

*CENTRO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA*

*UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA*

*FACULTAD "FINLAY-ALBARRÁN"*

*TÍTULO: "Enfoque clínico-genético de la discapacidad intelectual en tres  
municipios de La Habana"*

*Trabajo para optar por el grado científico de*

*Doctora en Ciencias Médicas.*

*Autora: Dra. Miriam Portuondo Sao.*

*Especialista de primer grado en medicina general integral.*

*MsC. genética médica*

*Especialista de segundo grado en genética clínica.*

*Tutora: Dra.C. Araceli Lantigua Cruz*

*Profesora titular*

*Especialista de segundo grado en genética clínica.*

*Investigadora Titular.*

*La Habana, 2011.*

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Profesora Araceli, que cuando concibió este proyecto, motivó en mí las ansias de investigar sobre el tema, por su participación en mi formación como especialista; no existen palabras que puedan expresar mi eterno agradecimiento.

A Marcia por ser inspiradora de grandes esfuerzos, ejemplo de dedicación y entrega antes las tareas.

Al Profesor Zacca quien también me ha enseñado haciendo y me asesoró de manera muy especial.

A Denia y Deynis, quienes caminaron a mi lado en el desarrollo del estudio, amigas profundamente queridas, siempre van en mi corazón.

A Evelín y Maria, Anduriña, Mercy, Marilín, Méndez, Elena, Nelly, y todos compañeros del laboratorio, queridos y colaboradores en este proyecto.

Al Profesor Peter y su equipo de mapeo cerebral, por su gran apoyo y entusiasmo ante este reto.

A Roberto y Ariel, por su inestimable ayuda en los momentos urgidos.

A Mimi, Hilda, Anorys, Mirtica, Odalis, Isabelita, Maria Isabel, Ileana, Martica y todas las compañeras que me alentaron en el esfuerzo final, a los choferes que también colaboraron.

A mi familia, en especial a mis hermanos por su preocupación y apoyo.

A mi mamá, horcón que no me permitió cejar en este empeño, no tendré manera de agradecer su educación y desvelo, que me han conducido durante toda la vida.

A mis hijitos que hoy esperan la llegada de su momento, con la convicción que también serán motivo de infinito amor y continuidad en mi formación y trabajo.

## **DEDICATORIA**

A nuestro Comandante en Jefe por permitir nuestra formación y dedicación en este fascinante campo.

A todas las personas con discapacidad y sus familiares que confiaron en nosotros y facilitaron el desarrollo de esta investigación.

A los Profesores, profesionales y técnicos que han dedicado tantos años de sus vidas a este sector de la población, inculcando también esta pasión compartida.

## **PENSAMIENTO**

De las muchas desdichas que pueden golpear al ser humano en su paso por la tierra, una de las más profundas y duras es la del retraso mental, ya que produce su impacto sobre aquella capacidad por la cual, el hombre más se ha definido a sí mismo... **La inteligencia.**

A. Núñez García-Sauco. España 1985.

## SÍNTESIS

La discapacidad intelectual es el trastorno más frecuente del desarrollo, resultado de la disrupción genética y/o la acción ambiental, que conlleva a daño en el procesamiento de la información y el aprendizaje. El objetivo principal de esta investigación, basada en el método clínico, fue describir las características clínico-genéticas de esta discapacidad mediante la aplicación de una herramienta de clasificación inicial que incluía la búsqueda de información acerca de los factores que operan en el sistema nervioso central en las diferentes etapas de la vida, y el examen físico de los pacientes. Se logró identificar el período de origen en porcentaje superior a lo reportado, con ahorro de recursos en el 46% de los casos estudiados. La prevalencia, así como la distribución de frecuencias por sexos y grados de severidad se corresponde con lo reportado nacional e internacionalmente. La discapacidad se originó en el período prenatal con mayor frecuencia y se identificaron las causas ambientales, como las de mayor incidencia en la población estudiada. Se describieron las afecciones neurológicas que acompañan esta discapacidad y se realizó el análisis del diagnóstico de la misma durante el último quinquenio. Como resultado de este estudio quedó propuesto el algoritmo de estudio clínico-genético para esta discapacidad en nuestro país.

## ÍNDICE

|   |             |
|---|-------------|
| <b>1) INTRODUCCIÓN</b>  | <b>Pág.</b> |
| 1.1 Antecedentes  | 1           |
| 1.2 Justificación   | 3           |
| 1.3 Problema Científico   | 4           |
| 1.4 Objetivos   | 4           |
| <b>2) CAPÍTULO I. Fundamentos Teóricos y Metodológicos</b>                                      |             |
| I. 1.1 Desarrollo de la inteligencia.   | 8           |
| I. 1. 2. Contribución de factores genéticos y no genéticos en el desarrollo de la inteligencia. | 9           |
| I. 1.3. Procesos que intervienen en el aprendizaje  | 10          |
| I. 1. 4. Una mirada desde la neurobiología  | 11          |
| I. 2. La Discapacidad Intelectual   | 12          |
| I. 2. 1. Concepto actual de discapacidad intelectual  | 14          |
| I. 2. 2. Principales factores relacionados con el origen de la discapacidad intelectual         | 17          |
| I. 3. Empleo del método clínico en el diagnóstico de las causas de la discapacidad intelectual  | 21          |
| I. 4. Estudios de laboratorio para el diagnóstico de la discapacidad intelectual                | 22          |
| <b>CAPÍTULO II. Metodología para el estudio de la discapacidad intelectual</b>                  |             |
| II.1. Tipo de estudio   | 26          |
| II. 2. Población de estudio para la caracterización clínico-genética                            | 26          |
| II. 3. Método   | 27          |

|  |    |
|--|----|
| II. 4. Recolección de la información.                        | 27 |
| II. 5. Operacionalización de variables                       | 28 |
| II. 6. Detalles del trabajo de campo                         | 30 |
| II. 7. Procesamiento y presentación de los datos             | 35 |
| II. 8. Consideraciones éticas                                | 35 |
| II. 9. Control Semántico                                     | 36 |
| II. 10. Criterios empleados para la clasificación etiológica | 37 |

### **CAPÍTULO III. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

|   |    |
|---|----|
| III.1 Características generales de la discapacidad intelectual en los municipios Marianao, Lisa y Playa, en personas nacidas en el período 1977- 1997.      | 40 |
| III.2. Estudio clínico-genético de las personas con discapacidad intelectual en los tres municipios de la capital seleccionados.                            | 46 |
| III. 3. Secuencia de estudio para la identificación de factores genéticos o ambientales en personas con discapacidad intelectual de etiología no precisada. | 82 |
| III.3.1. Cribado de enfermedades metabólicas  | 85 |
| III.3.2. Pesquisa del Síndrome Frágil X   | 85 |
| III.3.3 Estudios citogenéticos de alta resolución   | 86 |
| III. 3.4. Dermatoglifos en personas con discapacidad de etiología no precisada.   | 89 |
| III. 3. 5. Propuesta de algoritmo para el estudio clínico-genético  | 92 |
| III. 4. Descripción del diagnóstico de personas con discapacidad intelectual en los tres municipios estudiados, durante el último quinquenio.               | 94 |

### **3). CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

|                        |     |
|------------------------|-----|
| Conclusiones Generales | 99  |
| Recomendaciones        | 100 |

### **4). REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Referencias Bibliográficas | 101 |
| Bibliografía Consultada    | 120 |

### **5). ANEXOS**

121



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Antecedentes

El estudio de la discapacidad intelectual constituye un reto para la comunidad científica y de manera general para la sociedad, por lo complejo de su etiología y las dificultades inherentes a su atención.

La primera referencia histórica sobre esta discapacidad se encuentra en el papiro egipcio de Tebas (1552 a.n.e.), y en general el conocimiento y descripción de la misma, fue impreciso hasta el siglo XIX. <sup>(1)</sup>

Resumir el tránsito de la discapacidad intelectual por la sociedad, atravesando sus diferentes etapas históricas, no resulta fácil, ya que se trata de un problema que ha sufrido innumerables cambios, partiendo incluso de su conceptualización, aún hoy en estudio y transformación.

La definición vigente en nuestros días, propuesta por la Asociación Americana de discapacidades intelectual y del desarrollo en el año 2010, preserva tres importantes criterios: el funcionamiento intelectual en dos o más desviaciones estándar por debajo de la media, déficit en la conducta adaptativa expresado en habilidades adaptativas conceptuales, sociales y prácticas; y que se manifiesta antes de los 18 años de edad. <sup>(2)</sup>

Concretamente, el diagnóstico se realiza cuando se conjugan en la persona el coeficiente intelectual por debajo de 70 puntos, que se acompaña de limitaciones en al menos dos de las siguientes áreas: comunicación, cuidado personal, vida doméstica, habilidades sociales/interpersonales, uso de los recursos comunitarios, autocontrol, habilidades académicas funcionales, trabajo, ocio, salud y seguridad, manifiesto antes de los 18 años de edad.

El cambio fundamental en esta última década radica en el reemplazo del término retraso mental por el de discapacidad intelectual, debido al estigma social que representaba. <sup>(3)</sup> De igual modo hasta fines del pasado siglo, el peso fundamental en la definición lo llevaba el análisis del coeficiente de inteligencia (CI), hoy en día la reducción del peso de las puntuaciones del CI a la

hora de realizar el diagnóstico de la discapacidad intelectual se ha visto acompañada por el desarrollo cada vez mayor de otros aspectos a tener en cuenta de cara a la evaluación que refleja el carácter social de la misma. <sup>(3)</sup>

Este es el caso de la dimensión "conducta adaptativa", actualmente definida como "el conjunto de habilidades conceptuales, sociales y prácticas que han sido aprendidas por las personas para funcionar en su vida diaria", aspecto de mayor connotación tomado en cuenta en la última definición de esta discapacidad. <sup>(2, 3)</sup>

Desde el punto de vista de su expresión y origen, la discapacidad intelectual puede ser un síntoma dentro de un síndrome más complejo (Down, Frágil X, ATRX), o un fenotipo aislado, afectando el desarrollo postnatal de la función cognitiva; y puede ser producida por trastornos en procesos como: la proliferación neuronal, migración, diferenciación, crecimiento axonal, formación de las sinapsis, arborización dendrítica o proceso de eliminación de la misma; que resulta a su vez de mutaciones genéticas y su expresión molecular o del efecto de un agente ambiental, e incluso en algunos casos debida a la conjugación de ambos. <sup>(4)</sup>

La atención de este problema en nuestro país en la etapa pre-revolucionaria, era bastante deficiente, ya que los gobernantes y funcionarios malversaban los fondos públicos de forma que las inversiones eran insuficientes y las instituciones estatales para la atención del pueblo se encontraban carentes de recursos.

Con el triunfo de la Revolución la situación cambia radicalmente. Por vez primera la salud pública y la educación pasan a ser una de las preocupaciones fundamentales del gobierno y se comienza a crear una importante red de instituciones estatales capaces de dar atención al importante problema social que representa la discapacidad intelectual. <sup>(5)</sup>

En 1962, como prioridad del gobierno Revolucionario, se desarrolló el programa de atención a niños con limitaciones intelectuales, sensoriales y motrices por el Ministerio de Educación. Se

crearon las escuelas especiales y se organizaron los Centros de Diagnóstico y Orientación (CDO).<sup>(6)</sup>

En 1963 el Ministerio de Salud Pública asumió el cuidado de la población con severas limitaciones intelectuales, creando centros a lo largo de todo el país, pero la institucionalización de estas personas era sólo una parte de la labor necesaria, ya en la década del 90 se implementó el programa comunitario, lográndose así mayor cobertura en la atención a las personas con discapacidad y su familia.<sup>(6)</sup>

Sobre la investigación de la discapacidad intelectual en nuestro país, con anterioridad a este estudio se habían desarrollado investigaciones dirigidas a poblaciones con discapacidad intelectual que se encontraban en instituciones de salud para personas con severas limitaciones cognitivas. De esta manera, no se disponía de estudios previos que abarcaran territorios completos y que permitieran el conocimiento de la magnitud del problema para todos los grados de severidad y con una visión integral de cada persona con esta discapacidad, identificando los factores causales, según territorios específicos.

## **1.2 Justificación**

Se reconoce internacionalmente que la prevalencia y el origen de la discapacidad intelectual fluctúa considerablemente, por lo que se sugiere que los estudios se realicen en cada región y localidad específica<sup>(7)</sup>, y es importante su estudio porque esta discapacidad es definida como la condición crónica responsable de la principal limitación para la vida independiente, demandando de una fuerte atención por el sistema de educación y salud; también calificada como uno de los principales problemas no resueltos de la medicina moderna.<sup>(8)</sup>

En el mundo a pesar del desarrollo de tecnologías con gran nivel de resolución a nivel molecular, todos los estudiosos del tema coinciden en que muchas de las causas que la originan aún se desconocen, y tan sólo se alcanza el diagnóstico etiológico en un 50% de las personas afectadas, como regla.<sup>(9)</sup>

En nuestra nación -que vive bajo el férreo bloqueo establecido por el gobierno de Estados Unidos, lo que limita de manera considerable el acceso a tecnología de última generación- establecer estrategias de investigación racionales que permitan determinar en todos los casos posibles las causas de un tema tan complejo, contribuye a ofrecer asesoramiento genético y ayuda a prevenir el dolor producido por esta discapacidad, en nuestra población.

Es por ello, que atendiendo a la necesidad de conocer las características de la discapacidad intelectual, así como, por la connotación que tiene la misma para la persona afectada, la familia y la sociedad; y el reto científico que encierra desentrañar sus causas, se decidió el estudio de estas personas, habitantes de tres municipios de la capital del país, nacidas entre los años 1977 y 1997, para mejorar la atención de las personas afectadas y sus familias.

### **1.3 Problema Científico:**

**Por todo lo anteriormente expuesto nos planteamos:**

¿Qué magnitud tenía la discapacidad intelectual, y cuál era su distribución según sexos, años de nacimiento y severidad de la misma, en los municipios Mariano, Lisa y Playa, para la población nacida entre los años 1977 y 1997?

¿Qué características clínico-genéticas tenían las personas con discapacidad intelectual en los tres municipios de la capital seleccionados, en el período evaluado?

¿Qué ha venido sucediendo con el diagnóstico de esta discapacidad en el último quinquenio, en estos tres municipios?

Para dar respuesta al problema científico fueron planteados los siguientes objetivos

### **1.4. Objetivos:**

- Describir la prevalencia de la discapacidad intelectual, y la distribución por sexos, años de nacimiento y grados de severidad de las personas con esta discapacidad, nacidas entre 1977 y 1997, en los municipios Lisa, Playa y Mariano.

- Describir las características clínico-genéticas de las personas con discapacidad intelectual, en la población estudiada.
- Determinar el período de origen de la discapacidad intelectual.
- Identificar los factores causales, genéticos o ambientales, en la población en estudio.
- Describir la comorbilidad neurológica asociada a la discapacidad intelectual, en esta población.
- Describir el número de personas diagnosticadas con discapacidad intelectual durante el último quinquenio, en los municipios estudiados.

Para responder los objetivos propuestos, se realizó esta investigación que constó de cuatro etapas, las que incluyeron: la conformación del universo de estudio, la aplicación por vez primera y de forma masiva de una herramienta para la clasificación de la discapacidad intelectual previamente elaborada, que recoge los factores y enfermedades relacionados con el origen de la discapacidad intelectual, lo que facilitó la identificación del momento de la vida en que se originó la misma.

Esta herramienta (Anexo 1), contiene el interrogatorio exhaustivo desde la etapa prenatal, el examen físico detallado y permite ubicar la propuesta de clasificación de factores causales según la etapa en la que se originó la discapacidad, basado en los criterios de Gustavson <sup>(10)</sup> y enriquecidos con la experiencia de estudios a personas con esta discapacidad realizados previamente en nuestro país.

A partir de esta primera clasificación se continuó el estudio de las personas incluidas en los grupos: prenatal, inclasificable y psicosis, en las que la herramienta clínica requirió ser combinada con el empleo de técnicas como el cariotipo de alta resolución, el test inmunohistoquímico, el cribado metabólico, y el análisis de los dermatoglifos, según fenotipo individual.

De esta manera quedó propuesto el algoritmo de estudio para la discapacidad intelectual en general y de causa desconocida en particular, integrando los recursos disponibles en nuestro país para los tres niveles de atención.

La última fase de este estudio estuvo dedicada a la revisión del número de pacientes diagnosticados durante el último quinquenio con discapacidad intelectual en los tres municipios estudiados y el análisis de los factores que pueden contribuir al origen y prevención de esta discapacidad, en el territorio estudiado.

#### **Información necesaria:**

La metódica desarrollada en este estudio sirvió de pauta para la investigación clínico-genética de las personas con discapacidad, realizada en todo el país, aportando los siguientes elementos:

- Las fuentes de las que se debían obtenerse las personas con discapacidad intelectual para su estudio.
- La forma de aplicar la herramienta de clasificación inicial.
- La composición del equipo multidisciplinario para el análisis sobre el momento de origen de la discapacidad intelectual y sus causas, según los datos obtenidos en la herramienta de clasificación.
- La proyección de la ruta crítica para la toma de muestras biológicas y su traslado hacia los laboratorios donde fueron procesados.
- La presentación de los resultados del estudio clínico-genético de las personas con discapacidad intelectual, según los criterios establecidos por Gustavson.

De este modo los principales aportes de esta investigación se resumen en:

**Gnosológico:**

- Disponer de la información sobre la magnitud de la discapacidad intelectual y sus causas, en los tres municipios estudiados y el período analizado.

**Metodológico:**

- La construcción de un algoritmo de estudio genuinamente cubano, para la investigación clínico-genética de las personas con discapacidad intelectual, que permite identificar el momento en que se originó la misma y sus causas precisas, en porcentaje superior al reportado internacionalmente.

- El diseño de nuevos enfoques investigativos para la discapacidad intelectual de causa desconocida.

- Mantener la información actualizada sobre el número de personas diagnosticadas con discapacidad intelectual durante el último quinquenio, en el territorio estudiado.

**Económico:**

- El protocolo investigativo desarrollado, que tiene como principal herramienta el empleo del método clínico, conllevó a la reducción de gastos destinados al diagnóstico de esta discapacidad, ya que sólo se realizan estudios genéticos y otros complementarios en aquellos pacientes donde es estrictamente necesario.

**Social:**

- El desarrollo de esta investigación permitió la reorientación de los servicios de salud y educación, así como, de otros según fuera necesario en cada caso, en virtud de solucionar las necesidades apremiantes identificadas.

## **Capítulo I. Fundamentos Teóricos y Metodológicos.**

En este capítulo se consideran aspectos conceptuales relacionados con la inteligencia, los factores que contribuyen a la expresión de la misma, los procesos que intervienen en el aprendizaje y consecuentemente los fallos que conllevan a la discapacidad intelectual, el decursar socio-histórico de esta discapacidad y su concepto, así como los principales factores relacionados con el origen de la misma, la importancia del empleo del método clínico en su estudio y los estudios de laboratorios que permiten identificar su causa.

### **I.1.1. Desarrollo de la inteligencia.**

La especie humana es un producto de la evolución, y dentro de este proceso evolutivo de los homínidos se produjo la aparición de la inteligencia, como resultado de una serie de cambios anatómicamente determinados y genéticamente programados, que favorecieron el desarrollo progresivo del cerebro, de manera que a partir de cierto momento, este fue capaz de ejercer la actividad intelectual, no sólo como un mero estímulo sino como una realidad, producto de su propia reflexión. <sup>(1)</sup>

El comportamiento puede considerarse como la última expresión y muchas veces la más compleja del desarrollo, y en su sentido más amplio se puede entender, desde las formas más elementales de conducta hasta el aprendizaje y la inteligencia. <sup>(1)</sup>

En la inteligencia el análisis genético es sumamente complejo, debido por un lado a la dificultad de medirla directa y objetivamente [cuantificándola mediante valores de coeficiente de inteligencia (CI)] y por otro, a la importante influencia ambiental; es el resultado de un equilibrio genético conseguido a través de las generaciones y los siglos, a expensas de muchos errores genéticos que han costado la vida a aquellos individuos que siendo "novedades genéticas" se separaban demasiado del "estándar genético" de la especie, observándose estas variaciones como enfermedad, dolor y sufrimiento. <sup>(1)</sup>



Existe una íntima relación entre la capacidad de aprendizaje, la memoria y el dominio del conocimiento humano. Esta relación comenzó a esclarecerse cuando se correlacionaron los defectos genéticos con la disminución de la capacidad para la formación de la memoria, resultando en un individuo con un déficit cognitivo pronunciado. <sup>(11)</sup>

Luego, se puede resumir que la inteligencia es la habilidad cognitiva en general y fue cuantificada desde 1897, por Binet y Simon quienes desarrollaron el test para identificar los niños que necesitaban enseñanza especial. Este rasgo incluye en su expresión la habilidad para el razonamiento analítico, la memoria y la velocidad de procesamiento de la información, por lo que depende de varias estructuras cerebrales diferentes que se desarrollan bajo control genético. <sup>(11)</sup>

De este modo, la función cognitiva consiste en la habilidad de las células neuronales para organizarse en una compleja red y remodelarse en respuesta al aprendizaje y la experiencia. Es un rasgo cuantitativo determinado por la participación de varios genes, cuya expresión fenotípica está influida por el medio ambiente. <sup>(12)</sup>

#### **I.1.2. Contribución de factores genéticos y no genéticos en el desarrollo de la inteligencia:**

- Se reconoce la contribución de al menos 70 genes para el desarrollo de la inteligencia, algunos de ellos con expresión general en el cerebro y otros en regiones específicas. <sup>(13)</sup>
- Estudios en el campo de las neuroimágenes han demostrado que mutaciones en genes como el factor neurotrófico de desarrollo cerebral (BDNF) están asociadas con pobre desarrollo de la memoria. <sup>(14)</sup>
- Los lóbulos parietales y occipitales, tienen una significativa similitud entre gemelos monocigóticos, no así la región frontal, esto ha sugerido que los factores ambientales también son importantes en el desarrollo del SNC y la inteligencia. <sup>(15)</sup>

- En el tamaño y desarrollo del hipocampo se ha demostrado el efecto de los estímulos fuertes y prolongados, lo que explica la plasticidad y su rol en el aprendizaje y la memoria. <sup>(16)</sup>
- La acción de estímulos positivos cambian la densidad de la dendrita, lo que influye directamente en la sinapsis de la corteza, desarrollándola. <sup>(17)</sup>
- Los factores ambientales incluyen las condiciones medioambientales, socioeconómicas, la dieta, el uso de la tecnología y el acceso a la escolarización. <sup>(18)</sup>

Por todo lo anteriormente señalado coincidimos con la afirmación de que la función cognitiva es un proceso complejo, en el que resulta difícil deslindar la influencia específica de los factores ambientales y genéticos.

### **I.1.3. Procesos que intervienen en el aprendizaje:**

El conocimiento por su parte, puede ser definido como el proceso intelectual activo a través del cual se obtiene la información, se transforma, se guarda en el cerebro, se recupera y se usa por éste. La habilidad para formar memorias largas y duraderas y evocarlas cuando es necesario, es el eje fundamental sobre el que gira el conocimiento humano. La formación de memorias no sólo nos define como una especie con capacidad de aprendizaje, sino también las memorias y experiencias personales definen los individuos. Esto demuestra el origen genético en la capacidad básica e intrínseca para formar nuevas memorias. <sup>(12)</sup>

La formación de la memoria es un complejo proceso que requiere de muchas funciones celulares, empieza en la membrana plasmática de la neurona con la activación de los receptores de glutamato, lo que facilita la entrada de calcio en el interior de la célula, que implica la activación en cascada de múltiples mensajeros y que en último término activan el factor de transcripción CREB, éste es el que interviene en la modulación de los genes que se requieren para la consolidación de la memoria. <sup>(12)</sup> (Ver anexos figura 1)

La formación de la memoria ocurre por estadios, los cuales difieren en su requerimiento de síntesis de proteína. Las nuevas memorias son codificadas por cambios inducidos en la actividad neural en la eficacia sináptica, y la estabilización de esos cambios requiere de síntesis de proteína de novo. <sup>(19)</sup>

Estudios de los llamados “genes inmediatamente tempranos” (IEGs), en particular de Arc, <sup>(19)</sup> aportaron una nueva perspectiva en el campo del requerimiento de nueva síntesis proteica y la consolidación de la memoria, este gen es dinámicamente inducido en respuesta a la actividad neuronal y está directamente involucrado en la plasticidad y la consolidación de la memoria.

Es reconocido que los IEGs, codifican un diverso rango de proteínas, que incluyen proteínas estructurales, señales de traducción, factores de crecimiento y enzimas, una de ella es Arc identificándose como agente que actúa en la plasticidad sináptica y en la formación a largo plazo de la memoria, encontrándose en el complejo basolateral de la amígdala donde modula el almacenamiento de la memoria y facilita los cambios en otras regiones del cerebro, incluyendo el hipocampo. <sup>(19)</sup>

Su mecanismo de acción ocurre por la desestabilización del citoesqueleto a través de la interacción con MAP2, que es una proteína asociada a microtúbulos. Esta interacción puede ser importante en las alteraciones de la eficacia sináptica, de igual modo Arc interactúa con otro número de proteínas dendríticas. <sup>(19)</sup>

Estos descubrimientos permitirán avanzar en el conocimiento de la interacción de proteínas, que actúan modificando la plasticidad cerebral.

#### **I.1.4. Una mirada desde la neurobiología:**

Existe una clara correlación entre las dimensiones de la cabeza de la espina dendrítica y la eficacia de la sinapsis. Las propiedades morfológicas de la espina son determinantes críticas de la neurotransmisión, el procesamiento de la información y la plasticidad sináptica. Cambios en la morfología de la espina tiene un fuerte impacto en estas funciones. A nivel de la red neuronal

cada modesta alteración en la estructura dendrítica y la organización de las neuronas, conllevará a cambios considerables en el procesamiento de toda la información. <sup>(20)</sup>

Desde 1974, Purpura <sup>(21)</sup> describió el fenómeno de “disgenesia espinal” en niños con discapacidad intelectual inespecífica, los cuales mostraron espinas dendríticas de reducida densidad y predominio de espinas muy largas y finas, a expensas de espinas tipo hongos. Esta observación indicó un trastorno del desarrollo de la espina dendrítica.

Las principales anomalías encontradas en los centros cognitivos del cerebro de personas con discapacidad, son: la reducción en el número de neuronas, trastornos de la migración neuronal, alteraciones en la arborización dendrítica, y en la densidad y morfología de la espina dendrítica; y todos conllevan a cambios cuantitativos expresados en un número subóptimo de conexiones sinápticas o cambios cualitativos expresados en un incremento de conexiones inapropiadas, lo que representa en su conjunto la anormal conectividad de la red neuronal, resultando en deficiente procesamiento de la información en su interior, manifestado como la discapacidad intelectual. <sup>(22,23)</sup>

Toda esta información ha resultado de gran importancia en la interpretación y continuo análisis de los procesos implicados en el origen de la discapacidad intelectual.

## **I. 2. La discapacidad intelectual.**

Resulta inevitable y necesario vincular el desarrollo de la ciencia al desarrollo histórico-social, ya que ambos están estrechamente relacionados. Es por eso que las incesantes guerras, la caída del Imperio Romano y la destrucción de los antiguos centros culturales de Grecia, condujeron al estancamiento de la ciencia, lo que propició el florecimiento del oscurantismo y la superstición, aspectos característicos de la etapa posterior, la Edad Media. <sup>(24)</sup>

El desarrollo de la ciencia se vio frenado por los dogmas religiosos; todo lo que fuera en contra de ellos era considerado sacrilegio y herejía y, por tanto, severamente castigado. En esa época,

se consideraba que los enfermos mentales eran criaturas poseídas del demonio y los únicos medios de curación eran la tortura y la hoguera. <sup>(24)</sup>

En la Europa medieval solo se podían considerar “afortunados” las personas con esta discapacidad, cuando eran vistos como “bufones” o “abortos de la naturaleza”. A pesar de esto, ya en esta época Avicena (980-1037), el más célebre de los médicos árabes, planteó una clasificación de las enfermedades mentales, en la cual se incluyó el término amencia, para designar la discapacidad intelectual. <sup>(6)</sup>

Hacia finales del siglo XIV y principios del XV, se conjugaron una serie de factores que contribuyeron a incrementar el desarrollo científico frenado durante tantos años, y se inició la época del Renacimiento. Entre esos factores está el comercio entre los pueblos de la cuenca mediterránea, que contribuyó al fácil acceso de información y al inicio del movimiento humanista. La discapacidad intelectual era considerada como una forma de locura o insania hasta 1689, en que John Locke (1632-1704), filósofo y médico inglés, establece por primera vez una clara distinción entre esta y otras enfermedades mentales, lo cual contribuyó naturalmente a la profundización del conocimiento. <sup>(24)</sup>

La Revolución Francesa (1789) con su proclamación de igualdad, libertad y fraternidad entre los hombres, constituyó un acontecimiento de gran importancia. Sus ideas humanistas alcanzaron a los enfermos mentales, pues a partir de este momento comenzó a considerárseles como pacientes desde el punto de vista médico y a tratárseles como tales. <sup>(24)</sup>

De igual manera como consecuencia del auge científico y del *status* que comienza a otorgársele a estos enfermos, hacia finales del siglo XVIII y durante el siglo XIX, se conocen numerosos intentos de clasificar las enfermedades mentales (Boisser de Sauvages, 1763; Cullen, 1777; Esquirol, 1838; Morel, 1862; Kalbhaum, 1863), hasta llegar a las clasificaciones modernas. <sup>(25)</sup>

En la esfera de la educación, sucedió de forma semejante hasta que en la década de los noventa del pasado siglo se adoptó la filosofía integradora, el reto de una escuela para todos en la lucha

por una educación inclusiva. Desde la Conferencia Mundial sobre Educación para Todos (Tailandia, 1990), y las normas uniformes sobre igualdad de oportunidades para las personas con discapacidad (1993), han sido fuertes las demandas internacionales para el cambio, como la incluida en la Declaración de Salamanca en 1994, <sup>(26)</sup> en la cual fueron aceptados los términos "necesidades educativas especiales" y "educación inclusiva", para ser asumidos por los diferentes países que los incluirían en su nueva política educativa.

De esta manera se habla ya de una escuela abierta a la diversidad, una escuela comprensiva, una escuela para todos, con lo que se produjo una generalización del principio de "inclusión" y se le llevó a todos los planos sociales. <sup>(27)</sup> Este sistema educativo resulta a nuestro criterio el que debe ser empleado en todos los casos posibles.

Nuestro país con la fortaleza del Sistema Educativo y Nacional de Salud, que dispone de programas dirigidos a la población en general <sup>(28)</sup> y a grupos vulnerables en particular, <sup>(29-31)</sup> ofrece un panorama diferente al de muchos países de la región y del mundo, desde el triunfo de nuestra Revolución; garantizando la educación general y especial y acciones tales como: la atención a la mujer durante su gestación, estudios y asesoramiento genético, parto institucional, exámenes a todo recién nacido para la identificación precoz de enfermedades que pudieran conllevar a esta discapacidad, programas de vacunación y prevención de accidentes en niños y adolescentes, entre otros, lo que sin lugar a dudas contribuye a la prevención de la discapacidad intelectual.

### **I. 2. 1. Concepto actual de discapacidad intelectual:**

Se reconoce como el funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media y dificultades en dos o más áreas de la conducta adaptativa, que aparece antes de los 18 años de edad. <sup>(32)</sup>

Esta definición recién enunciada enfatiza la necesidad de que el juicio clínico en las funciones tanto de diagnóstico como de clasificación y planificación de apoyos, se base en un análisis

competente, riguroso y a partir de datos procedentes de la observación, para evitar peligros como el conocido problema del etiquetaje. <sup>(33)</sup>

El juicio clínico, así como la disponibilidad de instrumentos psicométricamente válidos y acordes con el desarrollo teórico actual, favorecerán las intervenciones posteriores centradas en las necesidades particulares de cada individuo, porque son las intervenciones y no las consecuencias que pudieran derivarse de su discapacidad, las que han de ser el centro de atención a la discapacidad. <sup>(3)</sup>

Tradicionalmente las puntuaciones del Coeficiente Intelectual (CI), han sido el criterio fundamental para realizar la clasificación según diferentes niveles de funcionamiento intelectual, en la actualidad aunque el peso de estas puntuaciones se ha visto reducido por el desarrollo de otras dimensiones que reflejan la importancia de la interacción de la persona con el entorno, sigue resultando útil la clasificación basada en la puntuación del CI, a los efectos de correlacionar las causas subyacentes con los diferentes niveles, por lo que fue empleada en la investigación, como se relaciona a continuación:

**Leve:** Coeficiente de inteligencia entre 69 y 52. <sup>(34)</sup>

Posee potencialidades de escolaridad hasta noveno grado en educación especial.

- Susceptible de formación laboral.
- Capaz de integrarse social y laboralmente.
- Puede necesitar asistencia y guía en períodos de stress económico o social.

**Moderada:** Coeficiente de inteligencia entre 51 y 36.

Posee potencialidades de escolaridad hasta sexto grado en la educación especial.

- Susceptible de formación laboral.
- Capaz de integrarse social y laboralmente con ayuda.
- Necesita asistencia y guía en períodos ante ligeros cambios sociales.

**Severa:** Coeficiente de inteligencia entre 35 y 20.

Posee potencialidades para el logro de habilidades adaptativas funcionales.

- Susceptible de aprendizaje de técnicas laborales elementales.
- Capaz de integrarse laboralmente con ayuda en un medio protegido.
- Puede contribuir parcialmente a su autocuidado bajo supervisión

**Profunda:** Coeficiente de inteligencia entre 19 y menos.

Posee potencialidades de comunicación verbal o extraverbal elementales.

- Dependiente en actividades de la vida diaria.
- Las posibilidades de desarrollo están directamente relacionadas con las oportunidades que se les ofrecen tanto en la familia como en la comunidad.
- Usualmente necesita de cuidados de enfermería. <sup>(34)</sup>

Como se demuestra a partir de la integración de todos los aspectos a tener en cuenta al analizar esta discapacidad, se trata de un fenómeno altamente diverso en términos de severidad, los cuales están relacionados con la heterogeneidad de las causas subyacentes.

Desde el punto de vista clínico, la discapacidad intelectual puede estar asociada a síntomas y signos, lo que lleva a la distinción de las formas sindrómicas y no sindrómicas. La discapacidad cognitiva sindrómica está asociada a una constelación de otras manifestaciones en el cuerpo y el sistema nervioso central, ya sean neurológicas o psiquiátricas. <sup>(35)</sup> En la no sindrómica, no se observan anomalías adicionales (incluyendo alteraciones en el SNC).

Esta división ha comenzado a borrarse, desde el punto de vista molecular, porque se han descrito diferentes mutaciones fundamentalmente en el cromosoma X, en la que desde el mismo gen se originan ambos tipos de discapacidad: la sindrómica y no sindrómica. <sup>(36)</sup>

Los genes involucrados en la discapacidad intelectual no sindrómica, son los primeros candidatos para dilucidar, la especificación de la red neuronal requerida para el procesamiento de la información normal en el cerebro. <sup>(37)</sup> Lo que resulta de vital importancia para avanzar en el conocimiento del desarrollo cognitivo.



## I. 2. 2. Principales factores relacionados con el origen de la discapacidad intelectual:

- **Mutaciones genómicas y control epigenético:**
  - Existen más de 1 000 síndromes que cursan con discapacidad intelectual listados en OMIM. <sup>(38)</sup>
  - Se han identificado más de 400 genes cuyas mutaciones conllevan a la discapacidad cognitiva, de ellos se han relacionado alrededor de 35 con la forma no sindrómica. <sup>(39)</sup>
  - Cuando ocurre ganancia o pérdida del material hereditario se observa generalmente discapacidad intelectual, considerándose alrededor del 25% de las causas, las reconocidas aberraciones cromosómicas. <sup>(40)</sup>

Además, debe tenerse en cuenta que la vida de un individuo no solo se define por su genoma, sino también por su epigenoma, y durante el desarrollo se generan diferentes epigenomas, no solo durante la vida fetal, sino también, durante la fase de plasticidad en la niñez temprana. El epigenoma se modifica ante las influencias ambientales incluyendo condiciones maternas, dieta, exposición a toxinas y otros, y este responde a estos estímulos ambientales, lo que puede tener consecuencias a largo plazo. <sup>(41)</sup>

Recientemente se han descrito más de 20 genes con función epigenética en el origen de la discapacidad intelectual, y también se han identificado las proteínas que ellos codifican, involucradas directamente en la modulación de la estructura de la cromatina, <sup>(9)</sup> ha sido reconocido que estas proteínas interactúan directamente unas con otras y de conjunto, en complejos que regulan la estructura local de la cromatina en genes blancos. <sup>(11)</sup>

El funcionamiento de los reguladores epigenéticos es esencial para el establecimiento del perfil transcripcional necesario para la inteligencia normal, y la mutación en estos genes resulta en una expresión génica alterada, influyendo de manera importante en la función neuronal requerida para el aprendizaje y la memoria. <sup>(42)</sup>

Durante las últimas décadas se han clonado un gran número de genes que causan discapacidad intelectual a partir de sus mutaciones en humanos. El rol de estos genes propició un excelente punto de partida para investigar las alteraciones celulares, neurobiológicas y del comportamiento, y los mecanismos responsables del daño cognitivo en las personas con esta discapacidad.

Así mismo, los estudios en el síndrome Down y el análisis de varias formas de esta discapacidad causada por mutaciones en un solo gen, revelaron que lo mismo se origine la misma por la sobreexpresión de un grupo de genes, o por una simple mutación, el resultado es un fenotipo similar: la discapacidad intelectual.

Es por ello que a pesar de las muchas diferencias en la manifestación de estas formas de discapacidad, las evidencias convergen en el punto donde se reconoce que esta, es primariamente debida a deficiencias en la red neuronal de conectividad en el centro cognitivo principal del cerebro, lo cual secundariamente resulta en daño del procesamiento de la información. <sup>(43)</sup>

El concepto que similares fenotipos pueden resultar de mutaciones en diferentes moléculas relacionadas funcionalmente, ha sido explorado en numerosos estudios que unen varias moléculas de función desconocida con vías conocidas, y luego se examinan estas vías moleculares con funciones celulares específicas. <sup>(43)</sup>

Existen también evidencias que sugieren que grupos de genes causantes de la discapacidad intelectual están conectados con otros en vías moleculares que son cruciales para las funciones celulares y la plasticidad. <sup>(44)</sup>

En la actualidad se han podido formular nuevas hipótesis sobre los mecanismos moleculares anormales que producen síndromes con discapacidad intelectual y adicionalmente se han logrado identificar genes involucrados en dichos síndromes y sus productos. Aunque aún están

bajo investigación intensa, se discute sobre la implicación de las bases moleculares emergentes de éstos, en los mecanismos de aprendizaje de manera general.

De esta forma se resumen estos genes en tres grandes grupos: <sup>(20)</sup>

- **Genes relacionados con la regulación del citoesqueleto de actina:** Estos se implican en la dinámica del citoesqueleto de actina, y desempeñan un papel fundamental en el crecimiento, orientación y ramificación, tanto de axones como de dendritas.
- **Genes implicados en la sinapsis:** La formación de estas conexiones, su correcto funcionamiento y su capacidad de adaptación en función de su uso (plasticidad), resultan esenciales para los procesos cognitivos.
- **Genes que codifican proteínas involucradas en la regulación de la expresión génica:** Se trata de genes implicados en el control de la expresión génica, necesarios para el establecimiento de la memoria a largo plazo.

El código genético y los elementos reguladores del ADN, proveen un modelo estático para la transcripción de los genes en un vasto número de tipos celulares en cualquier organismo, en contraste, la modificación epigenética de la cromatina ofrece una estructura dinámica que orienta cuándo y dónde se expresan los genes. <sup>(45)</sup>

La regulación epigenética ocurre por modulación de la densidad de la cromatina, en un proceso altamente dinámico en respuesta a los estímulos celulares y ambientales. Estos cambios estructurales permiten o no, el acceso de los factores de transcripción lo que es importante en el desarrollo neuronal. <sup>(11)</sup>

Las aberraciones cromosómicas como deleciones, duplicaciones, inversiones y traslocaciones pueden afectar directamente la expresión de la inteligencia por la ausencia del número normal de genes, pero también pueden afectar indirectamente la expresión normal de genes vecinos por inducción inapropiada de rearrreglos locales, de la estructura de la cromatina. <sup>(11)</sup>

Todos estos mecanismos, de manera general, afectan el normal desarrollo de las neuronas, lo que conlleva al funcionamiento subóptimo de los circuitos cerebrales. <sup>(11)</sup>

- **Síndrome Down:** Este síndrome ha constituido históricamente la primera causa genética de discapacidad intelectual, y ha sido ampliamente estudiado, la región crítica asociada al síndrome mapea en 21q 22.3, en la que se involucra la presencia de genes cuyas tres copias expresan altos niveles de proteínas que codifican las siguientes características: afección de áreas específicas como el cerebelo e hipocampo, heterotopias neuronales, defectos en la diferenciación y migración neuronal, densidad neuronal disminuida en poblaciones celulares específica y anomalías dendríticas. <sup>(46)</sup>

No se debe atribuir el déficit cognitivo sólo a la reducción del tamaño del cerebro o a la densidad neuronal; sino a la suma de todos los aspectos de la estructura tridimensional. La forma y densidad de la espina dendrítica puede ser responsable de la patogénesis y evolución del síndrome, incluyendo los cambios degenerativos observados. <sup>(42, 47)</sup> (Ver anexos figura 3)

Por todo lo hasta aquí relacionado, se puede afirmar que el estudio integrado de los mecanismos moleculares y celulares que subyacen en la discapacidad intelectual es decisivo para el conocimiento de la neuropatología responsable de su expresión y esencial para el desarrollo de terapias futuras.

- **Discapacidad intelectual ligada al cromosoma X:**

Hasta la fecha se han encontrado muchos más genes relacionados con la función cognitiva en el cromosoma X que en cualquier otro autosoma. Se ha estimado la prevalencia de discapacidad intelectual relacionada con este patrón de herencia en 1,8/1 000 individuos y se señala que existen más de 100 genes implicados en la discapacidad ligada al X. <sup>(48)</sup>

Se destaca de forma general, que el cromosoma X contiene una densidad extremadamente elevada de genes que relacionados con la habilidad cognitiva por la identificación de gran

número de genes ligados al cromosoma X que causan discapacidad sindrómica (hay descritas 140 condiciones sindrómicas), todo esto explica el exceso de varones afectados. <sup>(48)</sup>

- **Factores ambientales que originan discapacidad intelectual:** <sup>(49)</sup>

Estos factores pueden operar en cualquiera de las etapas de la vida por lo que se dividen en:

- Prenatales: Consumo de alcohol, infecciones y enfermedades maternas, radiaciones, otros agentes químicos.
- Perinatales: Prematurez, Hipoxia-isquemia, traumas, sepsis del recién nacido.
- Postnatales: Infecciones del SNC, intoxicaciones, traumas craneales.

De manera general esta discapacidad se reconoce, como el resultado de la interacción entre el genoma y los factores ambientales, cuya expresión es notablemente individualizada.

### **I.3. El empleo del método clínico en el diagnóstico de las causas de la discapacidad intelectual:**

En el mundo los estudios sobre esta discapacidad se han realizado en poblaciones institucionalizadas, con discapacidad severa, o dirigida a serie de pacientes correspondientes a hospitales infantiles fundamentalmente. <sup>(50)</sup> En Suecia el investigador K. H. Gustavson <sup>(10)</sup> publicó en 1984, un estudio basado en el análisis de los principales factores causales según la etapa de la vida en la que actúan, conllevando a la discapacidad intelectual.

En nuestro país, el primer estudio clínico-genético realizado se dirigió de igual modo a individuos con grados severos de discapacidad intelectual, que se encontraban institucionalizados. <sup>(51)</sup> A partir de ese estudio se elaboró un documento, que permite el desarrollo ordenado del método clínico en el estudio de esta discapacidad, basado en el interrogatorio y el examen dismorfológico de cada paciente, con el objetivo de descartar los factores ambientales, de manera que se realicen los estudios genéticos costosos sólo en los casos necesarios.

A propósito del método clínico, este es conocido también como método de solución de problemas clínicos o proceso del diagnóstico, y no es más que "la aplicación del método

científico al estudio del proceso salud-enfermedad en el individuo con vistas a conocer, valorar y transformar la salud/enfermedad en el mismo, de manera que implica a todos los pacientes e incluye a todas las especialidades" (52)

Este método comprende un grupo de pasos ordenados que todo médico debe aplicar en la búsqueda del diagnóstico de los problemas de salud de sus pacientes, y que consisten en: el interrogatorio o anamnesis para conocer las quejas o síntomas que presentan; el examen físico, en busca de determinados signos por medio de la exploración corporal para después agrupar, relacionar, combinar e integrar los síntomas y signos encontrados y poder establecer las hipótesis diagnósticas presuntivas que expliquen el problema de salud del enfermo; así como la comprobación de estas hipótesis a través de exámenes complementarios o por la evolución del paciente. (53)

La aplicación del método clínico no da la espalda a los avances científicos logrados en la medicina, sino que ha posibilitado en gran medida estos avances, al caracterizar, mediante la formulación y contraste de hipótesis, al cambiante cuadro de las enfermedades humanas, su diagnóstico oportuno, pronóstico, terapéutica y profilaxis, en provechosa interacción con el método epidemiológico y beneficiándose de los aportes provenientes de las ciencias médicas.(53)

Sobre este análisis, resulta difícil encontrar investigaciones dirigidas a comunidades completas, que incluyan todos los grados de severidad de esta discapacidad, basado además en el empleo ordenado del método clínico, como herramienta fundamental, de ahí uno de los principales aportes consignados a esta investigación.

#### **I. 4. Estudios de laboratorio para el diagnóstico de la discapacidad intelectual:**

El cariotipo con una técnica de bandeo mínima de 500 bandas descarta anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, entre 5 y 10 Mb. Siempre que hay una pérdida o ganancia de material genético visible al microscopio óptico y que afecta a los autosomas, se ha asociado a la discapacidad intelectual. Las cromosopatías constituyen un porcentaje muy elevado de las

causas de la discapacidad intelectual sindrómica reportadas que como promedio superan el 20% de los casos, mientras que en los casos con discapacidad sindrómica ligada al X, prácticamente no hay cromosomopatías detectables con el cariotipo convencional. <sup>(40)</sup>

En la discapacidad intelectual idiopática predominan las aneuploidías de los autosomas, <sup>(52)</sup> las alteraciones estructurales con pequeñas deleciones terminales e intersticiales, duplicaciones terminales e intersticiales, cromosomas marcadores extras, las traslocaciones desequilibradas y las traslocaciones recíprocas aparentemente, donde algunas de las que son de novo podrían tener relación causal. Al respecto se ha confirmado que el efecto fenotípico de una anomalía cromosómica estructural relativamente pequeña depende más del locus y de la función de los genes implicados, que del propio tamaño de la región cromosómica alterada. <sup>(54)</sup>

El estudio de reorganizaciones submicroscópicas requiere técnicas más sensibles que la citogenética convencional. La tecnología de microarreglos ha permitido superar el límite de resolución de las técnicas anteriormente explicadas. Los estudios que analizan el genoma global con técnicas de alta resolución en pacientes con discapacidad intelectual idiopática, detectan que el porcentaje de anomalías cromosómicas es del 7-20% y son las intersticiales más frecuentes que las subteloméricas. <sup>(55-58)</sup>

También ha sido reconocido que la expresión de los síndromes por microdelección/microduplicación se deben a la disminución de la expresión de genes contiguos o son producto de una haploinsuficiencia de un gen único.

Recientemente se han desarrollado métodos para realizar estudios cuantitativos de secuencias determinadas del genoma. La técnica MPLA, del inglés, *multiplex ligation probe amplification*, se basa en la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de un grupo de sondas específicas. Esta técnica permite la detección de anomalías de número de copias de hasta 45 secuencias de ácidos nucleicos en una sola reacción, e identifica la secuencia mediante la

hibridación de dos sondas complementarias de 10 pb cada una adyacente a la secuencia diana.<sup>(59)</sup>

La posibilidad de analizar en un único experimento un gran número de secuencias genómicas o medir simultáneamente la expresión de gran parte de los genes en todo el genoma, representó un gran avance en el diagnóstico de las causas de la discapacidad intelectual. La introducción de técnicas como los arreglos de hibridación genómica comparada (CGH), permite detectar reordenamientos cromosómicos desequilibrados inferiores a 1 Mb. Con clones genómicos distribuidos que cubran la totalidad de un cromosoma por ejemplo, se puede generar un arreglo específico que permitirá obtener un cariotipo molecular de ese cromosoma con una resolución de 100 kb, lo que permite detectar microdeleciones, microduplicaciones e inversiones del cromosoma que se estudia. <sup>(60, 61)</sup>

De igual manera, los polimorfismos de simple nucleótidos (SNP) ocupan el 80% de los polimorfismos genéticos, y ocurren una vez cada 350 a 1000 pb en el genoma, casi la mitad de los SNP ocurren en regiones codificantes o regiones reguladoras, y estos pequeños cambios pueden determinar modificaciones en la proteína que podrían estar asociados al origen de la discapacidad intelectual. Es por ello que el estudio por técnicas arrays-CGH y SNP constituyen el futuro para llegar a identificar los genes autosómicos responsables de la discapacidad intelectual. <sup>(62)</sup>

Por otra parte, la interpretación de los microarreglos es complicada por el descubrimiento de áreas de ADN, de más de 1kb, conocidos como variación en el número de copias (CNVs), comparado con un genoma de referencia normal. Los CNVs están asociados a fenotipo patológico cuando uno o más genes, dosis sensible, están en el interior de la región alterada. <sup>(63)</sup> La detección de raros y nuevos CNVs en un paciente afectado, es fuerte indicador de significado patológico y se observa en el 10% de todas las personas con discapacidad intelectual con



análisis cromosómicos normales. Estos elementos se consideran causales de la discapacidad intelectual cuando:

- Superponen regiones previamente conocidas con síndromes bien delineados que cursan con discapacidad intelectual,
- Están incluidos en regiones críticas de un síndrome o genes causales,
- El fenotipo del paciente es consistente con un patrón sindrómico. <sup>(64-66)</sup>

En nuestro país se dispone de técnicas citogenéticas como el cariotipo convencional, de alta resolución y FISH convencional, recientemente introducido, para caracterizar deleciones en pacientes diagnosticados clínicamente con síndrome Prader Willi y Angelman.

El estudio del Síndrome Frágil X, considerado la primera causa de discapacidad intelectual heredada en el sexo masculino, se realiza a través de las técnicas de biología molecular Southern Blot y PCR. En el centro Nacional de Genética Médica, se incrementan los esfuerzos para introducir técnicas diagnósticas de biología molecular para el estudio de las personas con esta discapacidad, que permitan el estudio de otros síndromes de alta prevalencia, como la Neurofibromatosis Tipo I.

### **Conclusiones:**

De todo lo anteriormente expuesto en este capítulo se deduce que aunque la discapacidad intelectual es un desorden que no puede ser curado, la comprensión de las anomalías y los mecanismos que subyacen en el origen de la misma, el análisis exhaustivo de cada paciente y la identificación de los factores causales, resultan clave para ofrecer el asesoramiento genético y su posible prevención a posteriori en las familias diagnosticadas, por lo que resulta de capital importancia desarrollar estrategias que permitan en todo lo posible, cerrar la brecha aún existente en el diagnóstico etiológico de la misma.

## **II. METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL.**

En este capítulo se recogen los aspectos relativos a la metodología empleada en esta investigación, para desarrollar el algoritmo dirigido al estudio clínico-genético de las personas con discapacidad intelectual.

### **II.1. Tipo de estudio**

Estudio observacional descriptivo, transversal, de las personas con discapacidad intelectual, nacidos entre los años 1977 y 1997 que residen en los municipios de Lisa, Playa y Marianao, y clínico-genético de las que cumplían los criterios de inclusión.

### **II.2. Población de estudio para la caracterización clínico-genética**

Se estudiaron el total de personas con discapacidad intelectual, con cualquier grado de severidad que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Tener diagnóstico de discapacidad intelectual confirmado por la autora.
- ✓ Corresponder por fecha de nacimiento al período comprendido entre el 1ro. de Enero de 1977 y el 31 de Diciembre de 1997.
- ✓ Pertener por su dirección particular a los municipios Lisa, Playa o Marianao, o permanecer interno en los Centros Médicos Psicopedagógicos, del territorio estudiado.
- ✓ Obtener el consentimiento informado del tutor para realizar el estudio clínico-genético. (En el caso de las personas sin amparo filial se obtuvo el consentimiento de los tutores o directivos de instituciones)
  - Criterios de exclusión y salida:
- ✓ Personas con discapacidad intelectual que se mudaran del territorio estudiado durante la investigación, los que fallecieron, y aquellos que luego de incluirse, sus familiares no desearan continuar en la investigación.

La selección de las personas con discapacidad intelectual nacidas entre los años 1977 y 1997, obedece a la necesidad de contar con información fidedigna en todo lo posible, buscando disponer de los padres aún vivos y con memoria reciente de los eventos relacionados desde el embarazo, y por otra parte, abarcar las edades en las que se logra concluir la investigación psicopedagógica que permite identificar si existe discapacidad intelectual en los escolares, lo que se puede extender hasta los ocho-diez años de edad, para los niños con discapacidad intelectual leve.

**- Fuentes de información:**

Fueron revisadas las historias clínicas individuales de la atención primaria de salud, historias clínicas genéticas, exámenes complementarios, registros y documentos disponibles en los Centros de Orientación y Diagnóstico, libros de parto e historias clínicas del recién nacido, así como, los documentos e historias clínicas disponibles en servicios de defectología y psiquiatría según fuese necesario.

**II. 3. Método:**

El pilar fundamental de esta investigación lo constituyó el empleo del método clínico, y la aplicación sistemática de cada uno de los aspectos contenidos en el mismo, durante el estudio de todas las personas, partiendo de la aplicación de la herramienta de clasificación inicial, que contiene el desarrollo de la anamnesis exhaustiva, incluyendo la búsqueda de información referida a las diferentes etapas de formación y desarrollo del SNC y contemplando los factores y causas que pueden conllevar a esta discapacidad, se destaca además el examen físico por sistemas y la propuesta de estudios complementarios, muy comedidamente, sólo cuando resultó estrictamente necesario para confirmar la impresión diagnóstica.

**II. 4. Recolección de la información.**

Para la obtención de datos sobre el paciente, se utilizó la herramienta de clasificación inicial para el estudio de la discapacidad intelectual, diseñada por la tutora de este trabajo, directiva del

Centro Nacional de Genética Médica y que fue aplicada por vez primera en el estudio de la discapacidad intelectual en la presente investigación.

Este documento está integrado por 52 variables que incluyen las causas descritas por los estudiosos de este tema a nivel internacional y los expertos de nuestro país, y que contempla de preguntas relativas a los datos generales de la persona estudiada, los datos de la salud materna en el período del embarazo, datos del parto y de los primeros siete días de vida, así como los datos relacionados a partir del octavo día de vida; de igual manera contiene los resultados del examen físico completo, resumiendo la propuesta de clasificación, según el período en que se originó la discapacidad, en cada persona.

Para describir el comportamiento del número de casos diagnosticados con discapacidad intelectual en los tres municipios estudiados durante el último quinquenio, se realizaron entrevistas a directivos de los Centros de Orientación y Diagnóstico de los tres municipios y de la Provincia de educación, especialistas en MGI y master en asesoramiento genético, genetistas clínicos y neonatólogos de los municipios estudiados y de los centros de salud que dan cobertura a los pacientes de este territorio, de esta manera quedaron incluidos 481 casos para el análisis.

## II. 5. Operacionalización de variables según los objetivos planteados

Variables relacionadas con la caracterización epidemiológica y clínico-genética de las personas con discapacidad intelectual:

| Variable                  | Tipo                  | Clasificación   | Definición de la escala   |
|---------------------------|-----------------------|---|---|
| <b>Años de nacimiento</b> | Cuantitativa continua | Grupos establecidos:<br>1977-1979, 1980-1984,<br>1985-1989, 1990-1994,<br>1995-1997 | Edad en años obtenida del Carnet de Identidad o Tarjeta de menor. |
| <b>Sexo</b>               | Cualitativa nominal   | Masculino / Femenino  | Sexo biológico de la persona, definido por observación.           |

|   |                                |  |   |
|---|--------------------------------|--|---|
| <b>Nivel de funcionamiento Intelectual</b>                                  | Cualitativa ordinaria          | Leve, Moderado, Severo, Profundo   | Evaluación previamente definida por equipo del CDO y defectólogos del área de salud.                                  |
| <b>Antecedentes familiares de primer grado de discapacidad intelectual</b>  | Cualitativa nominal dicotómica | - Con antecedentes<br>- Sin antecedentes   | Antecedente referido por el tutor, reflejado en la herramienta de clasificación inicial: Datos sobre otros parientes. |
| <b>Categorías sobre el momento de origen de la discapacidad intelectual</b> | Cualitativa nominal            | Prenatal genético, Prenatal Inespecífico, Prenatal ambiental, Perinatal, Postnatal, Psicosis, Inclasificable             | Grupos asignados por la evaluación clínico- genética. Herramienta de clasificación: CLASIFICACIÓN.                    |
| <b>Grupo Prenatal Genético</b>  | Cualitativa nominal            | Monogénicas, Cromosómicas, Multifactoriales  | Factores prenatales identificados por la evaluación clínico- genética.  |
| <b>Grupo Prenatal inespecífico</b>  | Cualitativa nominal            | Dismorfias, Malformaciones congénitas asociadas, Crecimiento intrauterino retardado, Epilepsia de etiología desconocida. | Aspectos obtenidos por la evaluación clínico- genética. Herramienta de clasificación: Datos sobre el Paciente.        |
| <b>Grupo prenatal ambiental</b>   | Cualitativa nominal            | Consumo de alcohol, Hipertermia, Infecciones y enfermedades maternas, consumo de   | Factores prenatales identificados en el interrogatorio. Herramienta de clasificación: Datos                           |

|                             |                     |  |   |
|-----------------------------|---------------------|--|---|
|                             |                     | medicamentos y otras drogas, exposición a radiaciones.                         | sobre la madre en el período del embarazo   |
| <b>Grupo perinatal</b>      | Cualitativa nominal | Signos de hipoxia, Traumas perinatales, Pretérmino, Sepsis, Otras              | Factores identificados en la evaluación clínico- genética. Herramienta de clasificación: Datos del Parto y los Primeros 7 días de vida.                   |
| <b>Grupo postnatal</b>      | Cualitativa nominal | Infecciones, Meningitis, Traumas, Otras  | Factores identificados en la evaluación clínico- genética. Herramienta de clasificación: Datos relacionados con el paciente a partir del 8vo día de vida. |
| <b>Grupo Psicosis</b>       | Cualitativa nominal | Autismo, y otras psicosis presentes en la persona con discapacidad intelectual | Psicosis diagnosticadas por evaluación psiquiátrica. Herramienta de clasificación.  |
| <b>Grupo Inclasificable</b> | Cualitativa nominal | Por falta de información y examen físico negativo                              | Inclasificable, luego de la evaluación clínico-genética.  |

## II. 6. Detalles del trabajo de campo

### - Etapas desarrolladas en el trabajo de campo:

- Años 1999-2001: Conformación del universo de personas con discapacidad a estudiar por municipios, visita de cada caso en los municipios Mariano y Lisa, aplicación de la

herramienta de clasificación inicial y clasificación de los pacientes según criterios de Gustavson.

- Años 2002-2004: Visita de cada caso en el municipio Playa, aplicación de la herramienta de clasificación inicial y clasificación según criterios de Gustavson.
- Años 2005-2007: Investigación de los casos clasificados como: Prenatales genéticos e inespecíficos, Psicosis e Inclasificados.
- Años 2008-2010: Análisis del número de casos nuevos diagnosticados con discapacidad intelectual y de interrupciones de embarazos por fetos afectados, en los tres municipios estudiados.

**- Búsqueda activa de la información durante el trabajo de campo:**

Para la identificación de la población con discapacidad intelectual, inicialmente se utilizó la información registrada en todos los consultorios del médico de familia, la dispensarización de los defectólogos de las áreas de salud, y fueron revisados los libros de la consulta de genética clínica del Hospital pediátrico "Juan Manuel Márquez" de Marianao que atiende los tres municipios, así como la información disponible en los centros de orientación y diagnóstico y toda la información registrada en los centros médicos psicopedagógicos y escuelas especiales para niños con discapacidad intelectual, de estos territorios.

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos en esta investigación, la autora de este trabajo realizó la visita al hogar de cada uno de los individuos a estudiar, donde les aplicó la herramienta de clasificación inicial (anexo 1), previa firma del consentimiento informado, y revisó la historia clínica individual y familiar en sus respectivos consultorios médicos de la familia. De igual modo, fue descrita la historia psicosocial de cada caso, y ante la sospecha de la existencia de otras personas con estas características en la comunidad, que no se encontraban registradas, fue visitada la vivienda y de ser comprobaba la veracidad de la información, y los criterios de inclusión se realizó su investigación.

De esta manera, la conformación de la población diana se realizó mediante la búsqueda y revisión de las fuentes de información, durante todos los años que duró el desarrollo del trabajo de campo, hasta el 2007, quedando incluidos todos los niños que por sus años de nacimiento, aún no contaban con edad escolar, específicamente aquellos nacidos entre los años 1999 y 2006.

De este modo, el universo de estudio fue conformado a partir de la pesquisa activa y búsqueda de información en todas las fuentes posibles, ya que obtener la relación de personas con discapacidad intelectual no resulta fácil, porque se trata de una discapacidad que aunque es reconocible de modo general en las gradaciones más severas, la leve puede pasar inadvertidamente y ésta se diagnostica por lo general, cuando el niño que la padece comienza en la escuela y se enfrenta al reto que le impone la exigencia de aprender al ritmo que se espera para su edad cronológica.

En el caso de las personas con discapacidad intelectual severa o profunda, se detectan como pacientes con trastornos del neurodesarrollo a edades tempranas, pero no acuden a la escuela y el diagnóstico de su discapacidad se realiza en los servicios de defectología, psicología y psiquiatría ubicados en la comunidad, la mayoría de las veces; por ello fueron visitados estos servicios en todas las áreas de salud ubicadas en los tres territorios.

#### **- Clasificación de la herramienta inicial y desarrollo del trabajo clínico-genético:**

Posterior a la visita donde fue aplicada la herramienta de clasificación inicial, toda la información fue analizada en discusión grupal, con la participación de dos genetistas clínicos, una psicopedagoga y una master en asesoramiento genético, desarrollándose en resumen el siguiente algoritmo organizativo y técnico:



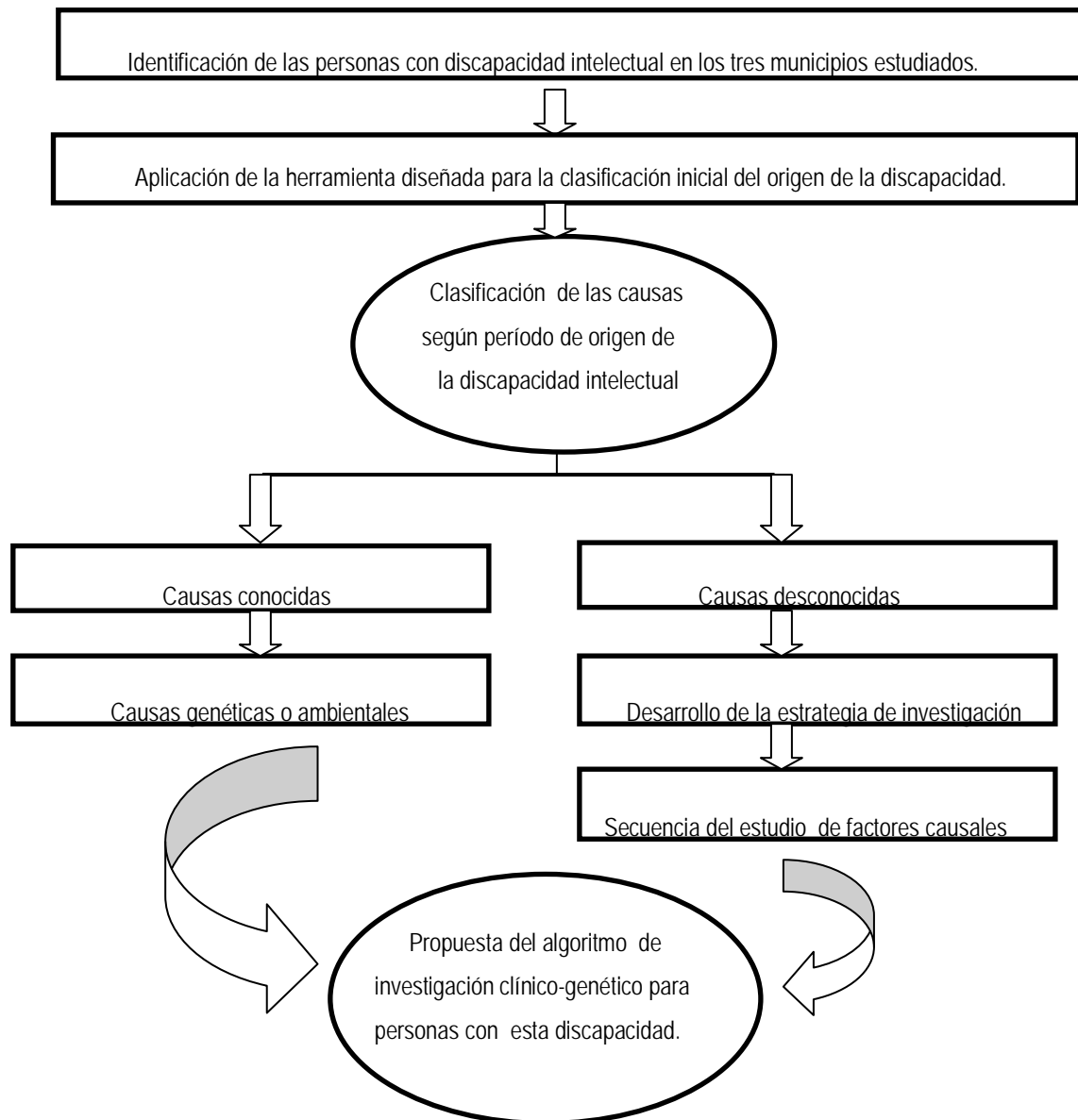


Figura 1. Algoritmo organizativo y técnico

La aplicación de este algoritmo permitió concluir el estudio en las personas en las que se identificaron las causas ambientales de la discapacidad, desde que se aplica la herramienta de clasificación inicial y diseñar la secuencia investigativa en aquellas en las que se identificó el origen prenatal, así como los que quedaron incluidos en los grupos psicosis e inclasificables, estableciéndose la estrategia de investigación personalizadamente.

Fueron realizadas interconsultas con especialistas en: neuropediatría, psicología, psiquiatría, neurofisiología, y todos los requeridos, según fuese necesario en el estudio del paciente.

El estudio clínico-genético comprendió la actualización de las historias clínicas de los casos con diagnóstico previo o en estudio, y en todos los pacientes sin diagnóstico etiológico se realizó:

1. Historia Clínica Genética (Anexo 2), a todos lo que no habían sido atendidos antes por esta especialidad, en la que se enfatizó:

- En la búsqueda de signos dismórficos no modificados por la edad, incluyendo el análisis de dermatoglifos.

- El estudio de defectos congénitos cardiovasculares y viscerales abdominales, para lo que se indicaron estudios imagenológicos, cuando fue preciso.

- En el examen detallado del árbol genealógico, con tres o más generaciones, y en los casos donde se comprobó agregación familiar independientemente de la edad, se examinaron todos los afectados, para analizar las similitudes o diferencias entre los familiares y el propósito.

2. Se realizó cariotipo de rutina, en los casos que por la constelación de signos y síntomas cumplieran con los criterios de indicación.

3. Test Immunohistoquímico, solamente a los varones con sospecha clínica del síndrome frágil X, clasificados como prenatales inespecíficos, inclasificados y psicosis.

4. Test bioquímico que incluyó: Pruebas metabólicas en orina, determinación de Biotinidasa, cuantificación de hormonas tiroideas T3 y T4, en pacientes incluidos en las clasificaciones prenatales inespecíficos, y psicosis, con trastornos conductuales, fundamentalmente.

5. Estudio del funcionamiento sensorial oftalmológico y auditivo, que incluyó potenciales evocados visuales y auditivos de tallo cerebral, en pacientes con trastorno en la visión, auditivo y del desarrollo del lenguaje, fundamentalmente.

Durante el estudio se revisaron todos los libros de parto para recoger las características del mismo en cada paciente, y en el caso de los que tuvieron antecedentes de injurias enmarcadas en el período perinatal, se profundizó en la historia clínica de recién nacido.

Cuando fue preciso la realización de exámenes complementarios de genética, las muestras fueron tomadas en la consulta de genética clínica, en un local preparado con todas las condiciones. Los estudios se realizaron según las técnicas convencionales, obteniéndose la sangre por extracción de 5 ml de sangre por punción directa de la vena antecubital, utilizando jeringuillas plásticas desechables de 10 ml previamente bañadas con heparina sódica (1000 USP), y previa asepsia y antisepsia de la región a puncionar.

Las muestras fueron procesadas en el Centro Nacional de Genética Médica, informando sus resultados a las familias, en consultas de asesoramiento genético.

## **II. 7. Procesamiento y presentación de los datos**

Se diseñó una base de datos sobre el sistema Access, donde quedó almacenada toda la información de la herramienta de clasificación inicial. Este sistema permitió extraer la información de diversas formas: tablas resúmenes o en forma de listados nominales, donde se exponía la información relacionada, de cada persona con discapacidad intelectual.

Fueron construidas distribuciones de frecuencia con las variables de sexo, lugar, severidad y año de nacimiento, en su mayoría de tipo cualitativas, las que fueron resumidas usando para ello valores absolutos, relaciones y cocientes tales como: tasas y porcentajes. La variable edad, fue tratada como discreta y agrupada, según escalas de interés. Los datos fueron presentados en tablas y figuras.

Se obtuvo la información fidedigna de la población que residía en los tres municipios, nacida entre los años 1977 y 1997, dividida por sexos, en el registro nacional del carnet de identidad. De igual modo, la población nacida en cada uno de los años estudiados se obtuvo de la Oficina Provincial de Estadísticas, de Ciudad Habana.

## **II. 8. Consideraciones éticas**

En la investigación fueron observados desde su concepción el respeto a la dignidad de las personas, criterio ético fundamental, a su vez los cuatro principios básicos de la bioética: respeto

a la autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia fueron tenidos en cuenta como parte del protocolo y diseño de este estudio.

El principio de autonomía de cada investigado se respetó y tomó en cuenta con el consentimiento informado, <sup>(67)</sup> (Anexo 3) el que fue leído y firmado en presencia de las personas investigadas por sus tutores, previo al llenado siempre de la herramienta de clasificación inicial, que fue de donde partió la investigación.

De la misma forma cuando fue necesario obtener fotos clínicas de la persona en estudio o muestra biológicas se procedió al llenado del consentimiento específico para estos fines. De esta manera se contó siempre con la voluntariedad de las personas estudiadas y tutores. (Anexo 4)

Durante la ejecución del estudio se realizó el examen físico de la persona cumpliendo con las normas de privacidad y respetando el pudor del paciente. Las consultas especializadas se realizaron en locales establecidos para estos fines con los requerimientos para el desarrollo de las mismas, y respetando de igual modo la privacidad de cada persona en estudio.

La presente investigación, fue analizada y aprobada por el comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica y se controló según lo establecido para este tipo de estudios. De igual modo, los ejecutores firmaron y trabajaron bajo las normas de confidencialidad, guardando con total discreción la información obtenida de cada paciente.

## **II. 9. Control Semántico**

**Discapacidad intelectual idiopática:** Discapacidad intelectual en la que se desconoce su causa.

**Antecedentes de consanguinidad:** Cuando en la persona existe el antecedente del matrimonio entre cónyuges que comparten un ancestro común de primera, segunda o tercera generación.

**TORCH:** Acrónimo usado para identificar la infección causada por Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes simple.

**SNC:** Siglas de Sistema Nervioso Central.

**SNP:** Siglas del inglés Polimorfismo de simple nucleótido.

**CGH arrays:** Siglas del inglés Hibridación genómica comparada.

**CNVs:** Siglas del inglés Variaciones en el número de copias.

**ADN:** Siglas de Acido desoxirribonucleico

**SFA:** Siglas usadas para referir el sufrimiento fetal agudo

**FISH:** Siglas del inglés Flourescent In Situ Hybridization

**MPLA:** Siglas del inglés Multiplex probe ligation amplification

**PCR:** Siglas del inglés Reacción en cadena de la polimerasa.

**Southern Blot:** Método desarrollado por Edwin Southern 1975, para visualizar fragmentos específicos de ADN, tras varios pasos.

## **II. 10. Criterios empleados para la clasificación por períodos de la discapacidad.**

La clasificación según el período en que se originó la discapacidad intelectual se realizó a través de los datos obtenidos en la herramienta de recolección inicial, analizando cada factor identificado durante el estudio clínico-genético, por el equipo multidisciplinario constituido para esta investigación, en el caso de los aspectos que se incluyen en los grupos: prenatal ambiental e inespecífico, perinatal y postnatal, todos se analizaron puntualmente en cada paciente por los expertos que se integraron en este estudio.

La clasificación se realiza observando los siguientes elementos:

### **- Prenatal genético**

- Personas con diagnóstico clínico y de laboratorio cuando es preciso, de afección correspondiente a causa genética: Monogénica, Cromosómica o Multifactorial.

### **- Prenatal inespecífico**

Paciente en los que se combinaran más de dos de los siguientes aspectos, cuyo valor fue analizado por el equipo de especialistas:

- Peso al nacer inferior para la edad gestacional. (CIUR)

- Malformaciones congénitas aisladas o asociadas con signos dismórficos.
- Signos dismórficos (tres o más), dándole mayor peso a los que no varían con el desarrollo.
- Microcefalia de comienzo prenatal.
- Manchas blancas o café con leche de nacimiento, así como lunares o hemangiomas.
- Antecedentes maternos de anormalidades de los movimientos fetales.
- Pacientes que tienen una lesión progresiva del SNC, determinada así neurológicamente.

#### **- Prenatal ambiental**

- Si en ausencia de otra posible causa se refiere exposición en el embarazo al alcohol, calor intenso, afecciones maternas con efecto teratogénico conocido como la Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, fenilcetonuria, entre otras.
- Antecedentes maternos de consumo de drogas o de medicamentos identificados con capacidad de producir discapacidad intelectual.
- Antecedentes maternos de anemia crónica severa y otras enfermedades relacionadas con el origen de esta discapacidad.

*El valor de cada uno de estos factores fue analizado por el equipo de especialistas.*

#### **- Perinatal**

Los casos en los que no existen los criterios anteriores y se constató el antecedente de asfixia perinatal, aspiración meconial, prematuridad con peso adecuado para la edad gestacional, traumas en el parto, íctero por incompatibilidad de grupos sanguíneos o infecciones severas del recién nacido.

*El valor de cada uno de estos factores fue analizado por el equipo de especialistas.*

#### **- Postnatal**

- Pacientes sin los criterios establecidos anteriormente, en los que se evidencia el antecedente de buen desarrollo psicomotor hasta que sufrieron infecciones del SNC, traumas o intoxicaciones, sometidos al criterio de expertos.

Los siguientes criterios también fueron propuestos por Gustavson:

**- Inclasificable**

- Pacientes en los que no se encontró ninguno de los criterios anteriores o en los que no fue posible conocer sus antecedentes y que al examen físico no presentaron dismorfismos ni defectos malformativos congénitos.

**- Psicosis**

- Solamente en los casos diagnosticados por Psiquiatría como tales. Este grupo se designa con el objetivo de facilitar la investigación en estos pacientes.

**- Estrategia desarrollada para la clasificación:**

Cuando se encontraron elementos prenatales que señalaban sobre este momento de origen de la discapacidad, aunque existieran criterios de agravantes peri o postnatales, siempre se clasificaron como de origen prenatal, ya que se conoce que el daño ocurrido prenatalmente en el sistema nervioso central puede predisponer a complicaciones en el parto.

Fue establecida la cascada diagnóstica de modo que se procuró que fuera otorgado el justo peso a cada factor causal, analizándose por el equipo de expertos de qué manera quedaría la clasificación de cada paciente, partiendo siempre de información constatada o fidedigna.

Cuando no se dispuso de información registrada en documentos acreditativos o dictámenes médicos sobre la enfermedad o factor relacionado con el origen de la discapacidad, y cuando en la persona el examen físico e historia natural de la enfermedad no reveló el momento de origen de la misma, siempre se clasificó como inclasificable.

**Conclusiones de este capítulo:**

En este capítulo fue descrita la concepción metodológica general aplicada para la investigación clínico-genética de las personas con discapacidad intelectual, así como la secuencia de pasos desarrollados en correspondencia con los objetivos trazados y se ofrecen detalles del algoritmo organizativo y técnico desarrollado.

### III. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El presente capítulo ilustra los principales resultados de la investigación clínico-genética realizada para personas con discapacidad intelectual, la que permitió obtener información sobre esta discapacidad en los territorios estudiados, en correspondencia con los objetivos planteados.

#### III.1 Características generales de la discapacidad intelectual en los municipios Marianao, Lisa y Playa, en personas nacidas en el período 1977- 1997.

A partir del estudio y análisis de todas las personas con discapacidad intelectual correspondientes al período investigado, en los tres municipios seleccionados se arribó a los siguientes resultados:

Tabla 1. Prevalencia lápsica de la discapacidad intelectual por municipios seleccionados, C. Habana 2002.

| Municipios | Población nacida entre 1977-97 | Personas estudiadas | Prevalencia X 100 habitantes |
|------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Marianao   | 24 850                         | 302                 | 1,21                         |
| Lisa       | 31 425                         | 485                 | 1,54                         |
| Playa      | 34 557                         | 421                 | 1,22                         |
| Total      | 90 832                         | 1 208               | 1,33                         |

El análisis comparativo de los tres municipios entre sí, muestra que Marianao y Playa tienen muy similar prevalencia y son los de menores frecuencias porcentuales, mientras que la Lisa obtuvo la mayor prevalencia encontrada.

La caracterización sociodemográfica del municipio Lisa muestra que en su conformación actual presenta dos áreas bien diferenciadas, la zona noreste del municipio, del Quibú hasta Arroyo Arenas y desde la Autopista Nacional a calle 25, esta zona es urbanizada, en la cual de forma consecutiva se enlazan los repartos con sus más antiguos núcleos de población; y la zona suroeste, con características suburbanas o semirurales, que incluye el área de Cano- Valle Grande, La Concepción, parte de Arroyo Arenas, Guatao y Punta Brava.



Se trata de uno de los municipios menos poblados de la capital, con bajos índices de densidad poblacional, debido en lo fundamental a su carácter periférico y a la dispersión de sus asentamientos poblacionales originales, a estas características demográficas hay que añadir su condición histórico-geográfica de área de tránsito o conexión con la capital desde el occidente del país, lo que le proporciona al municipio una elevada cifra de población flotante. <sup>(68)</sup>

Los municipios Mariano y Playa, en comparación son más urbanos, de mayor desarrollo socioeconómico y no presentan zonas rurales, aspectos que deben tenerse en cuenta en el análisis de la discreta diferencia encontrada. <sup>(68)</sup>

La prevalencia de esta discapacidad incluyendo toda la población en la Provincia La Habana fue de 0,64%, <sup>(69)</sup> inferior a la encontrada en cada uno de los municipios estudiados, y de 1,25% para el país. <sup>(69)</sup>

La mayor prevalencia encontrada en este territorio estudiado, respecto a la Provincial y Nacional, pudiera relacionarse con el período seleccionado para este estudio que incluyó edades en que ya se encontraban diagnosticados los niños con discapacidad intelectual leve y que aún podrían encontrarse vivas aquellas personas con discapacidad asociada a síndromes cromosómicos y malformativos con reconocida limitada expectativa de vida, mientras que la prevalencia provincial y nacional se obtuvieron del estudio de esta discapacidad para todas las edades.

Los estudios epidemiológicos de la discapacidad intelectual revelan diferentes prevalencias pero todos coinciden en el rango entre 0,8-3%; reconociéndose como la discapacidad más frecuente dentro de los trastornos del crecimiento y el desarrollo. <sup>(66, 70)</sup> De manera que este estudio coincidió con lo reportado internacionalmente. Estos resultados también podrían explicarse por la edad de la población estudiada, nacida después del triunfo de la Revolución, favorecida con el impacto de nuestro sistema de salud, donde los programas de atención materno-infantil, de vacunación, de prevención de accidentes, de prevención y detección de enfermedades

genéticas y defectos congénitos, entre muchos otros, inciden de manera favorable, limitando la aparición de esta discapacidad.

En Estados Unidos, Massey y McDermonntt en el año 1995, <sup>(71)</sup> reportaron una prevalencia para las edades comprendidas entre los siete y 17 años, de 1,14%, resultando este estudio el de mayor similitud encontrado en cuanto a edades abordadas, lo que apoya que nuestro país a pesar de ser subdesarrollado, coincide en la prevalencia para esta discapacidad con países desarrollados.

Respecto a la prevalencia, los estudiosos del tema a lo largo de los últimos cincuenta años, señalan que no ha tenido grandes cambios, debido al balance observado entre los avances médicos y tecnológicos y la emergencia de nuevas enfermedades o factores que traen consigo aparejados el aumento de esta discapacidad. <sup>(72)</sup>

El efecto del decrecimiento del síndrome Down por la implementación del diagnóstico prenatal citogenético, o la disminución de la discapacidad intelectual severa por la fenilcetonuria tratada precozmente u otros defectos metabólicos diagnosticados por pesquisas masivas neonatales y consecuentemente la aplicación de tempranos tratamientos en los mismos, ha sido contrarrestado por el aumento de la prevalencia de síndromes como el fetal alcohólico, el abuso de drogas en el período de la gestación o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) congénita, del mismo modo ha decrecido marcadamente la mortalidad de niños prematuros con peso entre 1500 y 2500 gramos, y esto ha aumentando la supervivencia de niños muy prematuros, quienes luego exhiben un gran rango de morbilidad para los trastornos severos del sistema nervioso central. <sup>(73)</sup>

La presentación de esta discapacidad según sexos, se ilustra en la tabla 2, y coincide con lo esperado, observándose predominio marcado del sexo masculino sobre el femenino como se reporta en otras investigaciones que han tenido en cuenta esta variable, donde se destaca que la discapacidad intelectual tiene una relación masculino/femenino de 1,3 o mayor. <sup>(74, 75)</sup>

Tabla 2. Personas con discapacidad intelectual estudiadas según municipios seleccionados y sexos, C. Habana 2002.

| Municipios   | Personas estudiadas | M          | F          | Relación M/F  |
|--------------|---------------------|------------|------------|---------------|
| Marianao     | 302                 | 174        | 128        | 1,36:1        |
| Lisa         | 485                 | 295        | 190        | 1,55:1        |
| Playa        | 421                 | 239        | 182        | 1,31:1        |
| <b>Total</b> | <b>1 208</b>        | <b>708</b> | <b>500</b> | <b>1,42:1</b> |

El estudio nacional sobre esta discapacidad mostró una relación masculino:femenino de 1,46:1, muy similar al de este estudio, este fenómeno ha sido muy discutido y está relacionado con las diferencias genómicas entre el hombre y la mujer, comportándose de manera similar en los tres municipios estudiados, y observándose un discreto aumento de la prevalencia comparativamente en el municipio Lisa, para profundizar en este aspecto, se dedicará un espacio cuando se presente lo relativo al origen de esta discapacidad más adelante.

La tabla 3 ilustra la distribución de personas con discapacidad intelectual estudiadas según grupos de edades.

Tabla 3. Personas con discapacidad intelectual de los municipios seleccionados, según grupos de años de nacimiento, C. Habana 2002.

| Grupo de años de nacimiento | Personas estudiadas | Porcientos |
|-----------------------------|---------------------|------------|
| 1977-1979                   | 167                 | 13,82      |
| 1980-1984                   | 299                 | 24,75      |
| 1985-1989                   | 365                 | 30,21      |
| 1990-1994                   | 306                 | 25,33      |
| 1995-1997                   | 71                  | 5,88       |
| <b>Total</b>                | <b>1 208</b>        | <b>100</b> |

En esta tabla a pesar de no contar con el mismo número de años incluidos en cada grupo, se destaca el grupo de personas nacidas entre 1985 y 1989. Este resultado pudiera expresar que

se trata del período en el que coinciden todas las personas con edades que permiten el diagnóstico de esta discapacidad y la mayor sobrevivencia, la limitada expectativa de vida de personas con discapacidad severa por sus enfermedades de base, también pudiera influir en el menor número de casos observados en el grupo de los nacidos del 77-79.

Por otra parte, las bajas cifras observadas en los últimos años estudiados (1995 al 1997), puede relacionarse con el período de menor diagnóstico de la discapacidad leve.

El análisis de los 71 pacientes diagnosticados y nacidos en este período contra los grados de severidad, arrojó el siguiente resultado:

- Del total de 24 pacientes del municipio Marianao, 18 (75%) presentaron discapacidad severa.
- En la Lisa de los 24 que también fueron estudiados correspondientes a este período de nacimiento, 15 presentaron discapacidad severa (62,5%)
- En el municipio Playa, de los 23 estudiados, 16 correspondieron a gradaciones severas, el 70%.

Este análisis explica que el 69% del total de investigados con fecha de nacimiento entre 1995 y 1997 presentaron discapacidad severa, lo que apoya el planteamiento que la discapacidad intelectual se diagnostica, en los grados más leves después de avanzada la vida escolar del niño.

Contar con este conocimiento resultó de gran valor para el análisis sobre diagnóstico de personas con esta discapacidad en territorio investigado, realizado para el último quinquenio, y que se presenta en el acápite final de este capítulo.

Aunque la discapacidad intelectual se divide fundamentalmente en cuatro grupos de acuerdo a niveles de funcionamiento intelectual, los que se definieron en el capítulo I, la OMS la divide en dos grandes grupos, la leve y la severa, esta última incluye los grupos (moderado, severo y

profundo).<sup>(73)</sup> De esta manera fueron agrupadas las personas estudiadas, ilustradas en la tabla 4, para el análisis de la severidad de esta discapacidad por municipios.

Tabla 4. Personas con discapacidad intelectual estudiadas por municipios seleccionados, según grados de severidad, C. Habana 2002.

| Municipios   | Personas     |            |              |            |              |
|--------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
|              | estudiadas   | Leve       | %            | Severa     | %            |
| Marianao     | 302          | 143        | 47,35        | 159        | 52,65        |
| Lisa         | 485          | 316        | 65,15        | 169        | 34,84        |
| Playa        | 421          | 228        | 54,16        | 193        | 45,84        |
| <b>Total</b> | <b>1 208</b> | <b>687</b> | <b>56,87</b> | <b>521</b> | <b>43,13</b> |

% calculados sobre el total por filas

Cuando se analiza la distribución de las personas con discapacidad intelectual según nivel de funcionamiento intelectual, se identificó que predomina la discapacidad leve, el análisis de las personas investigadas a nivel nacional mostró que el 56,55% del total presentaba discapacidad leve,<sup>(69)</sup> similar también a lo observado en este estudio, y se plantea internacionalmente que los niveles leves de esta discapacidad representan alrededor del 60%, del total de estudiados.<sup>(74, 76, 77)</sup>

Los municipios Marianao y Playa, son los de menor frecuencia porcentual de personas con discapacidad leve, coincidiendo en ambos territorios la presencia de más de una institución interna, para personas con discapacidad intelectual severa, y con mayores matriculas de personas que viven allí de manera permanente, lo que puede elevar la población estudiada con niveles severos de esta discapacidad perteneciente a ambos territorios; contrastando con lo observado en el municipio Lisa, que fue el de mayor frecuencia de discapacidad leve.

#### Conclusiones parciales de este acápite:

- La prevalencia de la discapacidad intelectual, así como su distribución según sexos y severidad se encontró en el rango reportado en nuestro país e internacionalmente.

- Fue más frecuente la discapacidad intelectual en el grupo de años donde pueden coincidir el mayor número de casos diagnosticados y la mayor supervivencia de las personas con esta discapacidad.

### **III.2. Estudio clínico-genético de las personas con discapacidad intelectual en los tres municipios de la capital seleccionados.**

La búsqueda de una causa en la discapacidad intelectual resulta muchas veces frustrante, porque la misma es expresión de la interacción entre muchos factores: genómicos individuales, ambientales, sociales y educativos. <sup>(78)</sup> Por lo que es importante reconocer que hoy en día, a pesar de todos los estudios genéticos y la tecnología disponible, aún la mitad de las causas o más permanece desconocida, como se ha señalado por Curry 1997, Hamel 1999 y Leonard en el 2002. <sup>(79, 80)</sup>

Para dar respuesta a los objetivos específicos relacionados con el conocimiento sobre el período de origen de la discapacidad intelectual, los factores causales genéticos o ambientales y la frecuencia de otras afecciones neurológicas asociadas a la discapacidad intelectual; se aplicó la herramienta que permite la clasificación causal inicial, desde la primera visita realizada al paciente.

De manera que fue aplicado un novedoso procedimiento, establecido para realizar el estudio desde la comunidad de la discapacidad intelectual, optimizando el uso de los recursos disponibles, y basada en el empleo del método clínico como arma fundamental.

Esta herramienta permitió obtener la información necesaria sobre la etapa en la que se originó esta discapacidad según fuera: Prenatal, Perinatal, Postnatal, así como identificar las personas con Psicosis y aquellas en las que no es posible identificar el período de origen de la discapacidad.

Tabla 5. Personas con discapacidad intelectual según criterios de Gustavson, en los tres municipios estudiados, C. Habana 2002.

| Clasificación según criterios de Gustavson | Marianao   |            | Lisa       |            | Playa      |            |              |            |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|------------|
|  | Total      | %          | Total      | %          | Total      | %          | Total        | %          |
| Prenatales                                 | 152        | 50,33      | 230        | 47,42      | 215        | 51,06      | 597          | 49,42      |
| Perinatales                                | 70         | 23,18      | 130        | 26,80      | 115        | 27,32      | 315          | 26,07      |
| Postnatales                                | 26         | 8,60       | 60         | 12,37      | 47         | 11,16      | 133          | 11,00      |
| Inclasificables                            | 49         | 16,22      | 63         | 12,98      | 37         | 8,79       | 149          | 12,33      |
| Psicosis                                   | 5          | 1,65       | 2          | 0,41       | 7          | 1,66       | 14           | 1,16       |
| <b>Total</b>                               | <b>302</b> | <b>100</b> | <b>485</b> | <b>100</b> | <b>421</b> | <b>100</b> | <b>1 208</b> | <b>100</b> |

% calculados sobre el total por columnas

La tabla 5, muestra la distribución de pacientes estudiados según los criterios de Gustavson por municipios, en la que se destacan los eventos que operaron sobre el sistema nervioso durante el período prenatal, ya fueran de etiología genética o ambiental, con un total de 597 personas (49,42%), seguidos de los factores que se relacionan con el origen peri y postnatal, en esta población, con el 26,07 y 11,00%, según períodos de génesis de esta discapacidad.

El estudio de nuestro país mostró que el 44,98% correspondió con el período de origen prenatal, seguido del perinatal con el 19,43% y el postnatal con el 14,54%. (74)

Estos resultados eran los esperados porque la etapa prenatal es reconocida como la de mayor vulnerabilidad del SNC y en estudios que han observado esta variable se han encontrado similares resultados. (77, 81-83)

Sobre estos resultados se debe destacar que en el período prenatal es cuando tiene lugar la formación, desarrollo y maduración del SNC, momento en el que pueden ocurrir las principales anomalías encontradas en el cerebro de personas con esta discapacidad como son: la reducción en el número de neuronas, trastornos de la migración neuronal, alteraciones en la arborización dendrítica, así como en la densidad y morfología de la espina dendrítica; lo que representa en su conjunto la anormal conectividad de la red neuronal, y déficit en el procesamiento de la información, lo que se expresa como discapacidad intelectual. (22, 23)

Uno de los principales resultados de la aplicación del algoritmo aplicado en este estudio fue el hecho de que sólo quedó el 12,33% del total de casos sin orientación sobre el período de origen. El municipio Marianao fue el de mayor frecuencia porcentual de inclasificados, donde fueron estudiados 25 pacientes que permanecen en instituciones sin amparo filial, 16 de ellos con grados severos de discapacidad, en los que no se pudo obtener la información fidedigna que permitiera explicar el origen de su discapacidad. De haberse logrado la información necesaria en estos casos, este porcentaje hubiese significado sólo el 7,9% del total de personas con discapacidad intelectual.

Disponer de esta primera clasificación fue crucial para la posterior elaboración de acciones racionales dirigidas a identificar las causas específicas en cada persona a estudiar, basada en el diagnóstico clínico y el uso racional de los estudios complementarios.

Tabla 6. Personas con discapacidad intelectual según criterios de Gustavson y grados de severidad; prevalencias por períodos en la región estudiada, C. Habana 2002.

| Clasificación según criterios de Gustavson | Grados de severidad |              |            |              | Total        | Prevalencias según grupos X 100 hab*. |
|--|---------------------|--------------|------------|--------------|--------------|---------------------------------------|
|  | Leve                | %            | Severo     | %            |              |                                       |
| Prenatales                                 | 343                 | 57,45        | 254        | 42,55        | 597          | 0,66%                                 |
| Perinatales                                | 145                 | 46,03        | 170        | 53,97        | 315          | 0,35%                                 |
| Postnatales                                | 75                  | 56,39        | 58         | 43,61        | 133          | 0,15%                                 |
| Psicosis                                   | 10                  | 71,43        | 4          | 28,57        | 14           | 0,01%                                 |
| Inclasificables                            | 114                 | 76,51        | 35         | 23,49        | 149          | 0,16%                                 |
| <b>Total</b>                               | <b>687</b>          | <b>56,87</b> | <b>521</b> | <b>43,13</b> | <b>1 208</b> | <b>1,33%</b>                          |

% calculados sobre el total por filas. \* Prevalencias calculadas sobre la población nacida entre 77 y 97

El análisis de las etapas en las que se originó esta discapacidad según los niveles de funcionamiento intelectual, ilustrados en la tabla 6, demostró que en esta investigación las causas prenatales en el grado leve representaron las de mayor frecuencia, como también se reportó en la investigación realizada por Gustavson en un condado al Norte de Suecia, y en Taiwán. (10,77)



En esta investigación, llama la atención que los factores que actuaron en el periparto conllevaron a grados más severos de discapacidad con el 53,97%. Los factores relacionados después del octavo día de vida conllevaron a discapacidad intelectual leve con mayor frecuencia.

Sobre las personas con psicosis y discapacidad intelectual, Gustavson reportó una frecuencia del 2% de los estudiados, <sup>(10)</sup> encontrándose en el presente estudio en el 1,5% de los pacientes con discapacidad leve.

Como inclasificados solo quedaron aquellos en los que no se pudo obtener información o evidencias sobre el origen de su discapacidad, predominando los niveles leves, sólo en el Municipio Marianao esta diferencia fue menor por lo explicado con anterioridad, en los municipios Lisa y Playa se encontró lo esperado, predominando las formas leves en las personas que han quedado como inclasificados.

Disponer de la prevalencia para cada categoría aporta valiosa información para encaminar y consolidar las acciones preventivas hacia los principales factores causales encontrados en estos territorios, de haber podido limitar la acción de factores peri y postnatales, causas prevenibles de esta discapacidad, la prevalencia hubiese sido en lugar de 1,33%, de 0,83% en esta región.

Tabla 7. Personas con discapacidad intelectual según criterios de Gustavson, sexos, y relación Masculino: Femenino en la región estudiada, C. Habana 2002.

| Clasificación según Gustavson | Sexos      |              |            |              | Total        | Relación M:F  |
|-------------------------------|------------|--------------|------------|--------------|--------------|---------------|
|                               | Masculino  | %            | Femenino   | %            |              |               |
| Prenatales                    | 343        | 57,45        | 254        | 42,54        | 597          | 1,35:1        |
| Perinatales                   | 183        | 58,09        | 132        | 41,90        | 315          | 1,38:1        |
| Postnatales                   | 81         | 60,90        | 52         | 39,09        | 133          | 1,56:1        |
| Psicosis                      | 8          | 57,14        | 6          | 42,86        | 14           | 1,33:1        |
| Inclasificables               | 93         | 62,42        | 56         | 37,58        | 149          | 1,66:1        |
| <b>Total</b>                  | <b>708</b> | <b>58,61</b> | <b>500</b> | <b>41,39</b> | <b>1 208</b> | <b>1,42:1</b> |

% calculados por filas

El análisis sobre la etapa de la vida en la que se originó la discapacidad por sexos, demostró que para todas las etapas existe una relación mayor a favor del sexo masculino, lo que refuerza la mayor predisposición genética al daño en el sistema nervioso central en este sexo, presentando frecuencias similares en las etapas pre y perinatal. En el caso de la etapa postnatal, como lo muestra la tabla 7, se observó que el incremento a expensas del sexo masculino es mayor, en este caso debe tenerse en cuenta que los varones están más expuestos a la acción de factores ambientales como los traumas y accidentes.

Sin embargo, llama la atención que en el grupo de inclasificados esta relación es casi el doble, este hallazgo se pudiera relacionar con lo descrito sobre los más de 100 genes ligados al cromosoma X que intervienen en el desarrollo de la inteligencia <sup>(74)</sup> revelándose por Ropers and Hamel 2005; Mandel and Chelly 2004; Kleefstra <sup>(48, 84, 36)</sup> que del 10-12% de los genes involucrados en la discapacidad no sindrómica se encuentran en este cromosoma, cuya única expresión fenotípica es la discapacidad intelectual, como se encontró en estos pacientes.

Tabla 8. Distribución de las causas prenatales en las personas con discapacidad intelectual según sexos y relación Masculino:Femenino, en los municipios estudiados, C. Habana 2004.

| Etiología      | Sexos      |              |            |              | Total      | Relación M:F  |
|----------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|---------------|
|                | Masculino  | %            | Femenino   | %            |            |               |
| Monogénica     | 22         | 55,0         | 18         | 45,0         | 40         | 1,22:1        |
| Cromosómica    | 40         | 52,63        | 36         | 47,36        | 76         | 1,11:1        |
| Multifactorial | 124        | 55,85        | 98         | 44,14        | 222        | 1,26:1        |
| Ambiental      | 62         | 57,41        | 46         | 42,59        | 108        | 1,35:1        |
| Inespecífica   | 95         | 62,91        | 56         | 37,08        | 151        | 1,70:1        |
| <b>Total</b>   | <b>343</b> | <b>57,45</b> | <b>254</b> | <b>42,55</b> | <b>597</b> | <b>1,35:1</b> |

% calculados por filas

Los resultados de la tabla 8, muestran que en el caso de las causas prenatales también en todas las categorías predominó el sexo masculino, destacándose aquí el grupo de prenatales inespecíficos, donde se encuentra el mayor porcentaje de varones afectados, duplicando el

promedio alcanzado para la etapa prenatal, bajo esta clasificación quedan agrupados los pacientes en los que se logra identificar que deben su discapacidad a factores que operaron en la etapa prenatal pero en los que no se logra definir específicamente la causa, por lo que este exceso de varones pudiera explicarse por la base genética que subyace en el origen de esta discapacidad, en este caso se trataría de la discapacidad sindrómica ligada al X, constituyendo estos pacientes buenos candidatos para la búsqueda de genes cuyas mutaciones conllevan a la discapacidad intelectual.

Tabla 9. Distribución de las causas prenatales en las personas con discapacidad intelectual de los tres municipios seleccionados, 2004.

| Municipios                     | Genética     | %            | Ambiental   | %            | Inespecífica | %            | Total        |
|--------------------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Marianao                       | 97           | 63,81        | 17          | 11,18        | 38           | 25,0         | 152          |
| Lisa                           | 144          | 62,61        | 40          | 17,39        | 46           | 20,0         | 230          |
| Playa                          | 97           | 45,12        | 51          | 23,72        | 67           | 31,16        | 215          |
| <b>Total</b>                   | <b>338</b>   | <b>56,62</b> | <b>108</b>  | <b>18,09</b> | <b>151</b>   | <b>25,29</b> | <b>597</b>   |
| <b>% del total estudiados*</b> | <b>27,98</b> |              | <b>8,94</b> |              | <b>12,50</b> |              | <b>49,42</b> |

% calculados por filas. \*Porcentaje de las causas prenatales sobre los 1208 estudiados.

Al evaluar los diferentes factores relacionados con el origen de la discapacidad en el período prenatal, mostrados en la tabla 9, se encontró que las causas genéticas prevalecieron sobre las ambientales, lo que ha sido reportado por autores como Basel-Vanagaite, Curry, Stevenson y Aughton, <sup>(85)</sup> quienes reconocen que las causas genéticas pueden llegar a significar las 2/3 partes de todas las causas diagnosticables, en la presente investigación las causas genéticas triplicaron las causas ambientales en el período prenatal.

En el estudio de personas con esta discapacidad realizado en todo el país mostró que el 15,86% correspondió con la causa genética, y en este fue el 27,98%; el 13,62% con las ambientales, y en este fue el 8,94%. Sobre las causas ambientales se ha descrito que estos factores pueden ocupar entre el 5-13%, representando en esta investigación el 8,94% del total de estudiados. <sup>(86)</sup>

La comparación de las causas prenatales mostró que en Playa existe menor frecuencia porcentual de causas genéticas, a expensas de un incremento relativo de las causas ambientales e inespecíficas, en comparación con Marianao y Lisa, lo que puede explicarse sobre las características propias de esta población, reflejando que existe mayor predisposición a la acción de factores ambientales en la etapa prenatal, análisis que se profundizará en la tabla que desglosa la acción de agentes ambientales en el período prenatal, y cuya predisposición genética a estos factores, es discutida internacionalmente sobre la base de alelos teratogénicos, por lo que debe elevarse la educación de la población en aras de la prevención, de estos factores.

En este estudio el 12,50% del total de estudiados, correspondió con los prenatales inespecíficos, y en el estudio nacional representaron el 15,50%, <sup>(74)</sup> agrupando aquellos en los que existen evidencias sobre el origen prenatal de la discapacidad, sin la identificación de las causas precisas, los que en este estudio representaron la principal fuente para el desarrollo de estrategias de investigación que se describen en el siguiente acápite.

Tabla 10. Distribución de las causas genéticas por grados de severidad y municipios seleccionados, C. Habana 2004.

| Municipio    | Leve      |             |          |             |            |              | Severa    |             |           |              |            |              | Total      |
|--------------|-----------|-------------|----------|-------------|------------|--------------|-----------|-------------|-----------|--------------|------------|--------------|------------|
|              | Monog.    |             | Cromos.  |             | Multifact. |              | Monog.    |             | Cromos.   |              | Multifact. |              |            |
|              | No.       | %           | No.      | %           | No.        | %            | No.       | %           | No.       | %            | No.        | %            |            |
| Marianao     | 4         | 4,12        | 2        | 2,06        | 48         | 49,48        | 10        | 10,31       | 27        | 27,83        | 6          | 6,18         | 97         |
| Lisa         | 9         | 6,25        | 3        | 2,08        | 60         | 41,66        | 8         | 5,55        | 19        | 13,19        | 45         | 31,25        | 144        |
| Playa        | 1         | 1,03        | 2        | 2,06        | 33         | 34,02        | 8         | 8,24        | 23        | 23,71        | 30         | 30,92        | 97         |
| <b>Total</b> | <b>14</b> | <b>4,14</b> | <b>7</b> | <b>2,07</b> | <b>141</b> | <b>41,71</b> | <b>26</b> | <b>7,69</b> | <b>69</b> | <b>20,41</b> | <b>81</b>  | <b>23,96</b> | <b>338</b> |

**Monog:** Monogénicas, **Cromos:** Cromosómicas, **Multifact:** Multifactorial.

El análisis de las causas genéticas según los niveles de funcionamiento de las personas con esta discapacidad demostró que las causas cromosómicas conllevaron a mayor grado de severidad de esta discapacidad, 20, 41% de casos severos VS el 2,07% leves, como se ha

encontrado en otras investigaciones, <sup>(77, 87)</sup> mientras que las causas multifactoriales se relacionan en mayor frecuencia con niveles leves, el 41,71% leve VS el 23,96% severo.

Estos resultados se pueden explicar sobre lo que se reporta internacionalmente donde se reconoce que la discapacidad leve es la expresión de eventos que ocurren generalmente a nivel de pasos puntuales y más distantes del núcleo celular, y se deben a la adición de determinados rasgos, con participación en las vías del aprendizaje y la memoria, resultando en deterioro cognitivo de menor grado; contrario a lo observado en la discapacidad severa, donde el mayor número de pacientes se relacionan con síndromes, o defectos cromosómicos, cuya expresión atañe a más de un escalón o estructura, dentro de los procesos relacionados con el conocimiento y su evocación, y generalmente de tratarse de una sola estructura o proteína afectada, ésta se encuentra con mayor relación al núcleo de la célula, implicando por lo tanto efectos negativos en más de un proceso o sistema a la vez. <sup>(88)</sup> (Ver anexos figura 2)

Tabla 11. Distribución de las causas genéticas según municipios estudiados, C. Habana 2004.

| Municipios             | Monog.    |              | Cromos. Down |              | Cromos. No Down |             | Multifact. |              | Total      |
|------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|-----------------|-------------|------------|--------------|------------|
|                        | No.       | %            | No.          | %            | No.             | %           | No.        | %            |            |
| Marianao               | 14        | 14,43        | 25           | 25,77        | 4               | 4,12        | 54         | 55,67        | 97         |
| Lisa                   | 17        | 11,80        | 20           | 13,88        | 2               | 1,38        | 105        | 72,92        | 144        |
| Playa                  | 9         | 9,27         | 25           | 25,77        | 0               | -           | 63         | 64,94        | 97         |
| <b>Total</b>           | <b>40</b> | <b>11,83</b> | <b>70</b>    | <b>20,71</b> | <b>6</b>        | <b>1,77</b> | <b>222</b> | <b>65,68</b> | <b>338</b> |
| % del total estudiados | 3,31      |              | 6,29         |              | 18,38           |             | //         |              |            |

**Monog:** monogénicas, **Cromos Down:** cromosómicas Down y No Down, **Multifact:** multifactorial.

La tabla 11 ilustra que las causas multifactoriales fueron las de mayor frecuencia diagnosticadas en los municipios estudiados, similar a los encontrado en el estudio nacional realizado, donde representaron el 7,74% de los estudiados, <sup>(74)</sup> en esta clasificación se incluyen las

malformaciones del sistema nervioso central y los pacientes con antecedentes patológicos familiares de primer grado, que padecen la discapacidad.

Se ha reconocido para este último grupo, que se trata de la discapacidad intelectual familiar, donde generalmente, existen varios miembros afectados y cuya discapacidad depende de la suma de factores genéticos y de la deficiente estimulación psicoafectiva, el mismo tiene en muchas ocasiones en su raíz, un medio familiar deficiente, lo que condicionará el defecto sin un sustrato biológico objetivable, y representa hoy en el mundo el mayor número de familias con discapacidad intelectual leve. <sup>(1, 89)</sup> Estos resultados también se ilustran en la tabla 10, encontrándose el 41,71% de los pacientes con discapacidad intelectual leve y origen multifactorial.

La distribución de las frecuencias porcentuales para cada clasificación, se encuentran en el rango de los reportado internacionalmente, lo que avala el nivel diagnóstico alcanzado en esta investigación en la caracterización clínico-genética de las personas con esta discapacidad.

**Análisis de las causas basado en el diagnóstico eminentemente clínico realizado para pacientes con esta discapacidad:**

**- Síndromes monogénicos:**

En otros estudios se ha descrito que las condiciones monogénicas pueden identificarse entre el 3 y el 9% de los individuos estudiados con discapacidad intelectual. <sup>(39)</sup> En esta investigación se observó que las causas monogénicas representaron el 11,83% del total de causas genéticas y el 3,31% sobre el total de personas estudiadas, llamó la atención que sólo se encontró una familia en la que la Neurofibromatosis tipo I, se presentó en dos de sus miembros, en el resto de los casos se trató siempre de una mutación de novo.

Este resultado puede estar relacionado con el hecho de que en la mayoría de los síndromes diagnosticados se ha reconocido que con mayor frecuencia se deben a mutaciones de novo y por otra parte, porque el número de descendientes es limitado en estas familias que por lo

general han tenido solo dos hijos, y en las que con mayor frecuencia luego del nacimiento de un primer individuo afectado limitaron su reproducción.

La tabla 12 ilustra los 40 síndromes identificados en la población estudiada, lo que permitió conocer que 4,4 por cada 10 mil habitantes de esta región, padece de un trastorno de origen genético que cursa con discapacidad intelectual.

Tabla 12. Trastornos de origen genético que cursan con discapacidad intelectual, encontrados en la población con discapacidad intelectual por municipios estudiados, C. Habana 2004.

| Trastornos de origen genético | Marianao          | Lisa               | Playa             | Frecuencia Población DI   | Prevalencia Población           |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Orodigitofacial               | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Bardet-Biedl                  | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Tricorínofalángico            | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Hipotiroidismo congénito      | 2                 | 4                  | 1                 | 7/ 1 208<br>(5,8 X 1 000) | <b>1/ 12 976</b>                |
| Ictiosis-RM                   | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Noonan                        | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Ribeisntein Taybi             | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Klipper-Feil                  | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Williams                      | 2                 | 1                  | 3                 | 7/ 1 208<br>(0,57%)       | <b>1/ 12 976</b>                |
| Neurofibromatosis I           | 1                 | 3                  |                   | 4/ 787<br>(0,5%)          | 4/ 90 832<br><b>1/25 000</b>    |
| Esclerosis Tuberosa           | 1                 | 2                  | 1                 | 5/ 1 208<br>(0,4%)        | 5/ 90 832<br><b>1/20 000</b>    |
| Craneosinostosis              | 1                 |                    |                   | 1/ 302                    | 1/ 24 850                       |
| Prader-Willi                  |                   |                    | 1                 | 1/ 421                    | 1/ 34 557                       |
| Rett                          |                   | 1                  | 1                 | 2/ 906                    | 1/ 33 000                       |
| Cohen                         |                   |                    | 1                 | 1/ 421                    | 1/ 34 557                       |
| Cruzón                        |                   | 1                  |                   | 1/ 485                    | 1/ 31 425                       |
| Apert                         |                   | 1                  |                   | 1/ 485                    | 1/ 31 425                       |
| Hipomelanosis Ito             |                   | 1                  |                   | 1/ 485                    | 1/ 31 425                       |
| Cornelia de Lange             |                   | 1                  |                   | 1/ 485                    | 1/ 31 425                       |
| Síndrome Frágil X             | 0                 | 2                  | 1                 | 1/ 178<br>Varones*        | 3/ 33 184*<br><b>1/ 11 061*</b> |
| <b>Prevalencia</b>            | <b>5,6/10 000</b> | <b>5,4/ 10 000</b> | <b>2,6/10 000</b> | <b>3,5/ 100</b>           | <b>4,4 / 10 000</b>             |

\* Población masculina

Como aporte significativo de esta investigación, hoy se dispone de las prevalencias de estas enfermedades genéticas para poblaciones completas por municipios, llamando la atención que la población del municipio Playa es la que menor riesgo presenta de padecer enfermedades monogénicas que cursan con discapacidad intelectual.

De gran importancia resulta esta información para el manejo y la atención de las familias en las que se encuentra la presencia de un síndrome monogénico, de lo que depende la información del riesgo de recurrencia según el síndrome, así como la constitución del equipo multidisciplinario que debe participar en el estudio y atención de cada paciente.

A continuación se presentan las principales características clínicas y moleculares de los seis síndromes con mayor frecuencia encontrados:

- **Hipotiroidismo congénito:** Resultó ser luego del síndrome Down la afección genética más frecuente en la población estudiada, incluyendo ambos sexos. En todos los casos se realizó el diagnóstico por el cuadro clínico descrito y la confirmación con la cuantificación de hormonas tiroideas.

Esta afección metabólica se reconoce como la causa más habitual de discapacidad intelectual evitable, dentro de los desordenes metabólicos. <sup>(90)</sup> En nuestro país se ha comunicado una incidencia al nacimiento de 1: 3 201 recién nacidos. <sup>(91)</sup>

No se han hallado reportes de su incidencia en poblaciones cubanas con discapacidad intelectual, resultando la encontrada en esta investigación de 5,8 en 1 000 individuos con esta discapacidad y de 1 en 12 976 habitantes en el período estudiado.

Este resultado apoya la importancia de realizar el tamizaje neonatal para lograr el diagnóstico temprano y la prevención de las complicaciones mostradas en el hipotiroidismo congénito no tratado, que ocasionó discapacidad severa en todos los pacientes investigados, a quienes no se les realizó este pesquisaje por no estar aún disponible en el momento de su nacimiento.



Sobre el hipotiroidismo congénito se conoce que entre el 80 y el 85% de los casos se debe a disgenesia de la glándula tiroidea, por efecto de la mutación del PAX 8, <sup>(92)</sup> que codifica para factores de transcripción y se trata de síndromes esporádicos como se observó en los casos correspondientes al área investigada.

La hormona como tal, es esencial para el desarrollo, la diferenciación y el balance metabólico, la acción de la misma está mediada por múltiples receptores (isoformas derivadas desde dos genes distintos), estos receptores pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares, la función de estos se realiza por unión a secuencias específicas, en promotores de genes, regulando la transcripción. <sup>(93)</sup>

Se ha explicado que cuando el receptor está ocupado por su hormona, este complejo se une a CBP y otros receptores como los esteroideos, para promover la transcripción, pero cuando no lo está el receptor tiroideo es un co-represor transcripcional, lo que explica la discapacidad intelectual severa observada, así mismo mutaciones en el receptor tiroideo se han asociado a discapacidad intelectual leve, trastornos del aprendizaje e hiperactividad, y se confirmó que dicha hormona afecta el crecimiento neuronal, pues funciona a nivel del ensamblaje de los microtúbulos necesarios para el crecimiento y la función neuronal normal. <sup>(94)</sup>

- **Síndrome de Williams:** Igual que el hipotiroidismo congénito representó el síndrome con mayor frecuencia diagnosticado en la población estudiada, con una prevalencia de 1 en 12 976 habitantes, internacionalmente la prevalencia estimada es de 1 en 10 mil y de 1 en 7 500 nacimientos. <sup>(92)</sup>

Se trata de un síndrome que ocurre por la deleción de la región 7q11.23, que incluye 28 genes y cuya expresión fenotípica resulta de la deleción hemigónica, de los genes implicados. Los rasgos distintivos del síndrome son la estenosis supra valvular aórtica, discapacidad intelectual, fascie de duende e hipercalcemia infantil, aunque el fenotipo está directamente relacionado con los genes delecionados. <sup>(95)</sup>

El gen que codifica la proteína elastina se conoce es el responsable de la estenosis aórtica y LIMK-1 ha sido reconocido que codifica la proteína que fosforila e inhibe al factor de depolimerización de actina, a su vez blanco de Rac y Rho (pequeñas GTPasas) que controlan la organización del citoesqueleto neuronal, por lo que se produce daño en la cognición visuoespacial, descrita como característica del síndrome. <sup>(96, 97)</sup>

- **Esclerosis Tuberosa:** Síndrome conocido también como complejo esclerosis tuberosa. La prevalencia reportada para niños por debajo de los 10 años es de 1: 14 000, <sup>(92)</sup> Hunt and Lindenbaum (1984) en estudio realizado de la población en la región de Oxford estimó la frecuencia de 1:29 900 para personas debajo de los 65 años de edad. De igual modo, Sampson et al. (1988, 1989) realizó un estudio en el este de Suecia y encontró una prevalencia de 1: 27 000 con una prevalencia mínima para niños menores de 10 años de 1: 12 000. <sup>(92)</sup>

En la población estudiada de estos tres municipios la prevalencia fue de 1:20 000 habitantes para la región, mostrándose en los rangos reportados atendiendo a que esta población estudiada se encontraba por encima de los 10 años de edad y por debajo de los 65, por lo que las cifras discretamente mayores que lo reportado se pueden explicar por haberse investigado un grupo aún joven de la población. <sup>(92)</sup>

La esclerosis tuberosa 1 es causada por la mutación del gen TSC1 mapeado en el cromosoma 9q34, su proteína es la hamartina y cuando está afectada causa un desorden multisistémico caracterizado por hamartomas en varios órganos que incluye el SNC, la piel, el corazón, los riñones y pulmones, fundamentalmente. Representa del 10 al 30% de los casos afectados.

La esclerosis tuberosa 2 es debida a mutación del gen TSC2, localizado en 16p13, es la que se asocia a enfermedad más severa y al mayor número de casos. La discapacidad intelectual se observa en el 70% de los casos. <sup>(92)</sup>

- **Neurofibromatosis I:** La neurofibromatosis se reconoce como el síndrome neurocutáneo más frecuente con una incidencia de 1:2 500 o 1:3 000 individuos universalmente. Causada por la

mutación del gen neurofibromina, mapeado en 17q11.2, con herencia autosómica dominante y caracterizado por manchas café con leche, nódulos de Lisch, y tumores fibromatosos en la piel. Sólo entre el 2-5% de la población con esta mutación padece de discapacidad intelectual, <sup>(95)</sup> por lo que la incidencia de 1: 25 000 personas estudiadas en esta investigación, se refiere a las personas que con esta mutación desarrollaron discapacidad intelectual en la región estudiada, de ahí la diferencia observada. <sup>(96)</sup>

Se conoce que esta proteína funciona normalmente como supresora tumoral por lo que las personas que padecen la enfermedad tienen mayor predisposición a desarrollar tumores, en lo relativo a su participación en el SNC se han descrito varias funciones que conllevan a la discapacidad intelectual entre ellas que actúa unida a microtúbulos, y como GTPasa, actuando como señal crítica de parada unida a RAS en el Hipocampo. <sup>(98)</sup>

- **Síndrome Frágil X:** El síndrome Frágil X ha sido reconocido como la primera causa heredada de discapacidad intelectual en varones, la población estudiada no escapó de esta afirmación, resultando el de mayor frecuencia con la presencia de 1 de cada 178 varones con discapacidad intelectual que vive en los municipios de Lisa y Playa, representando en general, 1: 11 mil habitantes del sexo masculino de ambos territorios. En estudio realizado para varones de todas las edades en nuestra población se reportó la prevalencia de 1: 18 282 habitantes de La Habana, <sup>(99)</sup> la diferencia también puede deberse a las edades comprendidas en la presente investigación.

El síndrome es causado por la mutación en el gen FMR1, localizado en la región X q27.3, causado por la expansión de la repetición de trinucleótidos (CGG)<sub>n</sub>, con más de 200 repeticiones, que conlleva a metilación anormal, lo que resulta en la supresión de la transcripción del gen y consecuentemente disminución de los niveles de proteína en el cerebro. Desde el punto de vista clínico los varones presentan discapacidad intelectual de moderada a

severa, macroorquidismo, y fascie característica que incluye orejas grandes y prominentes, asimetría facial y mentón prominente. <sup>(92)</sup>

Desde el punto de vista molecular se conoce que la proteína FMRP, es una proteína de unión a ARNm, asociada con poliribosomas en el cerebro, y la misma se encuentra en casi todas las neuronas. Esta puede unirse al ARNm, incluyendo su propio transcrito y se ha postulado que tiene un rol en la maquinaria de traslación, como una proteína que relaciona el núcleo y el citoplasma; "factor de traslación". <sup>(100, 101)</sup>

A partir de la unión de la misma con poliribosomas, se ha propuesto que funciona como un regulador de la expresión génica a nivel post-transcripcional y se ha mostrado que resulta una inhibidora poderosa de la transducción de varios ARNm en concentraciones nanomolares. <sup>(102)</sup>

En las dendritas se ha demostrado que hay producción local de proteínas, proceso crítico para el desarrollo de cambios sinápticos, y el sustrato molecular del aprendizaje y la memoria. La nueva síntesis de proteína requiere ARNm, los ARNm nuevamente sintetizados tiene sus blancos en las dendritas, <sup>(103, 104)</sup> lo importante de esta observación es que la FMRP es sintetizada en las dendritas, <sup>(105)</sup> observándose que la concentración de FMRP está incrementada en animales en aprendizaje. <sup>(106, 107)</sup>

También hay evidencias de que los neurotransmisores evocados en la síntesis de proteína están reducidos en vivo en estos pacientes, relacionándose con la función de regulación de la transducción localizada, en respuesta a la estimulación sináptica, lo que se infiere como un prerequisite para la plasticidad sináptica, en muchas formas de aprendizaje y memoria. <sup>(108)</sup>

Otro rol identificado de la proteína FMR1 es en la maduración sináptica, porque se ha visto incremento de dendritas largas y finas, y gran densidad de las espinas dendríticas en los pacientes con el síndrome, sugiriendo que la pérdida de sinapsis madura, subyace en el déficit cognitivo observado.

Dichos hallazgos sugieren, que el daño de la maduración normal, es persistente a lo largo de toda la vida en estos pacientes, el que se extiende a todo el árbol dendrítico de la quinta capa cortical de neuronas piramidales, esto significa reducción en el área de contacto, por lo que se le atribuye a FMRP un rol en estos procesos. La apariencia de espinas inmaduras puede no ser debido a trastornos en el desarrollo, sino a cambios en la expresión proteica, bajo el control transcripcional de FMRP. <sup>(108)</sup>

El diagnóstico del síndrome en estos pacientes se realizó a partir de la estrategia investigativa diseñada con la utilización del Test inmunohistoquímico (TIH), <sup>(109)</sup> para el estudio de pacientes varones con discapacidad prenatal inespecífica, psicosis e inclasificable, por tratarse de niños prepuberales, en los que los signos y síntomas clínicos edad dependiente no estaban aún manifiestos, lo que será explicado en el siguiente acápite.

#### **- Síndromes cromosómicos:**

Las aberraciones cromosómicas se dividen en dos grandes grupos: las gruesas que pueden ser detectadas por cariotipos convencionales y las crípticas que son detectadas por técnicas de mayor nivel de resolución como el FISH, CGH arrays, SNP arrays y MPLA, entre otras. <sup>(110)</sup>

Internacionalmente se ha publicado que las causas cromosómicas se encuentran entre el 2,9 y 11,6% de toda la población con discapacidad intelectual estudiada con una media de 3,7% <sup>(111)</sup>, estas causas representaron en la presente investigación el 6,4% y el 4% en el estudio nacional.<sup>(74)</sup>

Específicamente, para las aberraciones cromosómicas gruesas se señalan cifras entre el 4 y el 28%, <sup>(95)</sup> dependiendo de las características poblacionales, y la existencia o no de programas preventivos de genética; de cualquier modo el Síndrome Down se mantiene como la primera causa genética reconocida de discapacidad intelectual, como fue corroborado en esta investigación. <sup>(112, 113)</sup>

En las series actuales se comunican cada vez menos aneuploidías autosómicas como consecuencia del impacto del diagnóstico prenatal citogenético. Se reporta que alrededor del 72% de los casos se interrumpe, por lo que ha disminuido casi a un tercio la prevalencia de Síndrome Down en el recién nacido. <sup>(114)</sup>

La anterior afirmación pudiera explicar las cifras relativamente bajas de aberraciones cromosómicas encontradas en esta población, donde en el momento del estudio el programa de detección prenatal de enfermedades genéticas y malformaciones congénitas contaba ya con 20 años de establecido, lo que sin dudas ha repercutido en un menor número de nacidos con aberraciones cromosómicas.

Los 70 pacientes que fueron investigados con síndrome Down, representaron el 18, 2% de las causas prenatales, otros estudios han reportado este síndrome entre el 15,9 y el 22,1% de estas causas. <sup>(77, 115)</sup>

El análisis de los mismos por municipios de residencia mostró una prevalencia de 10 en 10 mil habitantes en Marianao, 6,4 en 10 mil habitantes en Lisa y 7,2 en 10 mil habitantes del municipio Playa, con una prevalencia general para el territorio investigado de 7,7 por 10 mil habitantes, todas superiores a la reportada para nuestro país que señala la prevalencia del síndrome en 4,3 por 10 mil habitantes. <sup>(74)</sup> Este hecho se pudiera explicar por las edades comprendidas en la presente investigación, con la edad máxima en 30 años, a la que aún sobreviven un gran número de pacientes con el síndrome.

En todos los pacientes se realizó el diagnóstico clínico del síndrome y fue corroborado por estudios citogenéticos, encontrándose trisomías libres del cromosoma 21 en todos, excepto en un paciente del municipio Lisa, en el que se identificó mosaicismo somático para esta condición.

En los seis pacientes en los que se diagnosticó una aberración estructural se realizó la correlación cariotipo-fenotipo, pero resultaría demasiado extenso exponer todos los resultados al respecto, por lo que sólo se cita el ejemplo del paciente con cromosoma 13 en anillo.

Se trata de un paciente con discapacidad intelectual leve, baja talla, con buen peso para la talla, y con los siguientes signos dismórficos:

Cabeza: braquicefalia, orejas en anteversión con superenrollamiento del hélix, filtrum corto, paladar ojival, apiñamiento de los dientes de la arcada superior, retrognatia discreta.

Tórax: Pectum excavatum.

Manos: Grandes y gruesas.

La región delecionada correspondió con 13q32-qter. (Anexo figura 4). En este caso al analizar los 32 genes identificados en esta región <sup>(116)</sup>, existen dos, que pueden explicar la discapacidad intelectual observada: el TM9SF2 mapeado en 13q32.3, gen que codifica una proteína con función transmembranal, en el compartimiento intracelular, donde funciona como canal o pequeña molécula transportadora. <sup>(117)</sup> La otra proteína es TUBGCP3 (13q34), que contribuye a la integración estructural de la tubulina, en el citoesqueleto celular, y ambas se expresan en el SNC, entre otros órganos. <sup>(118)</sup>

#### **- Análisis de la causa multifactorial:**

Estas causas se atribuyen entre el 7-17% a las malformaciones del SNC y el 3-12% <sup>(95)</sup> para la discapacidad intelectual familiar, por lo que pueden llegar a representar el 30% <sup>(119-121)</sup> de total de causas estudiadas, y en la presente investigación representaron el 18, 38% sobre el total de personas estudiadas como lo ilustra la tabla 10.

La herencia multifactorial de la discapacidad intelectual, se explica sobre la base de varios genes mutados, que se concatenan en una o varias vías con función esencial en el SNC, con carácter aditivo en su expresión. Existen ejemplos de genes estudiados implicados en este modo de herencia, varios estudios han identificado los loci con acción aditiva implicados en la discapacidad intelectual, a partir del análisis de SNP en personas con este tipo de discapacidad. Estudios de caso-control han permitido la identificación de genes como el HSPA8, cuya mutación predispone a la discapacidad intelectual con este modo de herencia. <sup>(122)</sup> También han

sido identificados otros cuatro loci asociados a este tipo de discapacidad intelectual ligera, con el uso de esta tecnología. <sup>(123)</sup>

Recientemente han emergido los mecanismos epigenéticos como causas potenciales en la discapacidad intelectual no sindrómica con este patrón de herencia. <sup>(124)</sup>

Tabla 13. Personas con antecedentes de discapacidad intelectual familiar de primer grado en los tres municipios estudiados, C. Habana 2004.

| Municipios   | Antecedentes patológicos familiares de Discapacidad intelectual | Porcentaje sobre la discapacidad intelectual Prenatal Genética |
|--------------|---|--|
| Marianao     | 44  | 45,36  |
| Lisa         | 90  | 62,50  |
| Playa        | 39  | 40,20  |
| <b>Total</b> | <b>173</b>  | <b>51,18</b>   |

En el análisis de la presencia de agregación familiar en la población estudiada, mostrada en la tabla 13, se destacó La Lisa, que a pesar de no ser el municipio con mayor número de habitantes de los tres estudiados, y superando en sólo 64 personas el total de estudiados respecto a Playa, duplicó ampliamente los resultados encontrados comparativamente en los otros dos municipios, lo que apoya las mayores frecuencias porcentuales en el origen multifactorial de esta discapacidad, ilustradas en las tablas 10 y 11.

Este hallazgo sugiere mayor predisposición genética para este tipo de discapacidad, en la Lisa, respecto a los otros municipios estudiados, lo que cuando se relaciona con las características geográficas y socioeconómicas del municipio, <sup>(68)</sup> puede explicar la mayor prevalencia encontrada, en este municipio.

Este aspecto representa un punto de partida para futuras investigaciones sobre la agregación familiar en la discapacidad intelectual y señala el trabajo de prevención que debe llevarse a cabo en estas familias identificadas.



- **Factores ambientales relacionados con la discapacidad intelectual:**

Las causas teratogénicas se reportan entre el 5-13% del total de casos estudiados, <sup>(95)</sup> en esta investigación la acción de teratógenos aportó el 9% del total de casos y el 13,62% en el estudio nacional realizado. <sup>(74)</sup>

Tabla 14. Distribución de las causas prenatales ambientales en las personas con discapacidad intelectual de los tres municipios estudiados, C. Habana 2004.

| Factores              | Municipios |           |           | Total      | %          |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|
|                       | Marianao   | Lisa      | Playa     |            |            |
| Enfermedades maternas | 2          | 10        | 17        | 29         | 26,85      |
| TORCH                 | 1          | 4         | 0         | 5          | 4,62       |
| Hipertermia           | 2          | 8         | 2         | 12         | 11,11      |
| Alcohol               | 12         | 18        | 32        | 62         | 57,40      |
| <b>Total</b>          | <b>17</b>  | <b>40</b> | <b>51</b> | <b>108</b> | <b>100</b> |

Cuando se analizan los factores que actuaron en el sistema nervioso en formación, se debe señalar que se trata de causas prevenibles que de ser eliminadas significarían menor prevalencia de la discapacidad intelectual con la consecuente eliminación del dolor en las personas que lo padecen, sus familiares y la sociedad en general.

Es por ello que se ha dedicado un espacio a profundizar en su fisiopatología, conocimiento básico para la labor educativo-preventiva que debe ser desarrollada, en los municipios estudiados.

La tabla 14 mostró, que el consumo de alcohol por la madre durante la gestación constituyó el principal agente teratógeno con el 57,4% del total en este período, seguido de las enfermedades maternas, con 26,85% y la hipertermia con el 11,11%. El estudio nacional mostró que el alcohol representó el 31,18%, seguido de las enfermedades maternas con el 23,57% y la hipertermia se identificó en el 13,56%. <sup>(74)</sup>

El alcohol como teratógeno se ha descrito como el agente de mayor frecuencia observado prenatalmente <sup>(125)</sup>, lo que también fue observado en este estudio, y se considera la causa más común de discapacidad intelectual prevenible en el mundo, su estudio ha permitido mostrar evidencias de un gen relacionado con la predisposición individual al daño fetal por la ingestión de alcohol durante el embarazo. <sup>(124)</sup>

El diagnóstico del síndrome fetal alcohólico se realiza por la presencia del dismorfismo propio del síndrome, prácticamente desde la etapa de recién nacido, la incidencia ha sido reportada de manera diferente en estudios de países como Suecia, Francia, EEUU pero oscila entre 1 de cada 600 a 1 de cada 1000 habitantes, e incluso en Sudáfrica se ha diagnosticado en 18 de cada 1000 niños que arriban a la escuela. <sup>(126, 127)</sup>

En esta investigación el síndrome se identificó en cuatro de los 62 paciente en los que se recogió el antecedente de consumo de alcohol materno, en más de una ocasión durante el embarazo, esto representa 0,33% del total de estudiados.

Pero hoy los investigadores le prestan mayor atención a los efectos sutiles que puede tener el consumo ligero y moderado del alcohol durante el embarazo, y que conlleva al llamado desorden del neurodesarrollo relacionado con el alcohol, <sup>(127, 128)</sup> por tratarse de una condición irreversible que afecta todos los aspectos de la vida del niño y de los miembros de su familia.

No se ha comprobado que sea posible consumir alcohol en medida alguna sin que esto represente un riesgo durante el embarazo; lo más importante es informar de forma educativa, que el síndrome o el efecto causado por el alcohol es totalmente evitable, si la mujer no consume alcohol durante su gestación.

El alcohol actúa atravesando la placenta rápidamente y llega al feto, y como éste es aún inmaduro demora mucho más tiempo en metabolizarlo que un adulto, por lo que el nivel en él, es mayor que el de la madre y puede permanecer durante más tiempo, así mismo se sabe que esta sustancia afecta la absorción de vitaminas del complejo B, magnesio, zinc, cobre, hierro,

ácido fólico, lo que interviene en el cerebro en desarrollo, impidiendo que este órgano siga el programa de desarrollo normal, conllevando a atrofia cerebral y disminución de las circunvoluciones. <sup>(128)</sup>

Recientemente se ha reportado en el síndrome fetal alcohólico, reducción en la complejidad dendrítica, significativas diferencias en el número de espinas dendríticas y la morfología de las mismas, como bases neurobiológicas de esta discapacidad. <sup>(43)</sup>

Los efectos teratogénicos del alcohol, muestran una relación estrecha con la cronología del desarrollo embrio-fetal y la cantidad de la ingestión de alcohol por la madre, por lo que la exposición en el primer trimestre de la gestación tiene relación con las anomalías somáticas de la cara y las órbitas oculares, durante el segundo y el tercero con el retraso del crecimiento, microcefalia por disminución del crecimiento cerebral y alteraciones neuroconductuales. <sup>(128)</sup>

#### **- Implicación de las enfermedades maternas durante el embarazo:**

Es también reconocido que las enfermedades maternas como la diabetes mellitus materna no controlada y la toxemia del embarazo, constituyen un riesgo para el feto y conllevan a la discapacidad intelectual, <sup>(129, 130)</sup> en esta investigación ambas entidades fueron la de mayores frecuencias encontradas y dentro de las infecciones maternas el citomegalovirus ocupó el primer lugar seguido de la varicela durante la gestación.

En los pacientes en los que identificó este antecedente materno es importante destacar que desde el punto de vista clínico, solo los que presentaron la citomegalia congénita y la infección por varicela fetal tuvieron signos y síntomas propios de la acción de estos agentes.

En el caso de los que presentaron el antecedente de hipertensión materna los datos encontrados fueron el bajo peso al nacer, y la discapacidad intelectual leve; y en los que se identificó la diabetes mellitus gestacional, la macrosomía fetal fue el hallazgo constante.

Sobre la repercusión de las enfermedades maternas durante el embarazo, se reconoce que el sistema inmune está implicado en estos desórdenes, ya que muchas enfermedades del SNC

están asociadas al complejo principal de histocompatibilidad y sus alelos polimórficos, una posible hipótesis es que un desorden autoinmune en la madre, constituye un factor de riesgo para defectos del neurodesarrollo en el feto. <sup>(131)</sup>

La participación del sistema inmune en los mecanismos inflamatorios y su interacción con infecciones y agentes inflamatorios, hacen de este sistema un excelente candidato para dilucidar su contribución a los desórdenes del neurodesarrollo. <sup>(132)</sup>

Evidencias que apoyan esta hipótesis son las deficiencias autoinmunes encontradas especialmente en madres de personas autistas y familiares de primer grado de esquizofrénicos, entre otras enfermedades del SNC. <sup>(132)</sup>

De igual modo, en esta investigación se encontró la hipertermia como tercer factor ambiental, en el periodo prenatal. La misma se reconoce, como la elevación anormal de la temperatura del cuerpo por encima de 38,9 grados centígrados durante el embarazo por más de un día, y que puede ser causada por factores tales como: infecciones, baños y saunas o exposiciones a fuentes de calor exógenas, ya sean laborales u otras, prolongadamente. <sup>(133)</sup>

En este estudio la hipertermia materna fue debida a sepsis urinaria rebelde al tratamiento y al dengue, en ninguno de los casos se relacionó con saunas o exposición al calor de otra índole.

Los estudios epidemiológicos sugieren que hay una notable asociación entre la hipertermia y los defectos del cierre del tubo neural, sobre todo cuando ocurre temprano en el embarazo, debido a que el SNC se forma desde las primeras semanas y el cierre del mismo ocurre entre los 18 y 28 días, pero además continúa desarrollándose durante todo el embarazo, por lo que resulta más susceptible que otros sistemas. <sup>(133)</sup>

Los mecanismos que producen los defectos congénitos, parecen ser del tipo vascular, por hemorragias o necrosis en los tejidos en formación o maduración, por lo que su efecto, no sólo se limita al primer trimestre de la gestación, sino que puede extenderse a cualquier período de la misma. <sup>(134)</sup>

Cuando la hipertermia es endógena como fue referida por estas madres, otro aspecto a tener en cuenta es la acción del sistema autoinmune, principalmente por las anomalías de la citokina, ya que esta participa en funciones inmunes y algunos de sus genes, en la regulación de este sistema. Cuando la madre se expone a infecciones se alteran los niveles de citokina proinflamatorias en el ambiente fetal, lo que puede tener un impacto significativo en el neurodesarrollo. La desregulación de la citokina se ha visto en individuos con autismo, esquizofrenia, eritroblastosis fetal, embriopatía diabética y artritis reumatoide, en ausencia de medicamentos o sepsis. <sup>(135)</sup>

Las citocinas tienen acción directa sobre las células neurales, los neurotransmisores y sistema de neuropéptidos, y en dependencia de su concentración puede ejercer efectos neurotrópicos y neurotóxicos, e influye en el crecimiento y proliferación de las células neurales. <sup>(135)</sup>

En todos los casos en los que se refirió la acción de este agente físico prenatalmente, se encontró microcefalia y alteraciones craneofaciales acompañando la discapacidad intelectual.

Sobre las causas ambientales en general se ha descrito que han sido demostrados un número importante de agentes ambientales, con efectos neurotóxicos, tanto en animales como en humanos. <sup>(136)</sup> La ventana crítica de vulnerabilidad para los efectos de estos agentes, puede abrirse tanto en el período pre, peri como postnatal, porque aunque el SNC es único, sus diferentes partes son responsables de dominios funcionales diferentes, ejemplo: el control motor, sensorial, la atención, inteligencia, etc; y estos se desarrollan en períodos diferentes. <sup>(137)</sup>

En adición, los múltiples tipos neuronales tienen diferentes ventanas de vulnerabilidad, con sensibles variaciones a los agentes ambientales, por lo que la exposición a agentes ambientales con efectos neurotóxicos, puede resultar en un espectro de presentación adversa muy diversa, que va desde la discapacidad intelectual severa hasta cambios más sutiles, en función del tiempo y la dosis de exposición, así como de las propiedades del agente que opera. <sup>(138)</sup>

A propósito de la acción de teratógenos, ha sido reconocida la existencia de alelos teratogénicos, que incluyen no sólo los fetales, sino también los maternos, los que pueden contribuir al fenotipo de los desórdenes del neurodesarrollo por esta causa. Estos alelos teratogénicos, podrían afectar importantes pasos del desarrollo embrionario, como la migración neuronal. <sup>(139)</sup>

Los loci fetales específicos o modificados, actúan modificando la acción de los alelos maternos durante la gestación; estos últimos podrían influir e incluso determinar qué fenotipo se desarrolla, así mismo, ambos tipos de alelos interactúan entre ellos y con el ambiente. El período de esta acción es muy importante, así como el tejido específico en la expresión observada. <sup>(140)</sup>

Los loci candidatos para alelos teratogénicos son genes que actúan en la vía del folato y de la homocisteína, y los mecanismos de inmunidad o inflamación; todos estos son mecanismos extensos con amplios efectos críticos durante el desarrollo, y de igual manera altamente polimórficos.

Determinados polimorfismos de ADN de estos genes, la dieta materna pobre en cofactores o vitaminas y las infecciones o respuestas inflamatorias, afectan el desarrollo del SNC en el útero. De esta manera el folato y el metabolismo de la homocisteína, son importantes para el desarrollo normal del tubo neural y en general del neurodesarrollo. También se conoce que esta vía juega un rol crítico en muchos procesos centrales, y está bien probado el efecto anormal que puede causar durante el embarazo. <sup>(140)</sup>

De todo esto se resume, que los alelos de estos sistemas son individualmente buenos candidatos como alelos teratogénicos, además de interactuar entre sí. <sup>(140)</sup> Es por ello que se sustenta, que la identificación de alelos teratogénicos, simplificará los esfuerzos para encontrar otros genes que intervienen en los trastornos del neurodesarrollo y guiará por caminos racionales, en la prevención de estos desórdenes durante el embarazo.

Al respecto de los teratógenos que operan sobre el sistema nervioso central durante su desarrollo, se ha demostrado recientemente, a partir del estudio en modelos animales, que la exposición al alcohol, el hipotiroidismo y la hiperfenilalaninemia materna, la hipoxemia fetal y la privación de proteínas; conllevan a la reducción en la arborización dendrítica, déficit de espinas o ambos, lo que explica el sustrato neurobiológico de la discapacidad intelectual, por estas causas, de manera general. (43)

El análisis comparativo de los territorios estudiados mostró que el municipio Playa resultó el de mayor número de personas afectadas en las que se encontró el antecedente del consumo de alcohol y la presencia de enfermedades maternas durante la gestación, lo que alerta sobre la labor educativa que debe ser desarrollada en el territorio en pos de la prevención de la recurrencia de estos factores en las familias ya identificadas y en toda la población, por tratarse de factores que pueden ser prevenibles.

**- Análisis de los factores perinatales:**

Tabla 15. Distribución de factores perinatales en las personas con discapacidad intelectual de los tres municipios estudiados, C. Habana 2005.

| Factores      | Municipios |            |            |            |            |            |            |            |
|---------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|               | Marianao   |            | Lisa       |            | Playa      |            |            |            |
|               | Total      | %          | Total      | %          | Total      | %          | Total      | %          |
| Hipoxia       | 48         | 68,57      | 61         | 46,92      | 51         | 44,34      | 160        | 50,79      |
| Trauma        | 4          | 5,71       | 19         | 14,61      | 19         | 16,52      | 42         | 13,33      |
| Pretérmino    | 14         | 20,0       | 34         | 26,15      | 31         | 27,0       | 79         | 25,07      |
| Sepsis        | 2          | 2,85       | 12         | 9,23       | 7          | 6,08       | 21         | 6,66       |
| Hipoglicemias | 1          | 1,43       | 0          | -          | 1          | 0,90       | 2          | 0,63       |
| Kerníctero    | 1          | 1,43       | 4          | 3,07       | 6          | 5,21       | 11         | 3,49       |
| <b>Total</b>  | <b>70</b>  | <b>100</b> | <b>130</b> | <b>100</b> | <b>115</b> | <b>100</b> | <b>315</b> | <b>100</b> |

% sobre el total calculado por columnas

Los eventos perinatales representaron en esta investigación el 26,07% del total, destacándose que en esta clasificación el 56% corresponde a los grados severos de funcionamiento

intelectual, este resultado alerta sobre la repercusión negativa sobre el SNC de estos factores, que prácticamente están a la par del total de causas genéticas encontradas con el 27,98%, del total de estudiados.

El análisis de los factores que actuaron en el periparto sobre el SNC, demostró que la hipoxia perinatal ocupó el primer lugar con más de la mitad de los pacientes afectados de este grupo, con el 50,8%, representando el factor de mayor frecuencia en los tres municipios. Es reconocido internacionalmente que lo relativo al parto tiene gran connotación en la maduración del sistema nervioso central, y la asfixia perinatal es la distocia de mayor frecuencia reconocida. <sup>(141)</sup>

La asfixia que puede conllevar a encefalopatía hipóxico-isquémica, se caracteriza por la suspensión o grave disminución del intercambio de oxígeno a nivel de la placenta o de los pulmones que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica, la misma va a menudo acompañada de isquemia la cual agrava la hipoxia tisular y la acumulación de productos del catabolismo tisular, se habla de asfixia perinatal porque aunque ésta puede ocurrir antes del nacimiento, durante el parto, y después del nacimiento, generalmente la de mayor frecuencia demostrada es la que ocurre en el período del parto. <sup>(142)</sup>

Este fenómeno se conoce que afecta todos los órganos y sistemas en diversos grados según su intensidad y duración, pero es en el sistema nervioso donde se produce la injuria más relevante por sus consecuencias en cuanto a morbilidad y secuelas, la incidencia de la misma varía según los diferentes centros y la definición diagnóstica que de ella se da, pero se puede estimar en alrededor del 0,2 y 0,4% del total de recién nacidos, <sup>(142)</sup> representando en esta investigación sólo el 0,1% del total de recién nacidos, hallazgo que se podría explicar por el sistema de salud de nuestro país, reconocido por los indicadores alcanzados.

La privación de oxígeno produce alteraciones principales en la fisiología respiratoria y circulatoria, disminuyendo el aporte de oxígeno a los tejidos por lo que se altera el metabolismo y función de la célula a nivel multisistémico, por lo tanto la sintomatología depende del grado en



que ha sido afectado cada órgano, generalmente se ven sus secuelas fundamentalmente en SNC, riñón, sistema cardiovascular y pulmón. <sup>(143)</sup>

El sistema nervioso central es el órgano más vulnerable por la poca capacidad de regeneración y las eventuales secuelas que pueden quedar, las manifestaciones clínicas se han englobado bajo el término de encefalopatía hipóxica isquémica, las cuales se dividen por grado de severidad, lo que permite una orientación terapéutica y pronóstica de la asfixia y donde se sabe que excepto el grado I, las restantes dejan secuelas neurológicas en los afectados que logran sobrevivir, el pronóstico de la asfixia es difícil de precisar, sólo el seguimiento a largo plazo permite evaluar el daño. Las secuelas más características son: la parálisis cerebral y el retardo psicomotor. <sup>(143)</sup>

Se ha demostrado que la hipoxia lleva a modificaciones en los receptores NMDA, lo que lleva a un incremento en el  $Ca^{2+}$  intracelular, resultando en generación de radicales libres y daño celular, este incremento también altera eventos nucleares, incluyendo la transcripción de genes específicos para la apoptosis y la activación de endonucleasas, resultando en incremento de la muerte celular programada. <sup>(143)</sup>

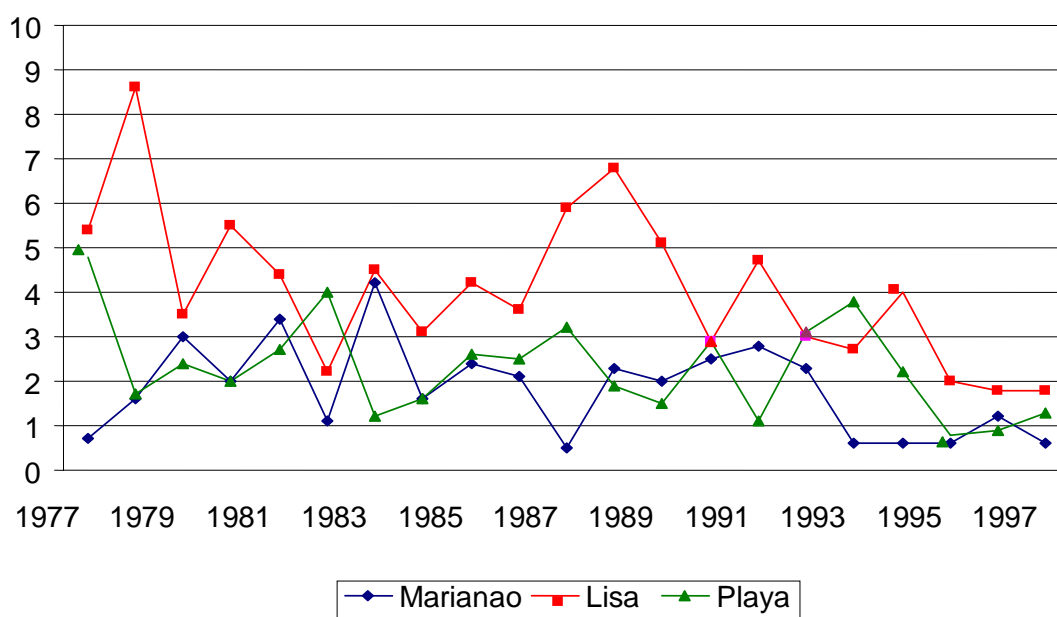
Por otra parte, las causas relativas a la prematuridad se presentan entre el dos y el diez por ciento del total de personas con discapacidad, <sup>(81)</sup> en esta investigación significó el 4,8% del total de estudiados. En relación con esto se plantea que los niños prematuros tienen mayor riesgo de padecer complicaciones crónicas y discapacidad intelectual, lo que se reporta como norma ocurre entre el 10 y el 35% de los prematuros. <sup>(143)</sup>

En los tres municipios estudiados las gestantes acuden de manera general al "Hospital Eusebio Hernández", para la realización del parto, tal vez se deba a ello que no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de presentación de la hipoxia, pero si llamó la atención las diferencias observadas en factores como la prematuridad y las sepsis del recién nacido, en los municipios Playa y Lisa, donde representó el doble de las cifras encontradas en Marianao,

este hallazgo apunta hacia al trabajo que se debe desarrollar en la prevención de todos los factores que pueden conllevar a la prematuridad y la prevención, diagnóstico y atención de las sepsis del recién nacido con mayor énfasis en ambos territorios.

El siguiente gráfico muestra el impacto de los eventos perinatales en el origen de la discapacidad intelectual, sobre la población nacida en estos municipios, correspondiente a los 20 años estudiados, ofrecida por la Oficina Provincial de Estadísticas.

De manera general, el promedio de afecciones perinatales que conllevaron a la discapacidad intelectual en este territorio osciló entre 2-4 por cada 10 mil nacidos vivos, encontrándose a partir del año 1991, tendencia a disminuir, con valores por debajo de los 4 X 10 mil nacidos, aunque este efecto puede verse influido por el menor número de pacientes diagnosticados con discapacidad intelectual, por su edad en el momento del estudio.



Fuente: Población nacida por años brindada por la Oficina Provincial de Estadísticas.

Gráfico 1. Prevalencia de causas perinatales, por 10 mil nacimientos, según años, en los tres municipios estudiados, C. Habana 2005.

De igual manera quedó ilustrado que en el municipio Lisa los factores perinatales presentaron mayores prevalencias al nacimiento que en los municipios Marianao y Playa, este hallazgo pudiera sugerir mayor susceptibilidad en esta población a la acción de agentes ambientales perinatales, lo que también debe tenerse en cuenta en la atención pre y perinatal de las gestantes de este territorio.

Como quiera esta información resulta de gran valor para evaluar la marcha de programas como el materno-infantil, y su repercusión en el origen de la discapacidad intelectual.

**- Factores postnatales relacionados con la discapacidad:**

Estos factores han sido reportados internacionalmente entre el 5-15% del total de estudiados, <sup>(77)</sup> encontrándose que en esta población representaron el 11% del total de estudiados y en el estudio nacional el 14,54% como ya se refirió. <sup>(74)</sup>

Tabla 16. Distribución de los factores postnatales en las personas con discapacidad intelectual de los tres municipios estudiados, C. Habana 2005.

| Factores           | Marianao  |            | Lisa      |            | Playa     |            | Total      | %          |
|--------------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|
|                    | Total     | %          | Total     | %          | Total     | %          |            |            |
| Meningoencefalitis | 10        | 38,46      | 28        |            | 27        | 57,44      | 65         | 48,87      |
|                    |           |            |           | 46,66      |           |            |            |            |
| Trauma             | 6         | 23,07      | 14        |            | 10        | 21,27      | 30         | 22,55      |
|                    |           |            |           | 23,33      |           |            |            |            |
| Intoxicación       | 4         | 15,38      | 5         | 8,33       | 1         | 2,12       | 10         | 7,52       |
| Otras sepsis       | 6         | 23,07      | 13        |            | 9         | 19,15      | 28         | 21,05      |
|                    |           |            |           | 21,66      |           |            |            |            |
| <b>Total</b>       | <b>26</b> | <b>100</b> | <b>60</b> | <b>100</b> | <b>47</b> | <b>100</b> | <b>133</b> | <b>100</b> |

% sobre el total calculado por columnas

Dentro de los factores postnatales, se han identificado las sepsis del SNC, como las de mayor incidencia dentro de las causas del retraso mental originado en este período, <sup>(1)</sup> y dentro de ellas las de causa bacteriana; en esta investigación todos los pacientes en los que se diagnosticó

esta causa presentaron infección bacteriana excepto en una paciente en la que se identificó la infección herpética.

En todos los pacientes estudiados, la infección ocurrió en etapa de lactantes y sólo dos de ellos nacieron en la década del 90, esto se puede explicar porque las infecciones del SNC, antes de esta década no contaban con la vacunación contra el Meningococo del grupo B, que protegiera a la población infantil de padecerla, lo que de alguna manera ha limitado las sepsis del SNC por este agente, es por ello de vital importancia las medidas que se tomen al respecto porque redundarán en una disminución de esta discapacidad, al igual que sobre todos los factores que se presentan en la etapa postnatal, y que en su mayoría son siempre evitables.

En el municipio Playa la meningoencefalitis presentó mayor frecuencia porcentual, respecto al total de estudiados correspondientes a esta etapa, explicando que el resto de los factores fueron más controlados que en los otros dos municipios, de manera que luego del programa de inmunización contra los agentes biológicos que la provocan, es de esperar que disminuya de manera significativa la discapacidad de origen postnatal en este municipio.

#### **- Discapacidad intelectual y Psicosis:**

Bajo esta clasificación quedaron incluidos 14 pacientes en los que coexistía la discapacidad con la psicosis primaria diagnosticada previamente como fue referido en el análisis de los criterios de clasificación, propuestos por Gustavson, citada en el capítulo II.

La relación entre discapacidad intelectual y autismo ha sido reconocida en varios estudios (9, 144, 145) y esta comorbilidad se explica sobre la base de varios genes que se conocen causantes de ambas condiciones, entre ellos se han citado: NLGN4, SHANK3, PTCHD1, ILIRAPL1, JARID1C, SYNGAP1, (146-152) la identificación de estos genes comunes, sugiere una gran red molecular que subyace en los desordenes cognitivos de etiología compleja y su elucidación está contribuyendo a identificar los procesos bioquímicos alterados en diferentes formas de retraso del neurodesarrollo, así como qué mutación puntual lleva a la expresión de uno u otro fenotipo.

En todos los pacientes, se contó con el diagnóstico de autismo, realizándose estudios metabólicos y en los ocho varones el test inmunohistoquímico, a fin de identificar si existían causas genéticas subyacentes que explicaran el origen de su discapacidad. Todos los resultados fueron negativos por lo que se mantuvo su clasificación inicial.

#### **- Pacientes Inclasificados:**

En este grupo se incluyeron todos los pacientes en los que no fue posible encontrar información fidedigna, ni signos o síntomas que explicaran el origen de su discapacidad; señalándose como se ha citado anteriormente el 50% del total de estudiados, representando en esta investigación sólo el 12,3% del total de estudiados.

En esta clasificación, se distinguen dos grandes grupos, uno en el que no es posible conseguir ninguna información, generalmente por las edades más avanzadas, en las que ya sus padres no vivían, y otros porque se encuentran internos o son adoptados sin encontrarse relación con su familia de origen de donde se pueda obtener información certera, incluyendo en esta investigación 42 pacientes en total de los tres municipios, el 28,2%.

El segundo grupo en el que se encontró el mayor número de estudiados, representando el 71,8% del total de inclasificados, con 107 pacientes, en los que a pesar de obtener toda la información necesaria sólo presentan discapacidad intelectual, identificada como discapacidad intelectual no sindrómica. Estos últimos también fueron incluidos en la estrategia de investigación diseñada para los casos con etiología no precisada que se presentará a continuación.

Esta clasificación resulta un diagnóstico de exclusión, en individuos que no tienen dismorfias, ni anomalías neurológicas, y de este modo encontrar los genes responsables es difícil por la propia heterogeneidad descrita y la ausencia de criterios clínicos en este grupo.

Recientemente se han publicado tres genes autosómicos, en los que su mutación explica este tipo de discapacidad, <sup>(153)</sup> ejemplo de ellos es la mutación de la neurotripsina, <sup>(154)</sup> una proteasa

que modifica a otras proteínas y se propone que la inhibición del proceso a nivel sináptico, constituyendo el mecanismo por el que se produce tal discapacidad.

De cualquier manera, en este grupo de pacientes será preciso disponer de tecnologías que posibiliten la búsqueda de sutiles cambios genómicos y su interpretación según la vía o estructuras en las que intervengan sus productos, de modo que sea posible conocer la causa precisa de esta discapacidad.

**- Otras afecciones asociadas a la discapacidad intelectual:**

Para dedicar atención integral a las personas con discapacidad resulta necesario conocer si se asocian otras discapacidades o afecciones, lo que demanda de un sistema con mayores soportes, es por eso que estos factores fueron analizados, ilustrándose en la tabla 17, y en la que se identifica la epilepsia en primer lugar, seguida de los trastornos motores y los visuales, en ese orden.

Tabla 17. Principales afecciones asociados a la discapacidad intelectual en los pacientes de los tres municipios seleccionados, C. Habana 2005.

| Afecciones   | Marianao  |            | Lisa      |            | Playa     |            | Total      | %          |
|--------------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|
|              | Total     | %          | Total     | %          | Total     | %          |            |            |
| Epilepsia    | 9         | 50,0       | 20        | 64,51      | 43        | 78,18      | 72         | 69,23      |
| Motoras      | 5         | 27,77      | 8         | 25,80      | 7         | 12,72      | 20         | 19,23      |
| Visuales     | 2         | 11,11      | 2         | 6,45       | 3         | 5,45       | 7          | 6,73       |
| Auditivas    | 2         | 11,11      | 1         | 3,23       | 2         | 3,64       | 5          | 4,80       |
| <b>Total</b> | <b>18</b> | <b>100</b> | <b>31</b> | <b>100</b> | <b>55</b> | <b>100</b> | <b>104</b> | <b>100</b> |

% sobre el total calculado por columnas

Sobre estos resultados se conoce que el paciente con epilepsia tiene tres veces mayor riesgo de presentar problemas que afecten su funcionamiento cognitivo, y otros problemas mentales, frente a individuos sin problemas neurológicos <sup>(155)</sup> y que la discapacidad intelectual puede asociarse a la epilepsia con relación a la encefalopatía causante de la misma, o bien ser secundaria a un deterioro por la propia epilepsia.

De manera general se conoce que hasta un 25% de los epilépticos tienen alteración en el funcionamiento cognitivo, en esta investigación la epilepsia se encontró en el 5,96% del total de estudiados. Las epilepsias que con más frecuencia pueden asociarse a esta discapacidad son: las epilepsias que comienzan el primer año de vida, las mioclónicas criptogénicas y las parciales de origen orgánico. <sup>(155)</sup>

Por su parte los defectos motores se presentaron exclusivamente en los pacientes con discapacidad severa, causada por factores peri o postnatales, que conllevaron a grandes limitaciones para la vida de los pacientes.

#### **Resumen de este acápite:**

Como se ha ido mostrando según el análisis de las diferentes categorías empleadas en esta clasificación, el método clínico constituyó la principal herramienta empleada para el diagnóstico de la etapa en la que se originó esta discapacidad en 1 059 pacientes, el 87,66% del total de estudiados; a partir de la combinación del interrogatorio exhaustivo, el examen físico, y la integración de los datos obtenidos en la observación del medio familiar o institucional de la persona estudiada.

En la etapa prenatal, fundamentalmente para el diagnóstico de las aberraciones cromosómicas y las enfermedades metabólicas, se realizaron estudios genéticos a partir de la impresión diagnóstica de enfermedades correspondientes a estos grupos, de manera que este método constituyó el pilar fundamental sobre el que se sustenta los resultados del estudio, con lo que se arribó a los resultados generales mostrados en la tabla 18.

Esta tabla resume la participación de factores genéticos y ambientales en el origen de esta discapacidad, los factores ambientales operan en cualquiera de las etapas, pre, peri o postnatal, y se presentan incluidos en un mismo grupo.

Estudios internacionales han señalado que las causas genéticas ocupan entre el 25-50% de las personas estudiadas, <sup>(9)</sup> representando en esta investigación el 27,98% y en el estudio nacional

de esta discapacidad el 15,86%, <sup>(74)</sup> duplicando la frecuencia encontrada en este estudio la del país, lo que también pudiera verse influido por las edades evaluadas en esta investigación.

De este modo las causas ambientales representaron la mayoría de las identificadas, esta información resulta clave para desarrollar y consolidar, las estrategias preventivas de manera que se logre limitar en todo lo posible la aparición de la discapacidad intelectual.

Tabla 18. Personas con discapacidad intelectual según causas, en los tres municipios estudiados, C. Habana 2006.

| Municipios   | Causas genéticas | Causas Ambientales* | Causas no precisadas | Total        |
|--------------|------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| Marianao     | 97               | 113                 | 92                   | 302          |
| Lisa         | 144              | 230                 | 111                  | 485          |
| Playa        | 97               | 213                 | 111                  | 421          |
| <b>Total</b> | <b>338</b>       | <b>556</b>          | <b>314</b>           | <b>1 208</b> |
| <b>%</b>     | <b>27,98</b>     | <b>46,02</b>        | <b>25,99</b>         | <b>100</b>   |

\* Integrados todos los factores ambientales de los diferentes períodos.

En todos los estudios realizados a nivel internacional, la mayoría en países desarrollados, se ha señalado que el diagnóstico etiológico se realiza en el 50% de todos los casos estudiados, <sup>(86, 95, 156, 157)</sup> por lo que haber encontrado en la presente investigación el 74,0% de las causas, se pudiera explicar sobre el análisis de los siguientes factores:

- Por el método empleado para el estudio, basado en la aplicación de la herramienta de clasificación inicial.
- La orientación diagnóstica que brinda la clasificación obtenida con esta herramienta, que permitió racionalizar las acciones dirigidas a identificar las causas específicas en cada grupo y cada persona estudiada. Con este enfoque no se ha encontrado experiencia similar en la literatura internacional, revisada a lo largo de diez años.
- Haber escogido 20 años de estudio, en las edades en que ya los pacientes tenían diagnóstico de la discapacidad (importante para el estudio especialmente de la discapacidad intelectual



ligera diagnosticada después de los siete años de edad como norma), y en las que aún los padres en la mayoría de los pacientes se encontraban vivos y con memoria sobre lo ocurrido desde el embarazo, lo que facilitó contar con información clave que permitiera orientar sobre el período de origen de la discapacidad y a partir de esa información diseñar la estrategia de estudio requerida en cada caso.

- La fortaleza técnica de los especialistas que participaron en el diagnóstico

De forma general, este estudio coincidió y superó lo reportado en otras investigaciones, realizadas en países con mejores posibilidades tecnológicas, lo que demuestra que para el correcto diagnóstico etiológico en la discapacidad intelectual, además de los factores médicos deben ser analizados e integrarse los factores sociales, educativos y conductuales; resultando decisiva la visita al hogar del paciente y la entrevista a los familiares, así como la evaluación de la familia integralmente, y donde la aplicación del método clínico, resulta decisiva.

En la actualidad se reconoce, que los resultados alcanzados en este campo de la medicina, son fruto de una previa caracterización clínica de las personas con esta discapacidad, y la observación detallada de las semejanzas y diferencias, dentro y entre los distintos grupos estudiados, por lo que se insiste en la importancia del estudio clínico en una discapacidad tan heterogénea, para contribuir a delinear sus bases moleculares y el entendimiento del fenómeno de manera general, lo que redundará en mayor calidad en la atención y en la prevención de la recurrencia en familias previamente estudiadas.

#### **Conclusiones de este acápite:**

- El empleo del método clínico como fundamental herramienta de este estudio, permitió la determinación de la etapa de origen de la discapacidad intelectual, en mayor porcentaje que el descrito en otros estudios.

- Resultó innecesario realizar exámenes complementarios en 556 pacientes, el 46% del total de estudiados, al identificar los factores relacionados con el origen de la discapacidad intelectual.
- El período prenatal resultó el de mayor frecuencia en el origen de esta discapacidad, lo que señala la dirección de los esfuerzos hacia la prevención de la misma, en los territorios estudiados.
- Fue conocida la frecuencia de síndromes monogénicos y aberraciones cromosómicas, que cursan con discapacidad intelectual, en el territorio estudiado, con el consecuente asesoramiento genético y atención especializada dirigida a estas familias.
- Predominaron las causas ambientales, en estos municipios, lo que pudiera ser explicado para una parte al desarrollo alcanzado en nuestro sistema de salud, que ha conllevado a la sobrevivencia de recién nacidos con muy bajo peso al nacer y sus implicaciones, y por la otra, al desarrollo de programas prenatales como el de prevención de malformaciones congénitas y cromosomopatías, con la consecuente disminución del nacimiento de personas con discapacidad debido a enfermedades genéticas, en estos territorios.
- Es más frecuente la presencia de epilepsia y defectos motores que de otras afecciones en las personas con discapacidad intelectual, lo que implica la necesidad de mantener la atención de estos pacientes por un equipo multidisciplinario, con la presencia del neurólogo y fisiatras.
- La delineación clínico-genética de los pacientes permitió identificar aquellos en los que fue necesario profundizar en la búsqueda de los factores causales de su discapacidad.

### **III.3. Secuencia de estudio para la identificación de factores genéticos o ambientales en personas con discapacidad intelectual de causas no precisadas.**

El desarrollo de la ciencia se encuentra en un punto donde la clínica y la investigación en las ciencias básicas han convergido, y proveen de entendimiento en las bases moleculares del conocimiento humano. Como se ha expresado, los investigadores de neurociencias han resuelto algunos de los misterios alrededor de las proteínas y vías de señales que subyacen en la formación de la memoria duradera en el cerebro y se han identificado genes responsables en desordenes del aprendizaje.

De este modo, se asiste al momento donde se esclarecen los mecanismos moleculares anormales que producen síndromes con discapacidad intelectual y se han logrado identificar genes involucrados en dichos síndromes y sus productos, lo que ha facilitado el conocimiento de los mecanismos básicos involucrados en la formación de la memoria y consecuentemente en la discapacidad intelectual.

Aunque el entendimiento de muchos de estos desórdenes es incompleto y aún están bajo investigación intensa, se discute la implicación de las bases moleculares emergentes de éstos, en los mecanismos de aprendizaje de manera general. <sup>(12)</sup>

Como fue mostrado en el acápite anterior, en la investigación fueron identificados 151 personas en las que se definió que el origen de su discapacidad se correspondía con el período prenatal pero en los que no fue posible definir la etiología específica, y quedaron clasificados como prenatales inespecíficos, 107 en los que se identificó la discapacidad intelectual como único síntoma neurológico, y 14 con Psicosis. El siguiente organigrama ilustra la estrategia de estudio planteada para estas 272 personas.

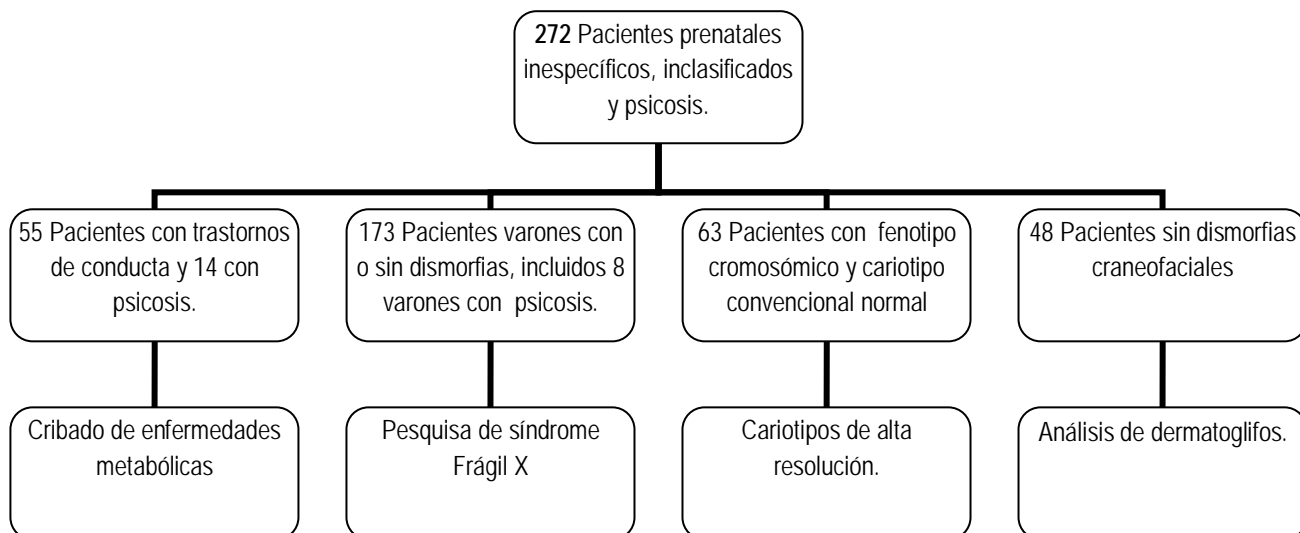


Gráfico 2. Metodica de estudio desarrollada para la investigación de personas con discapacidad intelectual de etiología no conocida, de los municipios seleccionados, C Habana 2007.

La distribución de los pacientes en los diferentes grupos muestra que en 67 de los pacientes candidatos en este grupo de la investigación, se realizó más de un tipo de estudio, por la presencia en una misma persona de varias características propuestas en los diferentes protocolos.

**Metodología desarrollada para dar salida al objetivo específico planteado para este acápite:**

En la investigación se incluyó el cribado de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, y deficiencia de biotinidasa, en una muestra de pacientes en los que se encontraban trastornos conductuales, previo consentimiento informado de sus tutores, los estudios fueron procesados en el Centro de Inmunoensayos, bajo el protocolo establecido para este estudio en sangre seca sobre papel de filtro, <sup>(158)</sup> de igual modo se realizaron pruebas metabólicas en orina.

A los pacientes del sexo masculino pertenecientes al grupo de prenatales inespecíficos, inclasificados y psicosis, se les realizó el test inmunohistoquímico (TIH) que permite la detección de ausencia de la proteína FMRP, reconociéndose de esta manera la expresión de la mutación del gen FMR1, a nivel celular. <sup>(159)</sup>

Fueron realizados cariotipos de alta resolución en todos los pacientes con fenotipo cromosómico y en los que anteriormente se obtuvieron resultados normales en los cariotipos convencionales, siguiendo el protocolo establecido para esta técnica diagnóstica, <sup>(160, 161)</sup> la toma de muestra se realizó cumpliendo las medidas declaradas en el capítulo de material y métodos.

El estudio de los dermatoglifos se realizó utilizando el método de tinta, <sup>(162)</sup> y el análisis estadístico para su interpretación, se efectuó a partir del cálculo de porcentajes para la comparación de las figuras dactilares, en los pacientes estudiados de ambos sexos, y la aplicación del test para diferencias de frecuencias, entre casos y población, utilizando el paquete estadístico SPSS 11.0, en el que un valor de P inferior a 0,05 se consideró significativo.

### **Resultados de los estudios realizados en esta etapa de la investigación:**

#### **III.3.1. Cribado de enfermedades metabólicas:**

El hipotiroidismo, la fenilcetonuria, la galactosemia y el déficit de biotinidasa, son errores innatos del metabolismo cuyo denominador común desde el punto de vista clínico es la discapacidad intelectual, en ninguno de los 55 estudiados se encontraron enfermos para estos desordenes metabólicos pero si llamó la atención que en 11 de ellos, el 20%, se detectaron niveles ligeramente elevados de T4, por lo que se remitieron para su valoración y seguimiento por endocrinología, con el objetivo de mejorar la hiperactividad que fue el trastorno más frecuentemente encontrado.

Los resultados de las pruebas metabólicas en orina resultaron negativos por lo que fueron excluidas las causas metabólicas en estos pacientes estudiados.

#### **III.3.2. Pesquisa del Síndrome Frágil X:**

El Test Inmunohistoquímico (TIH), fue introducido en el marco de este proyecto para el estudio del síndrome Frágil X en nuestro país, lo que permitió realizarlo en la población de estos municipios.

De los 173 estudios realizados cinco resultaron TIH negativo, lo que conllevó al estudio por Southern Blot de estos pacientes pero solo en tres ellos (en 1,73% de los 173) se diagnosticó la mutación completa para el síndrome Frágil X, estos resultados coinciden con los reportados para este tipo de estudio a nivel nacional, donde se encontró que en el 1,51% de los varones incluidos en la clasificación de prenatales inespecíficos e inclasificables, presentaron la mutación del gen FMRP1. <sup>(159)</sup>

Los restantes dos pacientes TIH negativos en los que no se encontró la mutación del gen responsable del síndrome Frágil X, pueden deberse a mutaciones puntuales que conllevan a que no se exprese la proteína, explicando la discapacidad intelectual que presentan los pacientes, sin presentar el fenotipo descrito a partir de la repetición de más de 200 copias de los trinucleótidos (CGG), como ha sido citado.

Realizar este tamizaje permitió al menos excluir el síndrome genético que con mayor frecuencia causa discapacidad intelectual en los varones estudiados, lo que representó un paso de avance en cuanto a la caracterización clínico-genética de esta discapacidad y permite continuar en otro sentido en la búsqueda de las causas precisas, en lo adelante.

Los tres pacientes con el síndrome Frágil X, no provienen de familias emparentadas por lo que en las tres, luego de confirmarse este diagnóstico se realizó el asesoramiento genético y la pesquisa de portadoras en cascada, para las mujeres en edad reproductiva lo que permite el asesoramiento genético preconcepcional y prenatal de las mismas y su futura descendencia.

### **III.3.3. Estudios citogenéticos de alta resolución:**

Como se ha citado, en la discapacidad intelectual idiopática las alteraciones cromosómicas visibles al microscopio representan del 3 al 10%, cuando se tienen en cuenta las anomalías submicroscópicas la proporción global es mucho más alta, se ha reportado que pueden alcanzar una frecuencia muy superior al 20%. <sup>(55)</sup> Para conseguir una mayor detección de

alteraciones crípticas es indispensable obtener cromosomas de alta resolución y posteriormente utilizar técnicas moleculares como FISH, HR-CGH, array-CGH, MLPA y MAPH.

En esta investigación se realizaron 63 cariotipos de alta resolución, de ellos resultaron positivos cinco, lo que representa el 8% de positividad, sobre el total de candidatos para este estudio; estos resultados también coinciden con lo confirmado en el párrafo anterior, encontrándose en el margen superior incluso, de lo referido internacionalmente.

Las aberraciones cromosómicas encontradas y la caracterización fenotípica de los pacientes se ilustran en la tabla 19.

Tabla 19. Caracterización fenotípica de los pacientes pertenecientes a los tres municipios estudiados y aberraciones cromosómicas estructurales encontradas, C. Habana 2007.

| <b>Datos generales</b>    | <b>Fenotipo</b>  | <b>Aberraciones AR</b>                                       |
|---------------------------|--|--|
| Paciente femenina, BFM.   | Baja talla, frente abombada, malaoclusión dentaria, paladar ojival.                                      | 46 XX, t(1,2)(p36.1;p21)<br>(Imagen disponible en anexos)    |
| Paciente masculino, JCMS. | Cejas desorganizadas, fisuras palpebrales cortas con desviación antimongoloide, surco simiano bilateral. | 46 XY, del(15)(q21.3)  |
| Paciente masculino, ARC.  | Orejas displásticas de implantación baja, retrognatia discreta.  | 46 XY, 15 p+   |
| Paciente femenina, LSC.   | Con sobrepeso, raíz nasal ancha, distancia nasolabial corta, helix superenrollado, pies planos.          | 46 XX, inv(7) (p13; q11.21)<br>(Imagen disponible en anexos) |
| Paciente masculino, REM.  | Alta talla, doble remolino de pelo, discreta displasia del tercio medio facial y orejas displásticas     | 46 XY, 13 p+   |

Las dismorfias encontradas en estos pacientes como se ha descrito fueron sutiles, y localizadas en cara y cráneo fundamentalmente, no características de ningún síndrome cromosómico descrito, por lo que a partir de estos hallazgos se sugiere el estudio de las regiones cromosómicas afectadas, cuando se dispongan de técnicas de citogenética molecular para en

todo lo posible profundizar en la correlación cariotipo-fenotipo. De igual modo, se encontraron polimorfismos cromosómicos, en otros tres pacientes.

Ante estos resultados, fueron también analizados ambos padres con la misma técnica y se confirmó que se trataban de aberraciones de novo en todos los casos, lo que permitió el asesoramiento genético correspondiente con este resultado.

El inicio del siglo XXI, ha devenido en franca explosión tecnológica en el campo de la genética molecular, lo que ha permitido el rápido avance en la identificación de aberraciones cromosómicas crípticas, resaltándose hoy día que las mismas ocurren entre el 0,7 y 1 por 1 000 nacimientos, y que comprende los síndromes por microdeleciones y microduplicaciones, los mismos pueden reconocerse clínicamente y diagnosticarse por técnicas moleculares a partir del uso de sondas genómicas específicas. <sup>(163)</sup>

¿Cuál es el camino propuesto para continuar la investigación de estos pacientes en los que aún no se ha podido precisar la etiología de su discapacidad intelectual?

Cuando no se establece el diagnóstico clínico y el cariotipo resulta normal, se pueden utilizar técnicas como CGH arrays que permite la identificación de rearrreglos crípticos en pacientes con discapacidad intelectual. A partir del uso de estas novedosas técnicas se reporta el diagnóstico de estos pequeños desbalances cromosómicos entre el 4,2 y el 17% de las personas estudiadas, con promedio del 10% en todos los estudios. <sup>(164)</sup> La variación en los resultados positivos responde a los criterios de indicación y a la resolución de los arrays.

La mayoría de estos desbalances cromosómicos se detectan en las regiones subteloméricas y parecen únicos. <sup>(165)</sup> Los reordenamientos cromosómicos en estas regiones se reconocen como las alteraciones que causan entre el 5 y 7% de la discapacidad intelectual de causa no precisada. <sup>(166)</sup>

Cuando se sospecha un síndrome relacionado con aberración submicroscópica reconocido, se indica el FISH específico, si lo que se reconoce es el fenotipo cromosómico para alteraciones



subteloméricas se indica FISH multisonda para regiones subteloméricas o MPLA (sonda específico para cada subtelómero).<sup>(54)</sup>

De igual modo, las llamadas variaciones en el número de copias, (CNVs) ahora son detectadas rutinariamente usando varias plataformas de microarreglos para el genoma entero, lo que ha facilitado la identificación de microdeleciones y microduplicaciones nuevas, así como otras enfermedades genéticas, cuyo defecto genético es de menor tamaño que 5-10 Mb.<sup>(167)</sup>

Se plantea que los desbalances submicroscópicos intersticiales o CNVs son responsables de un considerable número de personas con discapacidad intelectual, entre el 5 y el 20% (dependiendo de la preselección clínica para el estudio de los individuos), y los mismos se pueden encontrar en todo el genoma.<sup>(168)</sup> Comparados estos resultados con los estudios de cariotipos convencionales, se observa que los hallazgos positivos duplican al menos el diagnóstico, con respecto a estos últimos.

No obstante lo anteriormente descrito, las nuevas investigaciones también reportan que a pesar de la introducción de plataformas de alta resolución que han facilitado la identificación de síndromes emergentes de microdelección/microduplicación, y que parten de estudios de alta resolución; en las formas leves de discapacidad intelectual el diagnóstico etiológico es aún muy difícil, debido a la combinación de las causas multigénica y ambiental, que aún suman la mitad de los casos del total estudiado.<sup>(62)</sup>

#### **III.3.4. Dermatoglifos en personas con discapacidad intelectual de etiología no precisada:**

El término "dermatoglifos" fue propuesto por Cummins en 1926,<sup>(169)</sup> para el estudio de las crestas dermopapilares de manos y pies, y significa "grabado en la piel". Los patrones de las huellas digitales son unos de los aspectos fenotípicos más personales que posee el individuo y no cambian a través del tiempo, por lo que constituyen un instrumento de gran valor en el estudio de la participación genética o ambiental, de rasgos o características, presentes en una persona.

El análisis de las figuras presentes se basa en parámetros cualitativos y cuantitativos, uno de los estudios con frecuencia realizados, es la descripción de las figuras dactilares, las que se clasifican a partir de la presencia de trirrados o no, en:

- Vorticilo (W) cuando existen dos trirrados.
- Bucle según la región hacia donde abra el trirrado único presente, y será R si es radial o U si es ulnar.
- Arco (A), en ausencia de trirrado.

Ha sido reconocido que cuando se constata frecuencia inusitada de estas figuras, esto se relaciona con la acción de factores genéticos o ambientales que operaron durante el período embrionario en el que se formaban estas huellas. <sup>(162)</sup>

Fue por ello que se procedió a la utilización de esta antigua pero útil herramienta para el estudio de 48 pacientes que no tenían criterio clínico que justificara su estudio en otros grupos, y que cooperaron para la realización de la toma de las huellas palmares y dactilares. De este modo, fueron analizados los dermatoglifos en 28 pacientes del sexo masculino y 20 del sexo femenino.

Tabla 20. Comparación de las frecuencias de figuras obtenidas en los dermatoglifos, de los casos según el sexo, de los municipios seleccionados, C. Habana 2007.

| Casos     | Con 5 o más vorticilos |    | Con 7 o más vorticilos |      | Con 9 o más vorticilos |    |
|-----------|------------------------|----|------------------------|------|------------------------|----|
|           | No                     | %  | No                     | %    | No                     | %  |
| Femenino  | 4                      | 20 | 1                      | 5    | 1                      | 5  |
| Masculino | 10                     | 36 | 5                      | 17.8 | 4                      | 14 |

La tabla 20 muestra, que se encontró predominio de exceso de figuras tipo vorticilos, lo que representó el 30% de las pacientes estudiadas y el 67,8% de los hombres. Este exceso de vorticilos, no se encuentra dentro de los patrones normales reportados, ya que estudios internacionales refieren que la presencia de W en más de nueve dedos, se encuentra en el 3,1%

de la población, <sup>(162)</sup> y en estos pacientes se encontraron en el 10,42%, hecho que apoyó la clasificación del origen prenatal de esta discapacidad, en los individuos que lo presentaron.

Cuando se comparan las frecuencias de figuras dactilares entre los casos de este estudio y los resultados obtenidos por la Dra. Lianne Borbolla en la población cubana, <sup>(162)</sup> mostrados en la tabla 21, se apreciaron diferencias significativas para la figura U, en la mano izquierda, en todos los dedos, excepto en el número dos, observándose mayor frecuencia de esta figura en los casos estudiados, lo que no se reconoce como normal para nuestra población.

Tabla 21. Comparación de las frecuencias porcentuales de figuras entre casos y la población cubana, en el sexo femenino, mano izquierda, en el territorio estudiado, C. Habana 2007.

| Fig. | Dedos |          |      |        |      |        |      |        |      |          |
|------|-------|----------|------|--------|------|--------|------|--------|------|----------|
|      | 5     |          | 4    |        | 3    |        | 2    |        | 1    |          |
|      | Cas.  | Poblac   | Cas. | Poblac | Cas. | Poblac | Cas. | Poblac | Cas. | Poblac   |
| U    | 90    | 55*      | 65   | 36**   | 90   | 67***  | 55   | 52     | 45   | 73****   |
| W    | 10    | 5.5***** | 35   | 33     | 10   | 19.5   | 30   | 40.5   | 55   | 2.5***** |
| R    | 0     | 0        | 0    | 14     | 0    | 0      | 10   | 1.5    | 0    | 0        |
| A    | 0     | 10.5     | 0    | 17     | 0    | 13.5   | 5    | 6      | 0    | 4.5      |

*Fig: Figuras, Cas: casos estudiados, Poblac: Población control establecida*

\*p=0,0074, \*\*P=0,0308, \*\*\*P=0,0724, \*\*\*\*p=0,0282, \*\*\*\*\*P=0,043, \*\*\*\*\*p=0.0061

De igual modo, para esta misma mano se encontraron diferencias significativas, dadas por el exceso de figuras vorticilos en el quinto dedo y el primero, en los casos estudiados.

Estos hallazgos evidenciaron asimetría en las figuras dactilares a expensas de los dedos 5 y 1 fundamentalmente, lo que se pudiera explicar a partir de un exceso de morfógenos en estas regiones que conllevaron a la formación de estas figuras, evento que ocurrió desde el punto de vista embriológico en el momento crítico de formación del SNC, por lo que sería lógico plantear que los mismos factores que impidieron la correcta regresión de las estructuras que forman las huellas digitales, podrían haber influido de manera desfavorable en el SNC en formación.

De cualquier modo, los dermatoglifos han resultado una importante herramienta para el estudio de los pacientes con discapacidad intelectual idiopática, apoyando el origen prenatal de la misma.

La comparación de las frecuencias de las figuras dactilares en la mano derecha del sexo femenino, así como, en ambas manos del sexo masculino, entre los casos y los controles, no mostró diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las figuras.

A partir del análisis de todos los resultados obtenidos con la estrategia de investigación desarrollada para el estudio de esta discapacidad, queda propuesto el algoritmo para el estudio y atención para la discapacidad intelectual, en nuestro país:

### **III.3.5. Propuesta de algoritmo para el estudio clínico-genético de las personas con discapacidad intelectual en Cuba:**

#### **Nivel primario de atención:**

- Evaluación y estudio de todos los niños con riesgo incrementado para trastornos del neurodesarrollo o con retraso del desarrollo psicomotor.
- Diagnóstico y clasificación de la persona con impresión diagnóstica de discapacidad intelectual por equipo del CDO, especialistas de psiquiatría y psicología.
- Toda persona diagnosticada con esta discapacidad debe ser remitida a la consulta de genética de su municipio o área de salud.
- En la consulta de genética municipal, aplicar la herramienta de clasificación inicial por el master en asesoramiento genético o genetista clínico y visitar la vivienda del paciente.
- Clasificar la herramienta de clasificación inicial y analizar cada caso con el especialista de genética clínica del territorio.
- Confección de la historia clínica genética en aquellos casos en los que se identifique el origen prenatal, tengan diagnóstico de psicosis o resulten inclasificados.
- Indicación de exámenes complementarios, según sugiera el fenotipo individual.

- Brindar asesoramiento genético en todos los casos según el resultado obtenido.
- Mantener el estudio y seguimiento de todos aquellos pacientes que no tengan diagnóstico causal de su discapacidad con periodicidad al menos anual.
- Actualizar el registro de personas con discapacidad intelectual, de manera que permita conocer el estado de la prevalencia anual de esta discapacidad y la posible incorporación de los candidatos a las nuevas tecnologías que se introduzcan.
- Identificar los principales factores causales en cada municipio y mantener observación sobre los mismos.

#### **Nivel secundario y terciario de atención:**

- Realizar los estudios complementarios e interconsultas requeridas para el diagnóstico etiológico, disponibles en estos niveles de atención.
- Mantener informada la red de master y genetistas clínicos, sobre la introducción de nuevas técnicas que brinden posibilidad de estudio para estos pacientes.

#### **Para las personas con discapacidad intelectual de causa no precisada:**

- Introducir y desarrollar técnicas de citogenética molecular, que permitan la caracterización de pacientes con fenotipo cromosómico, en los que se han diagnosticado aberraciones cromosómicas estructurales en los estudios de alta resolución.
- Valorar la introducción de técnicas como la CGH arrays, y MLPA, que permiten evaluar pequeñas pérdidas y ganancias de material genético con una elevada resolución.

#### **Conclusiones de este acápite:**

- La conjugación de varias técnicas diagnósticas en el estudio de los pacientes con discapacidad intelectual de etiología desconocida, aportó evidencias sobre el origen de la misma, y permitió identificar las causas precisas en ocho de ellos, lo que permitió diseñar el algoritmo de estudio propuesta para esta discapacidad, en nuestro país.

- La experiencia del estudio clínico-genético realizado a las personas con discapacidad intelectual aportó la metodología para la investigación sobre esta discapacidad desarrollada en nuestro país, y que posteriormente fue transmitida a diferentes contextos geográficos y socioeconómicos, en cinco países de la ALBA, donde también fue aplicada con éxito.

### III. 4. Descripción del diagnóstico de personas con discapacidad intelectual en los tres municipios estudiados, en el último quinquenio.

Una vez concluido el estudio clínico-genético de esta discapacidad y con el objetivo de conocer qué ha sucedido con el diagnóstico de la discapacidad intelectual en el último quinquenio se realizó el análisis del número de casos que se han identificado, a partir de la información obtenida en los centros de orientación y diagnóstico de los tres municipios, así como, de los servicios de defectología de las áreas de salud de los tres municipios, incluyendo todos los nacidos desde el año 1998 hasta el 2010, para realizar el cálculo de la prevalencia, se tomó la información de la Oficina Provincial de estadísticas, por años y municipios, encontrándose los siguientes resultados:

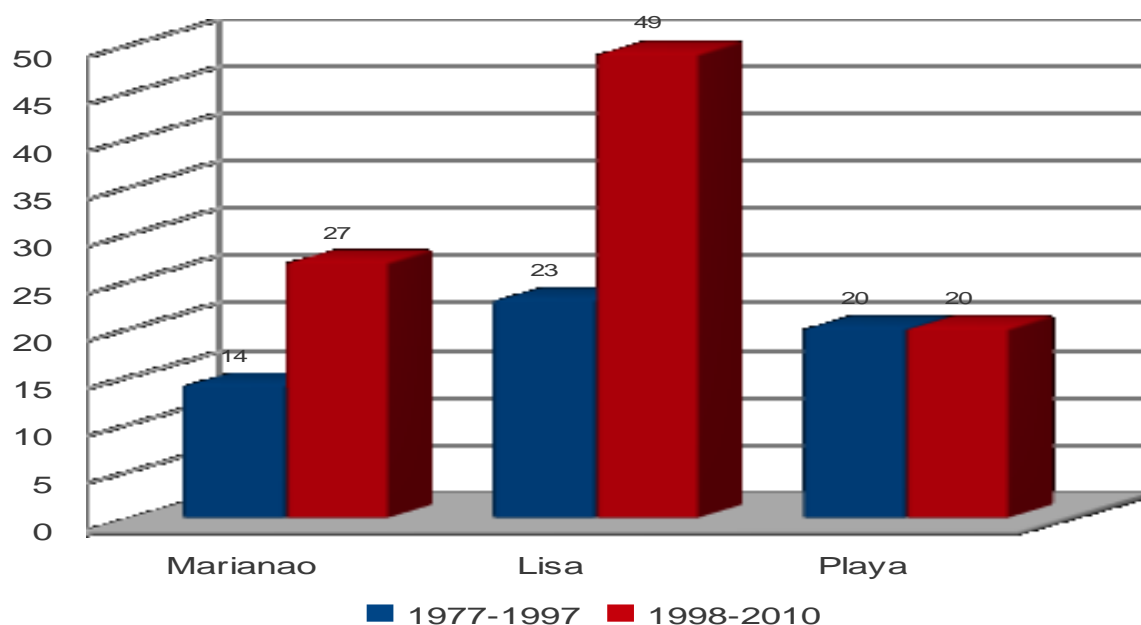
#### III.4.1. Sobre el diagnóstico de personas con discapacidad intelectual:

Tabla 22. Personas con discapacidad intelectual diagnosticadas por cursos escolares del último quinquenio, en los tres municipios estudiados, C. Habana 2010.

| Municipio    | 2005-2006 |            | 2006-2007  |            | 2007-2008  |            | 2008-2009  |            | 2009-2010 |            | Total      | %          |
|--------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|------------|------------|
|              | No.       | %          | No.        | %          | No.        | %          | No.        | %          | No.       | %          |            |            |
| Marianao     | 24        | 32,43      | 35         | 34,31      | 17         | 15,88      | 20         | 20,0       | 38        | 38,77      | 134        | 27,86      |
| Lisa         | 23        | 31,08      | 46         | 45,09      | 71         | 66,35      | 56         | 56,0       | 50        | 51,02      | 246        | 51,14      |
| Playa        | 27        | 36,48      | 21         | 20,58      | 19         | 17,75      | 24         | 24,0       | 10        | 10,20      | 101        | 20,99      |
| <b>Total</b> | <b>74</b> | <b>100</b> | <b>102</b> | <b>100</b> | <b>107</b> | <b>100</b> | <b>100</b> | <b>100</b> | <b>98</b> | <b>100</b> | <b>481</b> | <b>100</b> |

% calculados por columnas.

El análisis sobre el promedio de casos diagnosticados, en ambos períodos evaluados, comparando el histórico observado en el acápite III. 1 y este último período, muestran los siguientes resultados:



*Fuente del gráfico Tabla 23, ilustrada en anexos.*

Gráfico 3. Promedio de personas con discapacidad intelectual diagnosticadas, en los dos períodos analizados, de los tres municipios estudiados, C. Habana 2010.

Sobre estos resultados llama la atención que luego de realizado este estudio, se ha duplicado el histórico de casos diagnosticados, respecto a los 20 años anteriores en los municipios Mariano y Lisa.

El análisis de las prevalencias de esta discapacidad a partir de la información obtenida muestra que en este último quinquenio existen 481 pacientes nuevos, representando:

- En Mariano los 134 diagnosticados hasta la fecha representan el 0,85% de la población nacida viva en este período.
- En Lisa la prevalencia es de 1,49% para este período
- En Playa representó el 0,52% del total de nacimientos.

Aunque el número de personas diagnosticadas puede estar sesgado por el subdiagnóstico de los pacientes que aún no arriban a la edad escolar con discapacidad intelectual leve, llama la atención que se mantiene la tendencia a tener valores similares de prevalencia, entre Marianao y Playa y que el municipio Lisa se mantiene como el de mayor magnitud de este fenómeno, ya muy cercano a la prevalencia del estudio de las dos décadas presentado en acápite anteriores, donde fue de 1,54%.

Aunque no se dispuso del diagnóstico por grados de severidad de estos pacientes por encontrarse la mayoría de ellos aún en observación psicopedagógica se obtuvo de la entrevista con los directores de los centros de orientación y diagnóstico (CDO), psicopedagogos que laboran en estos municipios, master en asesoramiento genético y genetistas de los tres municipios, los siguientes elementos:

- En el municipio La Lisa, a partir del curso escolar 2007 se abrieron nuevas aulas especiales, una escuela especial para niños con discapacidad intelectual y el círculo infantil "Jardín de la Alegría", lo que ha posibilitado las facilidades diagnósticas y de atención para esta discapacidad en el municipio, hecho que se ve reflejado en la tabla 20, que ilustra 71 nuevos casos en el año 2007 de este municipio, y que ha mantenido elevado el diagnóstico luego de ese momento.
- Señala además la directora de este CDO que las alumnas con discapacidad intelectual leve y moderada que asistieron en su infancia a estas mismas escuelas, se encuentran en edad reproductiva, y ahora acuden con sus hijos con igual discapacidad, las que por demás viven en su mayoría en comunidades periféricas y complejas del municipio.



- Luego del estudio de discapacidades realizado en el país, se trabaja de manera sistemática por el equipo en el CDO, que ha elevado la capacidad diagnóstica considerablemente con la experiencia adquirida, y se encuentra implementado para edades muy tempranas el programa “Educa a tu hijo”, en todas las áreas de salud de municipio.
- Por otro lado, en esta última década, se ha incrementado la formación científico-técnica de los especialistas que laboran directamente en el parto y la atención neonatal, así como, han mejorado los recursos técnicos disponibles en estos escenarios asistenciales, lo que ha permitido que se salven niños que nacen prematuros y con pesos inferiores a los 1000 gramos, este factor se reconoce como un importante factor de riesgo, para el desarrollo de la discapacidad intelectual.
- En el municipio Playa que como también se ha expresado, presenta diferentes condiciones socioeconómicas respecto a Mariano y La Lisa, y donde el equipo que labora en el CDO se ha mantenido estable en los últimos 20 años, se observó que se mantiene el mismo promedio histórico de casos diagnosticados, en los dos períodos comparados.

#### **III.4.2. Sobre los factores y programas que contribuyen a la prevención de esta discapacidad en sus grados más severos:**

El incremento en la formación de especialistas en el campo de la genética desde el año 2003 ha posibilitado mayor accesibilidad a los servicios desde la comunidad y el aumento de la cobertura de programas prenatales como el de diagnóstico de malformaciones congénitas por marcadores ultrasonográficos en el primer y segundo trimestre de la gestación, así como el de diagnóstico prenatal citogenético de cromosomopatías. A partir de los mismos se ha realizado el diagnóstico y consecuente asesoramiento genético de 63 fetos con malformaciones severas, en los que las madres han optado por la interrupción del embarazo, los que de haber nacido y sobrevivido, estarían incrementando las cifras de niños con discapacidad intelectual en estos territorios.

Por su parte, el programa de diagnóstico prenatal citogenético ha posibilitado el diagnóstico, y asesoramiento genético en 12 casos, cuyas madres se estudiaron a través de esta técnica por presentar edad materna avanzada e indicadores ultrasonográficos de cromosomopatías, fundamentalmente, y en las que se diagnosticaron diez trisomías 21, y dos deleciones cromosómicas. Estas madres también optaron por la interrupción del embarazo.

De esta forma en la región estudiada a partir del año 2005 se han evitado 75 nuevos pacientes con discapacidad intelectual.

Para profundizar en este análisis el indicador de la prevalencia del Síndrome Down al nacimiento puede resultar de gran valor por lo que se realizó su análisis comparando los resultados obtenidos en los veinte años de estudio y este último decenio, lo que demostró que los 70 pacientes incluidos en la etapa investigada con síndrome Down representan una incidencia en la población de 1: 1 297 habitantes, y a partir del año 2007 la información disponible en el Registro de Malformaciones Congénitas de la Ciudad, muestra que han nacido 13 pacientes con este síndrome, lo que representa sobre la población de este último período una incidencia de 1: 1 198, observándose la incidencia de este síndrome en el territorio casi constante, con discreta tendencia a disminuir.

Este resultado pudiera ser explicado entre otras cosas por las acciones preventivas realizadas, a partir de la consolidación del programa prenatal de detección de cromosomopatías, ya que de haber nacido esos 10 fetos en los que se identificó la trisomía libre del par 21, la incidencia para este período hubiese sido de 1: 667 habitantes de la región, coincidiendo con la que se reporta como media mundial para el síndrome Down. <sup>(95)</sup>

#### **Conclusiones de este acápite:**

Luego de la investigación clínico-genética realizada, se mantuvo el análisis sobre el diagnóstico de esta discapacidad, basada fundamentalmente en la entrevista de especialistas y directivos de esta área, y en la revisión de registros institucionales, <sup>(170)</sup> analizando los principales factores

que intervienen en el diagnóstico y atención de las personas con discapacidad y que actúan en pos de su prevención, lo que permite mantener actualizado el registro de esta discapacidad en el territorio y proponer nuevas investigaciones a partir de la información recogida sobre el comportamiento de esta discapacidad en el último quinquenio.

#### **Conclusiones Generales:**

- La discapacidad intelectual en los municipios estudiados, mostró una prevalencia y distribución según sexos y grados de severidad en el rango reportado nacional e internacionalmente, similar a la de países desarrollados, lo que se puede relacionar con la solidez alcanzada en nuestros sistemas de salud y educación, orientado a la prevención y atención temprana de la población.
- El método empleado basado en el empleo del método clínico, permitió identificar el período de origen de esta discapacidad, en un porcentaje superior a lo reportado internacionalmente y evitó la realización innecesaria de estudios complementarios.
- El período prenatal resultó el de mayor frecuencia en el origen de la discapacidad intelectual y los factores ambientales los que aportaron el mayor número de casos estudiados, lo que permite fortalecer las acciones preventivas en estos territorios.

- Quedó definida la frecuencia de enfermedades genéticas que cursan con discapacidad intelectual en la población estudiada, con el consecuente asesoramiento genético y atención especializada de estas familias.
- La identificación de las principales afecciones que acompañan esta discapacidad permitió proponer el equipo multidisciplinario de especialistas que deben integrarse en la atención de estos pacientes.
- El análisis del número de pacientes diagnosticados con esta discapacidad durante el último quinquenio, permite proponer nuevas investigaciones sobre factores relacionados con el origen y prevención de la misma, y mantener la comunicación necesaria de los equipos de trabajo, implicados en el diagnóstico y atención de las personas con discapacidad intelectual.

#### **Recomendaciones:**

- Educar a la población en edad fértil de estos municipios sobre la implicación de la exposición a los agentes ambientales que causan discapacidad intelectual, por tratarse de los de mayor frecuencia encontrada.
- Aplicar el algoritmo de estudio clínico-genético propuesto para la discapacidad intelectual en todos los niveles de atención de la red de genética médica del país.
- Continuar el estudio de los casos en los que no se ha logrado identificar el factor causal de la discapacidad, a partir de la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas.
- Mantener actualizado el registro de personas con discapacidad intelectual en cada municipio.
- Proponer nuevas investigaciones de factores relacionados con el número de casos diagnosticados con esta discapacidad, durante el último quinquenio.



## Referencias Bibliográficas:

1. Martínez Ferreti, José María. Genética y deficiencia mental. *Revista Argentina de Clínica neuropsiquiátrica*. 1999; 8(2): 157-173.
2. Intellectual Disability: Definition, Classification, and Systems of Supports. 11th Edition. *Research & Practice for Persons with Severe Disabilities*. 2010, Vol. 35, No. 1Y2, 55–56.
3. Navas P, Verdugo M. A, Gómez L. E. Diagnóstico y clasificación en discapacidad intelectual. *Intervención Psicosocial*. 2008; 17(2): 143-152.
4. World Health Organization. Nature of the problem mental retardation: meeting the challenge. WHO Offset Publications. 1986; 8-10.
5. Portuondo Sao, M. Evolución del concepto social de discapacidad intelectual. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2004; 30(4): 1-26.
6. Cobas Ruiz, Marcia. Modelo de investigación-acción en la atención de las personas con discapacidad en las Repúblicas de Cuba y Bolivariana de Venezuela. [Tesis ] La Habana. 2010.
7. Lantigua Cruz, Araceli. Proyecto de investigación "Epidemiología y caracterización genética y ambiental del retraso mental en individuos nacidos en el período 1977 a 1993. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, 1999.
8. Kramer, J. M., van Bokhoven, H. Genetic and epigenetic defects in mental retardation. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009; 41: 96-107.
9. Kaufman Liana, Ayub Muhammad and Vincent John B. The genetics basis of non-syndromic disability: a review. *J Neurodev Disord*. 2010; December 2(4): 182–209.
10. Gustavson K. H., Holgrim, G. Jonsell R., Son Blomquist H. K. Severe mental retardation in children in a northern Swedish county. *J Ment Defic Res*. 1997; 21: 161-180.

11. van Bokhoven, H., Kramer, J. M. Disruption of the epigenetic code: An emerging mechanism in mental retardation. *Neurobiology of Disease*. 2010; 39: 3-12.
12. Weeber E. J., Sweatt J.D. Molecular genetics of human cognition. *Molecular Interventions*. 2002; 2: 376-391.
13. Morley KI, Montgomery GW. The genetics of cognitive processes: candidate genes in humans and animals. *Behav. Genet*. 2001; 31(6): 511–531.
14. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003; 112: 257–269.
15. Baare WF, van Oel CJ, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Durston S. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2001; 58(1): 33–40.
16. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000; 97(8): 4398–4403.
17. Toga Thompson. Genetics of brain structure and intelligence. *Annu Rev. Neurosci*; 2006; 28: 1-23.
18. Plomin R, Kosslyn SM. Genes, brain and cognition. *Nat. Neurosci*. 2001; 4: 1153–1155.
19. Miyashita Teiko, Kubik Stepan, Lewandowski Gail, Guzowski John F. Networks of neurons, Networks of genes: An integrated view of memory consolidation. *Neurobiol Learn Mem*. 2008; 89(3): 269-284.
20. Dierssen, M., Ramakers, G. J. A. Dendritic pathology in mental retardation: from molecular genetics to neurobiology. *Genes, Brain and Behavior*. 2006; 5(Suppl. 2): 48-60.

21. Purpura, D. P. Dendritic spine Dysgenesis and mental retardation. *Science*. 1974; 186: 1126-1128.
22. Kaufmann, W. and Moser, H. W. Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. *Cereb Cortex*. 2000; 10: 981-991.
23. Chelly, J. and Mandel, J. L. Monogenic causes of X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet*. 2001; 2: 669-680.
24. Alexander F, Selesnick T. Historia de la psiquiatría, editorial Expaxs, Barcelona España, 1970.
25. Castro-López Guinard, H. Clínica del retraso mental, editora pueblo y educación, La Habana, Cuba, 1984.
26. UNESCO. Declaración de Salamanca. Conferencia mundial sobre necesidades educativas especiales: acceso y calidad. Salamanca, 1994.
27. Casado Pérez, D. y Egea García, C. Las Estrategias para el Cambio Pro Inclusión de las Personas con Discapacidad Ponencia presentada en el IV Congreso Internacional: Unidos por la Discapacidad. Ciudad México, Publicado en el libro de actas del Congreso. 63-69, 2002.
28. MINSAP. Programa Nacional Materno Infantil. Departamento Nacional Materno Infantil. Cuba, 1988.
29. MINSAP. Programa para la prevención de malformaciones congénitas y enfermedades hereditarias. Centro Nacional de Genética Médica. Cuba, 1986.
30. MINSAP. Programa de Prevención de Accidentes en menores de 20 años. Dirección Nacional Materno Infantil. Cuba, 1995.
31. Ley de Constitución de la República de Cuba. 1976. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/insat/temas.php?idv=12950>. Acceso 10 de enero de 2011.



32. Schalock, R. L. El Nuevo concepto de retraso mental: comprendiendo el cambio al término discapacidad intelectual. *Siglo Cero*. 2007; 38(4): 5-21.
33. Luckasson, R., Borthwick-Duffy, S., Buntix, W., Coulter, D. L., Craig, E. M., Reeve, A., y col. Retraso mental. Definición, clasificación y sistemas de apoyo. Madrid: Alianza editorial, 2008.
34. The Merck Manual of Medical Information. Mental retardation/intellectual disability. Second edition 2006. Disponible en: <http://www.merckmanuals.com/home/print/sec23/ch285a.html>. Acceso el 12 de enero de 2011.
35. Frints SG, Froyen G, Marynen P, Fryns JP. X-linked mental retardation: vanishing boundaries between non-specific (MRX) and syndromic (MRXS) forms. *Clin. Genet*. 2002; 62: 423-432.
36. Kleefstra T, Hamel B.C. X-linked mental retardation: further lumping, splitting and emerging phenotypes. *Clin Genet*. 2005; 6: 451-467.
37. Kleefstra T, van Zelst-Stams WA, Nillesen WM, Cormier-Daire V, Houge G, Foulds N. Further clinical and molecular delineation of the 9q Subtelomeric Deletion Syndrome supports a major contribution of EHMT1 haploinsufficiency to the core phenotype. *J. Med. Genet*. 2009; 46: 598–606.
38. Rehder H, Fritz B. Genetic causes of mental retardation. *Wien Med Wochenschr*. 2006; 13: 6-25.
39. Inlow, J.K., Restifo, L.L. Molecular and comparative genetics of mental retardation. *Genetics*. 2004; 166: 835–881.
40. Milá-Recasens M, Rodríguez-Revenga L, Madrigal I. Diagnóstico del retraso mental de origen genético. Protocolo de estudio. *Rev Neurol*. 2006; 42 (Supl 1): S103-S107.

41. Delcuve Genevieve, Rastegar P, Davie M. Epigenetic control. *J. Cell. Physiol.* 2009; 219: 243-250.
42. Szyf M, McGowan P, Meaney MJ. The social environment and the epigenome. *Environ Mol Mutagen.* 2008; 49: 46–60.
43. Newey S.E., Velamoor V., Govek E.E., van Aelst L. Rho GTPases, dendritic structure, and mental retardation. *J. Neurobiol.* 2005; 64: 58–74.
44. Ramakers, G.J. Rho proteins, mental retardation and the cellular basis of cognition. *Trends Neurosci.* 2002; 25: 191–199.
45. Kouzarides, T. Chromatin modifications and their functions. *Cell.* 2007; 4: 693-705.
46. Epstein, J. Down syndrome, in *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill, Vol. I: 1223-1256, 2001.
47. Vuksic, M., Petanjek, Z., Rasin, M. Perinatal growth of prefrontal layer III pyramids in Down syndrome. *Pediatr Neurol.* 2002; 27: 36-38.
48. Ropers, H. H., Hamel B., X-linked mental retardation. *Nat Rev Genet.* 2005; 6: 46-57.
49. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, et al. Evaluation of mental retardation: recommendations of a consensus conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet.* 1997; 72: 468–477.
50. Roeleveld, N. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Developmental medicine & child neurology.* 2008; 39(2): 51-63.
51. Lantigua Cruz A, Mora F, Arechaederra M, Rojas I, Morales E, Rodriguez H, et. al. Etiological Characterization of 512 severely mentally retarded Institutionalized patients in Havana. *Community Genetics.* 1999; 2: 184-189.

52. Fernández Sacasas, J. Diálogo abierto sobre el método clínico. Periódico Granma, página 3; 14 de Enero de 2011.
53. Díaz Novás, J., Gallego Machado, B. R., Calles Calviño, A. Bases y particularidades del método clínico en la atención primaria de salud. Práctica clínica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. 14-18.
54. Guitard Feliubadaló, M., Brunet Vega, A., Villatoro Gómez, S. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: Alteraciones cromosómicas diagnósticables en el paciente. Rev Neurol. 2006; 42 (Supl 1): S21- S26.
55. Vissers Lisenka E.L.M. , de Vries Bert B.A., Osoegawa K., Janssen I., Feuth T., On Choy C., et al. Array-based comparative hybridization for the genome wide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. Am J Hum Genet. 2003; 73: 1261-1270.
56. Kirchhoff, M., Gerdes T., Rose H., Maahr J., Ottesen A. M., Lundsteen, C. Detection of chromosomal gains and losses in comparative genomic hybridization analysis based on standard reference intervals. Cytometric. 1998; 31(3): 163-173.
57. Shaw-Smith, C., Redon, R., Rickman, L., Rio, M., Willatt L., Fiegler H., et al. Microarray based comparative genomic hybridization (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. J Med Genet. 2006; 41: 241-249.
58. Schoumans J, Ruivenkamp C, Holmberg E, Kyllerman M. Detection of chromosomal imbalances in children with idiopathic mental retardation by array based comparative genomic hybridisation (array-CGH). J Med Genet. 2005; 42: 699-705.
59. Rodríguez-Revenga L, Badenas C, Sánchez A, Mallolas J, Carrió A, Pedrinaci S, et al. Cryptic chromosomal rearrangement screening in 30 patients with mental retardation and dysmorphic features. Clin Genet. 2004; 65(1): 17-23.

60. Bauters M, Van Esch H, Marynen P, Froyen G. X chromosome array-CGH for the identification of novel X-linked mental retardation genes. *Eur J Med Genet.* 2006; 48: 263-275.
61. Lugtenberg D, de Brouwer AP, Kleefstra T, Oudakker AR, Frints SG, Schrande-Stumpel CT, et al. Chromosomal copy number changes in patients with non-syndromic X linked mental retardation detected by array CGH. *J Med Genet.* 2006; 43: 362-370.
62. Bernardini L, Alesi V. High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *Eur J Hum Genet.* 2010; 18: 178-185.
63. Visser L., de Vries B.B, Veltman J. A. Genomic microarrays in mental retardation: from CNV to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet.* 2010; 47: 289-297.
64. Bruno DL, Ganesamoorthy D, Schoumans J, Bankier A, Coman D, Delatycki M, et al. Detection of cryptic pathogenic copy number variations and constitutional loss of heterozygosity using high resolution SNP microarray analysis in 177 patients referred for cytogenetic analysis and impact on clinical practice. *J Med Genet.* 2009; 46(2): 123-131.
65. Madrigal Bajo, Irene; Rodríguez-Revenga Bodi, Laia; Milá Recasens, Montserrat. Protocolo de estudio del retraso mental. 2010. Disponible en <http://www.siicsalud.com/dato/arsiic.php/99492>. Acceso 10 de enero de 2011.
66. Galasso, C., Lo-Castro A., El-Malhany N., Curatolo P., et al. Idiopathic mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Italian Journal of Pediatrics.* 2010; 36 (17): 3-8.
67. Bioética: una visión multifacética. Honda: Revista de la sociedad cultural José Martí. 24, 2008.
68. Caracterización de los municipios de la Capital del País. ONE. 2011. Disponible en <http://www.one.cu/> Acceso 10 de enero de 2011.

69. Cobas Ruíz Marcia, Zacca Peña Eduardo, Lantigua Cruz Paulina Aracelis, Portuondo Sao Miriam, Morales Calatayud Francisco, Icart Pereira Emelia. Caracterización epidemiológica y social de las personas con discapacidad intelectual en Cuba. Rev Cubana Salud Pública. 2011, 37(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662011000100005&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000100005&lng=es).
70. Decobert F, Grabar S, Merzoug V, Kalifa G, Ponsot G, Adamsbaum C, et al. Unexplained mental retardation: is the brain MRI useful? *Pediatr Radiol*. 2005; 35(6): 587-596.
71. Massey, P.S. & McDermott, S. State-specific rates of mental retardation – United States, 1993. *MMWR* 1995; 45: 61–65.
72. Batshaw, Mark L. Mental Retardation. *Pediatric Clinics of North America*. 2003; 40(3): 507-521.
73. World Health Organization (WHO). Nature of the problem mental retardation: meeting the challenge. Geneva, WHO offset publication. 1996; 8-10.
74. Colectivo de Autores. *Por la Vida*, Casa Editora Abril, Ciudad de La Habana, 2003.
75. Ahuja AS, Thapar Anita, Owen MJ. Genetics of mental retardation. *Indian Journal of Medical Sciences*. 2005; 59(9): 407-417.
76. Nee causas intelectuales. 2008. Disponible en <http://www.slideshare.net/AlejandroGil84/nee-causas-intelectuales-resentation>. Acceso enero 2011.
77. Hou JW, Wang TR, Chuang SM. An epidemiological and aetiological study of children with intellectual disability in Taiwan. *J Intellect Disabil Res*. 1998 Apr; 42(Pt 2): 137-143.
78. Portuondo Sao M, Lantigua Cruz A, Lardoeyt Ferrer R y Tassé Vila D. Caracterización etiológica del retraso mental en una población residente en el municipio Marianao. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2007; 1(1): 20-24.

79. Pani Ariel M., Hobart Holly H., Morris Colleen A., Mervis Carolyn B., Bray-Ward Patricia, Kimberley Kendra W., et al. Genome Rearrangements Detected by SNP Microarrays in Individuals with Intellectual Disability Referred with Possible Williams Syndrome. *PLoS One*. 2010; 5(8): e12349.
80. Basel-Vanagaite, L. Molecular Genetics of Mental Retardation. *Encyclopedia of Life Science*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. 2008.
81. Rodríguez-Sacristán Cascajo, A. Mojarro Práxedes, M<sup>a</sup> Dolores. El recién nacido de riesgo psiconeurosensorial. Factores de riesgo para patologías psiquiátricas. 2009. Disponible en [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/Ps\\_inf\\_riesgo\\_psiconeurosensorial.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/USER/Ps_inf_riesgo_psiconeurosensorial.pdf). Acceso enero 2011.
82. Yassen A. A, Al-Mucasi T. A. Cytogenetics study in severally mentally retarded patients. *Saudi Med*. 2001; 22: 444-449.
83. Stromme P. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42: 76-86.
84. Mandel JL, Chelly J. Monogenic X-linked mental retardation: is it as frequent as currently estimated? The paradox of the ARX (Aristaless X) mutations. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12: 689-693.
85. Basel-Vanagaite L, Taub E, Halpern GJ, Drasinover V, Magal N, Davidov B, et al. Genetic screening for autosomal recessive nonsyndromic mental retardation in an isolated population in Israel. *European Journal of Human Genetics*. 2007; 15(2): 250-253.
86. Basel-Vanagaite, L. Clinical Approaches to Genetic Mental Retardation. *IMAJ*. 2008; 10: 821-826.

87. Amaral Raquel, Pinto Mónica, Pimentel Maria João, Martins Manuela, Vale Maria do Carmo. Deficiencia mental, casuística da unidade desenvolvimento do Hospital de Dona Estefania. Acta Med Port. 2010; 23: 993-1000.
88. Raynham, H., Gibbons R, Flint J., Higgs D., et al. The genetic basis of mental retardation. QJ Med. 1996; 89: 169-175.
89. Johnson, WG. The DNA polymorphism-diet-cofactor-development hypothesis and the gene-teratogen model for schizophrenia and other developmental disorders. Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet). 1999; 88: 311–323.
90. Marrero N, Frómata A, Coto R, Villegas L. Medición de TSH, T4 y Phe en muestras de sangre del cordón umbilical en papel de filtro: impacto en el cribado neonatal. Biomédica 2000; 20: 30-41.
91. Carvajal I, Fernández-Yero JL, Bencomo I, Robaina R, Álvarez MA. Programa de diagnóstico precoz del hipotiroidismo congénito. Experiencia cubana. III Congreso Latinoamericano de errores innatos del metabolismo y cribado neonatal. Cartagena, Colombia, 2001.
92. Online Mendelian Inheritance in Man-OMIM. 2011. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>. Acceso enero 2011.
93. Nokelainen, P and Flint, J. Genetic effects on human cognition: lesson from study of mental retardation syndromes. JNNP 2002; 72: 287-296.
94. Neurobase. Sid Gilman PhD, First edition, 2000.
95. SMITH Patrones reconocibles de malformaciones humanas. JONES. Elsevier Saunders, Sexta edición, Barcelona España, 2007.
96. Korenberg, JR Chen, XN Hirota, H Lai, Z Bellugi, U Burian, D Roe, et al. Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. J. Cogn. Neurosci. 2000; 12(1): 89–107.

97. Donnai, D. and Karmiloff-Smith, A. Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. *Am. J. Med. Genet*; 2000, 97: 164–171.
98. Andersen LB, Ballester R, Marchuk DA, Chang E, Gutmann DH, Saulino AM, et. Al. A conserved alternative splice in the von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1) gene produces two neurofibromin isoforms, both of which have GTPase-activating protein activity. *Mol. Cell. Biol.* 1993; 13: 487–495.
99. Lardoeyt Ferrer, R. *Pesquisa clínica, inmunocitoquímica y molecular del síndrome Frágil X, en Ciudad de la Habana. Tesis, 2007.*
100. Eberhart, DE., Malter H., Feng Y., Warren S. T. The fragile X mental retardation protein is a ribonucleoprotein containing both nuclear localization and nuclear export signals. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(8): 1083–1091.
101. Tamanini F, Meijer N, Verheij C, Willems PJ, Galjaard H, Oostra BA, et al. FMRP is associated to the ribosomes via RNA. *Hum Mol Genet.* 1996; 5: 809–813.
102. Lagerbauer B, Ostareck D, Keidel E M, Ostareck-Lederer A, Fischer U. Evidence that Fragile X mental retardation protein is a negative regulator of translation. *Human Molecular Genetics.* 2001; 10(4): 329-338.
103. Steward, O and Worley, PF. A cellular mechanism for targeting newly synthesized mRNAs to synaptic sites on dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 7062–7068.
104. Steward, O and Worley, PF. Selective targeting of newly synthesized Arc mRNA to active synapses requires NMDA receptor activation. *Neuron.* 2001; 30: 227–240.
105. Greenough, WT., Klintsova A.Y., Scott A., Galvez R., Bates K., Weiler I. J. Synaptic regulation of protein synthesis and the fragile X protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98(13): 7101–7106.



106. Irwin S.A. , Swain R. A. , Christmon C. A. , Chakravarti A., Ivan Jeanne Weiler I. J., Greenough W. T. Evidence for altered fragile-X mental retardation protein expression in response to behavioral stimulation. *Neurobiol Learn Mem.* 2000; 73(1): 87–93.
107. Irwin, SA, Galvez, R. and Greenough WT. Dendritic spine structural anomalies in fragile-X mental retardation syndrome. *Cereb Cortex.* 2000; 10: 1038–1044.
108. Hinton, VJ., Brown W. T., Wisniewski K., Rudelli R. D. Analysis of neocortex in three males with the fragile X syndrome. *Am J Med Genet.* 1991; 41(3): 289–294.
109. Lardoeyt Ferrer, R. Aplicación y fundamentación de los inmunoensayos enzimáticos en las ciencias biomédicas. 2007. Disponible en [http://indexmedico.com/publicaciones/indexmed\\_journal/edicion9/inmunoensayo/lardoeyt\\_ferrer.htm](http://indexmedico.com/publicaciones/indexmed_journal/edicion9/inmunoensayo/lardoeyt_ferrer.htm). Acceso enero 2011.
110. Tejada, M. I. Evaluación y diagnóstico del retraso mental. *Rev Neurol.* 2006; 42 (1): S93-S98.
111. Xu J, Chen Z. Advances in molecular cytogenetics for the evaluation of mental retardation. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003; 117: 15-24.
112. Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2003; 60: 367-380.
113. Van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Offringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 6-25.

114. De Vigan C, Baena N, Cariati E, Clementi M, Stoll C; EUROSCAN Working Group. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Ann Genet.* 2001; 44(4): 209-217.
115. Lantigua Cruz, A. Portuondo Sao, M. Collazo Mesa, T. Lardoeyt Ferrer, R. Epidemiology of prenatal genetic and environmental factors of mental retardation in Cuba. *MEDICC Review.* 2008; 10(1): 29-36.
116. NCBI sequence viewer gen. 2007. Disponible en <http://www.gdb.org/hugo>. Acceso mayo 2010.
117. Schimmöller F, Díaz E, Mühlbauer B, Pfeffer SR. Characterization of a 76 KDa endosomal, multispinning membrane protein that is highly conserved throughout evolution. *Gene.* 1998; 216(3): 311-318.
118. Tassin, A. M., Celati, C., Moudjou, M., and Bornens, M. Characterization off the human homologue of the yeast spc 98p and its association with gamma-tubulin. *J Cell Biol.* 1998; 141(3): 689-701.
119. Gabau, E. Consejo genético en el retraso mental. 2008. Disponible en: [http://aut.tsai.es/angel/consejo\\_genetico\\_en\\_el\\_retraso\\_m.htm/](http://aut.tsai.es/angel/consejo_genetico_en_el_retraso_m.htm/) Acceso mayo 2010.
120. Lacadena, Juan Ramón. Genética y deficiencia mental. 2001. Disponible en [http://www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/1999\\_02/htm](http://www.cnice.mecd.es/tematicas/genetica/1999_02/htm). Acceso mayo 2010.
121. Butcher LM, Meaburn E, Dale PS, Sham P, Schalkwyk LC, Craig IW, Plomin R. Association analysis of mild mental impairment using DNA pooling to screen 432 brain-expressed single-nucleotide polymorphisms. *Molecular Psychiatry.* 2005; 10(4): 384–392.
122. Butcher, L. M., Meaburn, E., Knight, J., Sham, P.C., Schalkwyk, L. C., Craig, I. W., et al. SNPs, microarrays and pooled DNA: identification of four loci associated with mild

- mental impairment in a sample of 6000 children. *Human Molecular Genetics*. 2005; 14: 1315–1325.
123. Lerer I, Sagi M, Meiner V, Cohen T, Zlotogora J, Abeliovich D. Deletion of the ANKRD15 gene at 9p24.3 causes parent-of-origin-dependent inheritance of familial cerebral palsy. *Human Molecular Genetics*. 2005; 14: 3911–3920.
124. Rubio Asensio, Teresa. Importancia de la salud de la madre: Enfermedades maternas que pueden afectar al bebé. 2010. Disponible en: <http://www.reproduccionasistida.org/reproduccion-asistida/cuerpo-humano/embarazada/salud-materna-embarazo/> Acceso 29 de enero de 2011.
125. Malanga, CJ. Mecanismos de acción de las drogas sobre el cerebro fetal en desarrollo. *Clin Perinatol*. 1999; 1: 17-36.
126. Hernandorena, Xavier. Afectación fetal por la utilización del alcohol. 2007. Disponible en: [http://www.afectación\\_fetal\\_por\\_la\\_utilización\\_del\\_alcohol.htm](http://www.afectación_fetal_por_la_utilización_del_alcohol.htm) Acceso abril 2010.
127. Ripabelli G, Cimmino L, Grasso GM. Alcohol consumption, pregnancy and fetal alcohol syndrome: implications in public health and preventive strategies. *Ann Ig*. 2006; 18(5): 391-406.
128. Lewis, Rachel. Retardo mental-información general. 2010. Disponible en [http://www.umm.edu/esp\\_ency/article/001523.htm](http://www.umm.edu/esp_ency/article/001523.htm). Acceso enero 2011.
129. Kaplan, H. Sadock, B. Kaplan, H; Sadock, B. Sinopsis de psiquiatría. Ciencias de la conducta. *Psiquiatría clínica*. 37 (Retraso mental) Octava Edición, Editorial Panamericana. 2010. Disponible en <http://saludypsicologia.com/3973/retraso-mental-ii-parte/>. Acceso enero 2011.
130. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*. 1993; 86: 703–708.

131. Hustad, S., Ueland P. M., Vollset S. E., Zhang Y., Bjørke-Monsen A. L. and Schneede J. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clin Chem.* 2000; 46: 1065–1071.
132. Wright, P., Sham P. C., Gilvarry C. M., Jones P. B., Cannon M, Sharma T., et. al. Autoimmune diseases in the pedigrees of schizophrenic and control subjects. *Schizophr Res.* 1996; 20: 261–267.
133. Pergament, E. Hipertermia y Embarazo. 2007. Disponible en: [http://www.fetal\\_exposure.org/hyperth\\_arc.9/htm](http://www.fetal_exposure.org/hyperth_arc.9/htm). Acceso abril 2010.
134. Hyperthermia and pregnancy. 2008. Disponible en: <http://ctispreganancy.org/pdf/hyperthermia.pdf.9/htm>. Acceso abril 2010.
135. Pollmächer T, Hinze-Selch D, Mullington J. Effects of clozapine on plasma cytokine and soluble cytokine receptor levels. *J Clin Psychopharmacol.* 1996; 16: 403–409.
136. Sharova L, Sura P, Smith BJ, Gogal RM Jr, Sharov AA, Ward DL, et. al. Nonspecific stimulation of the maternal immune system. II. Effects on gene expression in the fetus. *Teratology.* 2000; 62(6): 420–428.
137. Mendola P, Selevan SG, Gutter S, Rice D. Environmental factors associated with a spectrum of neurodevelopmental deficits. *MRDD Research Reviews.* 2002; 8(3): 188-197.
138. Johnson, W. G. The DNA polymorphism-diet-cofactor-development hypothesis and the gene-teratogen model for schizophrenia and other developmental disorders. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet).* 1999; 88: 311–323.
139. Johnson, W. G. Teratogenics alleles and neurodevelopmental disorders. *BioEssays.* 2003; 25: 465-478.
140. Eskes, TK. From birth to conception. Open or closed. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 78: 169–177.

141. González, Hernán. Ventura-Junca, Patricio. Asfixia perinatal. 2005. Disponible en: [http://www.asfixia\\_perinatal.htm](http://www.asfixia_perinatal.htm). Acceso enero 2011.
142. Delivoria Papadopoulos, M., Mishra O. P. Mechanisms of perinatal cerebral injury in fetus and newborn. *J. Neurobiol.* 2003; 55: 41-52.
143. Mervis CA, Decouflé P, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. Low birth weight and the risk for mental retardation-later in childhood. *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* 1995; 9(4): 455-468.
144. Elia J, Gai X, Xie H.M., Perin J.C., Geiger E, Glessner J. T, et. Al. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Mol. Psychiatry.* 2010; 15(6): 637-646.
145. Guilmatre A, Dubourg C, Mosca A. L., Legallic S, Goldenberg A, Drouin-Garraud V, et. Al. Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Arch. Gen. Psychiatric.* 2009; 66: 947-956.
146. Marshall CR, Noor A, Vincent JB, Lionel AC, Feuk L, Skaug J, et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet.* 2008; 82(2): 477-488.
147. Michaud J, Hamdan F., Gauthier J., Dobrzyńska S., Piton A., H. Daoud H., et al. Large scale re-sequencing of autosomal synaptic genes reveals a high rate of de novo deleterious mutations in non-syndromic mental retardation. *American Society of Human Genetics Meeting.* 2009: 2130.
148. Noor A, Whibley A, Marshall CR, Gianakopoulos PJ, Piton A, Carson AR, et al. Disruption at the *PTCHD1* locus on Xp22.11 in autism spectrum disorder and intellectual disability. *Sci Transl Med.* 2010; 2(49):49-68.
149. Bhat SS, Ladd S, Grass F, Spence JE, Brasington CK, Simensen RJ, et al. Disruption of the *IL1RAPL1* gene associated with a pericentromeric inversion of the X chromosome in a patient with mental retardation and autism. *Clin Genet.* 2008; 73: 94-96.

150. Adegbola A, Gao H, Sommer S, Browning M. A novel mutation in JARID1C/SMCX in a patient with Autism Spectrum Disorder (ASD) *Am J Med Genet A*. 2008; 146A: 505–511.
151. Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature*. 2010; 466(7304): 368-372.
152. Piton A, Michaud JL, Peng H, Aradhya S, Gauthier J, Mottron L, et al. Mutations in the calcium-related gene IL1RAPL1 are associated with autism. *Hum Mol Genet*. 2008; 17(24): 3965–3974.
153. Basel-Vanagaite L, Alkelai A, Straussberg R, Magal N, Inbar D, Mahajna M, Shohat M. Mapping of a new locus for autosomal recessive non-syndromic mental retardation in the chromosomal region 19p13.12-p13.2: further genetic heterogeneity. *Journal of Medical Genetics*. 2003; 40: 729-732.
154. Mutaciones en la neurotripsina causan retraso mental leve. 2006. Disponible en: <http://www.diariomedico.com> Acceso 2009.
155. Campos-Castelló J., Campos-Solerb S. Neuropsicología y epilepsia. *Rev Neurol*. 2004; 39(2): 166-177.
156. McDermott S, Durkin MS, Schuff N, Stein ZA. Epidemiology and etiology of mental retardation. In: Jacobson JW, Mulick JA, Rojahn J, editors. *Handbook of intellectual and developmental disabilities*. New York: Springer; 2007: 3–40.
157. Rauch A, Hoyer J, Guth S, Zweier C, Kraus C. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet*. 2006; 140A: 2063–2074.
158. Marrero González N, Portuondo Sao M, Lardoeyt Ferrer R, Tasse Vila D, Lantigua Cruz A. Cribado de hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia y deficiencia

- de biotinidasa en una muestra de retrasados mentales de Ciudad de La Habana. Rev Neurol. 2003; 36(10): 913-916.
159. Lantigua Cruz A, Collazo Mesa T, Lardoeyt Ferrer R, Portuondo Sao M, Morales Peralta E, Rojas Betancourt Iris, y col. Pesquisa clínica para el diagnóstico del Síndrome Frágil X en Cuba. Rev Cubana Genet Comunit. 2007; 1(2): 48-52.
160. Ji Y., Eichler E E., Schwartz S., Nicholls R. D. Structure of chromosomal duplicons and their role in mediating human genomic disorders. Genome research. 2000; 10: 597-610.
161. Corral, P. Citogenética: breve descripción de las principales técnicas utilizadas para realizar un estudio cromosómico. 2010. Disponibles en: [www.revistabioanálisis.com/arxius/notas/nota2\\_24.pdf](http://www.revistabioanálisis.com/arxius/notas/nota2_24.pdf) Acceso enero 2011.
162. Lantigua A. Introducción a la Genética. Dermatoglifos. 2007. Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/23105012/Genetica-Introduccion-a-la-Genetica-%C2%A9-Editorial-Ciencias-Medicas-2004>. Acceso enero 2011.
163. Stankiewicz P and Beaudet A. L Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. Current Opinion in Genetics and Development. 2007; 17: 182-192.
164. Koolen D A., Sisker E. A, Nillesen W, Knight S, Regan R, Liu Y. T, et al. Identification of non-recurrent submicroscopic genome imbalances: the advantage of genome-wide microarrays over target approaches. European Journal of Human Genetics. 2008; 16: 395-400.
165. Portuondo Sao, M Lantigua Cruz, A., Tassé Vila, D., Carmenate Naranjo, D. Retraso mental ligero de etiología no precisada a propósito de la caracterización etiológica realizada en una población del municipio Marianao. Rev. Cubana Genet. Comunit. 2010; 4(2): 62-64.

166. Vissers E. L., de Vries B. A., Veltman J. A. Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet.* 2010; 47: 289-297.
167. [Koolen DA](#), [Pfundt R](#), [de Leeuw N](#), [Hehir-Kwa JY](#), [Nillesen WM](#), [Neefs J](#), et al. Genomic microarrays in mental retardation: a practical workflow for diagnostic applications. *Hum Muta.* 2009; 30(3): 283–292.
168. [Shaffer LG](#), [Theisen A](#), [Bejjani BA](#), [Ballif BC](#), [Aylsworth AS](#), [Lim C.](#), et al. The discovery of microdeletion syndromes in the post-genomic era: review of the methodology and characterization of a new 1q41q42 microdeletion syndrome. *Genet Med.* 2007; 9(9): 607–616.
169. Esteban Lodoño, J. Estudio de los dermatoglifos. 2006. Disponible en: [http://www.elportaldelasalud.com/index2.php?option=com\\_content&do\\_pdf=1&id=142](http://www.elportaldelasalud.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=142). Acceso enero 2011.
170. OPS. Guías para el diseño, implementación y evaluación de sistemas de vigilancia epidemiológica. 2008. Disponible en <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/guidelines-5-sp.PDF> Acceso enero 2011.



### **Bibliografía consultada:**

- 1) Naciones Unidas. (2010) Los derechos y la dignidad de las personas con discapacidad. Disponible en: <http://www.un.org/spanish/disabilities/>. Acceso el 12 de enero de 2010.
- 2) Cinchilla Fallas, C. Discapacidad y familia. Disponible en <http://www.incocr.org/biblioteca/0027.PDF> revisado el 12 de enero de 2010.
- 3) Navas P., Verdugo M.A., Gómez L.E. Diagnosis and classification on intellectual disability. Intervención Psicosocial [revista en la Internet]. 2008; 17(2): 143-152.
- 4) BID Estadísticas sobre Discapacidad en América Latina el Caribe. Disponible en: [http://www.iadb.org/sds/SOC/site\\_6190\\_e.htm](http://www.iadb.org/sds/SOC/site_6190_e.htm). Acceso 14/01/2010
- 5) Castillo Arenal T. 2007 Discapacidad, pobreza y objetivos del milenio. Disponible en: <http://www.eldiariomontanes.es/prensa/20071203/opinion/articulo> Acceso 12 de enero de 2010.
- 6) RIADIS La situación de las personas con discapacidad en América Latina y el Caribe. 2008 Disponible en: <http://www.riadis.net/situacion-discapacidad-america-latina-y-caribe/> Acceso 14/01/2010
- 7) Gispert Magarolas, R. et al. Prevalencia de la discapacidad en España por comunidades autónomas: El papel de los factores individuales y del entorno geográfico en su variabilidad. Rev Esp Salud Pública. 2009; 83: 821-834.

Figura 1.

Integración de eventos necesarios para el aprendizaje y la memoria:

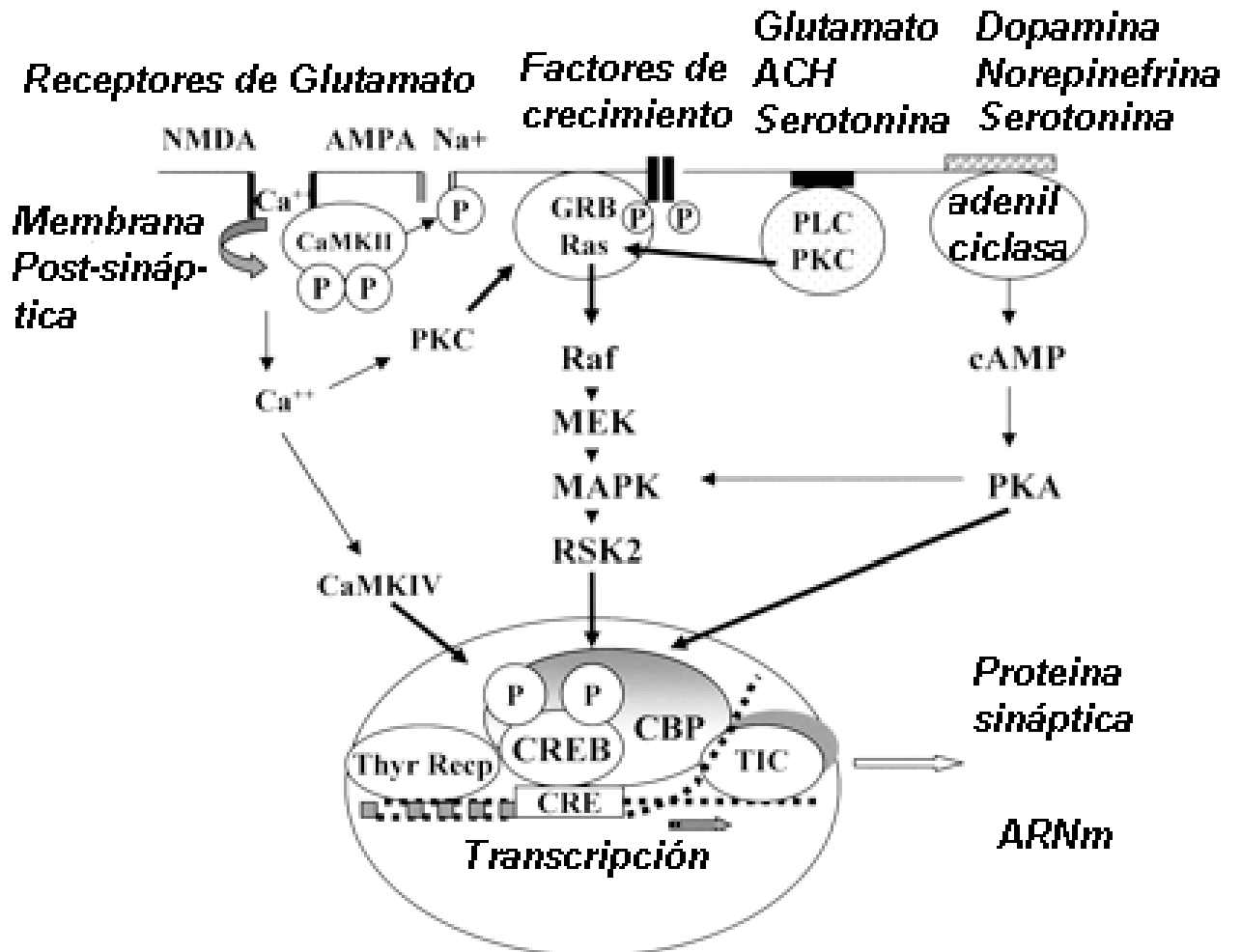


Figura 2.

Vías de señales y representación neuronal del defecto que origina la discapacidad intelectual en síndromes conocidos

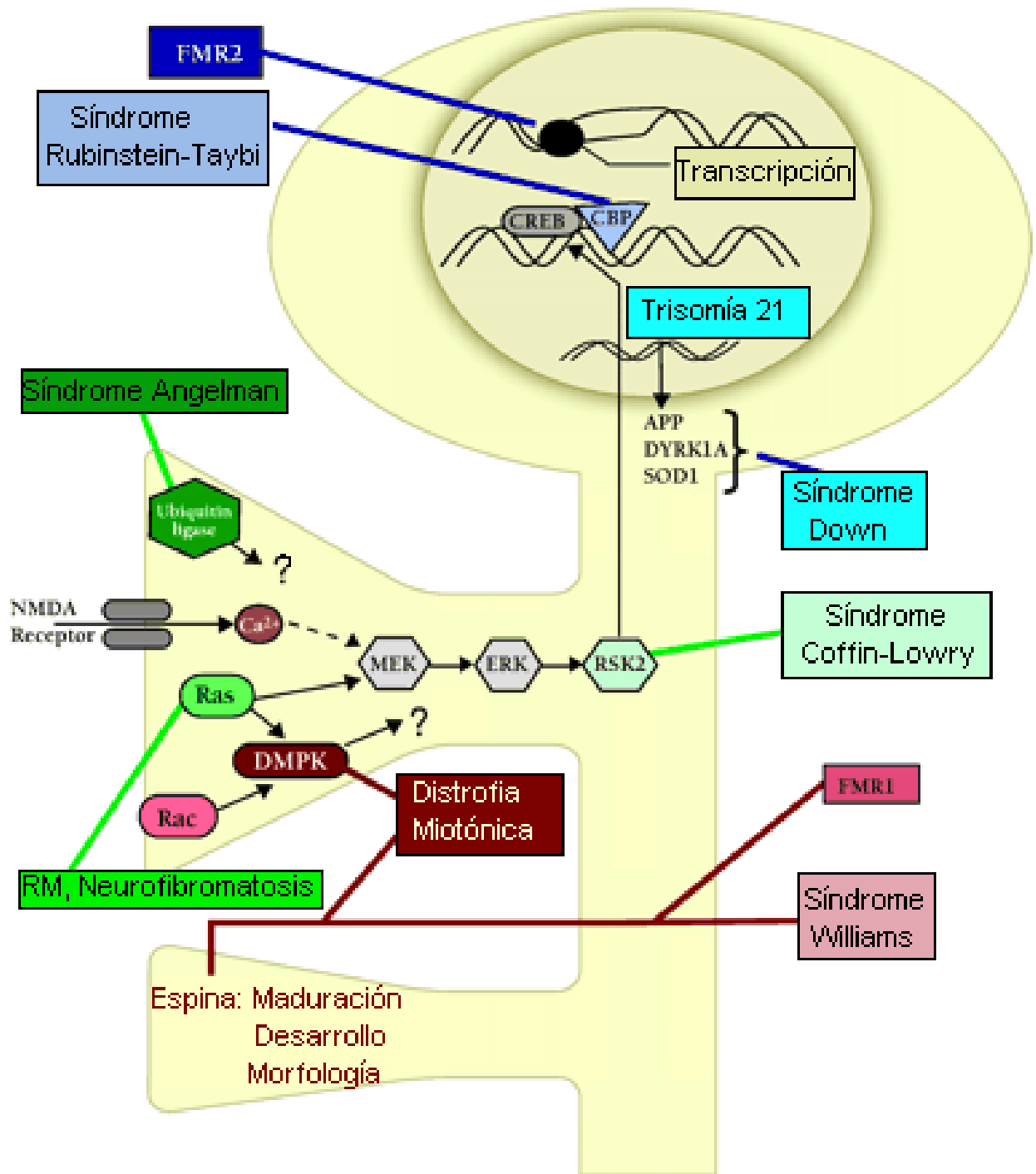
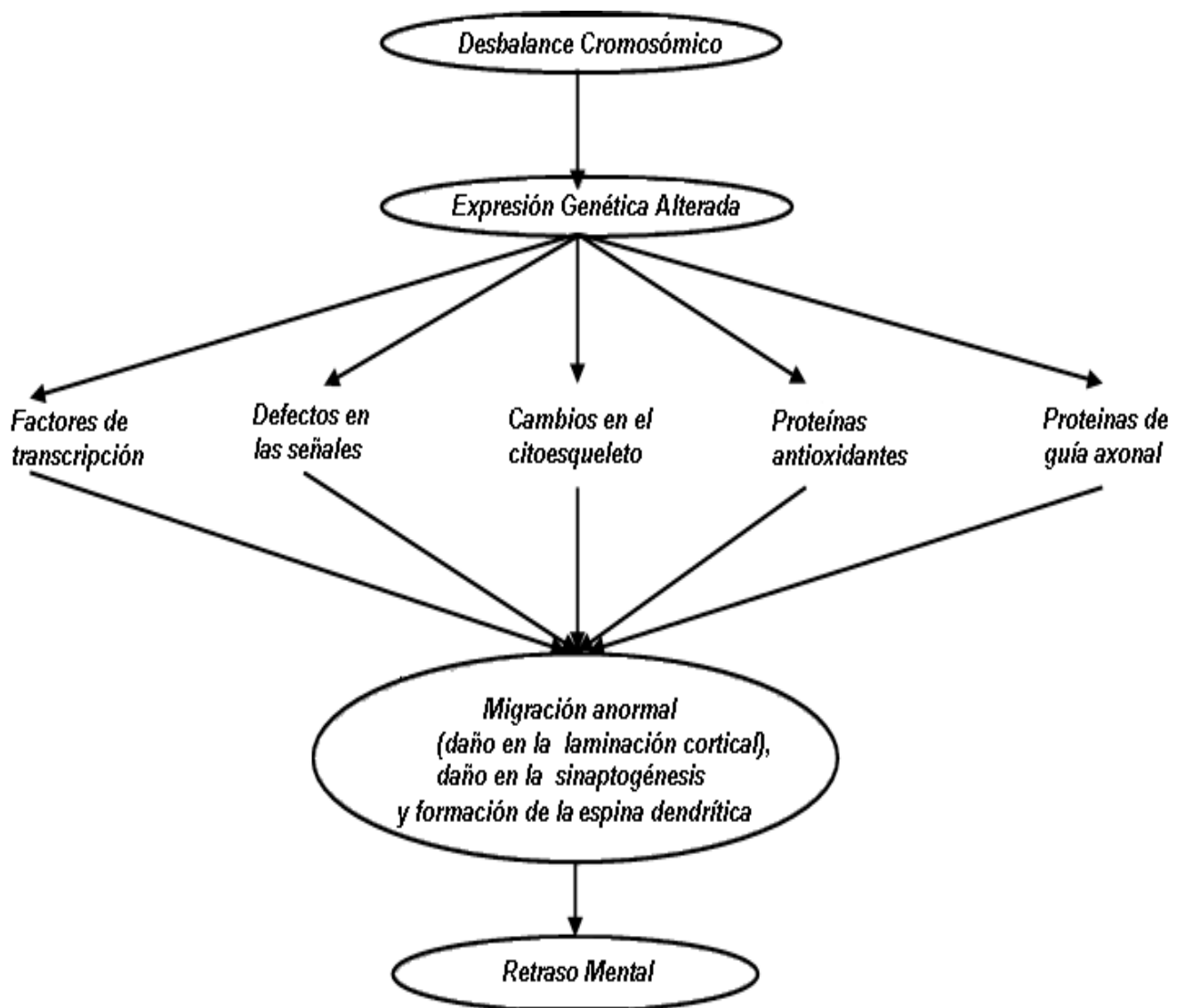


Figura 3.

Eventos presentes y su integración en el Síndrome Down



**Figura 4.**

**Cromosoma 13 y ubicación de la región 13 q32-qter,  
delecionada en el paciente con cromosoma 13 en anillo:**

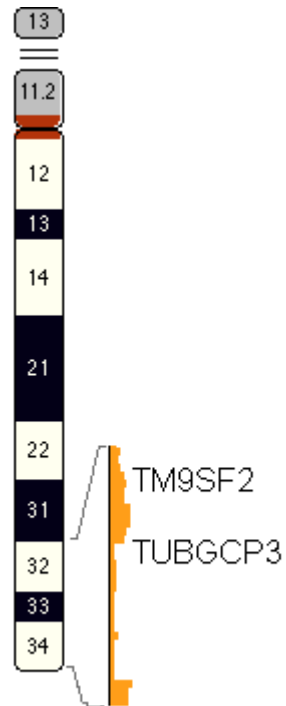


Imagen del cariotipo que ilustra  $t(1,2)(p36.1;p21)$

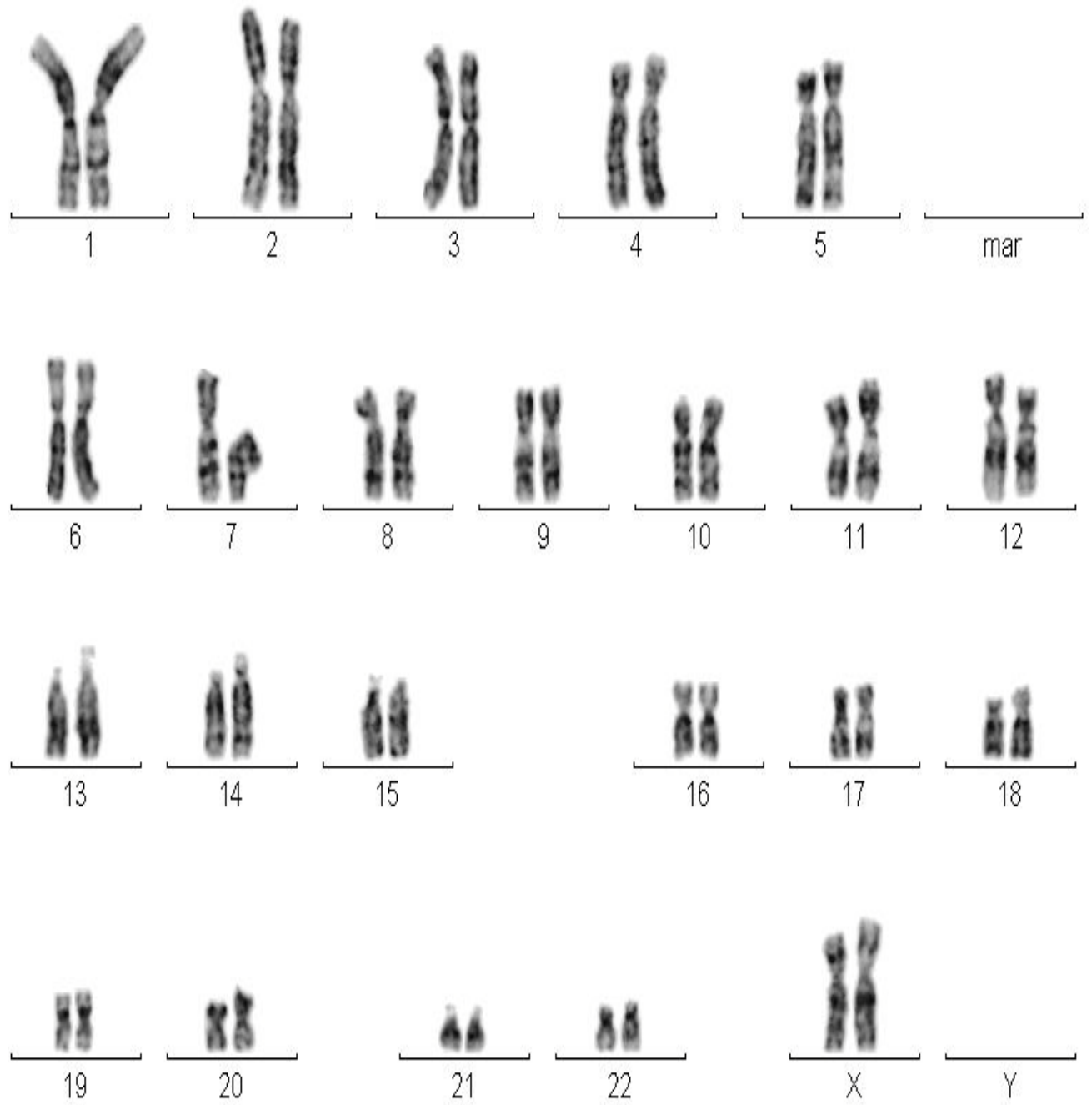
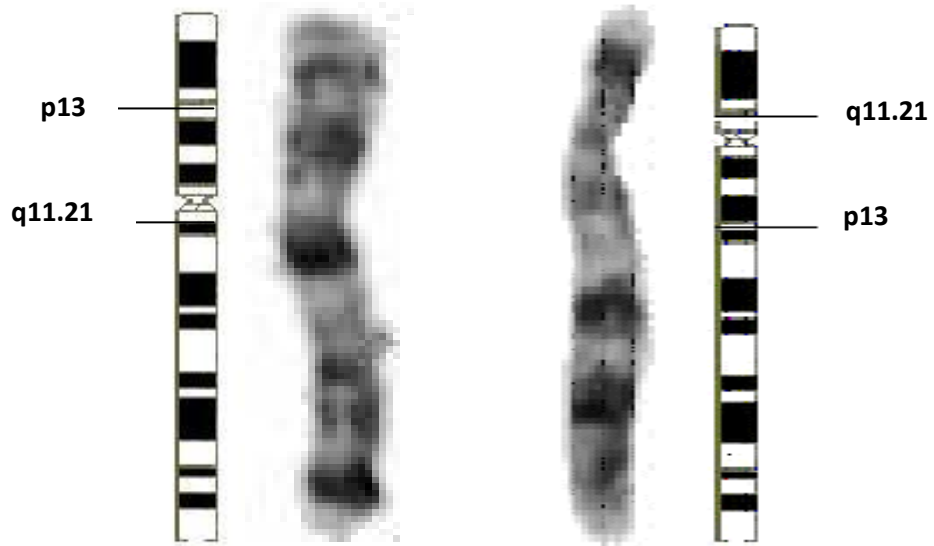


Figura 5: Inversión pericéntrica (cromosoma 7), en la paciente LSC.

**Inv (7) (p13; q11.21)**



**Tabla 23. Personas con discapacidad intelectual diagnosticadas, en los dos períodos analizados y los tres municipios estudiados.**

| <b>Municipio</b> | <b>1977-1997</b> | <b>1998-2010</b> |
|------------------|------------------|------------------|
|                  | Promedio         | Promedio         |
| Marianao         | 14               | 27               |
| Lisa             | 23               | 49               |
| Playa            | 20               | 20               |



## CONSENTIMIENTO INFORMADO

A través del presente documento, \_\_\_\_\_ deseo expresar que se me ha informado que en nuestra área de salud se ejecuta una investigación que para conocer las características de las personas con retraso mental y sus causas.

Se me ha explicado que los datos que se tomen para el llenado de mi historia clínica y los resultados de los estudios, solo serán conocidos por los investigadores y no serán revelados a ninguna persona sin mi autorización, ni serán usados en otras investigaciones no relacionadas con esta.

Conozco que mi participación puede contribuir al mejor conocimiento de los factores que originan esta discapacidad y que los resultados de esta investigación pueden ser valiosos para el bien de toda la población.

De esta forma expreso tácitamente, mi disposición a participar en esta investigación ofreciendo todos los datos que se me soliciten.

Y para que así conste, firmo el presente documento

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Padre o Tutor (en caso de menores o personas con discapacidad severa)

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Médico \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE MUESTRAS  
Y FOTOS CLÍNICAS**

A través del presente documento,  
\_\_\_\_\_ deseo expresar que se me ha informado que en nuestra área de salud se ejecuta una investigación que para conocer las características de las personas con retraso mental y sus causas.

Se me ha explicado que es posible en el curso de esta investigación sea necesario tomar fotos para el estudio clínico, más o de la persona de la que soy tutor, así como muestras de sangre u orina, cuyos resultados no serán revelados a ninguna persona sin mi autorización, ni serán usados en otras investigaciones no relacionadas con esta.

De esta forma expreso tácitamente, mi disposición a cooperar con lo que sea preciso realizar.

Y para que así conste, firmo el presente documento

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Padre o Tutor (en caso de menores o personas con discapacidad severa)

Nombre y Apellidos \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Médico \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_