

## HERENCIA Y PATOLOGIA CONSANGUINIDAD EN FAMILIAS Y PATOLOGIA CLINICA EN UNA MUESTRA DE GENEALOGIAS

**Humberto Moreno Fuenmayor**

*Unidad de Genética Médica. Hospital Universitario de Maracaibo. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado 526. Maracaibo 4001-A. Venezuela.*

### RESUMEN

Se analizaron 68 genealogías elaboradas por estudiantes de Medicina quienes recién finalizaron el curso de Genética Médica a nivel de pregrado. Los resultados de este análisis indican una elevada prevalencia de consanguinidad en estas familias, expresada como la proporción de uniones consanguíneas acusadas en las encuestas genealógicas realizadas ( $p = 0,033$ ). Cuando las genealogías se clasifican de acuerdo al origen de los abuelos, las proporciones de uniones consanguíneas se distribuyen en un rango ( $0 < p < 0,0588$ ) similar a la distribución del coeficiente de endogamia ( $0 < F < 18,38 \times 10^{-4}$ ) siendo mayor la endogamia observada en las familias provenientes del Estado Falcón.

Veinte estudiantes acusaron patología clínica en sus parientes cercanos ( $p = 0,2941$ ), las cuales eran probablemente o definitivamente hereditarias (diabetes, enfermedades cardiovasculares, retraso mental familiar, cáncer, muerte en lactantes varones, glaucoma congénito o infertilidad). Las familias endogámicas reportaron la

**mayor proporción de desórdenes médicos; esto sugiere una disminución de la "fitness" o potencial genético, para estas familias.**

**Nuestro estudio permite además estimar por sectores de la población venezolana, la proporción de uniones consanguíneas y el coeficiente de endogamia, hasta la fecha desconocidos entre nosotros. Y además sugerir el análisis genealógico en la forma presentada acá, como método de estudio inicial en poblaciones y como método de pesquisa poblacional para familias de alto riesgo genético.**

## **INTRODUCCION**

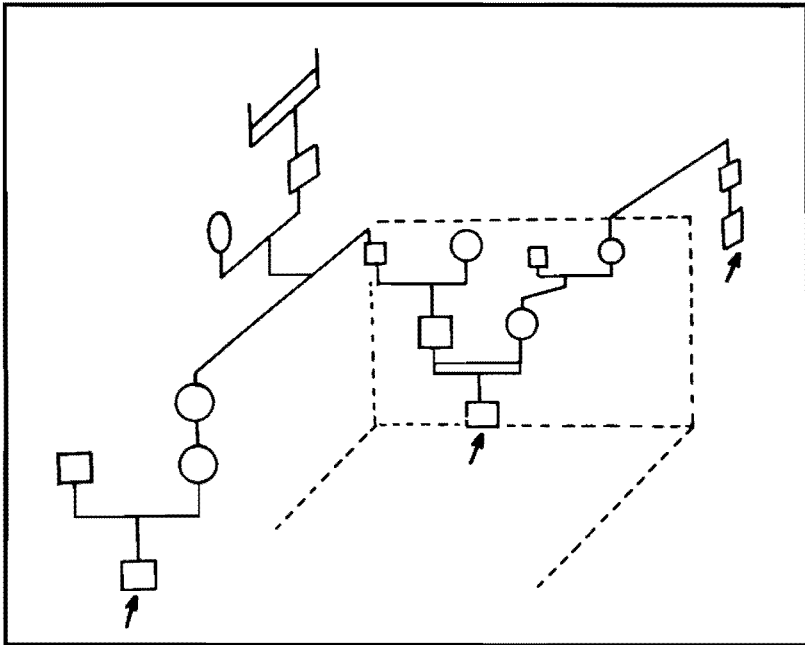
La región occidental de Venezuela (Estados Falcón, Lara, Andinos y Zulia), presenta numerosas zonas con relativas condiciones de aislamiento geográfico (Arias, S., comunicación personal; observaciones personales no publicadas). Por ello, suponemos elevada la proporción de uniones consanguíneas en estas regiones. La subregión de mayor aislamiento geográfico habría sido hasta hace pocos años, la costa occidental del Lago de Maracaibo.

Después de la construcción del puente sobre el lago, ha habido un incremento de la población de Maracaibo, desde unos 350.000 habitantes en 1960 hasta cerca del millón en 1983. También se han registrado aumentos menos dramáticos, en otros pueblos de la costa occidental del Lago (Censos Poblacionales). Tales incrementos solo pueden explicarse en base a crecimiento demográfico por inmigración. Es de esperarse entonces, que un muestreo poblacional de genealogías, demuestre la prevalencia de consanguinidad en las familias provenientes de subregiones semiaisladas, en comparación con otras familias dentro del área en estudio. Además de ello, el estudio de la patología médica observada en estas genealogías, podría correlacionarse, tanto con el origen geográfico, como con el grado de endogamia observado en tales familias. Los objetivos de este trabajo, consisten en demostrar estas ideas, ya que las mismas son de observación empírica frecuente en nuestra clínica de genética médica.

## **MATERIAL Y METODOS**

El análisis de genealogías obtenidas a través de un buen informante, permite al mismo tiempo, hacer un muestreo poblacional de las uniones

ocurridas en las generaciones previas, y en consecuencia estudiar la prevalencia de uniones consanguíneas y del coeficiente de endogamia promedio, dentro del lapso de 3 generaciones, (aproximadamente 75 años). Sin embargo, con este tipo de muestreo, se plantea el problema estadístico de considerar el tamaño total de la muestra, tomando en cuenta el tamaño de la población. En poblaciones muy pequeñas, existe el peligro de sobreestimar los datos recogidos, cualesquiera que ellos sean. Esto ocurriría, en caso de que dos o más informantes ignoren un parentesco de consanguinidad de 2° o 3° grado, y los datos sobre sus ancestros se registren como pertenecientes a diferentes familias (Fig. 1). La muestra genealógica debe ser entonces lo suficientemente grande como para demostrar las variaciones observadas, pero lo suficientemente exhaustiva como para evitar el doble muestreo.



**Fig. 1.**— La exploración genealógica debe ser exhaustiva, cuando se pretenden derivar datos poblacionales por muestreo de genealogías. En poblaciones pequeñas, individuos con ancestros comunes o relaciones de parentesco, (tal como los señalados), podrían catalogarse como pertenecientes a distintas familias.

La determinación del coeficiente promedio ( $F$ ) de consanguinidad en la población, dato no disponible para nuestra región, puede hacerse también mediante la revisión de los archivos parroquiales y eclesiásticos (9).

Pero esta forma presenta dificultades operacionales difíciles de cubrir por un número reducido de investigadores. Tales son: 1) la revisión de las uniones consanguíneas en los archivos civiles y 2) la revisión de las dispensas eclesiásticas para las uniones consanguíneas. Estos registros suelen ser incompletos ya que las uniones concubinarias u ocasionales no se registran o las dispensas no se solicitan. Por estas razones, las encuestas genealógicas directas son preferibles a nuestro juicio. Las encuestas, sin embargo, tienen la desventaja de los errores derivados de la fidelidad de datos aportados por el informante. Este problema suele facilitarse en manos de un encuestador experimentado, y que entreviste personas con alto nivel educativo. Nosotros creemos obviar este último problema, tomando como base del estudio, individuos con educación médica avanzada.

Sesenta y ocho alumnos de las pasantías de Clínica Pediátrica que cursaron Genética Médica, accedieron a diagramar sus genealogías siguiendo estas instrucciones: "Diagrame su genealogía con un mínimo de tres generaciones. Indique la presencia o ausencia de consanguinidad en las uniones de sus parientes, indicando el total de uniones ocurridas. Señálese usted como propósito. Diga el lugar de nacimiento de sus cuatro abuelos. Indique las enfermedades sufridas y causas de muerte de todos sus parientes conocidos".

Las genealogías se seleccionaron de acuerdo a una clasificación que hemos venido usando en nuestra clínica desde hace algún tiempo (Tabla I y Fig. 2)(10). Luego se ordenaron por subregiones (Falcón, Zulia, Falcón y Zulia, Andes y Otros) y de acuerdo al origen de los abuelos y el tipo de patología denunciada por los propósitos. Asumimos que los diagnósticos aportados fueron correctos, y que la muestra tiene un tamaño adecuado, es representativa de la población, y es lo suficientemente variada como para reducir al mínimo la posibilidad de sobre estimar los datos correspondientes a generaciones más tempranas, aludidos en la Fig. 1.

La proporción de uniones consanguíneas, se obtuvo tomando en cuenta el total de uniones acusadas en las genealogías provenientes de las diferentes subregiones. El coeficiente promedio de consanguinidad (5, 6, 13), se estimó para cada subregión en base a los datos genealógicos recolectados. Se investigó además, si existía correlación entre los datos genealógicos obtenidos por subregiones y la patología clínica acusada (causas de muerte en ancestros y enfermedades ocurridas en parientes de los propósitos).

## RESULTADOS

La proporción de uniones consanguíneas (pUC) en las genealogías estudiadas, se indican en la Figura 3. Las pUC (pUC = #uniones consan-

guíneas por genealogías según origen geográfico/ #total de uniones reportadas de ese origen), se distribuyen en un rango, el más alto de los cuales corresponde a las familias provenientes del Estado Falcón ( $pUC = 0,0588$ ;  $F = 18,38 \times 10^{-4}$ ). Siguen Zulia ( $pUC = 0,0425$ ;  $F = 13,8 \times 10^{-4}$ ); Andes ( $pUC = 0,0253$ ;  $F = 3,95 \times 10^{-4}$ ); Zulia-Falcón ( $pUC = 0,0149$ ;  $F = 4,85 \times 10^{-4}$ ); y Otros ( $pUC = 0,0$ ;  $F = 0$ ).

**TABLA I**

**CLASIFICACION CLINICO-GENEALOGICA  
DE LA CONSANGUINIDAD**

Tipo de Genealogía	
G <sub>1</sub> :	Presente en la generación que se analiza.
G <sub>2</sub> :	Presente en la familia en previas generaciones.
G <sub>3</sub> :	Posible en generaciones más allá de la tercera previa al propósito de acuerdo con el origen geográfico de los abuelos. Poblaciones de menos de 20.000 hab. y/o distancia de nacimiento de los abuelos menor de 50 Kms.
G <sub>4</sub> :	Posible de acuerdo al origen geográfico y la distancia de nacimiento de los abuelos. Poblaciones de más de 50.000 habitantes y distancia de nacimiento menor de 300 Kms.
G <sub>5</sub> :	Muy poco probable. Poblaciones de más de $1 \times 10^6$ habitantes. Distancia de nacimiento de abuelos mayor de 1000 Kms.

La clasificación de familias situadas en poblaciones de tamaño intermedio (entre 20 y 50 mil habitantes) o distancia de nacimiento de abuelos entre 300 y 1000 Kms. deberán resolverse de acuerdo a otros criterios, tales como isonimia. Ocasionalmente la clasificación será arbitraria en los niveles 4 y 5.

La frecuencia promedio de uniones consanguíneas para el total de la muestra, resultó ser de 0,033. El coeficiente promedio de endogamia para el total de la muestra fue de  $F = 8,19 \times 10^{-4}$ .

La proporción de uniones consanguíneas ( $pUC$ ), no es significativamente distinta del promedio para las distintas subregiones analizadas ( $p$  Poisson  $< 0,06$  para la frecuencia más alta correspondiente al estado Falcón). Sin embargo, los coeficientes de endogamia para las genealogías provenientes de los estados Falcón y Zulia, son significativamente supe-

riores al promedio ( $p$  Poisson  $< 0,016$  para Zulia y  $p$  Poisson  $< 0,000944$  para Falcón).

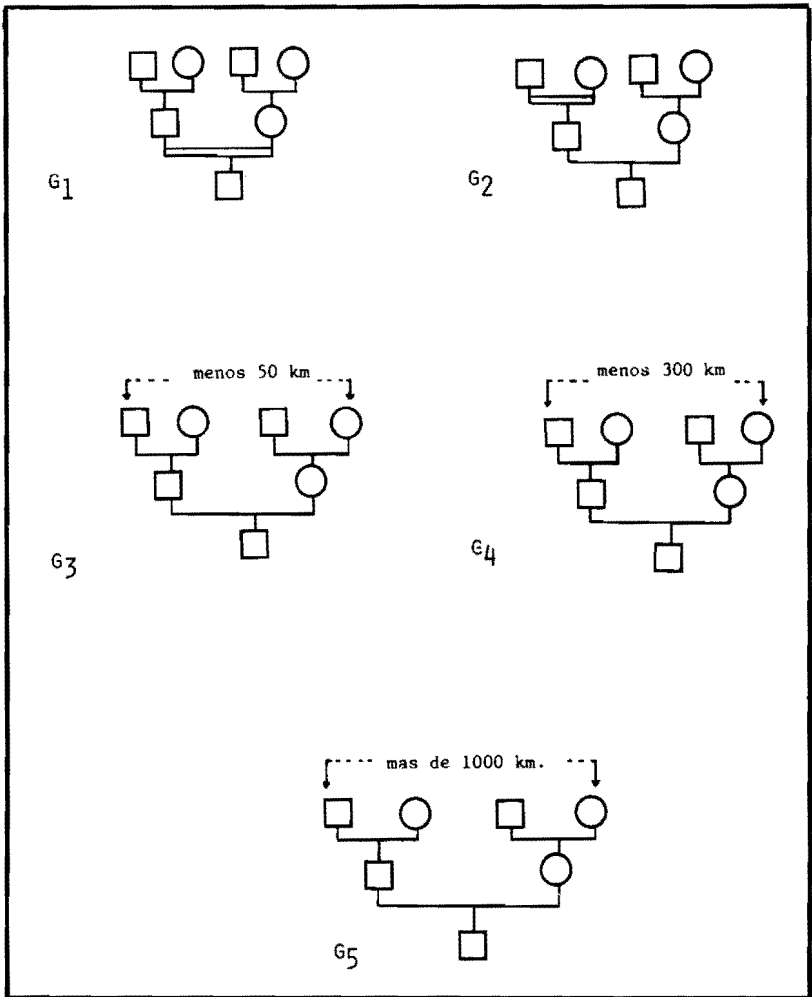


Fig. 2.— Características de las genealogías. v.t. Tabla I.

La proporción de familias con patología médica acusada por regiones ( $pPA = \frac{\text{\#genealogías tipo con patología}}{\text{\#total de genealogías tipo}}$ ), aumenta significativamente desde 0,15, cuando los abuelos de los propósitos nacen en zonas distantes más de 1000 kms. (Otros), hasta 0,36 cuando provienen del estado Falcón; ( $p < 0,04$ , Z test de una cola para la diferencia de las proporciones). Este aumento se correlaciona con el coeficiente de endogamia. (Fig. 3).

La pPA, disminuye de acuerdo con el tipo de genealogía, desde G1 hasta G5. La pPA en las genealogías donde se acusa consanguinidad entre los padres del propósito o sus abuelos (G1 + G2; pPA = 0,70) es significativamente diferente de la pPA observada en todas las genealogías donde no se reporta consanguinidad (G3 + G4 + G5; pPA = 0,29); ( $p < 0,01$ , z test de una cola) (Fig. 3).

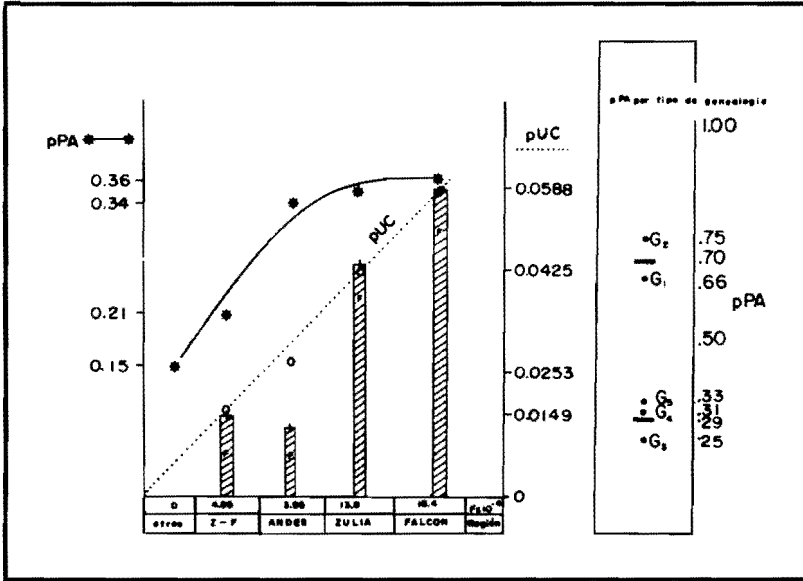


Fig. 3.— A la izquierda, se indica la correlación entre la proporción de patología acusada (pPA) por regiones, la proporción de uniones consanguíneas (pUC) y el coeficiente de endogamia (F). A la derecha, la pPA es significativamente mayor en las genealogías con mayor endogamia (G1 y G2) (v. Texto)

Con escasas excepciones, la mayoría de los propósitos ignoraban la importancia de la patología acusada en sus respectivas genealogías, a pesar de que en muchas de ellas existen patrones típicos de herencia mendeliana (Tabla II). Algunas de estas genealogías presentaban varios miembros afectados con enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer, en las cuales se reconocen factores genéticos complejos, o no bien entendidos todavía.

## TABLA II

### PATOLOGIA ACUSADA POR REGIONES

---

FALCON	Dentinogénesis imperfecta Abortos a repetición Diátesis cancerígena Miopía
ZULIA	Infarto al miocardio Muerte en varones lactantes Carcinoma de hígado
ANDES Y LARA	Retardo Mental Glaucoma congénito Síndrome de Down Diatesis cancerígena
ZULIA-FALCON	Hiperuricemia Diabetes Hipertensión idiopática Infarto al miocardio
OTROS	Diabetes edad madura Miopía Muerte en varones lactantes

---

### DISCUSION

Las diferencias de la pUC y el coeficiente de endogamia, no son significativas cuando se comparan las subregiones utilizando pruebas estadísticas binomiales (prueba de Z). Sin embargo, esta prueba estadística no es la más adecuada ya que asume que la proporción de uniones consanguíneas y el coeficiente de endogamia en una población, tiene distribución gaussiana; pUC y F, podrían estar reflejando actitudes costumbristas u obligantes por razones geográficas, en cuanto al apareamiento (9, 10, 11).

En una población idealizada, con uniones exclusivamente al azar, la probabilidad de uniones consanguíneas (pUC) y la probabilidad de que dos individuos reciban iguales genes por herencia de ancestros comunes (F), se distribuiría según Poisson (12). Pero en una situación donde tal evento, está modificado por el tamaño de la subregión, las vías de comunicación, las costumbres familiares y hasta los intereses económicos de las familias, la probabilidad de uniones consanguíneas, de la cual depende el coefi-



ciente de endogamia, podría estar lejos de ser un evento aleatorio y probablemente es particular de cada región. Por estos motivos, nosotros decidimos considerar la frecuencia de uniones consanguíneas y los coeficientes de endogamia como datos correspondientes a unidades-muestra de la población y compararlos según la distribución de Poisson.

Para el estado Falcón, la elevada endogamia observada, es quizá reflejo de razones geográficas de aislamiento. Para el estado Zulia, tanto razones de tipo costumbrista como de aislamiento geográfico o social (guajiros), podrían estar contribuyendo. Para los Andes, nosotros esperábamos observar un mayor grado de endogamia en esta muestra, dadas las condiciones de aislamiento en muchos pueblos de esta zona; los resultados pudieran deberse al pequeño tamaño de la muestra y al hecho de que la mayoría de los abuelos de origen andino provenían de ciudades relativamente grandes (Fig. 3).

La distribución estadística de las proporciones de patología dentro de las unidades muestrales consideradas aquí, puede asumirse como bimodal en base al siguiente razonamiento: el número de genes anormales presentes en determinado individuo, como consecuencia de la endogamia, así como la interacción de estos genes anormales o deletereos, con el ambiente, traerá como consecuencia la aparición de enfermedades de carácter mendeliano simple, o multifactorial. La distribución de aquellos dentro del genoma es probablemente bimodal. De hecho, el modelo de herencia multifactorial, se basa en una interpretación gaussiana para explicar los términos de susceptibilidad genética, expresión variable de los defectos y efecto umbral (4, 7). Así pues, las comparaciones estadísticas que utilizan este modelo son probablemente correctas y por ello utilizamos este modelo estadístico para comparar las pPA observadas en las diferentes subregiones y tipos de genealogías analizadas.

Estos resultados, demuestran que el grado de endogamia se correlaciona directamente con la proporción de familias con patología médica acusada por regiones. Se deduce entonces que el potencial genético "fitness") de los individuos y familias pertenecientes a subregiones de mayor endogamia está disminuido. La presencia de una mayor proporción de genes deletereos, es evidente por la presencia de una mayor proporción de familias en las cuales se detectan enfermedades con herencia mendeliana simple o multifactorial, cuando los abuelos provienen de zonas de mayor endogamia. La pPA parece estabilizarse alrededor de 0,35 a pesar de incrementos en pUC y F. Sin embargo, en nuestro estudio no fue posible recoger con exactitud, datos relativos a fallos reproductivos por esterilidad o abortos, los cuales pueden considerarse también como indicadores clínicos de un potencial genético disminuido.

Nuestros hallazgos confirman observaciones previas, que señalan a Venezuela como el país latinoamericano con mayor proporción de uniones consanguíneas (Datos del ECLAMC, Castilla, E., comunicación personal). Además, comprueban que la mayor contribución proviene de subregiones de mayor aislamiento. Varios autores latinoamericanos (3, 11) y venezolanos (9, 10), han llamado también la atención sobre la correlación entre aislamiento geográfico y endogamia.

La correlación entre cierto tipo de patología genética en grupos humanos semi-aislados, es también conocida en Venezuela. Tal como la presencia del síndrome de Hurler en el valle de Quibor del estado Lara (1) y de anemia falciforme en Isla de Toas (Pineda L., comunicación personal), de Corea de Huntington también en el Estado Zulia (2), y de cierto tipo de malformaciones congénitas en regiones del estado Falcón (8).

Este trabajo permite estimar ciertos datos de genética poblacional, hasta la fecha desconocidos en nuestra región. Tales son, la frecuencia de uniones consanguíneas y el coeficiente de endogamia en distintas subregiones, datos de singular valor para estudios futuros. Además, sugiere el modelo estadístico de Poisson, para comparar distintas muestras poblacionales entre sí, basándonos en el razonamiento de que la proporción de uniones consanguíneas y el coeficiente de endogamia poblacional, sin ser exclusivamente aleatorias, se acerca más a este tipo de distribución.

Finalmente, nuestro trabajo, contribuye a establecer la correlación entre endogamia y patología médica en general, y permite llamar la atención acerca de la necesidad de realizar encuestas genealógicas en distintas poblaciones venezolanas, todavía semi-aislada, con el fin de establecer cuales son las enfermedades más frecuentes en ellas, y sus mecanismos de herencia. El médico rural, con un mínimo de entrenamiento, podría realizar estas tareas en conjunto con los centros de Genética Humana del país.

## ABSTRACT

**Heredity and Disease: a correlation study in a sample of pedigress.** *Moreno Fuenmayor, H. (Unidad de Genética Médica. Hospital Universitario de Maracaibo. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Apartado Postal 526, Maracaibo, 4001-A. Venezuela. Invest Clín 25(3): 177-188, 1984.*— Sixty eight pedigrees collected from medical students, just finishing a medical genetic course, were analyzed for the presence of consanguinity, geographical origin of grandparents, and the presence of any medical problem in propositi and/or relatives. The results of this analysis indicated

an elevated proportion of consanguineous matings ( $p = 0.033$ ). The proportions of consanguineous matings are distributed in a range according to the geographical origin of grandparents ( $0 < p < 0.0588$ ), similar to the distribution of  $F$ , the inbreeding coefficient ( $0 < F < 18,38 \times 10^{-4}$ ). The highest  $p$  and  $F$  were observed in the State of Falcon. Medical problems, (among others: diabetes, cancer, neonatal deaths in males, congenital glaucoma or infertility), likely or definitively inherited, were reported in twenty pedigrees ( $p = 0,2941$ ). Inbred families had the highest proportion of medical ailments reported; this suggests a general decrease in fitness for these families. Population genetic baseline data are unknown in Venezuela. This study allows us to estimate the proportion of consanguineous matings and the coefficient of inbreeding in sectors of the Venezuelan population. On the other hand the pedigree analysis, as presented, may be suggested as a general screening procedure to detect families at risk for genetic disorders.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ARIAS S., ZIMMER E.: El efecto fundador como causa más probable de la distribución focal de mucopolisacaridosis en Venezuela. Trabajo libre presentado en la XXX Convención Anual de ASOVAC. Mérida, Nov. 1980. *Acta Científica Venezolana* 31 : 133, 1980.
- 2- BONILLA E., MORENO FUENMAYOR H., VILLALOBOS M., deQUIROZ I., SHOULSON I., WEXLER N., BRINLEY FJ., STAROSTA S., GOMEZ F., TRAVERS H., CONNEALLY M., ERBE R., BURHAM F., RIVAS M., BAILEY S., UZZELL S., YOUNG A.: Huntington's Disease in Venezuela: Motoric Features and Functional Decline. Abstract presentado en las Jornadas Nacionales de la American Association of Neurology, USA, Neurology, 1982.
- 3- CHAMPIN J., ROTHAMMER F., BLANCO R., PALOMINO H.: Consanguinidad en poblaciones chilenas. *Rev Med Chile* 104: 202-6, 1976.
- 4- CARTER CO.: The inheritance of common congenital malformations. *Prog Med Genet*, 4: 59-84, 1965.
- 5- CAVALLI-SFORZA LL., BODMER WF.: Inbreeding. IN: The genetics of human populations. Chap 7. pp. 341-385. WH Freeman y Co. eds. San Francisco 1971.
- 6- CAVALLI-SFORZA LL., BODMER WF.: Deleterious mutations and the estimation of mutation rates. IN: The Genetics of Human Populations. Chap 3. pp. 71-117. WH Freeman & Co. eds. San Francisco 1971.

- 7- EMERY AEH.: Multifactorial Inheritance. In: Methodology in Medical Genetics, An Introduction to Statistical Methods, Cap 5. Churchill Livingstone, New York, 1976.
  - 8- MORENO FUENMAYOR H.: The spectrum of frontonasal dysplasia in an inbred pedigree. *Clinical Genetics* 17: 137-142, 1980.
  - 9- PINTO-CISTERNAS J., CASTELLI MC., PINEDA L.: La consanguinidad en la parroquia de Los Teques, Venezuela desde 1790 a 1869. *Acta Cient Venezolana* 32: 262-268, 1981.
  - 10- RODRIGUEZ A., ARIAS S.: Distancia de nacimiento entre abuelos como indicador de parentesco remoto conyugal en la población venezolana. Trabajo libre presentado en la XXX Convención Nacional de ASOVAC, Mérida, Noviembre de 1980. *Acta Científica Venezolana* 31: 132, 1980.
  - 11- ROTHAMMER F., CRUZ-COKE R.: Consanguinidad. En: Curso Básico de Genética Humana. Cap. 6 Edit. Universitaria, Santiago, Chile, 1977.
  - 12- SOKAL RR., ROHLF FJ.: *Biometria: Principios y Métodos Estadísticos en la Investigación Biológica*. H Blume Ediciones. Madrid 1979.
  - 13- WRIGHT S.: Coefficients of inbreeding and relationship. *Am Naturalist* 56: 330-338, 1922.
-