



## Primer estudio clínico-genético de la discapacidad intelectual en la República Popular de Angola

### First clinical genetic study of intellectual disability in the People's Republic of Angola

Roberto Lardoeft Ferrer <sup>1\*</sup> , Maria do Rosário Bragança <sup>2</sup> , Fernando Alberto Quilezi <sup>2</sup> ,  
Vanilson de Oliveira Porto Borges <sup>2</sup> , Bárbara Tchissola Sanjulo da Rocha Quilezi <sup>3</sup> , Marisa Teca Nuno <sup>4</sup> ,  
Vicelma Mateus Vicente Ferreira-Borges <sup>2</sup> , Albertino Candimba Sebastião <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad Katyavala Bwila, Facultad de Medicina. Benguela, Angola.

<sup>3</sup> Hospital General de Benguela. Benguela, Angola

<sup>4</sup> Hospital Municipal de Bocoio. Benguela, Angola

<sup>5</sup> Instituto Superior Politécnico Alvorecere da Juventude (ISPAJ). Luanda, Angola.

\*Autor para la correspondencia: [lardgen72@gmail.com](mailto:lardgen72@gmail.com)

#### Cómo citar este artículo

Lardoeft Ferrer R, Bragança MR, Quilezi FA, Porto Borges VO, Sanjulo da Rocha Quilezi BT, Teca Nuno M, Vicente Ferreira Borges VM, Candimba Sebastião A: Primer estudio clínico-genético de la discapacidad intelectual en la República popular de Angola: Rev haban cienc méd [Internet]. 2023 [citado ]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5296>

Recibido: 04 de marzo de 2023

Aprobado: 15 de abril de 2023

#### RESUMEN

**Introducción:** La Asociación Americana de Retraso Mental caracteriza la discapacidad intelectual por limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y la conducta adaptativa (habilidades prácticas, sociales y conceptuales), que se inicia antes de los 18 años de edad.

**Objetivo:** Caracterizar las causas de la discapacidad intelectual en una muestra de niños institucionalizados en la Escuela Especial de Benguela, en la República Popular de Angola.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal prospectivo a una población de 139 escolares con discapacidad intelectual. Se aplicó la clasificación etiopatogénica de Guvtavson para definir la causa.

**Resultados:** La etiología prenatal fue la más frecuente (45,3 %), seguido de la posnatal (29,5 %) y la perinatal (18,0 %). La ambiental (20,9 %) fue la que más predominó en la categoría prenatal, destacándose el consumo de alcohol (8,6 %). En la etapa perinatal, la hipoxia al nacer (5,0 %) se destacó. La posnatal, la malaria cerebral (15,1 %) fue la primera causa, y es además la tercera más predominante entre todas las categorías. El 80 % de los casos estudiados tenían al menos un familiar con la misma discapacidad. El 68,4 % tuvieron una causa ambiental, siendo totalmente prevenibles.

**Conclusiones:** El estudio corroboró que las noxas que operan en la etapa prenatal inciden en la aparición de la discapacidad intelectual, y se distingue por posicionar a las causas posnatales; en segundo lugar, por la malaria cerebral. Los factores de naturaleza ambiental que operan, tanto en la etapa prenatal como posnatal son los que más inciden y son prevenibles.

#### Palabras Claves:

Discapacidad intelectual, retraso mental, genética/  
discapacidad intelectual, etiología/discapacidad  
intelectual, causas/retraso mental.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The American Association on Mental Retardation characterizes intellectual disability as significant limitations in intellectual functioning and adaptive behavior (practical, social, and conceptual skills), beginning before the age of 18.

**Objective:** To characterize the causes of intellectual disability in a sample of institutionalized children at the Special School in Benguela in the People's Republic of Angola.

**Material and Methods:** A prospective cross-sectional descriptive observational study was carried out on a population of 139 schoolchildren with intellectual disabilities. Guvtavson etiopathogenic classification was applied to define the cause.

**Results:** Prenatal etiology was the most frequent (45.3%), followed by postnatal (29.5%) and perinatal ones (18.0%). Environmental etiology (20.9%) was the most prevalent in the prenatal category, highlighting alcohol consumption (8.6%). In the perinatal stage, hypoxia at birth (5.0%) stood out. In the postnatal stage, cerebral malaria (15.1%) was the first cause, being also the third most predominant among all categories. In addition, 80% of the cases studied had at least one relative with the same disability. In summary, 68.4% of the cases had an environmental cause, being totally preventable.

**Conclusions:** The study corroborated that the noxas that operate in the prenatal stage affect the appearance of intellectual disability and is distinguished by positioning postnatal causes; cerebral malaria in second place. The factors of an environmental nature that operate both in the prenatal and postnatal stages are most influencing, but preventable.

#### Keywords:

Intellectual disability, mental retardation, genetics/  
intellectual disability, etiology/intellectual disability,  
causes/mental retardation.



## INTRODUCCIÓN

La Asociación Americana de Retraso Mental define a la discapacidad intelectual (DI), como aquella caracterizada por limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y la conducta adaptativa tal como se ha manifestado en habilidades prácticas, sociales y conceptuales tales como la comunicación, el cuidado personal y actividades de la vida diaria, que se inicia antes de los 18 años de edad.<sup>(1,2,3,4,5)</sup>

Se estima que su prevalencia oscila entre 1 % a 4 % en todo el mundo. Sin embargo, Schwartzman<sup>(5)</sup> refiere un estimado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 10 % de las personas provenientes de países del tercer mundo.

Jeevanandam<sup>(6)</sup> expone en su estudio que la prevalencia en el continente asiático es consistente con las estimaciones occidentales entre 0,06 % - 1,3 % con excepción de China con 6,68 %; sin embargo, refiere dos estudios asiáticos cuya prevalencia osciló entre 4,4 % - 48,3 %.

Un estudio de metaanálisis que incluyeron 52 manuscritos publicados entre 1980 y 2009 reportó una prevalencia de 10,37/1000 habitantes y las tasas más altas se observaron en países de ingresos bajos y medios.<sup>(7)</sup>

Estas evidencias demuestran que la prevalencia varía entre los diferentes estudios, zonas geográficas, y periodos de tiempo, afectados por diferentes criterios y puntajes de corte utilizados para definir la DI.<sup>(7,8)</sup>

La etiología de la DI es múltiple, se han llegado a identificar más de 250 causas que la originan. Según la Asociación Americana de Retraso Mental (AARM), los factores etiológicos pueden tener un origen: prenatal ya sean de naturaleza genética o ambiental, perinatal y postnatal.<sup>(9,10)</sup>

En este sentido, estos criterios causales forman parte de una clasificación etiopatogénica desarrollada por Gustavson y cols,<sup>(11)</sup> quienes adicionaron como una categoría independiente la de psicosis con DI e inclasificado.<sup>(10,11,12)</sup>

Se reportan pocos estudios en los que se utiliza este sistema de Clasificación de Gustavson,<sup>(11)</sup> que posibilita ubicar rápidamente la causa de la DI y racionalizar los recursos sanitarios en función del diagnóstico y la atención médica precoz de los pacientes que la presentan.

En Cuba se adoptó una estrategia de investigación-acción a escala nacional para estudiar a la DI, utilizada posteriormente en cinco países, por solicitud de sus gobiernos. El estudio interesó a los países de Venezuela, Ecuador, Nicaragua, Bolivia, y San Vicente y las Granadinas, países pertenecientes a la Alianza Bolivariana para los Pueblos de Nuestra América (ALBA).<sup>(13)</sup>

Este estudio consideró un total de 3 820 684 viviendas visitadas en los seis países estudiados, y 1 207 472 personas con discapacidades investigadas, lo que sobre una población general de la región de 64 786 057 habitantes representa una tasa de prevalencia de 1,86 por cada 100 habitantes de todas las edades. La DI ocupó el segundo lugar con 363 191 personas afectadas que representa un tasa de 0,56 por cada 100 habitantes.<sup>(13)</sup>

En el continente africano son excepcionales las investigaciones sobre este tema, y es nula en la República de Angola

El **objetivo** de la investigación es caracterizar las causas de la DI en la totalidad de niños institucionalizados en la Escuela Especial de Benguela en la República Popular de Angola.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal y prospectivo que tributa a un proyecto de investigación-acción.

### Universo y muestra

Se evaluó la totalidad de escolares entre las edades de 5 y 18 años de edad con diagnóstico de DI que cursan estudios en la única Escuela Especial del municipio cabecera de la provincia de Benguela, ubicada al oeste de la República de Angola.

Para la selección de los sujetos, se tuvo en cuenta el diagnóstico psicométrico de DI según coeficiente de inteligencia (CI). El CI se obtuvo a través de un cociente entre la edad mental del individuo y la edad cronológica multiplicado por 100. Se consideró sugerentes de DI un CI <70, equivalente a dos desviaciones estándar o más por debajo de la media.<sup>(1)</sup>

Se incluyeron entonces todos los niños cuyos padres y/o tutores dieron el consentimiento de participar en la investigación. Finalmente, el grupo de estudio estuvo conformado por 139 escolares.

### Variables de estudio

Se definieron como variables las diferentes categorías de la clasificación etio-patogénica de Gustavson:<sup>(11)</sup> prenatal genético, prenatal ambiental, prenatal inespecífico, perinatal, posnatal, psicosis e inclasificado.

La definición de cada una de estas categorías se consideraron, según lo describieron Lardoeyt y cols.<sup>(14)</sup>

En la categoría prenatal genético, se consideraron las enfermedades monogénicas, cromosómicas y multifactoriales.<sup>(14)</sup> Se emitió el diagnóstico etiológico para cada una de estas escalas usando el método clínico y con ayuda de la base de datos OMIM, del inglés Online Mendelian Inheritance of Man.<sup>(15)</sup>

En la categoría prenatal ambiental, se consideraron todos los teratógenos de naturaleza física, química, biológica y mecánica que cause DI.<sup>(8)</sup>

En la categoría prenatal inespecífica, se definieron niños con un patrón dismórfico que no evidenciaron ninguna enfermedad monogénica o cromosómica; malformaciones congénitas, antecedentes familiares, epilepsia y retardo del crecimiento intrauterino (RCIU).<sup>(8)</sup>

Los eventos perinatales que se tuvieron en cuenta fueron: hemorragias, convulsiones, traumas perinatales, kerníctero, infecciones, incompatibilidad sanguínea, hipoxia al nacer, la prematuridad y otros capaces de generar DI.<sup>(8)</sup>

Se definieron en el grupo etiopatogénico postnatal las siguientes variables: Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), traumas o accidentes, malnutrición severa, malaria cerebral y otras infecciones. Se consideraron otros eventos no declarados en el cuestionario.<sup>(8)</sup>

En la categoría de psicosis se consideró el diagnóstico por el especialista de psiquiatría infantil de autismo primario.<sup>(8)</sup>

Como inclasificado los que aportaron datos insuficientes para el diagnóstico y los que teniendo todos los elementos en la anamnesis y en el examen físico necesarios para una definición diagnóstica no se pudo lograr.<sup>(8)</sup>

Se analizaron otras variables relacionadas con los antecedentes familiares o no de DI, y estas se agruparon según grado de parentesco con el caso índice o propósitos y tipo de familiar según la proporción de genes a compartir.

#### **Técnicas y procedimientos de obtención de la información**

Se aplicó el Instrumento de Clasificación etiopatogénica de Guvtavson validado por Lantigua y cols.<sup>(10)</sup> que permitió la clasificación causal de la DI. Este instrumento se validó en un estudio similar en seis países de América Latina y del Caribe.<sup>(13)</sup>

#### **Métodos estadísticos**

Los datos recogidos se plasmaron en una base de datos confeccionado con la aplicación estadística SPSS (versión 27,0) para obtener el porcentaje como medida de resumen para todas las variables.

Se aplicó la Dócima de Hipótesis de diferencia de proporciones teniendo en cuenta un nivel de significación  $\alpha=0,05$  para determinar diferencias al comparar los resultados de la presente investigación con otros estudios similares. Para ello se utilizó el paquete estadístico EPIDAT en su versión 3,1.

#### **Aspectos éticos**

Este proyecto de investigación fue discutido y aprobado por el Consejo científico de la Facultad de Medicina de la Universidad Katyabala Bwila. Luego se presentó el proyecto a la dirección de la Escuela Especial de Benguela, donde se definieron los beneficios para los niños, padres y/o tutores, y la confidencialidad de los resultados. No se utilizó la información obtenida para otros fines ajenos al proyecto

## **RESULTADOS**

Según el período de la vida que probablemente se originó la DI, la etiología prenatal fue la más frecuente (45,3 %), seguido de la posnatal (29,5 %) y la perinatal (18,0 %). (Tabla 1)

Teniendo en cuenta las principales categorías, en la etapa prenatal, los que predominaron fueron factores ambientales que actuaron como posibles teratógenos representando 20,9 % de los casos analizados y 46 % dentro de la categoría, seguido de alteraciones o daño en el genoma que definen la causa prenatal genética. En la etapa perinatal, la hipoxia al nacer y las infecciones fueron las que más prevalecieron, siguiéndole en orden de frecuencia los traumatismos y las convulsiones. En la etapa posnatal, la malaria cerebral constituyó ser la evidencia más frecuente, siendo además la tercera causa entre todas las categorías, precedido por la prenatal genética y prenatal ambiental. El resto de las causas, la psicosis y el inclasificado se muestran en la Tabla 1.

<b>Tabla 1. Distribución de escolares con DI según los criterios de clasificación etiopatogénica de Gustavson</b>			
Etiología	No.	% *	% **
<b>Prenatal</b>	<b>63</b>	<b>45,3</b>	<b>100,0</b>
Prenatal genético	23	16,5	36,5
Prenatal inespecífico	11	7,9	17,5
Prenatal ambiental	29	20,9	46,0
<b>Perinatal</b>	<b>25</b>	<b>18,0</b>	<b>100,0</b>
Hemorragias	1	0,7	4,0
Convulsiones	3	2,2	12,0
Traumas perinatales	4	2,9	16,0
Kerníctero	3	2,2	12,0
Infecciones	5	3,6	20,0
Incompatibilidad sanguínea	1	0,7	4,0
Hipoxia al nacer	7	5,0	28,0
Prematuridad	1	0,7	4,0
<b>Posnatal</b>	<b>41</b>	<b>29,5</b>	<b>100,0</b>
Infecciones del SNC	6	4,3	14,6
Traumas o accidentes	5	3,6	12,2
Malnutrición severa	1	0,7	2,4
Malaria Cerebral	21	15,1	51,2
Otras infecciones	8	5,8	19,5
<b>Psicosis</b>	<b>1</b>	<b>0,7</b>	<b>100,0</b>
<b>Inclasificado</b>	<b>9</b>	<b>6,5</b>	<b>100,0</b>
Faltan datos	7	5,0	77,8
Sugestivo de otros estudios	2	1,4	22,2
<b>Total</b>	<b>139</b>	<b>100,0</b>	

Leyenda: \* Porcentaje en base a la totalidad de la muestra (n=139)

\*\* Porcentaje con respecto a la totalidad para cada categoría etiológica

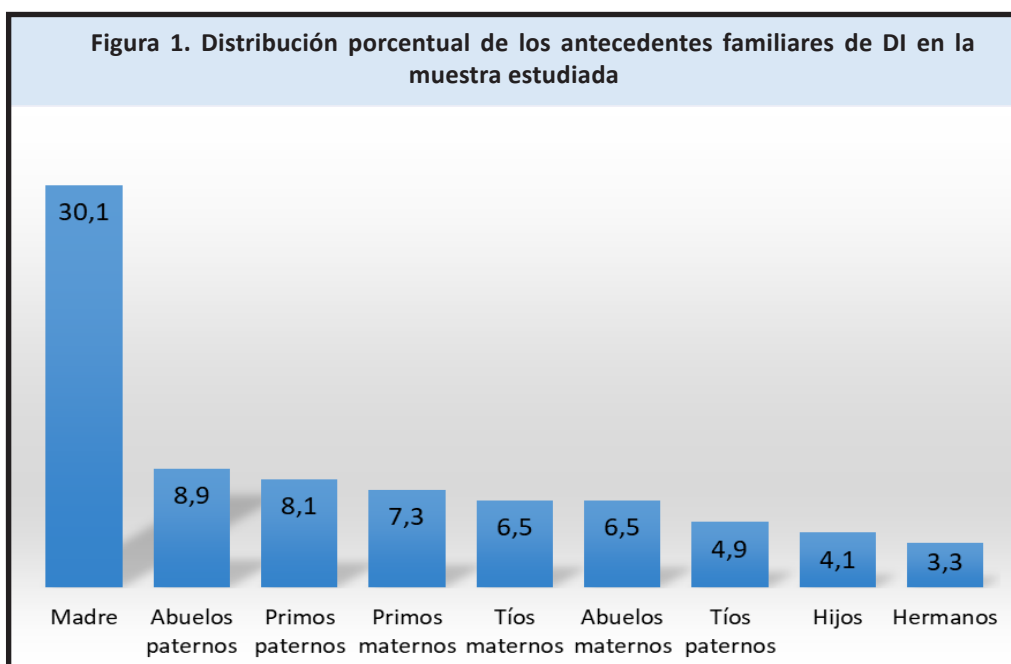
Al profundizar en la etiología prenatal, predominaron las enfermedades monogénicas. Dentro de los insultos ambientales que actuaron como factores teratogénicos, el alcoholismo fue el que más predominó, demostrándose manifestaciones clínicas del espectro de exposición prenatal al alcohol. Específicamente se constataron signos dismórficos en 100 % de estos casos de un síndrome alcohólico fetal. (Tabla 2).

La etiología prenatal inespecífico fue la categoría menos frecuente; sin embargo, se destaca el número de niños con patrones dismórficos cráneo-faciales y de las extremidades en los que no se pudo precisar el diagnóstico clínico definitivo de un síndrome, por lo que se sugirió el seguimiento clínico periódico. El resto de las causas se distribuyeron de forma similar. (Tabla 2).

**Tabla 2. Distribución de escolares con DI de causa prenatal según los criterios de clasificación etiopatogénica de Gustavson**

Etiología prenatal	No.	% en base a n=139	% en base a n=63
Prenatal genético	23	16,5	36,5
Monogénica	13	9,3	20,6
Cromosómica	4	2,9	6,4
Multifactorial	6	4,3	9,5
Prenatal ambiental	29	20,9	46,0
Otras TORCH	3	2,2	4,8
Sifilis	2	1,4	3,2
Otras	4	2,9	6,3
Medicamentos	3	2,2	4,8
Alcohol	12	8,6	19,0
Drogas	1	0,7	1,6
Calor laboral	3	2,2	4,8
Fiebre alta y mantenida	1	0,7	1,6
Prenatal inespecífico	11	7,9	17,5
Dismorfias	4	2,9	6,3
Mallformaciones	1	0,7	1,6
Antecedentes familiares	2	1,4	3,2
Epilepsia	2	1,4	3,2
RCIU	2	1,4	3,2
Total	63	45,3	100,0

En relación con los antecedentes familiares de la DI, llamó la atención que 80,7 % de los casos estudiados tenían al menos un familiar con la misma discapacidad. Los antecedentes la línea parental materna predominaron con 51,4 % de los casos versus los antecedentes de la línea parental paterna (21,9 %). Si se distribuyen según la proporción de genes en común cuyos familiares comparten con el caso índice o propósitos, en la medida que disminuye la proporción de genes a compartir disminuye la agregación familiar de DI. El 37,5 % de los casos presentan familiares de primer grado afectados, entre los que se destaca la madre con DI (30,1 %), le sigue en orden de frecuencia los familiares de segundo grado (26,8 %), entre los que se destacan los abuelos paternos (8,9 %) y maternos (6,5 %). Por último, los familiares de tercer grado (15,4 %), destacándose los primos maternos (7,3 %) y paternos (8,1 %). (Figura 1).



Al profundizar en la etiología prenatal genética, se identificaron 13 casos con síndromes genéticos, cuatro casos con aberraciones cromosómicas y seis con un trastorno multifactorial debido a la agregación familiar de la DI sin otra causa que defina la misma. La microcefalia vera se destacó y el resto de los síndromes se listan en la Tabla 3 con una distribución equitativa.

<b>Tabla 3. Distribución de escolares con discapacidad intelectual de causa prenatal genética, según síndromes identificados con el método clínico.</b>				
Etiología prenatal genético		No.	% *	% **
Monogénico	# OMIM	13	9,3	100,0
Craneosinostosis primaria no sindrómica no definida	-	1	0,7	7,7
Microcefalia Vera autosómica recesiva	251200	5	3,6	38,5
RM ligado al X no definida	-	1	0,7	7,7
Distrofia Muscular de Becker	30376	1	0,7	7,7
Síndrome baja talla simétrica no precisada	-	1	0,7	7,7
Síndrome Costelo	218040	1	0,7	7,7
Fascie hipotónica con DI	309580	1	0,7	7,7
Síndrome Gilles de la Tourette	137580	1	0,7	7,7
Síndrome Silver Rusell	180860	1	0,7	7,7
Cromosómico		4	2,9	100,0
Síndrome Down		4	2,9	100,0
Multifactorial		6	4,3	100,0

Leyenda: \* Porcentaje en base a la totalidad de la muestra (n=139)

\*\* Porcentaje con respecto a la totalidad para cada categoría etiológica

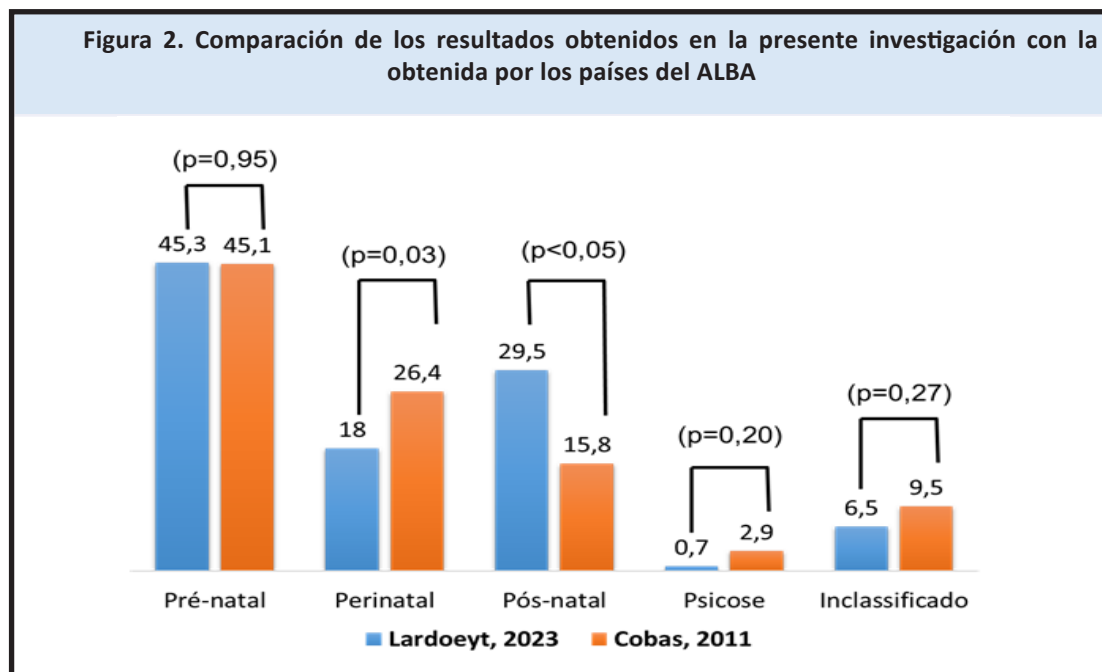
Finalmente, si se considera otro eje taxonómico de la DI, se concluye que 25,1 % de todos los casos analizados tienen una causa genética, 6,5 % es indeterminado y 68,4 % tiene una causa ambiental.

En la Tabla 4 se muestra un resumen comparativo de las frecuencias etiológicas de la DI obtenida en la presente investigación, y las referidas en seis países de América Latina y el Caribe.

Tabla 4 Comparación de los resultados de la clasificación etiopatogénica de Guvtavson de la presente investigación con otros estudios similares

Investigaciones	Estadísticos	Muestra (n)	Frenatal	Frenatal genético	Frenatal ambiental	Frenatal inespecífico	Frenatal Perinatal	Frenatal Perinatal	Psicosis	Inclasificado
Lardoeyt y cols. (Benguela, Angola)	%	139	45,3	16,5	20,9	7,9	18,0	29,5	0,7	6,5
Portuondo Sao y cols. (Marianao, Cuba)	%	39	41,1	28,3	12,8	0,0	25,6	23,1	5,1	5,1
	p	-	0,32	0,04*	0,12	0,04*	0,16	0,22	0,03*	0,37
Cobas Ruiz (Cuba)	%	140 489	45,0	Datos no precisados			19,4	14,5	4,4	16,7
	p	-	0,99				0,74	0,000*	0,06	0,001*
Perdomo Arrién y cols. (Región Andina, Venezuela)	%	12 326	48,6	28,2	8,0	12,4	Categorías causales no abordadas en la publicación por los investigadores			
	p	-	0,24	0,000*	0,000*	0,03*				
Cobas Ruiz (Venezuela)	%	99 618	48,5	28,0	9,4	11,1	25,7	18,7	2,5	4,5
	p	-	0,50	0,003*	0,000*	0,28	0,05	0,001*	0,28	0,36
Taboada Lugo y cols. (Bolivia)	%	18 429	34,4	18,4	4,4	11,6	30,7	18,9	2,1	13,9
	p	-	0,000*	0,27	0,000*	0,12	0,000*	0,000*	0,12	0,000*
Cobas Ruiz y cols. (Nicaragua)	%	32 741	36,7	Datos no precisados			39,9	20,3	1,2	1,8
	p	-	0,05				0,000*	0,01*	0,91	0,000*
Portuondo Sao y cols. (San Vicente y las Granadinas)	%	497	46,6	25,3	Datos no precisados		23,3	9,8	1,6	17,5
	p	-	0,69	0,01*			0,21	0,000*	0,70	0,002*
Lardoeyt y cols. (Ecuador)	%	68 687	47,7	28,4	6,6	12,6	33,8	11,8	1,48	5,08
	p	-	0,62	0,002*	0,000*	0,12	0,000*	0,000*	0,69	0,57

Finalmente, si se agrupan los resultados de los seis países como los refirió Cobas y cols.<sup>(13)</sup> y se comparan con los de la presente investigación, son similares en la etiología prenatal ( $p=0,95$ ), psicosis ( $p=0,20$ ) e inclasificado ( $p=0,27$ ).



## DISCUSIÓN

### Etiología prenatal

Es un hallazgo constante en todas las investigaciones referidas en el que se usó el mismo Instrumento de clasificación inicial (Tabla 4), que la etapa prenatal es la más vulnerable en la génesis de la DI, con una frecuencia variable entre 34,4 % hasta 48,5 %, obteniéndose similares proporciones ( $p>\alpha=0,05$ ), excepto el estudio realizado en Bolivia,<sup>(16)</sup> en el que existe la menor frecuencia de esta categoría etiológica. En este período de la vida operan un conjunto de procesos de maduración del SNC. Alteraciones como la reducción neuronal, y alteraciones en la arborización dendrítica, entre otras alteraciones, pueden ser ocasionadas por noxas genéticas y/o ambientales en esta etapa de la vida.

Los resultados de la etiología prenatal ambiental no se corresponde con el obtenido por Taboada y cols.,<sup>(16)</sup> Portuondo Sao y cols.,<sup>(17)</sup> Lardoeyt y cols.,<sup>(14,18)</sup> y Arguello JM y cols.<sup>(8)</sup> en los que más de la mitad de los casos obedecieron a la categoría prenatal genética y la causa prenatal ambiental ocupa un tercer lugar.

### Etiología prenatal ambiental

La proporción de escolares con DI de etiología prenatal ambiental mostró diferencias significativas ( $p<\alpha=0,05$ ) en relación con los estudios referidos en la Tabla 4, excepto la investigación realizada por Portuondo y cols.,<sup>(17)</sup> siendo la mayor frecuencia reportada.

En esta categoría se destaca la ingestión de bebidas alcohólicas durante la gestación. Leonard Helen<sup>(19)</sup> declara en su revisión sistemática, este factor como un determinante socio-ambiental de riesgo en la DI.

Según la Encuesta Nacional de Salud, realizado en Angola, alrededor de 88 % de la población angoleña consume alcohol en exceso. Las prevalencias de consumo son mayores en los jóvenes que en los adultos y la tendencia es ascendente. Angola figura entre los mayores consumidores de bebidas alcohólicas de África e incluso en todo el mundo.<sup>(20)</sup>

Específicamente, se postula que durante la exposición al alcohol en la etapa embrionaria-fetal disminuye la expresión del gen mir-9, quien está relacionado con la segmentación cerebral, neurogénesis y maduración neuronal.<sup>(21)</sup>

Por tales motivos no se recomienda la ingestión de bebidas alcohólicas aunque sea en dosis mínimas, porque puede provocar cambios epigenéticos que modularían la expresión y función de genes, que además podrían influir en generaciones posteriores, lo que se ha denominado "herencia epigenética transgeneracional".<sup>(21)</sup>

### Etiología prenatal genético

La inteligencia es un rasgo poligénico y se han identificado 1 041 genes involucrados en varios procesos como la neurogénesis, regulación del Sistema Nervioso Central, regulación del desarrollo celular, y proyección neuronal, entre otros. De ellos, 120 están ubicados en el cromosoma X.<sup>(21)</sup>

Cada año es mayor el número de genes ligados al cromosoma X responsables de la DI. 21 nuevos genes involucrados en el proceso de transcripción, la función mitocondrial, la ubiquitinación se listaron desde la última actualización en 2017.<sup>(22)</sup> Estas evidencias demuestran que la importancia de la etiología genética en la DI.

Al comparar la frecuencia de este grupo etiológico con el resto de las investigaciones expuestas en la Tabla 4, se constata que existen diferencias significativas mostrando frecuencias mayores la mayoría de los estudios excepto la referida por Taboada y cols.<sup>(16)</sup>

Al solo contar con el método clínico a través del examen físico dismorfológico y no disponer de la tecnología citogenética, bioquímica y molecular para el diagnóstico de alteraciones genéticas causales de DI, no se identificaron otros síndromes genéticos que incrementarían la frecuencia de esta categoría etiológica. Sin embargo, la metodología empleada permite identificar 39 % - 81 % de las causas de DI.<sup>(21)</sup>

Dentro de ellas predominó la microcefalia vera autosómica recesiva (OMIM #251200) constatada en todos los casos por la presencia de familiares afectados en una misma generación (herencia horizontal, de progenitores aparentemente normales). Probablemente este síndrome podría ser causado por el estado homocigótico o doble dosis del gen recesivo MCPH1 ubicado en el locus 8p23, que codifica para la microcefalina.<sup>(23)</sup>

La distribución de las enfermedades mendelianas no coincide con el obtenido en el estudio de San Vicente y las Granadinas<sup>(24)</sup> y Ecuador,<sup>(18)</sup> puesto que en estos dos últimos estudios fueron las aberraciones cromosómicas representado por el Síndrome Down en su mayoría, las más prevalentes.

En la actualidad se diagnostican 42,3 % de las causas genéticas de DI, utilizando diferentes estrategias diagnósticas como es la secuenciación del exoma usando paneles de genes de interés.<sup>(6,25,26)</sup>

El Síndrome Down (SD) fue la única aberración cromosómica que se identificó debido a la tipicidad de su cuadro clínico. Es una anomalía cromosómica común y afecta a alrededor de 1 de cada 1 000 personas.<sup>(9)</sup>

Corresponde a 12 % - 36 % de los casos con DI, donde existe una sobreexpresión en varios genes (DYRK1A, RCAN1, RIP140, CSB, miR155, SOD1, APP) que están involucrados en procesos del neurodesarrollo como la neurogénesis, plasticidad sináptica, neurotransmisión o aumento en la neurodegeneración.<sup>(21)</sup>

La ausencia de las herramientas citogenéticas moleculares no identificó a las variantes en el número de copias (microdeleciones y microduplicaciones), que son responsables de 20 % - 25,8 % de los casos con DI.<sup>(21)</sup>

#### **Etiología prenatal inespecífico**

Los datos obtenidos en esta categoría son similares al resto de las investigaciones ( $p > \alpha = 0,05$ ), y constituye un grupo etiológico no concluyente para la realización de pruebas neurofisiológicas, de neuroimágenes, así como genéticas para definir diagnóstico.

#### **Etiología perinatal**

Los resultados obtenidos en esta categoría no se corresponden con el resto de las investigaciones,<sup>(13,16,17,18)</sup> puesto que en estas últimas se distribuyeron de manera inversa, las causas posnatales ocuparon el tercer lugar.

En relación con la causa perinatal, se observaron similares hallazgos a los obtenidos en los países como Cuba,<sup>(13)</sup> Venezuela<sup>(13)</sup> y San Vicente y las granadinas<sup>(23)</sup> ( $p > \alpha = 0,05$ ). Existieron diferencias significativas en las proporciones obtenidas en Nicaragua,<sup>(13)</sup> Ecuador,<sup>(19,20)</sup> y Bolivia,<sup>(17)</sup> obteniéndose en ese mismo orden las frecuencias más elevadas de individuos con DI de causa perinatal.

Los eventos hipoxémicos predominaron en la presente investigación, hallazgo que coincidió con la investigación de Lardoyt y cols.<sup>(8)</sup> y Taboada y cols.<sup>(16)</sup> El déficit de oxígeno cerebral constituye un detonante de múltiples procesos que desencadenan DI.

#### **Etiología Posnatal**

Los eventos ocurridos en la etapa posnatal ocuparon el segundo lugar en la presente investigación, no siendo así para el resto de los estudios. Representa el porcentaje más alto en relación con el resto de las investigaciones, debido a la infección cerebral por el Plasmodium falciparum que representó el evento posnatal más frecuente.

Este hallazgo distinguió al presente estudio y no se halló en otros. Datos recientes de 2020 refieren 241 millones de casos y 627 000 muertes en 85 países con malaria endémicas como el continente africano, sobre todo la región subsahariana que tienen la mayor carga de la enfermedad. Este continente representa 95 % de todos los casos y 96 % de las muertes por paludismo en niños menores de cinco años.<sup>(27,28)</sup>

Al comparar los resultados con los descritos por Cobas,<sup>(13)</sup> se mostraron diferencias en la etiología perinatal ( $p = 0,03$ ) resultando elevada en los estudios de Cobas y en la etiología posnatal ( $p = 0,000$ ) resultando elevada en la presente investigación. (Figura 2).

### Antecedentes familiares de DI

Si se tiene en cuenta la elevada frecuencia de antecedentes familiares de DI en la presente investigación, se demuestra la probable etiología multifactorial de la DI en estos casos; sin embargo, no se consideraron dentro de esta categoría, o dentro de la causa prenatal inespecífico porque la mayoría de estos casos concomitó una causa que para consideración del equipo de investigación resultó de mayor magnitud en la aparición de la discapacidad, lo cual demuestra la complejidad en encuadrar a los casos en una categoría etiológica determinada.

El estudio que realizó Lichtenstein P y cols.<sup>(29)</sup> confirma que la DI se agrega en las familias con una heredabilidad de 95 % y que el riesgo relativo entre parientes aumentó proporcionalmente al grado de parentesco genético con los probandos de DI.

Llamó la atención el predominio de la línea materna con DI en la presente investigación, hallazgo que coincidió con los obtenidos por Lichtenstein P y cols.<sup>(29)</sup> que demuestra que la línea parental materna con el probando se relacionó con mayor riesgo de DI.

Estos resultados podrían explicarse a partir de conjeturas hipotéticas relacionadas con el patrón de metilación diferencial según el linaje parental. Existe un mecanismo de demetilación pasiva por la pérdida gradual de la actividad de la metiltransferasa del ADN que contribuye a la demetilación global del pronúcleo materno en el cigoto.

Por otra parte, existen mecanismos epigenéticos que afectan el neurodesarrollo, porque cumplen con las tres fases: el de una señal epigeneradora, una marca genética iniciadora y una marca epigenética de mantención.<sup>(30)</sup>

Estas señales epigeneradoras operan en diferentes etapas del desarrollo ontogenético, en la etapa embrionaria y fetal, en la periconcepcional, incluso estas marcas epigenéticas se extienden durante las edades tempranas de la etapa posnatal, en las cuales, denominadores comunes de factores gatillantes epigeneradores lo constituyen: la alimentación, el consumo de alcohol, el estrés, el déficit de ácido fólico, entre otros.<sup>(30)</sup> Estos mecanismos podrían generar patrones de metilación y demetilación diferencial en el sexo femenino.

### Limitaciones de la investigación

Ausencia de un laboratorio de citogenética y biología molecular que permita identificar la causa de la DI en los casos que se definieron como prenatal inespecífico.

Estos elementos confirman que en Angola se debe implementar una estrategia de atención prenatal desde el punto de vista genético, seguir insistiendo en la atención prenatal, perinatal y posnatal a la madre y al niño, se deberán implementar servicios de asesoramiento genético que ayuden a incrementar la educación genética en la población angoleña, el control de las infecciones frecuentes como la Malaria ya sea en la etapa prenatal como posnatal. Todos estos elementos pueden enriquecer la idea de implementar la genética comunitaria apoyada de un soporte tecnológico que permita interactuar con otros profesionales de la salud con el objetivo de disminuir las principales causas de la DI y por ende brindar oportunidades óptimas para una descendencia saludable.

## CONCLUSIONES

Las noxas ocurridas en la etapa prenatal como la primera evidencia de DI constituyen un hallazgo consistente en todas las investigaciones que han aplicado la misma metodología. El estudio angoleño corrobora este hallazgo. Esta investigación se distingue por posicionar las causas posnatales en segundo lugar debido a la infección por malaria. Los factores de naturaleza ambiental que operan tanto en la etapa prenatal como posnatal son los que más inciden en la DI y son en su totalidad prevenibles.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campo BA, Hernández FA, Pérez VA, Toledo GGC, Fernández Perrone AL. Discapacidad intelectual. Protoc diagn ter pediatr [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023];1:51-64. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/06.pdf>
2. Ramiro CA. Atención a la diversidad [Internet]. España: Universidad de Jaén; 2021 [Citado 05/03/2023]. Disponible en: <file:///D:/TRABAJO%20CURSO%202023%20CUBA-ANGOLA/CONGRESO%20RACS%202023/RETRASO%20MENTAL/bibliografia/2022-4.pdf>
3. Madson Márcio de FL. A deficiência intelectual: história e estigmatização imposta as pessoas ao longo dos tempos. Revista Ibero-Americana Humanidades Ciências Educação [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023];8(1):748-60. Disponible en: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/3866>
4. Avariaa MA. Aproximación clínica al retardo del desarrollo psicomotor y discapacidad intelectual. Rev Med Clin Condes [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023]; 33(4):379-86. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864022000761>

5. Schwartzman SJ, Lederman GRV. Deficiência intelectual: causas e importância do diagnóstico e intervenção precoces. Inc Soc [Internet]. 2017 [Citado 05/03/2023];10(2):17-27. Disponible en: <https://revista.ibict.br/inclusao/article/view/4028>
6. Jeevanandam L. Perspectives of intellectual disability in Asia: epidemiology, policy, and services for children and adults. Curr Opin Psychiatry [Internet]. 2009 [Citado 10/03/2020];22(5):462-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19625968/>
7. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. Res Dev Disabil [Internet]. 2011 [Citado 05/03/2023];32(2):419-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21236634/>
8. Arguello JM, Lardoyt-Ferrer R, Barreno AC, Mengana LY, Torres JI, Hernández JA, et al. Caracterización de los eventos causales prenatales, perinatales y postnatales relacionadas con la discapacidad intelectual en la República del Ecuador. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [Citado 05/03/2018];5(2-3):38-43. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/cum-71546>
9. Fioravante Diniz NL, Parlato-Oliveira E, Ayres Pimenta PG, Arantes de Araújo L, Ribeiro Valadares E. Autism and Down syndrome: early identification and diagnosis. Arq Neuropsiquiat [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023];80(6):620-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35946706/>
10. Lantigua CA, Portuondo SM, Mesa CT, Lardoyt-Ferrer R. Epidemiology of Prenatal Genetic and Environmental Factors of Mental Retardation in Cuba. MEDICC Review [Internet]. 2008 [Citado 05/03/2018];10(1):29-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21483354/>
11. Martín del Valle F, García Pérez A, Gustavson, Losada del Pozo R. Trastornos del espectro del autismo. Protoc diagn ter pediatri [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023];1:75-83. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/08.pdf>
12. Perdomo-Arrién JC, Sao PM, Ceballos LJE. Etiología prenatal en la discapacidad intelectual en la región andina venezolana. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [Citado 05/03/2018];5(2-3):89-97. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52346>
13. Cobas-Ruiz M, Pena ZE, Sao PM, Pereira IE, Hernández JA, Fonseca GM. La investigación-acción en la atención de personas con discapacidad en países del ALBA. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [Citado 05/03/2018];5(2-3):20-31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2011/cgc112c.pdf>
14. Lardoyt-Ferrer R, Vega RJ, González SG, De León-Ojeda NE, Arguello JM, Camacho A, et al. Caracterización etiológica de la discapacidad intelectual en la República del Ecuador. Año 2010. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [Citado 05/03/2018];5(2-3):32-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2011/cgc112d.pdf>
15. OMIM. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. [Internet]. Baltimore: OMIM; 2023 [Citado 05/03/2023]. Disponible en: <https://www.omim.org/>
16. Taboada-Lugo N, Téllez BO, Rodríguez LMA, Camacho AO, Estévez PO, Serraniega DR, et al. Discapacidad intelectual. Aproximación a las principales causas en el Estado Plurinacional de Bolivia. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [Citado 05/03/2018];5(2-3):50-6. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/cum-71548>
17. Portuondo SM, Sarabia GFA, Díaz GE, Fonseca BL, Farrat PRI, Sánchez MY. Caracterización clínico genética de la discapacidad intelectual en el Policlínico “Dr. Carlos J. Finlay”, 1997-2014. Panorama Cuba Salud [Internet]. 2017 [Citado 05/03/2018];12(1):11-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=477355400003>
18. Lardoyt-Ferrer R, Guas RH, Estévez PO, Arguello JM, Pujal RR, Madera HH, et al. Etiología genética en el origen de la discapacidad intelectual en la República del Ecuador. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [Citado 05/03/2018];5(2-3):44-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2011/cgc112f.pdf>
19. Leonard H, Montgomery A, Wolff B, Strumpher E, Masi A, Woolfenden S, et al. A systematic review of the biological, social, and environmental determinants of intellectual disability in children and adolescents. Front Psychiatry [Internet]. 2022 [Citado 05/07/2023];13:926681. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9453821/>
20. Muteka TF. Consumo de Álcool em Angola: estudo com militares e civis [Tesis Maestria]. Portugal: Instituto superior de ciências da Ssaúde – Norte; 2012 [Citado 05/07/2023]. Disponible en: [https://repositorio.cespu.pt/bitstream/handle/20.500.11816/254/Tese%20de%20Mestrado\\_Faustino%20Tchimbundo%20Muteka.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.cespu.pt/bitstream/handle/20.500.11816/254/Tese%20de%20Mestrado_Faustino%20Tchimbundo%20Muteka.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
21. Abarca Barriga HH. Avances genómicos de la última década y su influencia en el enfoque diagnóstico de la discapacidad intelectual. Genomic advances in the last decade and their influence in the diagnosis of intellectual disability. Rev Neuropsiquiatr [Internet]. 2021 [Citado 05/03/2023];84(1):33-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v84i1.3936>

22. Schwartz CE, Louie RJ, Toutain A, Skinner C, Friez MJ, Stevenson RE. X-Linked intellectual disability update 2022. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2023 [Citado 05/03/2023];191(1):144-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63008>
23. OMIM. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Updated March 24, 2023. # 251200. MICROCEPHALY 1, PRIMARY, AUTOSOMAL RECESSIVE; MCPH1 [Internet]. Baltimore: OMIM; 2023 [Citado 05/03/2023]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/251200?search=251200&highlight=251200>
24. Portuondo SM, Ruiz CM, Lardoezt-Ferrer R, Ulloa PLE, Montiel BZV, Saiza ID. Peculiaridades del estudio biopsicosocial de personas con discapacidad en San Vicente y las Granadinas. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2017 [Citado 05/03/2018];11(1):27-34. Disponible en: <https://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/27>
25. Pérez-Villegas ME, Ruiz R, Bachiller SD, Ventura F, Armengo AJJ, Rosa JL. The HERC proteins and the nervous system. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2018];132:5-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34848147/>
26. Liaci C, Prandi L, Pavinato L, Brusco A, Maldotti M, Molineris I, et al. The emerging roles of long non-coding RNAs in intellectual disability and related neurodevelopmental disorders. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023];23(11):6118. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35682796/>
27. Kinhama CV, Lucas R, Samanta Y, Pagamento C. Ocorrência da prevalência da malária aos munícipesda cela. *REASE* [Internet]. 2023 [Citado 05/03/2023]; 9(023). Disponible en: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/8601>
28. Anjorin A. Malaria profile and socioeconomic predictors among under-five children: an analysis of 11 sub-Saharan African countries. *Malar J* [Internet]. 2023 [Citado 05/03/2023];22:55. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria?gclid=CjwKCAjwoIqhBhAGEiwArXT7K-kBblyEpDF4AyOgaSe\\_xkX-EQa94r6B5gNOJLGPuAL-RfLgYT9z\\_RoCSCMQAvD\\_BwE](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/malaria?gclid=CjwKCAjwoIqhBhAGEiwArXT7K-kBblyEpDF4AyOgaSe_xkX-EQa94r6B5gNOJLGPuAL-RfLgYT9z_RoCSCMQAvD_BwE)
29. Lichtenstein P, Tideman M, Sullivan PF, Serlachius E, Larsson H, Kuja-Halkola R, et al. Familial risk and heritability of intellectual disability: a population-based cohort study in Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023];63(9):1092-102. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13560>
30. Legüe M. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2022 [Citado 05/03/2023];33(4):347-57. Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

#### Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la investigación.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con la elaboración y divulgación de este artículo y la información que contiene.

#### Contribución de autoría

Roberto Lardoezt Ferrer. Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, validación, y redacción del borrador original

Maria do Rosário Bragança. Administración, recursos, supervisión, redacción (revisión y edición).

Fernando Quilezi. Curación de datos, investigación, visualización, redacción del borrador original.

Bárbara Tchissola Sanjulo da Richa Quilezi. Investigación, curación de datos, visualización.

Marisa Teca Nuno. Investigación, curación de datos.

Vanilson de Oliveira Porto Borges. Investigación, curación de datos, visualización.

Vicelma Mateus Vicente Ferreira Borges. Investigación, curación de datos

Albertino Candimba Sebastião: redacción (revisión y edición).

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.



**Disponible en:**

<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180482305004>

Cómo citar el artículo

Número completo

Más información del artículo

Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc  
Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante  
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la  
academia

Roberto Lardoeyt Ferrer, Maria do Rosário Bragança,  
Fernando Alberto Quilezi, Vanilson de Oliveira Porto Borges,  
Bárbara Tchissola Sanjulo da Rocha Quilezi,  
Marisa Teca Nuno, Vicelma Mateus Vicente Ferreira Borges,  
Albertino Candimba Sebastião

**Primer estudio clínico-genético de la discapacidad  
intelectual en la República Popular de Angola**  
**First clinical genetic study of intellectual disability in the  
People's Republic of Angola**

*Revista Habanera de Ciencias Médicas*  
vol. 22, núm. 2, e5296, 2023  
Universidad de Ciencias Médicas de la Habana,  
**ISSN-E:** 1729-519X