

Etiología prenatal en la discapacidad intelectual en la región andina venezolana.

Prenatal etiology in intellectual disability in the Venezuelan Andean region.

Juan Carlos Perdomo Arrién,^I Miriam Portuondo Sao,^{II} Elsa J. Luna Ceballos.^{III}

Resumen

Según la literatura internacional la frecuencia con que se llegan a conocer las causas de la discapacidad varía entre un 10 % y un 50 %. Como parte del estudio psicosocial, pedagógico y clínico-genético realizado a las personas con discapacidad en los estados Táchira, Mérida y Trujillo de la República Bolivariana de Venezuela, durante el año 2008, se caracterizó a la población con discapacidad intelectual según el momento en que actuó o se expresó el agente causal. Se utilizaron los instrumentos diseñados para el mismo de donde se extrajeron las variables analizadas para demostrar el papel de las causas prenatales genéticas. Se empleó la estadística descriptiva, los resultados se expresaron en porcentajes y se elaboraron tablas de salida de resultados. Las causas de discapacidad intelectual de tipo prenatal ocuparon el primer lugar, las prenatales genéticas constituyeron el 58 % del total de eventos prenatales y dentro de ellas las enfermedades de naturaleza cromosómica se presentaron en el 47,84 % seguidas por las multifactoriales en el 42,1 %. El porcentaje de consanguinidad en la región fue de 6,7 %. Este estudio permitió el abordaje multidisciplinario e integral de las causas de esta discapacidad, vista como un problema de salud, aprovechando las oportunidades que ofrece el nuevo modelo económico social del país que ubica al individuo en el centro de todas sus proyecciones.

Palabras clave: Discapacidad intelectual, causas prenatales genéticas.

Abstract

According to the international literature, the causes of disability are usually determined with a precision of 10 % to 50%. As part of the psychosocial, pedagogic and clinical-genetic study carried out in the Táchira, Mérida and Trujillo states of the Bolivarian Republic of Venezuela in 2008 to disabled persons, the intellectually disabled population was being characterized according to the moment when the casual agent appeared. Applying the instruments designed for the study, allowed extracting the variables to be analyzed in order to prove the role of prenatal genetic causes. Descriptive statistics was used and results were stated in percent, preparing output tables of results. Intellectual disability due to prenatal causes occupied the first place, while within them chromosomal diseases were present in 47,84 % of the cases, closely followed by multifactorial ones with 42,1 %. The consanguinity percent determined in the region was equal to 6,7 %. This study allowed the integral and multidisciplinary addressing of the causes of this disability, from the point of view of a health issue, taking advantage of the opportunities offered by the new economic and social model in the country, which locates the individual in the center of all its projections.

Keywords: Intellectual disability, prenatal genetic causes.

^I Master en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Provincia Matanzas. Cuba. E-mail: arrien.mtz@infomed.sld.cu

^{II} Master en Ciencias en Genética Médica. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. Cuba.

^{III} Master en Ciencias en Atención Integral a la Mujer. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Centro Provincial de Genética Médica. Provincia Matanzas. Cuba.

Introducción

El desconocimiento en general de la etiología de las causas de la discapacidad intelectual (DI) es un fenómeno común en los estudios reportados en la literatura.¹⁻³ La frecuencia con que se llegan a conocer las causas de esta discapacidad según se reporta varía entre un 10 % a un 50 %.¹⁻³

Nuevos enfoques, cada vez más esclarecedores sobre la discapacidad intelectual, manejan aspectos que sugieren no focalizar la discapacidad sólo en las conductas funcionales y en las necesidades de apoyo de las personas, sino también en los diagnósticos clínicos de sus causas como una forma de poder lograr su prevención.⁴⁻⁸ Estos se incluyen en la Novena clasificación de la Asociación Americana sobre Retraso Mental (AARM).⁹

A partir del estudio psicosocial, pedagógico y clínico-genético realizado a las personas con discapacidad en lo que se conoce como Región Andina Venezolana, durante el año 2008, se pudo realizar el análisis descriptivo de los factores causales de la discapacidad intelectual.

Métodos

Se realizó una investigación descriptivo transversal, como parte del estudio clínico-genético, psicopedagógico y social a las personas con discapacidad, llevado a cabo por la Misión Solidaria “Dr. José Gregorio Hernández” en la República Bolivariana de Venezuela, durante el año 2008. Uno de sus objetivos consistió en estudiar las causas de la discapacidad intelectual en la población de los Estados de Mérida, Táchira y Trujillo, lo que se conoce como región Andina. Se combinaron métodos clínicos, epidemiológicos, pedagógicos y sociales.

El trabajo en el terreno incluyó la visita en el hogar y la entrevista a cada persona con discapacidad intelectual por un equipo de trabajo integral y multidisciplinario conformado por profesionales cubanos y venezolanos relacionados con este tema junto a integrantes de las fuerzas sociales del país. Se realizó el examen físico y se aplicaron los instrumentos de recolección de datos validados para el estudio que fueron evaluados siguiendo las etapas de la metodología de trabajo diseñada para la investigación y que permitió la clasificación del período de la vida en que actuó o se expresó el agente que produjo la discapacidad.

La aplicación de los instrumentos de recolección de datos se realizó teniendo en cuenta los principios éticos de la voluntariedad y el consentimiento informado por escrito, que incluyó la aceptación para la toma de una fotografía de identidad y de aquellos aspectos físicos útiles para el diagnóstico y de estudios de laboratorio en los casos en que fue necesario.

El universo de estudio para esta región fue de 12 326 personas con DI. De ellos: 4 103 casos en Mérida, 4 732 en Táchira y 3 491 en Trujillo.

Se incluyeron a las personas con discapacidad intelectual, de todas las edades, que aceptaron participar en el estudio, previo consentimiento informado. Se agruparon según rango de edades de 0-4 años; 5-14 años; 15-19 años; 20-29 años; 30-39 años; 40-59 años y más de 60 años.

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- Discapacidad Intelectual (DI): Se asumió el criterio clasificatorio de la novena revisión de la Sociedad Americana de Retraso Mental, que la caracteriza como un funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media, que generalmente coexiste junto a limitaciones en dos o más áreas de habilidades adaptativas, tales como la comunicación, autocuidado, vida en el hogar, habilidades sociales, utilización de la comunidad, autodirección, salud y seguridad, habilidades académicas, funcionales, uso del tiempo libre y trabajo.⁹

- Causas prenatales de la discapacidad intelectual:

Prenatal genética: Se consideró cuando existe una causa total o parcialmente genética que da lugar a la aparición de síndromes genéticos reconocidos en la literatura de origen monogénico (defectos en un gen), cromosómicos o multifactoriales y donde aparece la discapacidad intelectual por si sola o unida a las otras discapacidades, casi siempre acompañadas de defectos congénitos.

Prenatal ambiental: Correspondió con la presencia de antecedentes maternos de exposición a teratógenos durante el embarazo como la ingestión de alcohol, drogas, la hipertermia, las infecciones fetales, la presencia de enfermedades asociadas al embarazo del tipo de la hipertensión arterial u otras afecciones de la madre, entre otras causas, donde está ausente la etiología genética.

Prenatal inespecífica: Cuando no se pudo identificar la etiología genética o ambiental en los casos pero hubo evidencia de algún factor prenatal causal que origine dismorfias (aspectos físicos distintivos en partes anatómicas que no pueden ser ubicados en un síndrome genético de los conocidos) pero que aún así éste pueda sospecharse, las malformaciones congénitas del Sistema Nervioso Central aisladas, la existencia de antecedentes de familiares afectados, así como la presencia de algunas entidades como la epilepsia no asociada a algún síndrome o el crecimiento intrauterino retardado.

Métodos estadísticos:

Se utilizaron estadígrafos descriptivos y como

medidas de resumen para variables cualitativas se empleó el porcentaje.

Resultados

En la región Andina venezolana, tabla 1, se identificaron 5 998 personas con DI de causa prenatal por eventos que ocurrieron o se expresaron en este

período de la vida. Este número de casos representó el 48,6 % del total de personas con DI de la región. La DI de causa prenatal genética fue la que predominó. Las enfermedades de origen genético se encontraron en 3 476 personas de la región lo que representó el 28,2 % del universo total de personas estudiadas y el 58 % de las causas de origen prenatal.

Tabla 1. Clasificación de la etiología prenatal en las personas con discapacidad intelectual de todas las edades y el grupo de 0 a 14 años.

Estado	Prenatal Genético		Prenatal Ambiental		Prenatal Inespecífico
	Total	0-14	Total	0-14	Total
Mérida	1213	433	331	110	489
Táchira	1260	455	384	143	582
Trujillo	1003	382	273	88	463
Total	3476	1270	988	341	1534
% de población	28,2	36,5	8,01	34,5	12,4

Dentro de las causas prenatales genéticas de la DI predominaron las enfermedades cromosómicas, sobre

las multifactoriales y las monogénicas. (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de la etiología prenatal genética de discapacidad intelectual.

Estado	Monogénicas		Cromosómicas		Multifactoriales	
	No. casos	No. casos	No. casos	SD	Otras aberraciones cromosómicas	No. casos
Mérida	109	527	511		16	570
Táchira	89	682	668		14	492
Trujillo	150	454	440		14	403
Total	348	1 663	1 619		44	1 465
% del total de causas genéticas	10,0	47,8	46,5		1,26	42,1
% del total de personas con DI	2,82	13,4	13,1		0,35	11,8

SD: Síndrome Down

El síndrome Down ocupó el primer lugar en las causas cromosómicas con 1 619 de personas (Tabla 3). La mayor cantidad de casos con este síndrome, el 34,8%,

se ubicó en los grupos de edades de 20 a 39 años. Con más de 40 años sólo se encontraron 195 personas que representaron el 12 %.

Tabla 3. Personas con síndrome Down por estados y grupos de edades.

Estado	Grupos de edades						
	0-4	5-14	15-19	20-39	40-59	60 y más	Total
Mérida	73	131	80	179	45	3	511
Táchira	74	184	82	239	85	4	668
Trujillo	54	122	59	147	54	4	440
Total	201	437	221	565	184	11	1619
%	12,4	26,9	13,6	34,8	11,3	0,67	100

Al analizar la edad materna en el momento de la concepción de los casos con síndrome Down, el mayor porcentaje se encontró en el rango de edades

de 35 años a mayor de 39 años, que representó el 50,2%. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de las personas con síndrome Down según estado y edad materna en el momento de la concepción.

Estado	Edad de la madre en el momento de la concepción					Total
	menor 20	20-34	35-39	mayor 39	No sabe	
Mérida	50	202	89	159	11	511
Táchira	58	247	117	226	20	668
Trujillo	35	173	84	138	10	440
Total	143	622	290	523	41	1619
%	8,83	38,4	17,9	32,3	2,53	100

Las enfermedades de etiología multifactorial representaron la segunda causa de origen prenatal genético. Se determinaron en 1 465 personas, lo que representó el 42 % (Tabla 2).

Las enfermedades monogénicas, se detectaron en 348 personas, 10 % de la muestra estudiada, por lo que ocuparon el tercer lugar de las causas prenatales

genéticas.

La frecuencia de consanguinidad encontrada en la región Andina fue de 6,19 %. Fue relevante el Estado Mérida con la mayor tasa, en 311 personas (7,57 %), seguida del Estado Trujillo con 237 (6,78 %) y por último Táchira con 216 (4,56 %) (Tabla 5).

Tabla 5. Antecedentes de consanguinidad y agregación familiar en personas con discapacidad intelectual.

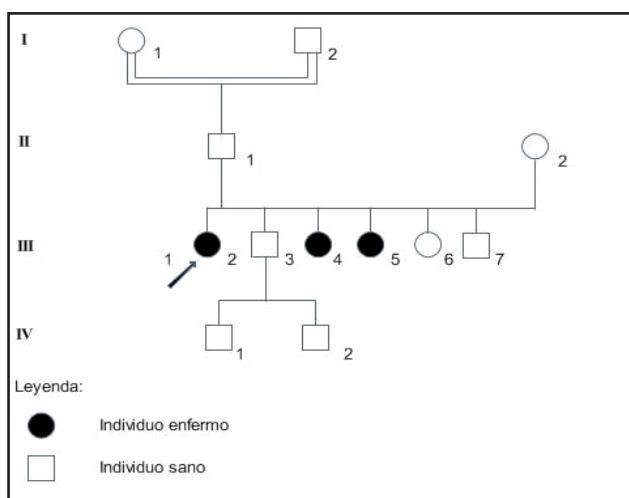
Estado	Consanguinidad	Agregación familiar
Mérida	311	1 137
Táchira	216	959
Trujillo	237	949
Total	764	3 045
%	6,19	24,7

El municipio Uribantes, del Estado Táchira, fue el de la tasa más alta de consanguinidad de la región Andina, con un 22,14 %.

Llamó la atención la agregación familiar para la discapacidad intelectual en familiares de primer grado de los casos en esta región en 3 045 personas, el 24,7 % del total.

En el árbol genealógico (Figura 1) se muestra una familia que se ubicó en la parroquia Los Nevados, en el corazón de los Andes Merideños, un lugar de extrema inaccesibilidad geográfica, donde tres individuos, descendientes de padres primos hermanos, padecen del síndrome Hurler, un error congénito del metabolismo de los mucopolisacáridos, de herencia recesiva.

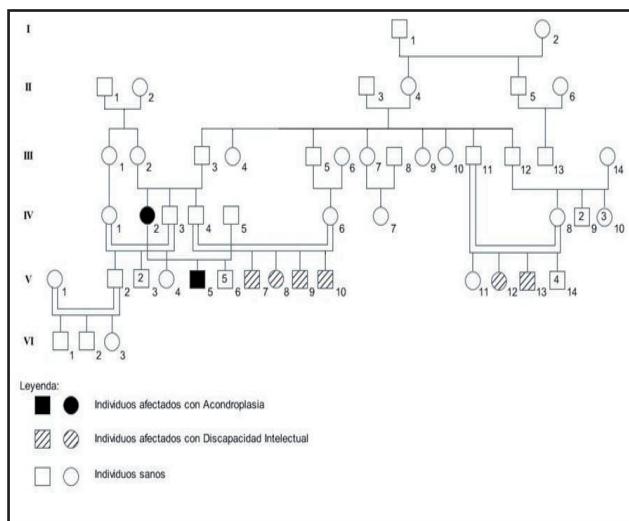
Figura 1. Árbol genealógico de familia afectada por Mucopolisacáridosis tipo Hurler con herencia autonómica recesiva.



Fuente: Datos de Estudio Clínico Genético. Misión Dr. José Gregorio Hernández

En la figura 2 se muestra una extensa genealogía perteneciente a la aldea Laguna de García en la Parroquia Juan Pablo Peñaloza, de este municipio donde se entremezclan tres apellidos en dos enfermedades: la Acondroplasia, junto a discapacidad intelectual aislada, en varios individuos, a partir de cuatro matrimonios consanguíneos.

Figura 2. Genealogía donde se muestra la consanguinidad y su relación con la aparición de Acondroplasia y discapacidad intelectual.



Fuente: Datos de Estudio Clínico Genético. Misión Dr. José Gregorio Hernández

Discusión

En el curso de este estudio las causas prenatales predominaron las causas genéticas, sobre las de origen ambiental y las inespecíficas en cada Estado. Aunque no todas las enfermedades genéticas se caracterizan por presentar discapacidad intelectual, cuando ocurren los defectos genéticos estos afectan a la mayoría de los tejidos orgánicos y de ellos la mayor frecuencia de afectación lo tiene el Sistema Nervioso Central, siendo la discapacidad intelectual, su manifestación clínica más común.¹⁰⁻¹³

El comportamiento de las causas cromosómicas fue similar al estudio cubano que encontró esta etiología como la más frecuente y la causa genética principal de discapacidad intelectual,¹ (Tabla 2), representó el 46,5 % del total de las causas genéticas y el 13,1 % de toda la población con discapacidad intelectual estudiada en la región.

La prevalencia al nacimiento del síndrome Down en la Región Andina fue de 0,10 %, lo cual indica que nacen diez personas afectadas por cada 1 000 nacidos vivos. Este valor es cercano a lo que se describe en la literatura internacional, que reporta un 0,14 % para países que no cuentan con la opción del diagnóstico prenatal cromosómico, como ocurre en la mayor parte de esta región.^{14,15}

La mayor cantidad de personas con síndrome Down se ubicó en los grupos de edades de 20 a 39 años. En el estudio similar realizado por Cuba en el año 2003 predominó también este grupo. Este asunto es de particular interés pues se trata de una región con un contexto geográfico, social y cultural que solo puede ofrecer de manera limitada los niveles de apoyo que las personas que viven con este síndrome requieren, lo que repercute en la esperanza de vida de estos pacientes.

En las edades de 0 a 4 años se encontraron 201 niños, comportamiento que difiere con el estudio cubano donde la prevalencia del síndrome a esta edad fue muy baja. El Programa Cubano de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos, garantiza el diagnóstico prenatal citogenético a gestantes en riesgo incluida la edad materna avanzada y el diagnóstico prenatal ultrasonográfico para la toma de decisiones reproductivas, lo que sin lugar a dudas repercute en el bajo número de nacimientos de niños con síndrome Down que reporta Cuba.

La posibilidad que ofrecen los asesores genéticos

cubanos y venezolanos, dispuestos ahora en cada estado, puede ayudar a una rápida identificación de un lactante nacido con sospecha de este síndrome para la confirmación clínica y cariotípica necesarias para su diagnóstico de certeza así como, para prevenir las graves complicaciones a que puede asociarse.

Por otro lado, coincidiendo con los nuevos enfoques sobre salud familiar¹⁶⁻²¹ se reconoce que la relación entre la salud individual y la salud familiar es de doble vía, es decir, la influencia es recíproca; cualquier problema de salud individual puede llegar a crear un problema de salud familiar, tanto de orden psicosocial, como de predominio biológico. Por ejemplo, el nacimiento de un niño con síndrome Down implica un reajuste familiar que puede llevar a la disfunción, si la familia no es capaz de reorientarse, de ahí la importancia de estimular la formación de redes de apoyo en estos casos.

El concepto de redes de apoyo obedece su origen al psiquiatra inglés *S.H. Foulkes*, uno de los organizadores del movimiento de terapia de grupo en Gran Bretaña, quien insistía en la importancia del fenómeno de grupo como un todo. Este concepto aparece como clave en los programas de salud mental y está formado por la familia, sus amigos, conocidos, compañeros de trabajo, personas de la comunidad y miembros de las instituciones educacionales, asistenciales y comunitarias, quienes pueden ayudarlos.¹⁹

El apoyo social que recibe la familia, mejora la capacidad para adaptarse al evento, a enfrentar la crisis y además a comprender los cambios, que generan contradicciones y que imponen modificaciones en los estilos de vida que significan factores de riesgo. En un medio donde los patrones culturales están muy arraigados se hace necesaria la participación de todos los factores sociales.

Los resultados relacionados con el número mayor de personas con SD nacidos de madres con edad avanzada en el momento de la concepción, se sustentan en los mecanismos causales que produce el envejecimiento ovular y los fallos en la primera y/ o segunda divisiones celulares meióticas, en la génesis del síndrome Down.¹⁴⁻¹⁶ Los datos obtenidos avalan la necesidad del asesoramiento genético primario a las gestantes con edad materna avanzada y de la opción del diagnóstico prenatal accesible a todas las embarazadas, sobre todo teniendo en cuenta que en la región existe un fuerte arraigo de patrones socioculturales y religiosos que determinan la no solicitud en muchas casos de la interrupción terapéutica de la gestación por un feto enfermo.²¹⁻²³ La prevención de esta causa de discapacidad intelectual es más efectiva si la población conoce sus riesgos.

La referencia ideal para la estimación del riesgo

multifactorial debe hacerse con respecto a estudios locales ya que los riesgos de recurrencia pueden variar sustancialmente según las comunidades, grupos étnicos y localizaciones geográficas.¹⁴

Dentro de los aspectos que caracterizaron a la herencia multifactorial estuvo la agregación familiar para la discapacidad intelectual debida a malformaciones del Sistema Nervioso Central del tipo de los defectos del Tubo Neural, hidrocefalias y formas de epilepsias familiar. Todas ellas agravantes de la expresión de la discapacidad si no se actúa a tiempo sobre el individuo que las presenta y prevenibles en la actualidad.

La discapacidad intelectual se relaciona con una incorrecta nutrición en los infantes, incluso desde el momento de la embriogénesis. A toda mujer en edad fértil se le recomienda consumir una dieta rica en folatos: hortalizas amargas y frondosas, cítricos, cereales enriquecidos y legumbres; lo cual, junto a un suplemento diario con tabletas de ácido fólico, es un punto importante para la prevención de varios desórdenes genéticos entre los que se hallan los defectos de tubo neural, defectos de pared anterior, cardiopatías y el síndrome Down.²⁴⁻²⁹

Se propone fomentar el trabajo educativo comunitario en esta región, eminentemente agrícola, donde estos productos son de fácil cultivo o adquisición, encaminado a crear una adecuada e integral cultura alimentaria.

Respecto a la frecuencia de las enfermedades monogénicas en este estudio consideramos que, aunque se constataron en un pequeño porcentaje, este tiene una alta implicación, pues las enfermedades por defectos en un único gen son responsables del 7,5% de todas las anomalías congénitas.¹⁴ Algunas se muestran aisladas, es decir, afectan a un único órgano o sistema, otras resultan en grandes síndromes con múltiples alteraciones.

La identificación de estas enfermedades en las poblaciones es doblemente importante para un asesoramiento genético rápido que alerte a los padres y familiares más cercanos de un posible riesgo de repetición y por la disponibilidad de información útil para los estudios de localizaciones de genes en las poblaciones.

Los principales síndromes monogénicos encontrados en la región fueron los síndromes genéticos de baja talla y dismorfias tales como la Cornelia de Lange, el síndrome Noonan, las Acrocefalopolinsandactilias y los Errores Congénitos del Metabolismo, todos ellos con frecuencias elevadas de discapacidad intelectual en diversas gradaciones.

La frecuencia de consanguinidad tiene valores diferentes de acuerdo con las características de la población. Para Cuba, por ejemplo, se ubicó en el

año 2003 en un 5,21 % a nivel nacional, aunque en provincias de zonas orientales del país se reportaron valores de hasta 9,69 %.¹ La probabilidad de que primos hermanos tengan un hijo con un desorden autosómico recesivo es aproximadamente de un 3 %, pero el riesgo aumenta si existen en la familia antecedentes de la misma condición genética.^{1,14,16,30,31}

Datos ofrecidos por el Laboratorio de Genética Humana del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), indican que los genes de la glucogenosis tienen una frecuencia alta en los estados de Trujillo y Falcón por el entrecruzamiento familiar. En toda esta región se reconoce la existencia de factores que propician errores metabólicos, tales como el semi-aislamiento geográfico de algunas poblaciones, el bajo nivel cultural, la depresión económica, el ser comunidades cerradas, ancestrales, con una propia identidad cultural y el efecto fundador.³²

Un artículo publicado por Pascual Mora,³³ recrea cómo era la vida de la mujer tachirense del siglo XIX, en los Andes Venezolanos, con matrimonios preconcebidos con el fin de proteger fortunas que cerraban las alternativas reproductivas de las familias; y la escasez de opciones de pareja en zonas aisladas.

Numerosas familias descubrieron sus mismos orígenes ancestrales durante el desarrollo de este estudio, tras la pista de apellidos comunes, como ocurrió en los Paramos Merideños donde se pudo realizar la genealogía completa del apellido Santiago, frecuente en esa zona, que consta de 16 generaciones, a partir de un primer matrimonio entre Pedro Luna, cacique peruano de Camajárcá y Juana Carvajal, oriunda de Mérida, y luego su hija, María Luna con Felipe Santiago, nacido en Santander, España, en el siglo XVI. Estudios de este tipo son de gran valor para explicar los complejos fenómenos sobre los que descansa la dinámica de las poblaciones humanas.

Respecto a la agregación familiar para la Discapacidad Intelectual (DI) es aceptado que cuando los valores

de frecuencia de DI entre familiares de primer grado en una familia, son superiores a la frecuencia del país indican una mayor predisposición genética a desarrollar la discapacidad en sus diversos grados para otro individuo dentro de ella si se expone el individuo ya predisposto genéticamente a condiciones ambientales adversas, como la poca socialización y el bajo nivel cultural.^{1,14,16}

El nivel de conocimiento en las poblaciones sobre este aspecto es la vía más importante para poder evitar la trasmisión de las enfermedades hereditarias. En este sentido, los trabajos de Christenson y Johnson (1995), Deaton A y Paxson (2001) y Pinto (2002) exponen cuáles son los efectos más importantes del incremento de la escolarización sobre las decisiones en materia de fertilidad.³⁴⁻³⁶

A partir de este estudio realizado en el país, sin precedentes, se pudo realizar el análisis y demostración de los factores causales de la discapacidad intelectual, lo que permitió proyectar el tema de la prevención de la misma, a través de un diseño de sistema de actividades interdisciplinario, que involucra a diferentes promotores como fuente de transmisión de conocimientos, aprovechando las fortalezas del nuevo sistema social del país. A decir del Presidente Hugo Chávez en la inauguración de este estudio, el 15 de marzo de 2008, “*Esta misión ya tiene un conjunto de logros, pero ahora vamos a avanzar en todo el frente y a profundizar la lucha. (...) Creo que en la misión hay que incorporar, más allá del diagnóstico que hacen ustedes casa por casa, calle por calle, (...) esto es en la búsqueda de la salud integral; pudieramos usar una frase, la salud infinita.*”

Agradecimientos

Al pueblo venezolano, a todos nuestros compañeros de la Misión Solidaria del ALBA. “Dr. José Gregorio Hernández”, artífices de esta obra.

Referencias bibliográficas

1. Colectivo de autores. Por la vida: Estudio psicopedagógico, social y clínico genético de la discapacidad. La Habana, Cuba: Editorial Abril;2001.
2. Turnbull AP, Summers JA, Lee SH, Kyzar K. Conceptualization and measurement of family outcomes associated with families of individuals with intellectual disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(4):346-56.
3. Organización Panamericana de la Salud. Situación de salud en las Américas. Indicadores básicos. Washington, DC: OPS; 2006.
4. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Internacional del Funcionamiento de la Discapacidad y de la Salud: CIF. Madrid: Ministerio del Trabajo y Asuntos Sociales. Instituto de Migraciones y Servicios Sociales; 2001.
5. World Health Organization. Nature of the problem medical retardation: meeting the challenge. Geneva: Who offset publication ; 1986.

6. Miriam Portuondo Sao, Araceli Lantigua Cruz, Roberto Lardoeyt Ferrer, Denia Tassé Vila. Caracterización etiológica del retraso mental en una población del municipio Mariano. Rev Cub Genet Comunit. 2007;1(1):20-4.
7. Leonard H, Wen X: The epidemiology of mental retardation: changes and opportunities in the new Millennium, Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review. 2002;3(8):117-34.
8. Lantigua Cruz A, Mora F, Arechaez M, Rojas I, Morales E, Rodriguez H. *et al.* Etiological characterization of 512 severely mentally retarded institutionalized patients in Havana. Community Genetics Journal. 1999;2:184-9.
9. Verdugo M.A. El cambio de paradigma en la concepción del retraso mental: la nueva definición de la AAMR. Siglo Cero. 1994;25(5):5-24.
10. Organización Panamericana de la Salud. OPS Publicación Científica y Técnica No. 622, Vol. 2. En: Salud en las Américas: 2007. Capítulo I. La salud en el contexto del desarrollo. Washington, D.C: OPS; 2007. URL disponible en: <http://www.paho.org/hia/archivosvol1/volregionalesp/SEA07%20Regional%20SPA%20Cap%201.pdf>
11. Organización Panamericana de la Salud. OPS Publicación Científica y Técnica No. 622, Vol. 2. En: Salud en las Américas: 2007. Capítulo II. Condiciones de salud y sus tendencias. Washington, D.C: OPS; 2007. URL disponible en: <http://www.paho.org/hia/archivosvol1/volregionalesp/SEA07%20Regional%20SPA%20Cap%201.pdf>
12. Skinner D, Weisner TS. Sociocultural studies of families of children with intellectual disabilities. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007;13(4):302-12
13. Gustavson K.H, Holgrim G, Jonsel R, Son Blomquist H.K. Several mental retarded children in Northern Swedish Country. Journal Mental Deficit Research. 1997;21:161-80.
14. Mueller RF, Young ID. Emery's Genética Médica. En Genética y Anomalías Congénitas. 10ma. ed. Madrid: Editorial Marban; 2001.
15. Ferre Oteiza M.E, Alonso Loti F, Cendan Muñiz I, Roca Ortiz J, Balle Perez A. y Esteves Loret M.C. Incidencias del síndrome Down en Cuba. Su relación con la edad materna y tasa de fecundidad. Rev Cub de Ped. 1998;70(3):141-7.
16. Lantigua Cruz, A y cols: Introducción a la Genética Médica. En: Defectos congénitos de origen genético y ambiental. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2004.
17. Colectivo de Autores. Manual de intervención en la Salud Familiar. En: Intervención Familiar. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2001.
18. Colectivo de Autores. Manual de intervención en la Salud Familiar. En: Evaluación de salud familiar. Ciudad de La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2001.
19. Llera SE. Temas de Medicina General Integral. En: Modo y Estilo de Vida. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2001.
20. Louro BI. La familia en la determinación de la salud. Rev Cubana Salud Pública. 2003; 29(1):48.
21. Gonzalez BI. Trabajos de Revisión Reflexiones acerca de la salud familiar. Rev. Cubana Med Gen Integr. 2000;16(5):508-12.
22. Merz G, Ustáñiz M. Situación de las Mujeres Rurales. En: Ballara M. Venezuela. Círculos Femeninos Populares. Centro de Educación Popular y Desarrollo Integral a la familia. Mérida: Fundación Polar; 2005.
23. Nadezda, Tatyana. La nueva Constitución y la situación de la mujer. Rev. Venezolana de Soc. y Ant. Mérida. 2004;14(41).
24. Lardoeyt FR, Taboada LN, Torres SY, Viñas PC. Fundamentos del ácido fólico en la prevención primaria farmacológica de defectos congénitos. Rev Cubana Med Gen Integr. 2005; 21(1-2). URL disponible en <http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/indice.html>
25. Murray-lee M. Nutrition in Africa. New Afr. 1989 Jul.;(262):8-9.
26. Olalla Gallo MA, Miguel Vázquez MP, Delgado Porres I, Ruiz Moreno A. Do our elderly people suffer malnutrition? An evaluation of their nutritional state. Rev Enferm. 2006 Jan;29(1):28-36.
27. Maia MM, Fausto MA, Vieira EL, Benetton ML, Carneiro M. The prevalence of malnutrition and its risk factors in children attending outpatient clinics in the city of Manaus, Amazonas, Brazil. Arch Latinoam Nutr. 2008 Sep. 58(3):234-40.
28. García MR. El valor del Ácido Fólico en la prevención primaria de defectos congénitos y otras enfermedades en el ser humano. Rev Cubana Genet Comunit. 2008;2(1):6.
29. Rossenquist J H, Ratashak S A. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: Effect of folic acid. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;93:15227-32.
30. Fernell E. Etiological factors and prevalence of severe mental retardation in children in a Swedish municipality: the possible role of consanguinity. Dev Med Child Neurol. 1998;40(9):608-61.
31. Taboada Lugo N, Lardoeyt Ferrer R. Impacto de la consanguinidad en recién nacidos con Defectos Congénitos en Asmara, Eritrea. Rev Cubana Genet Comunit. 2008;2(3):29-37.

32. MorenoFuenmayor H: Herencia y Patología. Consanguinidad en familias y patología clínica en una muestra de genealogías. *Investigación Clínica*. 1984;25(3):177-188.
33. Mora-García PJ. La mujer tachirense de Los Andes venezolanos, siglo XIX. *Rev Vzla de Soc y Ant*. 2004;14: 341.
34. Pinto JM. Urbanización, redistribución espacial de la población y transformaciones socioeconómicas en América Latina. Serie Población y Desarrollo 30. Santiago de Chile: CELADE-FNUAP. CEPAL; 2002.
35. Christenson B, Johnson N. Educational Inequality in adult mortality: and assessment with Death Certificate Data from Michigan. *Demography*. 1995;32(2):215-29.
36. Deaton A, Paxson C. Mortality, education, income and inequality among American Cohorts. Cambridge: National Bureau of Economic Research; 2001: 7140.