :
1) Espástica
2) Distónica
3) Atáxica
4) Mixta

23.- Hemiplejía
24.- Diplejía
25.- Trastorno del espectro autista
26.- Trastorno de Asperger
27.- Tartamudeo
28.- Enuresis primaria o secundaria
29.- Trastorno de conducta
30.- Trastorno disocial
31.- Trastorno oposicional desafiante
32.- Trastorno de ansiedad
33.- Trastorno emocional
34.- Trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad:
1) TDAH-C
2) TDAH-DA

35.- Hipercinesia/inatención no especificada o de otras causas
36.- Dislexia
37.- Trastorno específico del lenguaje (TEL):
1) Trastornos expresivos:
1.- Dispraxia verbal
2.- Déficit de programación fonológica
2) Trastornos mixtos (expresión y comprensión):
1.- Déficit fonológico-sintáctico
2.- Agnosia auditiva
3) Alteración del procesamiento central del lenguaje:
1.- Déficit semántico-pragmático
2.- Déficit léxico-sintáctico

38.- Retraso simple del lenguaje
39.- Trastorno del desarrollo de la coordinación
40.- Trastornos del aprendizaje:
1) Trastorno de lecto-escritura
2) Discalculia
3) Trastorno de aprendizaje no verbal

41.- Trastorno viso-perceptivo
42.- Retraso mental límite (CI 71-80)
43.- Retraso mental leve (CI 70-51)
44.- Retraso mental moderado (CI 36-50)
45.- Retraso mental grave (CI 35-21)
46.- Retraso psicomotor:
1) Simétrico
2) Asimétrico, predominio en:
1.- Ítems motores
2.- Comunicación-socialización

47.- Enfermedad neuromuscular
48.- Alteración del ritmo circadiano (vigilia-sueño)
49.- Parasomnias
50.- Síncope vaso-vagal
51.- Trastorno paroxístico no epileptiforme:
1) Espasmos del sollozo
2) Otros

52.- Crisis febriles
53.- Convulsiones neonatales
54.- Epilepsia:
1) Epilepsia con crisis parciales simples
2) Epilepsia con crisis parciales complejas
3) Epilepsia con crisis parciales con generalización secundaria
4) Epilepsia generalizada
5) Epilepsia mioclónica
6) Epilepsia polimorfa
7)Epilepsia no especificada
8) Síndrome de West
9) Síndrome de Lennox-Gastaut

55.- Crisis epiléptica única
56.- Estatus:
1) Convulsivo febril
2) Convulsivo no febril

3) No convulsivo

57.- Cefaleas:
1) Cefalea aguda recurrente no especificada
2) Cefalea tensional:
1.- Cefalea tensional crónica
2.- Cefalea tensional episódica
4) Migraña:
1.- Migraña con aura
2.- Migraña sin aura
3.- Migraña transformada
5) Cefalea mixta
6) Cefalea crónica diaria
7) Otras cefaleas

58.- Equivalentes migrañosos de la infancia
59.- Hipertensión intracraneal benigna
60.- Anomalías neurooftalmológicas:
1) Leucocoria
2) Retinopatía del prematuro
3) Retinitis pigmentaria
4) Atrofia óptica
5) Catarata infantil
6) Ambliopía y defectos refractivos
7) Alteraciones de refracción y acomodación
8) Ptosis palpebral
9) Defectos del campo visual
10) Ceguera cortical
11) Papiledema
12) Pseudopapiledema
13) Coloboma del disco óptico
14) Coloboma de iris
15) Oftalmoplejía externa
16) Estrabismo paralítico
17) Duane
18) Motilidad ocular alterada (incluye nistagmo y mvtos irregulares)
19) Anisocoria
20) Aniridia
21) Apraxia oculomotora

61.- Anomalías otoneurológicas:
1) Síndrome vertiginoso
2) Vértigo paroxístico benigno
3) Hipoacusia

62.- Anomalías de la columna vertebral y médula espinal
63.- Enfermedades neuromusculares:
1) Mononeuritis
2) Parálisis pares craneales
3) Parálisis facial
4) Polineuropatías
5) Miastenia
6) Distrofia muscular
7) Miopatía congénita
8) Miopatías adquiridas
9) Otros

64.- Trastorno oromotor

27.- Tratamientos recibidos:
1.- Antiepilépticos:
1.- Sí
0.- No
2.- Metilfenidato:
1.- Sí
0.- No
3.- Antipsicóticos:
1.- Sí
0.- No
4.- Otros:
1.- Sí
0.- No

28.- Respuesta al tratamiento:
1.- Muy buena
2.- Buena
3.- Regular
4.- Mala
5.- Efectos indeseables
6.- No procede