

MALFORMACIONES CEREBRALES EN EL RECIÉN NACIDO: HOLOPROSENCEFALIA Y AGENESIA DEL CUERPO CALOSO

Resumen. Objetivo. Revisar la embriología y los aspectos clínicos de la holoprosencefalia y la agenesia del cuerpo caloso en el período neonatal. Desarrollo. A los 24 días de gestación, el neuroporo rostral se cierra. Alrededor de los 74 días de gestación, comienzan a cruzarse los primeros axones en la región dorsal de la placa comisural destinada a convertirse en el cuerpo caloso. Éste adquiere su configuración final (aunque no su tamaño final) a los 115 días de gestación. Los trastornos de diverticulación conducen a la holoprosencefalia, que ocurre por una disfunción del mesodermo rostral y cuya etiología es heterogénea. El riesgo de holoprosencefalia en neonatos de madres con diabetes mellitus gestacional es del 1 al 2%. La agenesia del cuerpo caloso no asociada a holoprosencefalia constituye un trastorno del desarrollo de la línea media del telencefalo. Los trastornos metabólicos asociados con agenesia total o parcial del cuerpo caloso son la deficiencia de la dehidrogenasa pirúvica y la hiperglicinemia sin cetosis. El pronóstico de la agenesia del cuerpo caloso detectado durante el parto viene determinado por la presencia de anomalías fuera del sistema nervioso central y la presencia de otras anomalías en el mismo. Conclusiones. El conocimiento de la embriología del sistema nervioso central es necesario para entender las manifestaciones radiológicas de la holoprosencefalia y la agenesia de cuerpo caloso. La evaluación del neonato con estas malformaciones requiere estudios genéticos y metabólicos. [REV NEUROL 2003; 36: 179-84]

Palabras clave. Agenesia del cuerpo caloso. Embriología. Holoprosencefalia. Período neonatal.

MALFORMAÇÕES CEREBRAIS NO RECÉM-NASCIDO: HOLOPROSENCEFALIA E AGENESIA DO CORPO CALOSO

Resumo. Objetivo. Rever a embriologia e os aspectos clínicos da holoprosencefalia e a agenesia do corpo caloso no período neonatal. Desenvolvimento. Aos 24 dias de gestação, o neuroporo rostral encerra. Por volta dos 74 dias de gestação, os primeiros axônios começam a cruzar-se na região dorsal da placa comisural destinada a converter-se no corpo caloso. O corpo caloso tem a sua configuração final (embora não o seu tamanho final) aos 115 dias de gestação. As perturbações de diverticulação conduzem à holoprosencefalia, que ocorre por uma disfunção do mesodermo rostral e cuja etiologia é heterogénea. O risco do holoprosencefalia nos recém-nascidos de mães com diabetes mellitus gestacional é de 1-2%. A agenesia do corpo caloso não associada à holoprosencefalia constitui uma perturbação do desenvolvimento da linha média do telencefalo. As perturbações metabólicas associadas à agenesia total ou parcial do corpo caloso são, a deficiência da dehidrogenase pirúvica e a hiperglicinemia sem cetose. O prognóstico da agenesia do corpo caloso detectado durante o parto é ditado pela presença de anomalias fora do sistema nervoso central e a presença de outras anomalias do mesmo. Conclusões. O conhecimento da embriologia do sistema nervoso central é necessário para entender as manifestações radiológicas da holoprosencefalia e a agenesia do corpo caloso. A avaliação do recém-nascido com estas malformações requer estudos genéticos e metabólicos. [REV NEUROL 2003; 36: 179-84]

Palavras chave. Agenesia do corpo caloso. Embriologia. Holoprosencefalia. Período neonatal.

Prevención del retraso mental

R. Calderón-González, R.F. Calderón-Sepúlveda

PREVENTION OF MENTAL RETARDATION

Summary. Objective. To present within the general field of the conditions causing mental retardation, the preventive strategies for specific application available at the present time. Development. In spite of the fact that in the majority of cases of mental retardation the etiology is unknown, and for that reason, in them it is not possible to establish preventive strategies, within the last three decades, important research advances have helped to prevent thousands of cases of mental retardation of illnesses caused by Haemophilus influenzae B, measles encephalitis, Rh disease and severe jaundice in newborn infants, congenital hypothyroidism, phenylketonuria and congenital rubella; as well as removing lead from the environment, intervention programs for the proper use of seat belts, child safety seats, and motorcycle and bicycle helmets; early and adequate prenatal care, dietary supplementation with folic acid beginning before conception to reduce the risk of neural tube defects, avoidance of toxic substances during pregnancy like alcohol, and the use of newborn screening tests. Conclusion. The primary and secondary prevention of conditions that cause mental retardation continue being a challenge. Require of a review of the present strategies, that frequently inform about the problem, but are not practice in an every day bases (ej. intake of alcohol during pregnancy, the universal use of seat belt and child safety seats during automobile travel). In the future we may have the possibility of prenatal gene therapy. [REV NEUROL 2003; 36: 184-94]

Key words. Cerebral dysgenesis. Congenital infections. Mental retardation. Neonatal screening. Prenatal diagnosis. Prevention. Teratogenic substances.

INTRODUCCIÓN

Aunque en la mayoría de los casos de retraso mental se desconoce su origen, y por lo tanto, en ellos en este momento no se pueden desarrollar estrategias para su prevención, durante las

últimas tres décadas, importantes avances en la investigación han servido para prevenir miles de casos de retraso mental. Por ejemplo, en Estados Unidos cada año se previenen: a) 5.000 casos de retraso mental debidos a enfermedades causadas por

Recibido: 26.03.02. Aceptado: 26.03.02.

Centro Neurológico para Niños y Adolescentes. Hospital San José Tec de Monterrey. Escuela de Graduados en Medicina, DCS/ITESM. Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Raúl Calderón-González, Centro Neurológico para Niños y Adolescentes. Dr. Guajardo, 150. Colonia Los Doctores. Monterrey, Nuevo León, México CP 64710. E-mail: racacena@neuroped.com.mx.

© 2003, REVISTADENEUROLOGÍA

el *Haemophilus influenzae* B con el empleo de la vacuna Hib; b) 4.000 casos de retraso mental debidos a la encefalitis por sarampión gracias a la vacuna antisarampión; c) 1.000 casos de retraso mental con el empleo de la globulina inmune anti-Rh para prevenir la isoimmunización por Rh y la ictericia grave en recién nacidos que causaba kernícterus; d) 1.000 casos de retraso mental debidos a hipotiroidismo congénito gracias a pruebas de tamizaje de recién nacidos y a la terapia de sustitución con hormona tiroidea; e) 250 casos de retraso mental debidos a fenilcetonuria por pruebas de cribado del recién nacido y tratamiento dietético, y f) un número no definido de casos de retraso mental causados por la rubéola durante el embarazo gracias a la vacuna de la rubéola [1]. Muchas otras estrategias, como la eliminación de plomo del ambiente, el empleo del cinturón de seguridad y de portabebés de seguridad en los asientos de los automóviles, el empleo de cascos para montar en motocicleta y en bicicleta, han dado resultados positivos, ayudando a prevenir el retraso mental. La atención y el cuidado prenatal temprano, el empleo de ácido fólico durante la preconcepción y el empleo de pruebas de tamizaje neonatal, han ayudado también en la reducción del riesgo de defectos del tubo neural. La investigación para la obtención de nuevas formas de prevención de retraso mental es permanente, los avances de genética molecular y de terapia de genes vislumbran un futuro más optimista.

CONCEPTO DE RETRASO MENTAL

El retraso mental no es una enfermedad o, propiamente, un síndrome, sino una designación o concepto que reúne un grupo de trastornos médicos. En los años recientes se han utilizado como sinónimos, deficiencia mental, subnormalidad mental, discapacidad mental, discapacidad intelectual, dishabilidad intelectual y oligofrenia. Su definición es tan difícil como la de inteligencia. Esta última ha sido considerada como el grado de habilidad de las experiencias de un individuo para la solución de problemas inmediatos y la anticipación de problemas futuros; también como 'una forma de desarrollo biológico que le permite a un individuo actuar e interactuar en forma efectiva con el ambiente' [2]; 'una orquestación de conocimiento, juicio y temperamento' [3]; 'inteligencia involucra la solución de problemas, habilidades basadas en el conocimiento y habilidades sociales prácticas' [4]; 'la habilidad para adaptarse al ambiente presente, seleccionar el ambiente óptimo, o moldear el ambiente presente para que corresponda mejor a nuestras destrezas, intereses y valores' [5].

En 1992, la Asociación Americana de Retraso Mental publicó su última definición de retraso mental [6]: 'Retraso mental se refiere a limitaciones sustanciales en el funcionamiento actual. Se caracteriza por funcionamiento intelectual significativamente por debajo del promedio, presente al mismo tiempo con limitaciones relacionadas en dos o más de las siguientes áreas de habilidades de adaptación: comunicación, autocuidado, vida en el hogar, habilidades sociales, uso de la comunidad, salud y seguridad, función académica, trabajo y tiempo libre'. El retraso mental se manifiesta antes de los 18 años.

Esta asociación menciona que son necesarias cuatro presunciones para que sea aplicable esta definición: 1. Que una evaluación validada considere la diversidad lingüística cultural, así como las diferencias en comunicación y factores conductuales; 2. Que existan limitaciones en las habilidades de adaptación dentro del contexto de ambientes de la comunidad, típicos de sus iguales en

edad e indicados a las necesidades de apoyo individuales de la persona; 3. Que frecuentemente coexistan limitaciones en unas habilidades de adaptación con aptitudes en otras, o bien en diferentes capacidades personales, y 4. Que con apoyo apropiado, durante períodos prolongados, generalmente mejora el funcionamiento en la vida de la persona con retraso mental.

La Asociación Americana de Psiquiatría define el retraso mental como un trastorno del desarrollo caracterizado por [7]:

- a) Un funcionamiento intelectual general por debajo del margen considerado como normal, que corresponde a un cociente de inteligencia (CI) de 70 o menor en pruebas de CI administradas en forma individual.
- b) Déficit o impedimentos en su capacidad de adaptación; por ejemplo, limitación personal del niño para alcanzar los niveles que se esperan para su edad y grupo cultural, cuando menos en dos de las siguientes áreas: comunicación, independencia y responsabilidad personal, habilidad para resolver problemas cotidianos, capacidad social y de relaciones interpersonales, autosuficiencia, habilidades académicas funcionales de trabajo, de empleo del tiempo libre, salud y seguridad.
- c) Inicio antes de los 18 años de edad.

El CI normal está dentro del intervalo entre 70-75 y 130. El retraso mental se puede clasificar como sigue [7,8]:

- a) *Retraso mental leve (educable)*, con un CI entre 50-55 y 70-75 (2-3 DE por debajo de la normalidad).
 - Retraso mínimo en áreas motoras y sensoriales.
 - Son educables dentro de ciertos límites.
 - Podrán adquirir habilidades de lectoescritura funcionales.
 - Podrían cursar con dificultades la escuela primaria.
 - Podrían desarrollar capacidades sociales y de comunicación.
 - Con entrenamiento adecuado, de adultos podrían trabajar y alcanzar una vida independiente.
 - Desarrollan la mitad o tres cuartas partes de lo esperado en una persona sana.
- b) *Retraso mental moderado (entrenable)*, con un CI entre 35-40 y 50-55 (3-4 DE por debajo de la normalidad):
 - Retraso más evidente en áreas motoras y sensoriales.
 - Son capaces de aprender a cuidar de sí mismos.
 - Podrían ser capaces de aprender a leer algunas palabras.
 - Difícilmente captarán los conocimientos para lidiar con el segundo año de primaria.
 - Podrían desarrollar capacidades sociales y de comunicación.
 - Podrían desarrollar una actividad laboral en un ambiente protegido.
 - Requerirán supervisión continua y respaldo económico.
 - Desarrollan desde una tercera parte hasta la mitad de lo esperado en una persona normal.
- c) *Retraso mental grave*, con un CI entre 20-25 y 35-40:
 - Marcadas dificultades en destrezas motoras y en funciones sensoriales.
 - Marcadas dificultades en la comunicación.
 - Podrían aprender hábitos sanitarios elementales.
 - Podrían tener defectos físicos asociados.
- d) *Retraso mental profundo*, con un CI inferior a 20-25:
 - Graves problemas en la actividad motora y en funciones sensoriales.
 - Graves problemas en la comunicación.
 - Requieren de un cuidado especial y supervisión constantes durante toda la vida.
 - Habitualmente presentan graves defectos físicos asociados.

El retraso mental se puede ver como una 'vía común terminal' de expresión clínica para distintos procesos patológicos. El funcionamiento intelectual frecuentemente se define como un CI, que se obtiene a través de tests estandarizados o baterías de pruebas, como la escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada (WISC-R de 70 o menos). En la mayoría de los tests que dan como resultado un CI, la media es 100 y la DE es de 15 puntos con un intervalo de fiabilidad de 5. Por lo tanto, 70 representa 2 DE por debajo de la media y se puede diagnosticar retraso mental con una escala de inteligencia de Wechsler para niños revisada de hasta 75 si existe un déficit significativo del criterio 'b' de la definición del DSM-IV.

El término retraso mental se deberá emplear cuando los criterios arriba mencionados se cumplan y no sean debidos principalmente a un proceso de deterioro intelectual (demencial) o psiquiátrico. Esto implica que no existe una lesión neuropatológica progresiva como la que podría ocurrir con un trastorno innato del metabolismo o con un proceso neurodegenerativo, ni que un trastorno psiquiátrico como la esquizofrenia o la depresión sea la causa primaria del funcionamiento inadaptado. Una tendencia reciente es simplificar las categorías de retraso mental en: leve (CI entre 50 y 70) y profundo (CI menor de 50) [9].

EVALUACIÓN FORMAL DE LA FUNCIÓN COGNITIVA

El empleo de pruebas estandarizadas según la edad para evaluar la función intelectual, efectuadas por personal especializado, constituye la herramienta principal del diagnóstico. La evaluación temprana antes del ingreso a la escuela ha mostrado tener un bajo poder de predicción para la futura actuación del niño, excepto en los retrasos mentales más graves [10]. En las decisiones de tratamiento y educación hay que tener cuidado de no tener una sobredependencia en una sola determinación del CI. El CI requiere integrarse con una evaluación neurológica y una investigación completa del funcionamiento neuropsicológico, observación de comportamientos, de factores sociales y económicos.

Cualquier etiqueta empleada tiene el riesgo de volverse una profecía cumplida; evidentemente la etiqueta del CI no deberá reemplazar las evaluaciones de logros y pedagógicas repetidas [11]. Aunque un CI adecuadamente evaluado en un momento dado podría cambiar posteriormente, por lo general se mantiene dentro de una DE de la puntuación original, particularmente cuando cae dentro de un margen obviamente anormal. Sin embargo, la edad en la cual se practica el estudio también podría influir en la estabilidad de la puntuación de un CI. Por otra parte, la evaluación temprana podría alterarse a causa de un pobre funcionamiento visuomotor, en contraposición al lenguaje y al déficit en el procesamiento de información, los cuales tienen un impacto en los resultados en edades posteriores. Una evaluación adecuada requiere de repetición de pruebas y un enfoque multidisciplinario que tome en cuenta las habilidades individuales y las numerosas influencias que inciden en el funcionamiento social.

Manifestaciones asociadas

Muchas personas con retraso mental tienen otras discapacidades asociadas, como parálisis cerebral, autismo, labilidad emocional, hiperactividad, efectos secundarios de dependencia, frustración y baja autoestima, descontrol episódico, agresividad, autoagresividad, estereotipias motoras, epilepsia, anomalías congénitas múltiples, anormalidades cromosómicas, trisomía 21 y cromosoma X frágil.

Epidemiología

El retraso mental es el trastorno del desarrollo más frecuente. El retraso mental profundo (CI menor de 50) se sitúa aproximadamente entre el 0,3 y el 0,4% de la población general y en el 10% de los que padecen retraso mental. El retraso mental discreto ocurre aproximadamente en un 20-30 por 1.000. El retraso mental es más frecuente en varones, debido a la existencia de aproximadamente 100 síndromes de retraso mental ligados al cromosoma X, particularmente el síndrome de cromosoma X frágil. La frecuencia varía con la edad y el género, y es mayor en varones entre 10 y 20 años de edad. Se ha notificado un aumento de la prevalencia entre los años preescolares y la adolescencia, lo cual se debe en parte a los métodos de detección, además de los casos de causas adquiridas como el trauma craneoencefálico y la infección.

Etiología

Son muchas las causas de retraso mental. Cualquier ataque al cerebro durante la fase de desarrollo puede causarlo. Su gravedad y extensión las determinan el momento en que ocurre el acceso y por la duración e intensidad de este último sobre las capacidades individuales preexistentes y por las influencias ambientales posteriores [12]. Aunque la etiología específica frecuentemente se desconoce, el desarrollo de técnicas de investigación más sofisticadas, como las de la neuroimagen y la genética molecular han aumentado nuestro entendimiento de los mecanismos causales, los cuales proveen ahora de una explicación biológica de los casos considerados anteriormente como de origen sociocultural.

El riesgo relativo de retraso mental parece incrementarse en relación con una menor condición socioeconómica [9]. Sin embargo, muchos de estos casos parecen tener un origen biológico ya que, si se examinan cuidadosamente, se observarán hallazgos somáticos anormales como dispraxia e incoordinación, que podrían reflejar la presencia de una disfunción cerebral orgánica. La crianza de los padres, las influencias socioculturales y el ambiente educativo modifican tanto el nivel funcional final del niño como su adaptación a la sociedad [12].

Categorías de factores etiológicos

1. *Ausencia de una causa aparente* (no hay explicación en este momento): es la categoría más extensa.
2. *Sociocultural/ambiental*: pobreza, condición socioeconómica baja, síndrome de privación.
3. *Trastornos del desarrollo cerebral/disgenesias cerebrales*: anencefalia, defectos del tubo neural, encefalocele, holoprosencefalia, microencefalia, megalencefalia, hidranencefalia, porencefalia, trastornos de la migración neuronal (lisencefalia, polimicrogiria, ectopias corticales).
4. *Cromosómicos/genéticos*: síndromes ligados al cromosoma X, síndromes con múltiples anomalías menores congénitas, trastornos de un solo gen.
5. *Metabólicos*: encefalopatía hipoxicoisquémica peri y posnatal, hipoglicemia, hipernatremia grave, defectos enzimáticos.
6. *Prematuridad*: hemorragia intracraneal, leucomalacia periventricular, infarto hemorrágico.
7. *Lesión cerebral traumática (prenatal y posnatal)*: traumatismo materno, traumatismo obstétrico, accidentes de automóvil, bicicleta, motocicleta y deportivos, abuso físico.
8. *Endocrinos*: hipotiroidismo, hipoparatiroidismo.
9. *Nutricionales*: desnutrición proteica pre y posnatal grave, deficiencia de folatos en el período periconcepción, deficiencia de elementos esenciales y vitaminas.

10. *Infecciones*: toxoplasmosis congénita, sífilis congénita, rubéola congénita, virus citomegálico congénito, virus de herpes simple congénito, encefalitis por VIH, meningitis, encefalitis.
11. *Trastornos neuromusculares*: distrofia miotónica, distrofinopatías, distrofia muscular cerebrotal.
12. *Exposición a tóxicos*: envenenamiento por metales pesados, síndrome fetal por alcohol, radiación ionizante, embriopatías por fármacos, teratógenos.
13. *Cerebrovasculares*: hemorragia, infartos múltiples, trombosis de senos venosos.
14. *Síndromes neurocutáneos*: neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito.

Las malformaciones primarias del sistema nervioso central son el resultado de un grupo diverso de ataques. Defectos del tubo neural, hidranencefalia, microencefalia e hidrocefalia ocurren en aproximadamente el 10-15% de los casos de retraso mental grave [13]. Los ataques no genéticos incluyen trastornos vasculares, bandas amnióticas y exposición a tóxicos no determinados. Existen múltiples síndromes con anomalías congénitas menores relacionados con retraso mental y disgenesias cerebrales, los cuales no parecen ser genéticos [14]. Pueden ocurrir malformaciones y perturbaciones mayores del cerebro como resultado de trastornos en la inducción, proliferación y migración neural, malformaciones secundarias y regionales, defectos de mielinización, y lesión de estructuras normales secundariamente adquirida [15]. Se han notificado alteraciones cromosómicas entre el 7 y el 22% de las personas con retraso mental, desde moderado hasta grave, que se encuentran en instituciones y en el 5-7% con todos los niveles de impedimento en la población de asistentes a clínicas [16]. Un 20% más de retraso mental en varones indica una forma de retraso mental ligado al cromosoma X. El síndrome de cromosoma X frágil es el síndrome de retraso mental más común ligado al cromosoma X, con una frecuencia estimada de 1,8 por 1.000 varones. Después de la trisomía 21 es el segundo trastorno cromosómico más común causante de retraso mental. Explica del 30 al 50% de los casos de varones con retraso mental en familias con retraso mental ligado al cromosoma X [17]. El frágil X está asociado a un sitio frágil hipermetilado en Xq27,3, denominado FRAXA, el cual puede demostrarse cultivando los cromosomas en un medio deficiente en ácido fólico y timidina [18]. Las mujeres también pueden verse afectadas. De las mujeres jóvenes, citogenéticamente positivas, el 25% muestran retraso y un 25% presentan habilidades fronterizas [19]. El trastorno en FRAXA se debe a una secuencia inestable en la repetición de CGG (CCG) en un gen denominado *FMR-1* (*fragile X mental retardation-1*). La extensión de la repetición se correlaciona con la gravedad clínica, crece de generación en generación y causa anticipación [20]. La expansión de repeticiones de tripletes son también la explicación de otros trastornos neurológicos como la distrofia miotónica, corea de Huntington, atrofia muscular espino-bulbar ligada al X y la ataxia espino-cerebelosa tipo 1. En el síndrome FRAXA los portadores presentan entre 50 y 200 repeticiones. Las personas afectadas presentan más de 200 y no es raro que presenten hasta 1.000 repeticiones [21]. El número de repeticiones se asocia a metilación y a un déficit en la expresión del gen. Puede ocurrir en varones portadores, fenotípicamente normales, y existe una frecuencia diferente de varones afectados en diferentes generaciones dentro de un pedigrí—paradoja de Sherman [22]—. El análisis de la transmisión de la repetición de tripletes muestra que generalmente se produce una gran amplificación cuando la transmisión se da a través de un portador femenino, pero ocurre muy

poca o ninguna amplificación cuando se transmite por varones [23]. El *locus* en FRAXE actualmente se identifica con un gen adyacente denominado *FMR-2* [24].

En un grupo de síndromes autosómicos con retraso mental se han notificado avances importantes en el área de la citogenética:

- *Síndrome de Williams*. Involucra tejido conectivo vascular y el sistema nervioso central. Sus manifestaciones incluyen estenosis aórtica supra-auricular, hipertensión arterial, envejecimiento prematuro de la piel, rasgos faciales dismórficos, hipercalcemia infantil y retraso mental [25]. Su causa puede encontrarse en deleciones submicroscópicas dentro del cromosoma 7q11,23 y parece que la deleción de un alelo del gen de la elastina es el mecanismo de la enfermedad vascular y del tejido conectivo. Otras deleciones se extienden más allá del *locus* de la elastina, lo cual hace sospechar que, además, otro gen o varios de éstos podrían estar participando en la expresión de esta condición.
- *Síndrome de Miller-Dieker*. Se caracteriza por retraso mental grave, agria o paquigria generalizada, cuerpo calloso ausente o hipoplásico, y microencefalia. Los rasgos craneofaciales incluyen frente prominente con estrechez bitemporal, piel de la frente arrugada, nariz pequeña con narinas invertidas, labio superior prominente y micrognatia [15]. El producto de este gen muestra homología en las subunidades beta de las proteínas heterotriméricas G, lo cual sugiere implicación en una vía de la señal de transducción importante para el desarrollo normal de la migración celular en el cerebro [26].

A través de la genética molecular se ha demostrado que la afectación de genes contiguos ocasiona varios síndromes de múltiples anomalías congénitas menores [27]. Lo anterior explica cómo dos síndromes tan diferentes, causantes de retraso mental como el síndrome de Prader-Willi y el de Angelman, pueden ser el resultado de la misma deleción en el cromosoma 15 a través de la impronta genómica [28]. En el síndrome de Prader-Willi la deleción es de origen paterno, mientras que en el síndrome de Angelman es materno. Ocurre heterodisomía cuando ambos cromosomas no deleccionados se heredan del mismo padre. La impronta genómica se refiere a una expresión diferencial de un gen que depende de su derivación paterno/materna.

La hormona tiroidea afecta al crecimiento neuronal. Parece requerirse para reunir los microtúbulos necesarios para que la célula crezca y funcione normalmente. El hipotiroidismo puede causar cretinismo, el cual ocurre ya sea por defectos en la síntesis y utilización de la hormona tiroidea (cretinismo esporádico) o deficiencia de yodo (cretinismo endémico). Aunque el hipotiroidismo no tratado es raro en los países desarrollados, debido al tamizaje neonatal y a la sal yodada, continúa siendo un problema en algunas áreas no desarrolladas o en vías de desarrollo. El cretinismo esporádico se relaciona con hipotiroidismo neonatal, el cual incluye ictericia prolongada, letargo, hipotonía, pobre succión y llanto ronco. Si se trata tempranamente el niño mejora. El cretinismo endémico se asocia a sordomudez, a pobre desarrollo somático y a signos neurológicos como espasticidad, ataxia y retraso mental. Estos niños generalmente no responden a la terapia hormonal tiroidea.

La nutrición adecuada, que incluye vitaminas y elementos esenciales, es fundamental para el desarrollo del cerebro. El folato en el período de preconcepción puede disminuir la incidencia de defectos del tubo neural [29]. Predisposiciones genéticas, como la mutación en el gen para la reductasa metil-tetrafolato, cuyo

efecto se corrige con folato exógeno y vitamina B₁₂, se han implicado en la etiología de los defectos del tubo neural [30]. Estudios tanto en animales como en humanos han demostrado que una desnutrición proteica grave prenatal y posnatal se asocian a retraso mental grave posterior. La desnutrición proteica grave en ratas causa cambios significativos, tanto en las respuestas de comportamiento como en la función cerebral de su descendencia, independientemente del ambiente posnatal.

Distintos tipos de infecciones que acontecen en los períodos pre, peri y posnatales constituyen una causa importante de retraso mental en todo el mundo, aunque el problema es mayor en los países en vías de desarrollo. La infección congénita con VIH es una causa relevante también en los países en desarrollo puesto que se puede manifestar como una encefalopatía estática. Las infecciones prenatales como la toxoplasmosis, sífilis, rubéola, virus citomegálico, herpes o varicela se asocian con urticaria, hepatoesplenomegalia, ictericia, microcefalia, retardo en el crecimiento, cataratas, pérdida de la visión o la audición, calcificaciones intracraneales y convulsiones. Estas manifestaciones son obvias al nacer siempre y cuando la infección haya ocurrido durante los primeros dos semestres. Estas infecciones causan histólisis, necrosis focal, atrofia cerebral y microcefalia. Las meningitis bacterianas y micóticas, tanto agudas como crónicas, y algunas formas de encefalitis, en particular la encefalitis por herpes simple neonatal y en la niñez, son causas de retraso mental. Las epidemias de gripe causan un discreto aumento en el riesgo de retraso mental cuando ocurren en el primer trimestre del embarazo [31].

El abuso materno de ingestión de alcohol durante el embarazo afecta negativamente al desarrollo del cerebro y causa posteriormente retraso mental. Los criterios diagnósticos del síndrome son los siguientes: antecedente de abuso de ingestión de alcohol durante el embarazo; retardo en el crecimiento prenatal y posnatal; anomalías del neurodesarrollo; dismorfias que incluyen cuando menos dos o tres signos (microcefalia, fisuras palpebrales cortas, pobre desarrollo del filtro, labio superior delgado y aplanamiento del área maxilar). La investigación continúa en relación con los efectos teratogénicos de exposición a la marihuana, tabaquismo, cocaína y opiáceos, pues no ha definido con certeza si estos agentes, por sí mismos, causan retraso mental.

Diagnóstico diferencial

Algunos autores emplean el término de retraso mental para indicar la pérdida de habilidades cognitivas observadas en algunos trastornos neurológicos progresivos (además de las encefalopatías estáticas). Si no es así, todos los trastornos neurológicos progresivos con alteración de las funciones cognitivas (deterioro intelectual/síndrome demencial) deberán considerarse en el diagnóstico diferencial del retraso mental durante la niñez para que una condición tratable o mejorable no pase desapercibida (Tabla).

Prevención

En Estados Unidos se estima que el coste para la comunidad con el fin de mantener a una persona con discapacidad intelectual, durante toda su vida, es, aproximadamente, de 1 millón de dólares. Entre las medidas más importantes y apropiadas se incluyen:

- Atención prenatal y perinatal adecuada.
- Consejo genético y diagnóstico prenatal.
- Inmunización universal.
- Cribado prenatal y neonatal.
- Nutrición adecuada de la madre y el bebé.
- Ácido fólico durante la preconcepción.

Tabla. Diagnóstico diferencial del retraso mental.

Aminoacidurias y organoacidurias
Distrofia neuroaxonal
Encefalopatía por VIH
Enfermedad de Alpers
Enfermedad de Lesch-Nyhan
Enfermedad de Menkes
Epilepsias infantiles mioclónicas
Esfingolipidosis
Galactosemia
Glucogenosis
Leucodistrofias y enfermedades de la sustancia blanca
Lipofuscinosis ceroides neuronal
Mucopolipidosis
Mucopolisacaridosis
Oligosacaridosis
Síndrome de Cockayne
Síndrome de Rett
Trastornos mitocondriales y acidosis láctica
Trastornos peroxisomales

- Manejo de fenilcetonuria materna.
- Medidas para disminuir la ingestión de alcohol materna.
- Medidas para disminuir la exposición a otras sustancias tóxicas o teratógenas.

Parálisis cerebral

En la actualidad la mayoría de las parálisis cerebrales son difíciles de predecir o prevenir [32]. Eventos individuales como la tinción del líquido amniótico con meconio, calificación de Apgar baja en los primeros minutos, retraso en el inicio de las respiraciones y acidosis en ausencia de anomalías neurológicas no predicen con fiabilidad la parálisis cerebral. A pesar de la monitorización fetal sofisticada existente y del aumento en la frecuencia de la operación cesárea, se han observado pocos cambios en la frecuencia de parálisis cerebral, pese a que el índice de mortalidad perinatal ha disminuido. En este sentido, el empleo de globulina inmune anti-Rh con el fin de prevenir la isoimmunización por Rh y la ictericia grave en el recién nacido representa un avance importante para prevenir un subgrupo de parálisis cerebral (por kernícterus) y el retraso mental asociado.

Encefalopatía hipoxicoisquémica

La encefalopatía hipoxicoisquémica perinatal constituye un síndrome clínico reconocible y definido que se desarrolla después de una alteración aguda intraparto de la circulación fetoplacentaria o de la insuficiencia cardiorrespiratoria neonatal [33]. Actualmente, en Estados Unidos se estima que de 1 a 3 de cada 1.000 recién nacidos a término presentan una encefalopatía neonatal. No se han determinado cálculos fiables de la incidencia de este

trastorno en recién nacidos prematuros. Tampoco es claro si las modificaciones en la práctica obstétrica actual pueden disminuir la incidencia de encefalopatía hipoxicoisquémica neonatal. Aunque una meta principal de la monitorización fetal ha sido identificar recién nacidos con riesgo lo suficientemente temprano para permitir una intervención, no hay información convincente que indique si este enfoque ha resultado eficaz.

Infección congénita por virus citomegálico

El virus citomegálico es la etiología más común de infección congénita vírica, así como la infección que más frecuentemente produce retardo mental y sordera neurosensorial. La infección congénita por virus citomegálico ocurre en el 0,2-2,2% de los nacimientos vivos en Estados Unidos, de tal manera que nacen cerca de 30.000 o 40.000 bebés infectados con este virus cada año [34]. En Estados Unidos la seropositividad es del 40-60% entre la clase de ingresos medios y altos, comparada con el 80% en las personas con ingresos bajos. La frecuencia de seroconversión durante el embarazo varía entre el 0,7 y el 4,1%. A diferencia de la rubéola y la toxoplasmosis, la mayoría de las infecciones fetales por virus citomegálico son el resultado de una infección secundaria más que de infecciones maternas primarias. Las infecciones maternas primarias conllevan un riesgo mayor de daño fetal, aunque la infección materna recurrente podría también asociarse con infección sintomática del bebé [35]. La prevención de infección congénita por virus citomegálico requiere del desarrollo de una vacuna segura y eficaz [36]. Aunque existe una investigación activa de vacunas con virus vivos atenuados y con subunidades de virus citomegálico, ninguna está disponible en este momento para su empleo. Las medidas preventivas actuales incluyen orientación a las mujeres jóvenes respecto al virus citomegálico, evaluación de su condición serológica, para identificar aquellas con riesgo de infección primaria, y recomendaciones de medidas de higiene apropiadas en situaciones en las que existe un riesgo significativo de exposición al virus citomegálico, como las guarderías o estancias de día. La infección primaria en la primera mitad del embarazo presenta el más alto riesgo de daño fetal. Los factores de riesgo maternos para infección congénita incluyen adolescencia, raza no caucásica, pobreza, primigesta y antecedente de infecciones transmitidas sexualmente. El diagnóstico prenatal de infección intrauterina se efectúa por medio de estudios serológicos y, más fiablemente, por PCR del líquido amniótico [37].

Herpes simple congénito

La identificación de las mujeres con lesiones de herpes activo, o que estén diseminando herpes, junto con la limitación de la exposición del recién nacido a las secreciones infectadas, es la principal estrategia preventiva. Desafortunadamente, debido a que más del 50% de los bebés infectados nacen de madres asintomáticas, sin evidencia de lesiones observables, esta estrategia tiene limitaciones obvias. En el caso de mujeres con lesiones herpéticas activas en la región genital la operación cesárea reduce significativamente el riesgo de infección herpética neonatal. Se recomienda terapia antivírica preventiva en bebés de alto riesgo, como prematuros hijos de una madre que esté diseminando virus de forma asintomática como infección primaria. Si las madres presentan lesiones recurrentes o están diseminando virus durante una reactivación se cultivan muestras del recién nacido y se observa en busca de alguna evidencia de enfermedad. Si el cultivo resulta positivo o si aparecen signos clínicos, se iniciará terapia antivírica. Los factores asociados que aumentan el riesgo para

que el recién nacido desarrolle una infección por el virus del herpes simple incluyen prematuridad, ruptura prematura de membranas, intubación y otros procedimientos invasores. Factores de riesgo materno incluyen lesiones herpéticas genitales activas, diseminación activa de virus, infección primaria por virus del herpes simple, antecedente de lesiones por herpes genital, antecedente de otras enfermedades transmitidas sexualmente, compañero sexual con herpes genital y múltiples compañeros sexuales.

Síndrome de rubéola congénita

El síndrome de rubéola congénita es totalmente prevenible. Las mujeres seronegativas en edad reproductiva están en riesgo de infección, con el potencial de que el virus pase a sus fetos. La prevención de la rubéola congénita depende de lograr y mantener altos niveles de inmunización, de una vigilancia fiable de los casos de rubéola y rubéola congénita y de un control eficaz de brotes de la enfermedad. Como mínimo el 95% de las personas vacunadas presentan anticuerpos detectables que persisten durante al menos 16 años [38]. Habitualmente se vacuna a los niños contra la rubéola, en combinación con el sarampión y la parotiditis, a los 15 meses de edad. Se recomienda una vacunación selectiva de mujeres susceptibles en edad reproductiva. La medida más recomendada es la vacunación posparto de mujeres seronegativas [39]. A las mujeres vacunadas se les deberá informar de que no deberán quedarse embarazadas durante un período de tres meses. Sin embargo, el riesgo de daño fetal por la cepa del virus de la vacuna parece ser muy bajo (menos del 2,5%). La detección de anticuerpos antirrubéola es evidencia de inmunidad. La reinfección materna o infecciones asintomáticas no son una amenaza para el feto, aunque se ha informado acerca de casos excepcionales de infección fetal. Varios estudios de infecciones maternas asintomáticas notificaron una infección fetal del 0 al 19%, con defectos en el feto del 0 al 4% [40]. Cuando la infección materna primaria sintomática ocurre en las primeras 11 semanas del embarazo, cerca del 90% de los fetos se infectan y el 87% muestran daño. Cuando la infección materna ocurre entre las 11 y las 16 semanas los porcentajes de infección fetal y defecto fetal son del 60 y 55%, respectivamente; del 34 y 6% con infección materna entre las 17 y las 30 semanas, y del 70 y 0% con infección materna después de las 30 semanas. La infección materna poco antes de la concepción constituye un riesgo insignificante [41].

Toxoplasmosis congénita

Las secuelas de la infección congénita por toxoplasma incluyen coriorretinitis (75%), discapacidad neurológica grave (8%), retraso mental (15%) y sordera.

El *Toxoplasma gondii* existe en tres formas: trofozoito, quistes y ovoquistes. La infección adquirida ocurre al comer carne mal cocida que contiene los quistes. Los ovoquistes existen sólo en los felinos. Los gatos pueden diseminar hasta 10 millones de ovoquistes diarios y éstos pueden permanecer viables durante un año o más. Las mujeres embarazadas o que están considerando la posibilidad de quedarse embarazadas pueden disminuir el riesgo de infección con el toxoplasma llevando a cabo las siguientes recomendaciones: a) cocer muy bien la carne (por encima de 66°C), b) evitar manipular carne cruda así como la contaminación cruzada de otros alimentos con carne cruda o mal cocida, c) evitar todo contacto con el excremento de los gatos, d) evitar viajes a áreas endémicas, y e) emplear guantes en el jardín [42]. En un estudio de 300 recién nacidos infectados sólo el 14% tenían inteligencia normal [43]. Las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita

podrían no ser aparentes sino hasta la segunda o tercera década de la vida. Las pruebas serológicas se emplean para diagnosticar infección aguda en la mujer embarazada, pero frecuentemente se obtienen resultados falsos positivos y, por lo tanto, el diagnóstico serológico deberá confirmarse en un laboratorio de referencia antes de iniciar tratamiento con fármacos potencialmente tóxicos [44]. El tratamiento temprano de la toxoplasmosis congénita podría disminuir la gravedad de la enfermedad [45]. Aunque la dosis óptima y la duración del tratamiento no están firmemente definidas, los principales antibióticos son la espiramicina, la pirimetamina y las sulfonamidas. La pirimetamina y la sulfadiazina actúan sinérgicamente contra el toxoplasma.

Sífilis congénita

La prevención de la sífilis congénita involucra una atención prenatal adecuada, educación para la salud, detección temprana de sífilis en la madre y en su compañero sexual, e inicio de una terapia apropiada y oportuna. En áreas o poblaciones de alta prevalencia se recomienda realizar un cribado al inicio del embarazo, al tercer trimestre y de nuevo en el momento del parto [46]. El tratamiento apropiado para la sífilis en la gestación es la penicilina, tratamiento que debe iniciarse, por lo menos, con 30 días de antelación al parto [46]. El fracaso para prevenir la sífilis congénita varía aproximadamente del 5 al 10%. Uno de los pocos estudios que se centran en la frecuencia de fracasos terapéuticos, de acuerdo con el estadio de gestación, mostró que la penicilina G (2,4 millones de unidades IM diaria durante 3 semanas) fue 100% eficaz para prevenir la infección fetal en el 100% de los pacientes con sífilis primaria o latente tardía [47]. En un grupo de 75 mujeres embarazadas con sífilis secundaria, tratadas con penicilina benzatínica, se observó eficacia fetal en 71 (fracaso terapéutico del 5,3% para este subgrupo). Es necesario por tanto una reevaluación crítica del tratamiento de la sífilis en la gestación con alta probabilidad de infección fetal [48].

Meningitis bacteriana

La meningitis bacteriana aguda se puede prevenir ya sea obstaculizando la infección primaria o controlando su progresión a meningitis. La meningitis por *H. influenzae* puede prevenirse vacunando a los niños y con el tratamiento antibiótico profiláctico de los contactos de los casos índice [49]. Los niños menores de 6 años de edad tienen un riesgo mayor de contraer enfermedad relacionada con el *H. influenzae*. Los niños menores de 1 año tienen el más alto riesgo, particularmente durante la primera semana después de la exposición. En los niños vacunados con la vacuna del *H. influenzae* tipo B disminuye hasta un 90% la incidencia de enfermedad por *H. influenzae* y se espera que en Estados Unidos todas las meningitis producidas por *H. influenzae* (incluyendo a los niños muy pequeños para ser vacunados) serán eliminadas al disminuir la enfermedad en los niños de más edad [50]. La rifampicina se emplea para erradicar la colonización nasofaríngea con *H. influenzae* y de esta forma previene el desarrollo de la infección. La rifampicina es el fármaco de elección para tratar los contactos de los casos índice de meningitis meningocócica [51]. Los niños pequeños tienen el mayor riesgo de contraer enfermedad meningocócica y, generalmente, lo hacen dentro de la primera semana después de estar expuestos. Entre las alternativas a la rifampicina se encuentran la sulfadiazina (si el organismo es sensible a la sulfa), minociclina y ciprofloxacina [52]. La dosis única de ceftriaxona también es eficaz para eliminar el estado de portador. El personal médico en contacto cercano con las personas infectadas deberá también recibir quimioprofilaxis. Se

recomienda la inmunización contra la *N. meningitidis* a los grupos de alto riesgo (p. ej., pacientes esplenectomizados o con deficiencia de complemento) y durante brotes epidémicos de la enfermedad.

Meningitis tuberculosa

Una estrategia para la prevención de la meningitis tuberculosa incluye la vacunación con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La vacunación con BCG tiene una eficacia de aproximadamente el 80% para proteger a los niños pequeños de las complicaciones serias de la tuberculosis, incluyendo la enfermedad miliar y la meníngea [53]. Un estudio indicó que la vacunación con BCG no fue eficaz para proteger a niños españoles menores de 5 años de la meningitis tuberculosa, y que la caída en su incidencia era consecuencia de una mejoría en el tratamiento de la tuberculosis en adultos [54]. En contraste, los investigadores indios encontraron que la BCG era la más eficaz en la prevención de meningitis tuberculosa en niños entre 0 y 6 años, particularmente varones en el estrato superior socioeconómico [55].

Desnutrición

Estudios experimentales que no incluían a seres humanos han demostrado que la desnutrición retrasa el desarrollo del cerebro. En el humano existe evidencia de que la desnutrición durante el primer año de vida retrasa el desarrollo del cerebro. Se cree que esto se debe a una mielinización inadecuada durante este período de crecimiento activo. La deficiencia de proteína y vitamina B₁ parecen ser los factores más significativos. La privación materna en la vida posnatal temprana, que se asocia con desnutrición del recién nacido, causa una disminución significativa en los niveles de acetilcolina en desarrollo, lo cual origina una disminución de la habilidad para el aprendizaje para el resto de la vida.

Kwashiorkor (desnutrición importante de proteínas) en el primer año de vida causa déficit intelectual grave. En el segundo año de vida podría producir retraso mental, aunque por lo general no suele suceder. Los conceptos tradicionales acerca de la importancia de la nutrición en el cerebro en desarrollo, durante los primeros dos años, se han modificado. El crecimiento del cerebro en niños desnutridos no se suspende bruscamente después de este período, sino que más bien permanece en 'pausa'. El crecimiento del cerebro puede continuar todavía si la nutrición del niño mejora hasta alrededor de los 3 años. La pobreza y la falta de un ambiente intelectualmente estimulante son factores adicionales que retrasan el desarrollo intelectual.

No existe un régimen dietético estándar para enfermedades neurológicas, comparado con los existentes para enfermedades cardiológicas o renales. Las medidas dietéticas algunas veces van dirigidas a trastornos metabólicos con manifestaciones neurológicas o a factores de riesgo para enfermedad neurológica. Existen muchas razones a favor de la alimentación con leche materna sobre las formulas lácteas—razones que incluso contemplan la mejoría en la función cognitiva y visual, por ejemplo—, puesto que la leche materna contiene ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico, ácidos esenciales para el desarrollo normal del cerebro que se encuentran ausentes o están presentes solamente en una pequeña cantidad en las formulas lácteas. La colina es básica para el desarrollo normal del cerebro del feto durante el embarazo y la lactancia (períodos durante los cuales la reserva materna de colina es reducida). Las variaciones en la ingestión de colina por parte de la madre influyen en la capacidad de memoria de su hijo. Estas observaciones son importantes para planear la dieta ideal de las madres y sus hijos. La Academia Nacional de

Ciencias de Estados Unidos ha identificado a la colina como un nutriente requerido por los humanos y recomienda su ingestión diaria. La colina y sus metabolitos aseguran la estructura de la membrana celular y afecta directamente a las señales nerviosas, a las señales celulares y al transporte de lípidos y de su metabolismo.

Fenilcetonuria

La fenilcetonuria no tratada causa el inicio gradual y progresivo de un retraso mental profundo en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos [56]. Del 50 al 70% de los pacientes presentan un CI por debajo de 35, del 88 al 90% un CI por debajo de 65, pero del 2 al 5% de los pacientes no tratados tienen una inteligencia dentro del margen de la normalidad. La hiperfenilalaninemia deficiente de bipterina no tratada también causa retraso mental, pero además muestra enfermedad neurológica grave que se inicia en la infancia, como anomalías bulbares, alteraciones del estado mental y del tono muscular, crisis convulsivas, microcefalia progresiva y trastornos del movimiento [57]. La fenilcetonuria es uno de los errores innatos del metabolismo más frecuentes y afecta a 1 de cada 10.000 nacidos vivos en niños caucásicos [58]. La enfermedad genética puede prevenirse mediante el diagnóstico prenatal de las parejas en riesgo (con un niño previamente afectado o población con alto riesgo de ser portadora). El diagnóstico prenatal está disponible para fenilcetonuria y para hiperfenilalaninemia por deficiencia de bipterina. Generalmente, la prevención se dirige a las manifestaciones fenotípicas de la enfermedad, tratando al niño afectado para prevenir retraso mental. El cribado neonatal para fenilcetonuria se lleva a cabo en la mayoría de los países desarrollados para poder iniciar lo antes posible el tratamiento preventivo.

Galactocemia

La forma clásica (G/G) de galactocemia se caracteriza por un bebé que no se desarrolla, que presenta disfunción hepática, ictericia y sangrado, cataratas congénitas, vómito y sepsis con *E. coli*. Si el bebé no muere, pero continúa tomando leche que contenga lactosa, padecerá retraso mental. En estos pacientes sus eritrocitos no tienen actividad GALT por lo que son incapaces de oxidar la galactosa *in vivo*. Existe un amplio margen de pacientes con formas variantes e impedimento parcial (2 al 10%) de la actividad de GALT, los cuales pueden expresar algunos aspectos de la enfermedad incluyendo cataratas tempranas, discreto retardo mental con ataxia, crecimiento limitado y patrón del habla dispráxico. El síndrome de hepatotoxicidad infantil es potencialmente letal y se puede prevenir con el cribado del recién nacido para deficiencia de GALT. La intervención dietética inmediata está indicada si el GALT está por debajo del 10% del control. Esta intervención excluye tanto la leche como cualquier alimento que contengan lactosa e incluso los medicamentos que contengan lactulosa [59].

Síndrome fetal por alcohol

La prevención es la respuesta más eficaz al problema del síndrome fetal por alcohol. Debido a que no existe una cantidad segura de consumo de alcohol durante el embarazo, la Academia Americana de Pediatría recomienda abstinencia absoluta de alcohol para las mujeres que están embarazadas o que están planeando un embarazo, pues todas las bebidas que contengan alcohol pueden lesionar al niño neonato [60]. Es de primordial importancia para las mujeres conocer, antes de planear un embarazo, los efectos deletéreos del alcohol en el feto. El efecto nocivo del alcohol, causante de defectos al nacer, puede ocurrir en las primeras 3 u 8

semanas de embarazo, antes de que la mujer se dé cuenta de su estado, pues la mayoría de las mujeres no saben que están embarazadas hasta la sexta semana del embarazo. Por lo tanto, estas primeras semanas son de alta vulnerabilidad del feto para los efectos teratógenos del alcohol. La suspensión de la ingestión de alcohol durante el resto del embarazo ayuda ciertamente a prevenir un daño mayor, particularmente en el cerebro. Los programas de prevención han tenido éxito en difundir y concienciar a los grupos de riesgo acerca de la existencia del síndrome fetal por alcohol. Sin embargo, estas maniobras no se ha traducido en un cambio en los comportamientos en las bebedoras de 'alto riesgo', pues la disminución del consumo de alcohol en ellas ha sido mínimo, lo cual parece indicar que los programas de prevención no han conseguido una disminución de este síndrome y, por tanto, se deberán diseñar nuevas estrategias [61].

Síndromes fetales por antiepilépticos

Los llamados síndromes fetales por antiepilépticos incluyen una combinación de retraso mental, perímetro cefálico disminuido y dismorfias craneofaciales, así como anomalías de los dedos [62]. El síndrome fetal por hidantoínas se caracteriza por hipoplasia de las falanges distales, labio y paladar hendido, retraso mental e hipoplasia de la porción media de la cara [63]. El retraso mental frecuentemente es discreto o la inteligencia podría ser fronteriza [64]. Se ha puesto en duda si verdaderamente existe una asociación entre el retraso mental y la exposición a fenidantoína en útero. En un estudio de 103 recién nacidos de madres con epilepsia expuestas a fenidantoína durante el embarazo, sólo un 1,4% presentaron retraso mental, una frecuencia similar a la notificada en la población general [65]. El riesgo de defecto del tubo neural después de la exposición en útero al ácido valproico y a la carbamacepina se ha estimado en un 1 al 5%. En muchas pacientes embarazadas con epilepsia la exposición a antiepilépticos es inevitable. Se han publicado guías consensuales para el manejo de los antiepilépticos durante el embarazo [66]. Los puntos principales de dichas guías incluyen lo siguiente:

- Retirar gradualmente el fármaco antiepiléptico si la paciente ha estado libre de crisis durante más de dos años.
- Emplear, cuando sea necesario, el medicamento antiepiléptico de primera elección para el síndrome epiléptico en monoterapia, en la dosis más baja eficaz para prevenir crisis tónico-clónicas.
- Alertar a los pacientes que emplean ácido valproico o carbamacepina acerca de que si hay un miembro de la familia con defectos del tubo neural, su hijo tendría un mayor riesgo para contraer este tipo de malformación.
- Complementar la dieta diariamente con ácido fólico. La dosis diaria de ácido fólico recomendada es de 0,4 mg/día pero a las pacientes en riesgo de defecto del tubo neural se les ha recomendado ingerir hasta 4 mg/día. Idealmente el ácido fólico deberá tomarse durante algún tiempo antes de la concepción (uno o dos meses).
- Se recomienda que los pacientes que reciben ácido valproico o carbamacepina deberán tener una determinación de alfa-fetoproteína por amniocentesis a la semana 16 y visualización del feto por ultrasonido entre las 18 a 22 semanas con el fin de buscar malformaciones, especialmente del tubo neural.
- Fragmentar la dosis diaria en cuatro tomas, como el caso del ácido valproico. Esta estrategia se debe a que se ha encontrado que las dosis y los niveles más altos se han asociado con una mayor incidencia de malformaciones fetales.

- g) Administrar vitamina K en los recién nacidos de madres que toman fármacos antiepilépticos.

Traumatismo craneoencefálico

Los esfuerzos para prevenir el traumatismo craneoencefálico enfatizan el empleo de cascos, cinturones de seguridad y los peligros de la ingestión de bebidas alcohólicas cuando se conduce. Los cascos al manejar motocicletas y bicicletas disminuyen significativamente el riesgo de daño cerebral traumático grave [67]. De todas las lesiones cerebrales traumáticas el 70% son leves, el 20% moderadas o graves y el 10% son fatales [68]. El cerebro en el recién nacido y en los primeros meses de vida es particularmente susceptible al traumatismo como resultado de una combinación de mielinización incompleta, cabeza relativamente pesada y una débil musculatura del cuello. Consecuentemente se han diseñado programas educativos, que desafortunadamente han conseguido resultados mucho menores a los deseados, para motivar a los padres a aumentar la protección de sus niños en caso de un accidente automovilístico, como es el caso del empleo generalizado de portabebés especiales, fijos al cinturón de seguridad [69]. Se han identificado deficiencias extraordinarias en el cuidado de los padres y en la práctica de la prevención básica de accidentes en todos los grupos sociales y étnicos [70].

Polimicrogiria

Las manifestaciones clínicas de la polimicrogiria dependen tanto de su extensión como de su distribución y de la condición patológica subyacente responsable de esta malformación. La polimicrogiria puede ser generalizada o localizada. Esta última, frecuentemente, ocurre en la distribución de un territorio vascular, particularmente de la arteria cerebral media. La polimicrogiria a menudo se encuentra en los bordes de defectos porencefálicos o hidranencefálicos, y puede coexistir con agiria o paquigiria. No existe disponibilidad en lo concerniente a alguna mediada preventiva conocida, pero su aparición en los futuros hermanos de familias con síndromes heredo familiares y enfermedades metabólicas se puede prevenir con consejo genético. Un control prenatal cuidadoso también puede disminuir el riesgo de eventos intrauterinos catastróficos que se sabe causan polimicrogiria.

Heterotopía en banda subcortical (corteza doble)

La heterotopía en banda subcortical ocurre predominantemente en el sexo femenino y solamente un 10% de los casos son varones. Presentan retraso para caminar (2 a 3 años) y para hablar (4 a 5 años). El CI varía entre 35 (retraso mental profundo) y 90 (normal promedio). Debido a que la mayoría de los casos representan mutaciones *de novo* en el gen 'doublecortin', la mayoría de los casos de heterotopía en banda subcortical no se pueden prevenir. Sin embargo, las mujeres con esta condición tienen un 50% de probabilidad de transmitir la heterotopía en banda subcortical a cada descendiente femenino y un 50% de probabilidad de transmitir lisencefalia a los descendientes varones [71], por lo que el consejo genético es importante.

Agenesia del cuerpo calloso

Aunque no se conocen medidas preventivas específicas, se ha observado que un buen estado nutricional y un complemento vitamínico (folato) y mineral (cinc) prenatal disminuyen la incidencia de algunas anomalías del desarrollo (inducción y hendiduras de línea media). La edad materna se conoce por ser un factor de riesgo para las trisomías cromosómicas que se asocian a una alta incidencia de agenesia del cuerpo calloso.

Síndrome de Down

El síndrome de Down en el 90-95% de los casos se debe a una trisomía completa del cromosoma 21; en el 2-4% es resultado de una traslocación, y en el 2-4% de un mosaico. El principal factor de riesgo asociado para síndrome de Down una edad materna avanzada (mayor de 35 años). La razón exacta para este cambio en el riesgo con el avance de la edad materna no está bien dilucidado. El empleo de un cribado prenatal de mujeres embarazadas durante el segundo trimestre, por medio de un panel de marcadores biológicos (alfa-fetoproteína, gonadotropina coriónica y estradiol) combinado con amniocentesis, puede detectar hasta el 60% de los casos. Desde 1992 esta prueba de cribado bioquímica triple [72] se encuentra disponible comercialmente en Estados Unidos en más del 30% de los laboratorios.

Esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa presenta una herencia autosómica con alta penetración; existe un riesgo del 50% de que un padre afectado tenga un niño igualmente afectado. Debido a que existe una alta heterogeneidad intrafamiliar, un padre asintomático discretamente afectado tiene un alto riesgo de tener un niño con epilepsia y retraso mental profundo. Es posible la detección prenatal de esclerosis tuberosa en un feto con riesgo, empleando ecocardiografía o ultrasonografía, pues el feto puede mostrar rabiomas cardíacos o riñones quísticos. Una resonancia magnética del cráneo puede ser útil después de la semana 20 de gestación, para identificar túberes corticales grandes, que dan la apariencia de macrogiria, o tumores cerebrales típicamente de localización frontal. La incidencia de mutación en la esclerosis tuberosa es alta y la mayoría de los niños gravemente afectados tienen una nueva mutación. La definición del gen *TSC1* en el cromosoma 9q34 y *TSC2* en el cromosoma 16p13 permitirá definir si el embrión con riesgo ha heredado el gen anormal a través de una biopsia de vellosidades coriónicas o cultivo de amniocitos.

Terapia prenatal de genes

Ante la posibilidad de una terapia prenatal de genes para los trastornos genéticos y del desarrollo grave, se ha desarrollado una serie de nuevas líneas de investigación así como un gran debate respecto a su factibilidad, fiabilidad y bioética como una opción terapéutica. Estudios recientes en animales han demostrado la factibilidad de introducir un vector dentro del feto en desarrollo. Sin embargo, aún no se ha definido el momento óptimo y la mejor forma para llevarlo a cabo. El hecho de si esta investigación deberá o no continuar ha sido también materia de discusiones bioéticas recientes. Además, existe la preocupación de la posibilidad de que la transferencia de genes en útero induzca una mutagénesis y formación tumoral subsecuente [73].

Pronóstico y complicaciones

Si no están presentes otras malformaciones o insuficiencias orgánicas la mayoría de las personas con retraso mental leve tienen una expectativa de vida hasta la edad adulta.

En general, la expectativa de vida en los casos con retraso mental profundo es menor que en la población general [74]. Los niños con retraso mental grave o profundo, que están inmóviles, que no tienen control de esfínteres y que se les alimenta por sonda mueren dentro de los primeros cuatro años de vida. El 80% de estos casos fallecen hacia los 10 años de edad y si sobreviven hasta los 15 años de edad su expectativa de vida no es mayor a cuatro años más. Para los que están móviles pero no son ambu-

latorios se espera que cerca del 50% sobreviva, cuando menos, a los 20 años de edad. La causa más común de muerte son las complicaciones respiratorias.

CONCLUSIONES

La prevención primaria o secundaria de las patologías que causan retraso mental continúa siendo un desafío y está ligada al conocimiento de las causas de retraso mental, que en la mayoría de los casos se desconocen. Se dio un paso muy importante en este conocimiento con el advenimiento de los estudios de imagen, particularmente con la resonancia magnética para la definición de las disgenesias cerebrales, y se rescató un grupo importante en el que se consideraban como causales los factores socioeconómicos. También los avances en los procedimientos de cribado neonatal y su posibilidad de efectuarlos a gran escala con un rendimiento

adecuado, y la información y la capacidad diagnóstica obtenida con las investigaciones en el campo de la genética molecular, las cuales han permitido definir los cambios subyacentes a un grupo cada vez mayor de trastornos genéticos que apoyan el consejo genético y su diagnóstico prenatal. Por otro lado, en condiciones que se pueden prevenir hasta en el 100% de los casos (síndrome fetal por alcohol), los resultados han sido poco satisfactorios, por lo que es necesario revisar las estrategias utilizadas, que logran informar pero que no han inducido un cambio significativo en la realidad de la práctica diaria (p. ej., la ingestión de alcohol durante el embarazo, el empleo universal del cinturón de seguridad y portabebés adecuados para asientos de automóviles). Ante la posibilidad de una terapia prenatal de genes para los graves trastornos genéticos y del desarrollo, se han propuesto una serie de nuevas líneas de investigación, así como un gran debate respecto a su factibilidad, fiabilidad y bioética como una opción terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Alexander D. Prevention of mental retardation: four decades of research. *Ment Retard Dev Disab Res Rev* 1998; 4: 50-8.
- Piaget J. The origins of intelligence in children. New York: International University Press; 1952.
- Cronbach LJ. Measuring mental ability: lingering questions and loose ends. In Davis BD, Flaherty P, eds. *Human diversity: its causes and significance*. Cambridge: Ballinger; 1976.
- Strenberg RJ. *Toward a triarchic theory of human intelligence*. Cambridge: Cambridge University Press; 1984.
- Sternberg RJ. *Beyond IQ. A triarchic theory of human intelligence*. Cambridge: Cambridge University Press; 1985.
- American Association on Mental Retardation. *Mental retardation. Definition, classification, and systems of supports*. Washington: American Association on Mental Retardation; 1992.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Palmer FB, Capute AJ. Mental retardation. *Ped Rev* 1994; 15: 473-9.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 125-32.
- Handen BL. Mental retardation. In Mash EJ, Terdal LG, eds. *Assessment of childhood disorders*. 3 ed. New York: Guilford Press; 1997.
- MacMillan DL, Gresham FM, Siperstein GN. Heightened concerns over the 1992 AAMR definition: advocacy versus precision. *Am J Ment Retard* 1995; 100: 87-95.
- Ramer JC, Miller G. Overview of mental retardation. In Miller G, Ramer JC, eds. *Static encephalopathies of infancy and childhood*. New York: Raven; 1992. p. 1-10.
- Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin N Am* 1992; 4: 929-43.
- Ramer JC, Miller G. Other multiple minor congenital anomaly syndromes. In Miller G, Ramer JC, eds. *Static encephalopathies of infancy and childhood*. New York: Raven; 1992. p. 197-218.
- Dobyns WB. Cerebral dysgenesis. Causes and consequences. In Miller G, Ramer JC, eds. *Static encephalopathies of infancy and childhood*. New York: Raven Press; 1992. p. 235-47.
- Flint J, Wilkie AO. The genetics of mental retardation. *Br Med Bull* 1996; 52: 453-64.
- Butler MG, Singh DN. Clinical and cytogenetic survey of institutionalized mentally retarded patients with emphasis on the fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1993; 37: 131-42.
- Sutherland GR, Mulley JC. Fragile X syndrome and fragile XE mental retardation. *Prenat Diagn* 1996; 16: 1199-211.
- Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K, Silverman AC, O'Connor R, Sobesky W. Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive status and outcome. *Pediatrics* 1992; 89: 395-400.
- Yu S, Pritchard M, Kremer E, Lynch M, Nancarrow J, Baker E, et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* 1991; 252: 1179-81.
- Fu YH. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67: 1047-58.
- Sherman SL, Jacobs PA, Morton EN, Froster-Iskenius U, Howard-Pebbles PN, Nielson KB, et al. Further segregation analysis of the fragile-X syndrome with special reference to transmitting males. *Hum Genet* 1985; 69: 289-99.
- Yu S, Mulley J, Loesch D, Turner G, Donnelly A, Gedeon A, et al. Fragile X syndrome: unique genetics of the heritable unstable element. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 968-80.
- Gez J, Gedeon AK, Sutherland GR, Mulley JC. Identification of the gene FMR2, associated with FRAXE mental retardation. *Nat Genet* 1996; 13: 105-8.
- Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113: 318-26.
- Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, Wehnert M, Faustinella F, Dobyns WB, et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein B-subunit-like repeats. *Nature* 1993; 364: 717-21.
- Schaefer GB, Bodensteiner JB. Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatr Clin N Am* 1992; 4: 929-43.
- Glenn CC, Driscoll DJ, Yang TP, Nicholls RD. Genomic imprinting: potential function and mechanisms revealed by the Prader-Willi and Angelman syndromes. *Mol Hum Reprod* 1997; 3: 321-32.
- Medical Research Council. Vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet* 1991; 338: 131-7.
- Eskes TK. Folate and the fetus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71: 105-1.
- Morgan V, Castle D, Page A, Fazio S, Gurrin L, Burton P, et al. Influenza epidemics and incidence of schizophrenia, affective disorders and mental retardation in Western Australia: no evidence of a major effect. *Schizophr Res* 1997; 25: 25-39.
- Kuban KCK, Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994; 330: 188-95.
- Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott; 1994.
- Stagno S. Cytomegalovirus. In Remington JS, Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. p. 241-81.
- Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999; 104: 55-60.
- Griffiths PD, McLean A, Emery VC. Encouraging prospects for immunization against primary cytomegalovirus infection. *Vaccine* 2001; 19: 1356-62.
- Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 881-8.
- Chu SY, Bernier RH, Stewart JA, Herrmann KL, Greenspan JR, Henderson AK, et al. Rubella antibody persistence after immunization. *JAMA* 1988; 259: 3133-6.
- Schluter WW, Reef SE, Redd SC, Dykewicz CA. Changing epidemiology of congenital rubella syndrome in the United States. *J Infect Dis* 1998; 178: 636-41.
- Grillner L, Forsgren M, Barr B, Bottiger M, Danielsson L, de Verdier C. Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation. *Scand J Infect Dis* 1983; 15: 321-5.
- Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE. Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988; 1: 1445-7.

42. Koskiniemi M, Lappalainen M, Hedman K. Toxoplasmosis needs evaluation. An overview and proposals. *Am J Dis Child* 1989; 143: 724-8.
43. Couvreur J, Desmots G. Congenital and maternal Toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases. *Dev Med Child Neurol* 1962; 4: 519-30.
44. Jones JL, López A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 296-305.
45. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlosky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-5.
46. Centers for Disease Control. 1993 sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR* 1993; 42: 21-46.
47. Wendel GD, Sánchez P, Farris R. Treatment of syphilis in pregnancy (Abstract 529). Proceedings of the 38th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, San Antonio, Texas, March 20-23, 1991. San Antonio (TX): Society for Gynecologic Investigation; 1991.
48. Monif GRG. Is current therapy for maternal syphilis inadequate for established fetal infection? (letter). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 705.
49. Wenger JD. Impact of *Haemophilus influenzae* type B vaccine on the epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Ag Dis* 1994; 2: 324-32.
50. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al (for the Active Surveillance Team). Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6.
51. Klein JO. Antimicrobial treatment and prevention of meningitis. *Pediatr Ann* 1994; 23: 76-81.
52. Lipton JD, Schefermeyer RW. Evolving concepts in pediatric bacterial meningitis. Part II: current management and therapeutic research. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1616-29.
53. Schwoebel V, Hubert B, Grosset J. Tuberculous meningitis in France in 1990: characteristics and impact of BCG vaccination. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 44-8.
54. de March-Ayuela P. Trend in Tuberculous meningitis in Barcelona in children aged 0-4 years: correlation with the annual risk of Tuberculous infection. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 423-8.
55. Zodpey SP, Maldhure BR, Shrikhande SN, Tiwari RR. Effectiveness of bacillus of Calmette-Guerin (BCG) vaccination against tuberculous meningitis: a case-control study. *J Indian Med Assoc* 1996; 94: 338-40.
56. Pitt DB, Danks DM. The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 189-90.
57. Blau N, Thony B, Heizmann CW, Dhondt JL. Tetrahydrobiopterin deficiency: from phenotype to genotype. *Pteridines* 1993; 4: 1-10.
58. Konecki DS, Lichter-Konecki U. The phenylketonuria locus: current knowledge about alleles and mutations of the phenylalanine hydroxylase gene in various populations. *Hum Genet* 1991; 87: 377-88.
59. Elsas LJ, Acosta PB. Nutrition support of inherited metabolic disease. In Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 8 ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993.
60. American Academy of Pediatrics. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2000; 106: 358.
61. Murphy-Brennan MG. Is there evidence to show that fetal alcohol syndrome can be prevented? *J Drug Educ* 1999; 29: 5-24.
62. Aicardi J. The effects of antiepileptic drugs. In Aicardi J, ed. *Disease of the central nervous system in childhood*. London: MacKeith Press; 1992. p. 29-46.
63. Buehler BA, Hanson JW. Fetal hydantoin syndrome. In Buyse ML, ed. *Birth defects encyclopedia*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 714-5.
64. Jones KL. Fetal hydantoin syndrome, fetal trimethadione syndrome and fetal valproate syndrome. In Jones KL, ed. *Recognizable patterns of human malformation*. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 559-67.
65. Gaily E, Granstrom ML, Hiilesmaa V, Bardy A. Minor anomalies in offspring of epileptic mothers. *J Pediatr* 1988; 112: 520-9.
66. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51 (Suppl): S21-7.
67. Shafi S, Gilbert JC, Loghmanee F, Allen JE, Caty MG, Glick PL, et al. Impact of bicycle helmet safety legislation on children admitted to a regional pediatric trauma center. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 317-21.
68. Williams D, Levin H, Eisenberg H. Mild head injury classification. *Neurosurgery* 1990; 27: 422-8.
69. Di Rocco C, Velardi F. Epidemiology and etiology of craniocerebral trauma in the first two years of life. In Rimondi AJ, Choux M, Di Rocco C, eds. *Head injuries in the newborn and infant*. New York: Springer Verlag; 1986.
70. Bass JL, Mehta KA. Developmentally oriented safety surveys. *Clin Pediatr* 1980; 9: 350-6.
71. Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. 3 ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2000.
72. Palomaki GE, Knight GJ, McCarthy J, Haddow JE, Eckfeldt JH. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in the United States: a 1992 survey. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1558-62.
73. Ye X, Mitchell M, Newman K, Batshaw ML. Prospects for prenatal gene therapy in disorders causing mental retardation. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2001; 7: 65-72.
74. Jancar J, Sabogal NM, Wiley YV. Life expectancy of mentally retarded hemiplegics. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 180-2.

PREVENCIÓN DEL RETRASO MENTAL

Resumen. Objetivo. Presentar, dentro del ámbito general de las patologías causantes de retraso mental, las estrategias de prevención de aplicación específica, disponibles en la actualidad. Desarrollo. A pesar de que en la mayoría de los casos de retraso mental se desconoce su origen y, por tanto, en ellos no se pueden desarrollar estrategias para su prevención, durante las últimas tres décadas importantes avances en la investigación han servido para prevenir miles de casos de retraso mental en enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* B, encefalitis por sarampión, isoimmunización por Rh, ictericia grave en recién nacidos, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria y rubéola congénita. También se verifican avances con la eliminación de plomo del ambiente, el empleo de cinturón de seguridad y de portabebés de seguridad en los asientos de los automóviles, de cascos para montar en motocicleta y en bicicleta; la atención y el cuidado prenatal temprano, el empleo de ácido fólico desde antes de la concepción para reducir el riesgo de defectos del tubo neural, la eliminación de sustancias tóxicas durante el embarazo como el alcohol, y el empleo de pruebas de tamizaje neonatal. Conclusiones. La prevención primaria o secundaria de las patologías que causan retraso mental continúa siendo un desafío. Requiere una revisión de las estrategias utilizadas, que informan pero no son realidad en la práctica diaria (ej. la ingesta de alcohol durante el embarazo, el empleo universal del cinturón de seguridad y portabebés adecuados para asientos de automóviles). En un futuro próximo podríamos tener la posibilidad de terapia prenatal de genes. [REV NEUROL 2003; 36: 184-94] **Palabras clave.** Diagnóstico prenatal. Disgenesias cerebrales. Infecciones congénitas. Prevención. Retraso mental. Sustancias teratogénicas. Tamizaje neonatal.

PREVENÇÃO DO ATRASO MENTAL

Resumo. Objetivo. Apresentar, dentro do âmbito geral das patologias causadoras de atraso mental, as estratégias de prevenção, de aplicação específica, atualmente disponíveis. Desenvolvimento. Embora, na maioria dos casos de atraso mental a sua origem seja desconhecida, e portanto, não se possa, nesses casos, desenvolver estratégias para a sua prevenção. Nas últimas três décadas, avanços importantes na investigação permitiram prevenir milhares de casos de atraso mental nas doenças causadas pelo *Haemophilus influenzae* B, encefalite por sarampo, isoimunização por Rh, icterícia grave nos recém nascidos, hipotireoidismo congénito, fenilacetona e rubéola congénita. Também se verificam avanços na eliminação do chumbo do ambiente, a utilização de cintos e porta-bebés de segurança nos assentos dos automóveis, a utilização de capacete para andar em veículos de duas rodas; a atenção e o cuidado pré-natal precoce, a administração de ácido fólico antes da concepção para reduzir o risco de defeitos do tubo neural, a eliminação de substâncias tóxicas, como o álcool durante a gravidez e a utilização de provas de rastreio neonatal. Conclusões. A prevenção primária ou secundária das patologias que causam atraso mental continua a ser um desafio. Requer uma revisão das estratégias utilizadas, que informam, embora não sejam a realidade na prática diária (p. ex: a ingestão de álcool durante a gravidez, a utilização universal do cinto de segurança e de portabebés adequados para assentos de automóveis). Num futuro próximo poderíamos ter a possibilidade de terapia genética pré-natal. [REV NEUROL 2003; 36: 184-94] **Palavras chave.** Atraso mental. Diagnóstico pré-natal. Disgenesias cerebrais. Infecções congénitas. Prevenção. Rastreio neonatal. Substâncias teratogénicas.