

Consanguinidad y agregación familiar en personas con discapacidad intelectual en la República del Ecuador.

Consanguinity and family aggregation in persons with intellectual disability in the Republic of Ecuador.

Roberto Lardoeyt Ferrer,^I Regla Rodríguez Pujals,^{II} Alex Camacho,^{III} Milton Jijón Arguello.^{IV}

Resumen

La consanguinidad y los antecedentes familiares constituyen importantes factores de riesgo relacionados con enfermedades genéticas y defectos congénitos. Su relación con la discapacidad intelectual se debe al incremento de la homocigocidad de muchos genes recesivos que generan algún tipo de discapacidad como los errores innatos del metabolismo y el retraso mental autosómico recesivo no sindrómico. Se realizó un estudio analítico transversal para determinar el número de casos con antecedentes de consanguinidad entre los padres y antecedentes familiares de discapacidad intelectual de diferentes grados, como expresión de la agregación familiar y del carácter multifactorial de la discapacidad intelectual. 4 367 personas con discapacidad intelectual, refirieron antecedentes de consanguinidad en sus progenitores de un total de 68 687 personas con discapacidad intelectual (6,35 %) y 16 339/68 687 antecedentes familiares de discapacidad intelectual (23,78 %). La consanguinidad y los antecedentes familiares tuvieron un mayor impacto en la región de la Amazonía. Se demostró la relación estadísticamente significativa que existe entre estas dos variables y los individuos con discapacidad intelectual de etiología genética, lo que constituye un importante factor de riesgo.

Palabras clave: Consanguinidad, agregación familiar, consanguinidad/discapacidad intelectual, agregación familiar/discapacidad intelectual, herencia multifactorial.

Abstract

Consanguinity and family history are important genetic risk factors associated with many genetic diseases and congenital defects. Their association with intellectual disability is given by the increased homozygosity of many recessive genes that produce some kinds of disabilities such as inborn errors of metabolism, and non-syndromic autosomal recessive mental retardation. It was decided to determine the number of cases with a history of consanguinity between the parents and family history of mental retardation of varying degrees, as a manifestation of family aggregation and the multifactorial nature of the intellectual disability. A cross-sectional study comprising 68 687 persons with intellectual disability was carried out and 4 367 reported a history of consanguinity between their parents (6,35 %), while 16 339 had a family history of intellectual disability (23,78 %). Consanguinity and family history had a greater impact in the Amazonia. Finally it was demonstrated that between these two variables and those individuals with genetic etiology intellectual disability, there is a statistically significant relationship, which constitutes a major risk factor.

Keywords: Consanguinity, family aggregation, inbreeding / mental retardation, family aggregation / intellectual disability, multifactorial inheritance.

^I Doctor en Ciencias Médicas. Doctor en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Titular. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana. Cuba. E-mail: lardgen@infomed.sld.cu

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Bioestadística. Ministerio de Salud Pública. La Habana. Cuba.

^{III} Doctor en Medicina y Cirugía. Médico Asesor de la Vicepresidencia. República del Ecuador.

^{IV} Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Genética. Hospital del Niño "Baca Ortiz". Quito. República del Ecuador.

Introducción

El origen latino del término consanguinidad es: “sangre común”. Se refiere a la cualidad de descender del mismo antepasado que otra persona. Se consideran consanguíneos aquellos matrimonios en que sus miembros poseen cierto grado de parentesco biológico entre sí, al tener uno o más ancestros en común.¹

La consanguinidad y la endogamia, determinan a largo plazo trastornos genéticos que se acumulan e inciden en parámetros demográficos como la fertilidad, la mortalidad, las enfermedades genéticas, los defectos congénitos y la discapacidad intelectual (DI).¹

La consecuencia más importante que genera la consanguinidad es el incremento de la homocigocidad para genes autosómicos recesivos, responsables de DI no sindrómica. Estos genes son responsables de los procesos de maduración sináptica.

Los errores congénitos del metabolismo, constituyen un grupo de entidades clínicas importantes dentro de la DI sindrómica. Mayoritariamente se generan por genes recesivos cuya frecuencia podría incrementarse con la consanguinidad.²

Por otra parte, la agregación familiar de DI constituye la agrupación preferencial de este tipo de discapacidad en varios miembros de una familia, sin causa aparente. Su carácter multifactorial se debe a la acción aditiva y pequeña de varios genes, que suelen recurrir en una misma familia, en interacción con el ambiente.

El coeficiente de inteligencia (CI) constituye un ejemplo de herencia poligénica con una distribución poblacional gaussiana, en la que se presenta un umbral a partir del cual existirá una susceptibilidad genética de padecer DI.³

En el estudio clínico-genético, psicopedagógico y social a las personas con discapacidad llevado a cabo en la República del Ecuador por la Misión Solidaria del ALBA “Manuela Espejo”, se identificó la causa multifactorial de la DI. A partir de este resultado se propuso determinar el número de casos con antecedentes de consanguinidad entre los padres y antecedentes familiares de DI, de diferentes grados, como expresión de la agregación familiar y del carácter multifactorial de la DI.

Métodos

Se realizó un estudio observacional analítico transversal al universo de estudio de 68 687 personas con discapacidad intelectual, en el periodo de junio de 2009 a diciembre de 2010, en las cuatro regiones de la República del Ecuador.

Se aplicó un instrumento de clasificación inicial

fundamentado por criterios psicopedagógicos, sociales, clínicos y genéticos. Estos últimos sustentados en la clasificación de Guvtavson.⁴

El instrumento fue previamente validado en un estudio similar realizado en la República de Cuba y en la República Bolivariana de Venezuela, y se aplicó por especialistas cubanos y ecuatorianos.

Las personas con DI se identificaron mediante una pesquisa activa. La categoría etiopatogénica de la DI se definió a partir de una exhaustiva anamnesis y examen físico.

Las variables de estudio fueron los antecedentes familiares de DI, y de consanguinidad, independientemente de la causa de la discapacidad intelectual. Se utilizó el porcentaje como principal estadígrafo de frecuencia relativa. Se aplicó la prueba de regresión lineal entre las variables consanguinidad y etiología genética de la discapacidad intelectual, y antecedentes familiares y etiología genética de discapacidad intelectual, a través del paquete estadístico *Statistica*, V.7.0.

Se indagó si la presencia de consanguinidad y los antecedentes familiares estuvieron relacionados con la etiología genética de la DI en el universo estudiado.

Se respetó la autonomía del paciente y los familiares de participar en la investigación y de ofrecer la información, que se solicitó previo consentimiento informado.

Resultados

De un total de 68 687 personas con DI, 4 367 casos (6,35 %) refirieron antecedentes de consanguinidad en sus progenitores, 16 339 casos (23,78 %), refirieron antecedentes familiares de DI. En la tabla 1 se muestra el número de personas con ambas variables por provincias.

En la figura 1 se observa la frecuencia de la consanguinidad y los antecedentes familiares de DI en la población de personas con este tipo de discapacidad según las provincias. Las circuladas son las que reflejan los porcentajes más elevados, incluso por encima de la frecuencia nacional para ambas variables.

Al agrupar estos datos por regiones del país, se observó que la región de la Costa ocupó el primer lugar para ambas variables, le siguieron en orden de frecuencia, la región de la Sierra, la Amazonia y por último la región Insular, probablemente debido a la densidad poblacional de cada una de estas zonas geográficas (Figura 2).

Tabla 1. Consanguinidad y antecedentes familiares en personas con discapacidad intelectual. República del Ecuador. Periodo 2009-2010.

Provincia	Consanguinidad	Frecuencia	Antecedentes Familiares	Frecuencia
Azuay	332	0,11	786	0,26
Bolívar	143	0,11	386	0,29
Cañar	162	0,12	365	0,26
Carchi	42	0,05	195	0,25
Cotopaxi	118	0,05	649	0,28
Chimborazo	210	0,09	637	0,28
El Oro	223	0,06	848	0,24
Esmeraldas	106	0,04	663	0,22
Guayas	576	0,03	3 610	0,20
Imbabura	91	0,06	307	0,21
Loja	418	0,14	820	0,28
Los Ríos	158	0,08	710	0,21
Manabí	857	0,11	2 322	0,29
Morona Santiago	65	0,09	156	0,21
Napo	54	0,09	168	0,26
Pastaza	22	0,05	76	0,18
Pichincha	211	0,03	1 419	0,21
Tungurahua	179	0,08	596	0,27
Zamora Chinchipe	78	0,11	241	0,34
Galápagos	2	0,02	16	0,19
Sucumbíos	75	0,07	288	0,26
Orellana	73	0,10	209	0,29
Sto. Domingo de los Tsáchilas	124	0,06	520	0,27
Santa Elena	48	0,03	352	0,22
Total	4 367	0,06	16 339	0,24

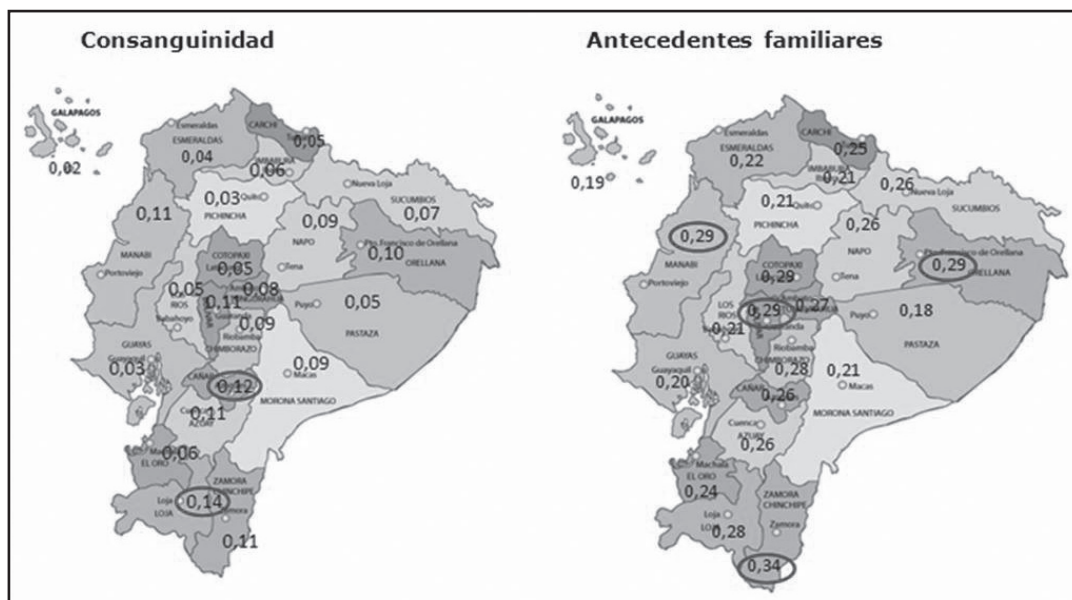
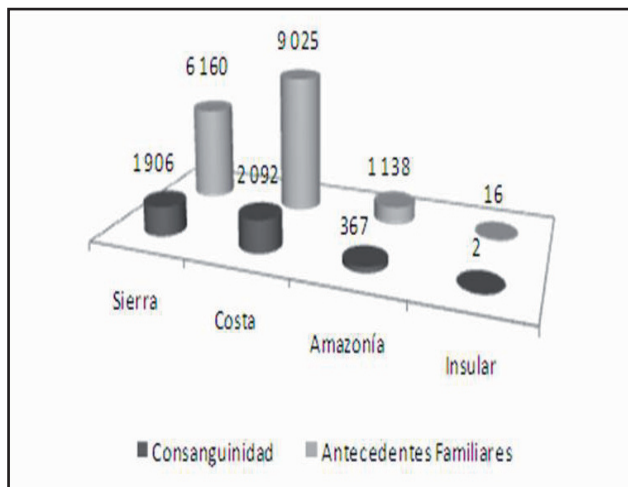
Figura 1. Frecuencia de la consanguinidad y los antecedentes familiares por provincias.

Figura 2. Consanguinidad y antecedentes familiares de discapacidad intelectual según regiones. República del Ecuador. Período junio 2009-diciembre 2010.



En la tabla 2 se representa el porcentaje de personas con DI que refirieron antecedentes familiares de retraso mental o consanguinidad, con respecto al total de personas con DI por cada región del país. Se muestra además la razón antecedentes familiares: consanguinidad, siendo más frecuente en la región Insular y en la Costa. La consanguinidad y los antecedentes familiares tuvieron una mayor frecuencia en la región de la Amazonia

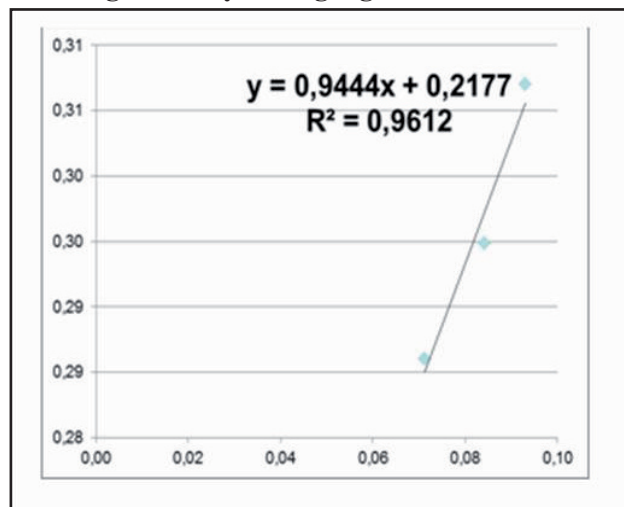
Tabla 2. Frecuencia de la consanguinidad y antecedentes familiares de discapacidad intelectual según región del país.

Aspectos	Sierra	Costa	Amazonia	Insular
Consanguinidad (C)	7,82 %	5,24 %	8,43 %	2,35 %
Antecedentes Familiares (APF)	25,27 %	22,62 %	26,16 %	18,82 %
Razón (APF:C)	3,2:1	4,3:1	3,1:1	8:1

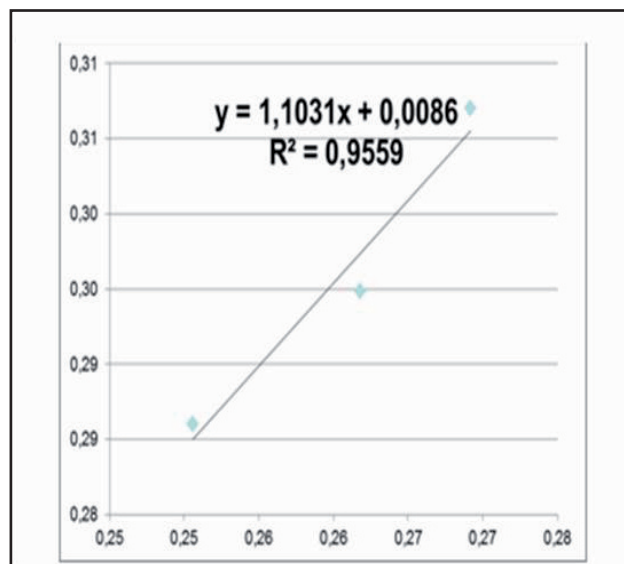
Al relacionar las variables: consanguinidad y antecedentes familiares con la DI de etiología genética, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. El 94 % de DI de etiología genética está relacionada con la consanguinidad, y en el 95 % de los casos se relaciona con antecedentes familiares de este tipo de discapacidad. Estos resultados evidencian que ambos factores juegan un papel importante en la aparición de la DI de causa genética (Figura 3).

Figura 3. Relación de la consanguinidad y los antecedentes familiares con la etiología genética de la discapacidad intelectual.

Consanguinidad y etiología genética de la DI



Antecedentes familiares y etiología genética de DI



Discusión

Múltiples investigadores han analizado las consecuencias clínicas de la consanguinidad, como causa de bajo peso al nacer, pérdidas fetales, mortalidad neonatal, complicaciones obstétricas, y distintos grados de discapacidad, con resultados controversiales. Se han estudiado de manera particular las malformaciones congénitas, entre los defectos descritos con mayor frecuencia. Sin embargo, son muy pocos los estudios donde se indaga sobre este

factor de riesgo genético y su relación con la DI.¹

Investigaciones en esta esfera han demostrado que la discapacidad cognitiva en muchas de ellas es multifactorial, y que la consanguinidad es el principal factor de riesgo para este tipo de discapacidad. En un estudio realizado en Irán se determinó que el 34% de los padres de niños con DI son consanguíneos, específicamente primos hermanos.⁵

Muchos de los casos de DI con antecedentes de consanguinidad y agregación familiar de la discapacidad, sin un patrón de herencia definido, presentan otros signos y síntomas que afectan otros órganos y sistemas de órganos, muchos de los cuales generan otro tipo de discapacidad.^{6,7}

Hasta la fecha se han podido identificar 13 genes ligados a la DI autosómica recesiva no sindrómica (DIARNS), en seis de los cuales se han determinado mutaciones relacionadas con este tipo de discapacidad. La consanguinidad es el factor de riesgo más importante que podría incrementar la homocigocidad de estos genes y generar una DI ligera-moderada, sin otros signos y síntomas acompañantes. En Pakistán se identificaron tres nuevos *loci* para la DIARNS nombrados MRT14, MET15 y MRT16, a partir de familias consanguíneas.⁸

En la presente investigación se identificaron 131/4367 (3 %) de casos con síndrome Down con antecedentes de consanguinidad parental. Sería oportuno calcular la frecuencia de defectos cardiovasculares congénitos en este grupo de casos *versus* los que no refirieron consanguinidad parental, pues está documentado que la frecuencia de estos defectos congénitos es mayor y se expresan con más severidad, en los casos que refieren consanguinidad parental.⁹

El 82,50 % de los casos que refirieron antecedentes familiares de DI, son de primer grado y el 73,12 % son de segundo grado. Esto confirma que mientras mayor es el grado de parentesco, es decir, mayor

es la proporción de genes compartidos, mayor es el porcentaje de personas con este tipo de discapacidad. Sería oportuno seleccionar de estos casos, aquellos cuya causa aún no se precisa, e iniciar estudios de epidemiología genética y genómica a partir de un estudio clásico de agregación familiar.

La consanguinidad y los antecedentes familiares resultaron ser más frecuente en la Amazonía. Estos datos coinciden con el hecho de que es la zona geográfica del Ecuador que más tasa de DI generó. Esta zona generalmente está conformada por pueblos y comunidades cerradas de bajos ingresos económicos, representados principalmente por nacionalidades y pueblos indígenas, con escaso intercambio cultural con otras regiones del país, tratando de mantener sus costumbres y su idiosincrasia.

Estos resultados permiten concluir que la consanguinidad y los antecedentes familiares de DI, son factores de riesgo genético que hay que seguir de cerca para la prevención de este tipo de discapacidad. Los casos con DI de causa inespecífica con antecedentes de consanguinidad parental y agregación familiar, sobre todo de primer y segundo grado, constituyen una valiosa fuente para proyectar futuras investigaciones en la identificación de nuevos síndromes que cursen con discapacidad intelectual y nuevos *loci* relacionados con la discapacidad intelectual de herencia autosómica recesiva no sindrómica.

Agradecimientos

A la brigada médica cubana y ecuatoriana y a las personas con discapacidad intelectual, por ser los protagonistas más importantes de esta investigación. A la Vicepresidencia de la República del Ecuador y al gobierno cubano, por haber hecho realidad este sueño.

Referencias bibliográficas:

1. Noel Taboada Lugo, Roberto Lardoezt Ferrer. Impacto de la consanguinidad en recién nacidos con Defectos Congénitos en Asmara, Eritrea. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2008;2(3):20-27.
2. Milagros Alonso Blanco, R. Palencia, A. Blanco, Yolanda de Diego Otero, J. J. Tellería, B. López, N. Navarro, Isabel Fernández Carvajal, M. Durán. Enfermedades autosómicas recesivas con retraso mental. *Rev Neurol*. 2006;42(1):39-43.
3. Herencia Multifactorial. [fecha de acceso 18 de Abril del 2010]. URL disponible en: <http://www.childrenscentralcal.org/Espanol/xHealthS/P05236/Pages/P05241.aspx>.
4. Araceli Lantigua Cruz, Miriam Portuondo Sao, Roberto Lardoezt Ferrer, Estela Morales Peralta, Iris A. Rojas Betancourt, Fidel Moras Bracero. Instrumento de clasificación inicial de factores causales de retraso mental. [en línea] 2008 [fecha de acceso 1 de octubre de 2010]. URL disponible en: <http://www.files.sld.cu/genetica/files/2010/08/resultados-cientificos-2008.doc>
5. Jazayeri R, Saberi SH, Soleymanzadeh M. Etiological characteristics of people with intellectual disability in Iran. *Neurosciences (Riyadh)*. 2010 Oct;15(4):258-61.

6. Morava E, Kühnisch J, Drijvers JM, Robben JH, Cremers C, van Setten P, Branten A, Stumpp S, de Jong A, Voesenek K, Vermeer S, Heister A, Claahsen-van der Grinten HL, O'Neill CW, Willemsen MA, Lefeber D, Deen PM, Kornak U, Kremer H, Wevers RA. Autosomal recessive mental retardation, deafness, ankylosis, and mild hypophosphatemia associated with a novel ANKH mutation in a consanguineous family. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jan;96(1):E189-98.
7. Alkuraya FS. Mental retardation, growth retardation, unusual nose, and open mouth: an autosomal recessive entity. *Am J Med Genet A.* 2010 Sep;152A(9):2160-3.
8. Rafiq MA, Ansar M, Marshall CR, Noor A, Shaheen N, Mowjoodi A, Khan MA, Ali G, Amin-ud-Din M, Feuk L, Vincent JB, Scherer SW. Mapping of three novel loci for non-syndromic autosomal recessive mental retardation (NS-ARMR) in consanguineous families from Pakistan. *Clin Genet.* 2010 Nov;78(5):478-83.
9. Al-Jarallah AS. Down's syndrome and the pattern of congenital heart disease in a community with high parental consanguinity. *Med Sci Monit.* 2009 Aug;15(8):CR409-12.