

## CONSANGUINIDAD EN PACIENTES CON CROMOMICOSIS PROVENIENTES DE UN MUNICIPIO DE LA ZONA SEMI - ARIDA DEL ESTADO FALCON, VENEZUELA.

Luis E Paris A  
Francisco Yegres  
Hugo Chirinos  
Nicole Richard – Yegres  
[luisparisa@hotmail.com](mailto:luisparisa@hotmail.com)

Centro de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Experimental  
"Francisco de Miranda"  
Falcón - Venezuela

### RESUMEN

La Cromomicosis, es una micosis profunda localizada de distribución mundial que afecta principalmente las poblaciones rurales. En el estudio se determinó los niveles de consanguinidad en los grupos familiares de afectados por la cromomicosis en el Municipio Urumaco. Se utilizó un muestreo no probabilístico de sujetos voluntarios. Se analizaron las genealogías de 15 pacientes con Cromomicosis: Se determinó 7 genealogías en total (con 4 generaciones); constituidas por 132 personas, en las cuales se encontraron 28 uniones de las cuales 10 fueron consanguíneas: 8 entre primos hermanos (28,57%) y 2 entre primos segundos (7,14%). Se determinó el coeficiente de consanguinidad, utilizando el método de Sewall-Wright. En las genealogías estudiadas el 35,71% de las uniones son consanguíneas con un coeficiente F total para esta población de: 1,7963. Se determinó elevados niveles de endogamia en estas poblaciones. Estos valores y las características de la población nos hacen pensar la existencia un tipo de una deriva génica denominada: "efecto fundador".

**Descriptores:** cromomicosis; endogamia; consanguinidad; área endémica; coeficiente de consanguinidad.

## CONSANGUINITY IN PATIENTS WITH CROMOMICOSIS FROM A MUNICIPALITY OF THE SEMI - ARID AREA OF THE FALCON STATE, VENEZUELA.

### ABSTRACT

Chromomycosis is a localized deep mycosis of global distribution that mainly affects rural populations. The study determined the levels of consanguinity in the family groups affected by chromomycosis in the Municipality of Urumaco. A non-probabilistic sampling of volunteers was used. The genealogies of 15 patients with Chromomycosis were analyzed: 7 genealogies were determined in total (with 4 generations); (28.57%) and 2 in second cousins (7,14%). The consanguinity coefficient was determined using the coefficient of consanguinity, using the following equations: Sewall-Wright method. In the studied genealogies, 35.71% of the joints are inbred with a total F coefficient for this population of: 1.7963. High levels of inbreeding were found in these populations. These values and the characteristics of the population make us think of a type of gene drift called "founding effect".

**Keywords:** chromomycosis; endogamy; consanguinity, endemic area, coefficient of consanguinity.

### Introducción

La Cromomicosis, es conocida también como Cromoblastomicosis, Dermatitis verrugosa, Enfermedad de Fonseca, Enfermedad de Pedroso y Lane; esta es una micosis profunda localizada de distribución mundial que afecta principalmente las poblaciones rurales de las zonas tropicales y subtropicales, es considerada rara fuera de las zonas endémicas. Esta micosis crónica inicia por la inoculación traumática hongo en la piel. (Richard- Yegres 2005). En este sentido dicha enfermedad es una micosis subcutánea ocasionada por hongos pigmentados, principalmente de los géneros *Cladiophialophora* y *Fonsecaea*. Afecta piel y tejido celular subcutáneo (Ver Figura 1); se localiza mayormente en las extremidades, también afectando aunque en menor proporción la cara, el cuello y el tronco. Se caracteriza por nódulos, verrugosidades y atrofia, de evolución crónica. El hongo

se presenta en los tejidos parasitados como células fumagoides, muriformes (Esclerotes de Medlar) Ver Figura 2. (Arenas et al 2004, Richard 2005, Bonifaz, 2010).



**Figura 1:** Paciente de la zona semiárida del estado Falcón, con lesiones verrugosas en miembro superior.



**Figura 2:** Cuerpo Esclerótico de *C. carrionii*.

La vegetación espinosa explicaría la inoculación del agente causal en la zona semiárida del estado Falcón (Trejos 1954, de Hoog et al. 1995).

La zona seca de Falcón es "Reservarea" de esta especie (Figura 1), según se pudo comprobar por el aislamiento repetido de este hongo en varias plantas xerófilas (Richard et al 2005). En las zonas subhúmedas de las zona endémica los pacientes son infectados por *Fonsecaea pedrosoi* (Brumpt 1922, Negroni 1936), siendo este el segundo agente causal más frecuente en Venezuela. Se han reportado ocasionalmente otras especies causales. (Richard et al 2005).



**Figura 3:** Zona Endémica Noroccidental de Cromomicosis (Estados Falcón, Zulia y Lara).Reservarea: Semiárida, para *Cladiophialophora Carrionii*. Sub-húmeda, para *Fonsecaea pedrosoi*.

En Venezuela, si bien la enfermedad ha sido señalada en todo el territorio nacional, es importante resaltar que posee , áreas endémicas tales como los

estados Falcón, Lara y Zulia, donde se concentro la gran mayoría de los casos reportados entre 1983 y 2005, 852 de 900 (94,66 %). Considerando lo anteriormente expuesto en relación al Estado Falcón, La casuística acumulada representa 490 de 900 (54,44 %), casi de manera exclusiva causado por el agente denominado *Cladophialophora. carrionii*, mientras que en los estados Lara y Zulia representan 178 de 900 (19,77 %) y 184 de 900 (20,44), respectivamente. (Richard et al 2009).

El análisis realizado en una investigación de Naranjo et al 1998, de la genealogía de los afectados por la enfermedad permitió dejar en evidencia que el patrón de herencia pareciera corresponder a un carácter recesivo, sugiriendo la presencia de un gen principal que controla la relación huésped parásito, heredado por las nuevas generaciones. Se estableció entonces un "foco geográfico", definido por el Dr. S. Arias, investigador del IVIC, para problemas congénitos heredables en Venezuela. En este procedimiento se ubica el lugar de nacimiento de dos abuelos, uno materno y uno paterno (no emparentados) considerados portadores del gen responsable de la susceptibilidad, permitiendo delimitar una zona circundante en la cual se encontrarían los descendientes susceptibles.

En un estudio realizado por Yeguez et al 1993, en el que se estimó un factor de heredabilidad del 65%, según Falconer; este parámetro estadístico relaciona la frecuencia global con la de los hermanos enfermos de un caso índice. El análisis de la genealogía de 4 grupos familiares permite constatar que la frecuencia de casos alcanzó un 11%. De esta manera quedo en evidencia la susceptibilidad particular a la enfermedad en los grupos estudiados, en los cuales se observó la existencia de uniones consanguíneas. La tendencia a la endogamia encontraría una explicación, por la dispersión y aislamiento de las viviendas campesinos, necesaria para la actividad de pastoreo condicionada por la cría de caprinos en forma extensiva.

El Municipio Urumaco, se ubica al noroeste del Estado Falcón Venezuela; entre los 10° 53' 18" y 11° 21' 17" de latitud norte y los 70° 07' 08" y 70° 26' 29" de

longitud oeste. Se encuentra Por el norte limitado con el Golfo de Venezuela; por el sur con el Municipio Democracia; por el este con los Municipios Miranda y Democracia y por el oeste con el municipio Buchivacoa.

## **METODOLOGIA**

Se determinó los niveles de consanguinidad en los grupos familiares de afectados por la Cromomicosis en el Municipio Urumaco en el periodo Mayo 2013 - Mayo 2015. Se estudiaron individuos diagnosticados con cromomicosis residentes en poblaciones pertenecientes a la parroquia Urumaco, Municipio homónimo, del Estado Falcón, República Bolivariana de Venezuela.

Se utilizó un muestreo no probabilístico de sujetos voluntarios quienes aceptaron de forma escrita su voluntad de participar en esta investigación (consentimiento informado). La muestra estudiada estuvo conformada por los integrantes de ambos sexos, residentes del área endémica, de distintas edades; de los grupos familiares de 15 pacientes con Cromo micosis, captados previamente en jornadas medicas realizadas en la zona estudiada.

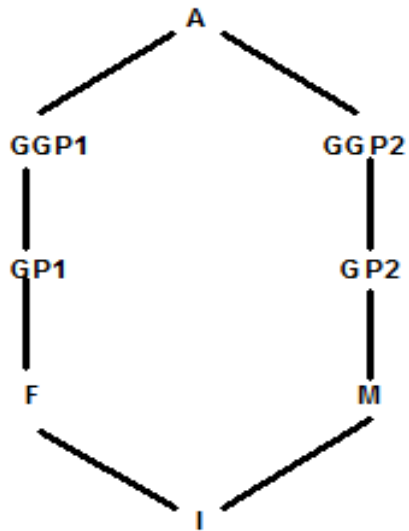
### **Análisis de la Genealogía de los Grupos Familiares Afectados**

La recolección de los datos se efectuó a través de una ficha encuesta donde fueron tomados los datos personales de los individuos, los nombres de abuelos maternos y paternos, hermanos, conyugue e hijos; así como la existencia de familiares afectados con la enfermedad. Posteriormente se procedió a la realización del levantamiento genealógico en la población estudiada, es decir: el árbol genealógico de cada una de los grupos familiares. Así se pudo obtener con precisión el número de integrantes de los grupos familiares uniones y características poblacionales. Se determinó el coeficiente de consanguinidad utilizando el método de Segall-Wright o de la ruta (Pat coeficientes) que identifican

todos los ancestros comunes de los individuos sometidos al estudio. En el árbol genealógico el coeficiente F se calculo de acuerdo con el “asa cerrada” que forma y las generaciones que abarca (Guisar – Vázquez J.J. 2008, Muelle R.F, Young I.D. 2009). La expresión general de coeficiente de consanguinidad es:  $F = \sum ((1/2)^n)$ . Donde n es el número de ancestros en el camino del asa de la unión consanguíneo y los valores de todos los caminos se suman. Si el ancestro común es consanguíneo a su vez, el coeficiente F debe multiplicarse por  $(1+F_a)$ , en donde  $F_a$  representa el coeficiente de consanguinidad del ancestro; al final se analizaron los resultados obtenidos para así poder caracterizar genéticamente la población.

La formulación del coeficiente de consanguinidad se realizo como a continuación se especifica

- Primero, se busco el ancestro común (o ancestros comunes) en el árbol genealógico.
- Posteriormente, se calcularon las distintas probabilidades.
- (Ver figura 2)
- A tiene los alelos  $a_1$  y  $a_2$ . Este ancestro transmite a los bisabuelos (GGP Grand- grandparents):
- Alelos idénticos ( $a_1$  y  $a_1$  o bien:  $a_2$  y  $a_2$ ) con una probabilidad de:  $1/2$ .
- Alelos distintos ( $a_1$  y  $a_2$  o bien:  $a_2$  y  $a_1$ ).



**Figura 4.** Formulación del Coeficiente de Consanguinidad.

Pero si A es consanguíneo (con un coeficiente de consanguinidad  $F_A$ ),  $a_1$  y  $a_2$  tienen una probabilidad  $F_A$  de ser idénticos, y A transmite  $a_1$  y  $a_2$  con una probabilidad  $1/2$ , en realidad  $F_A \times 1/2$ .

## RESULTADOS

### Análisis Genealógico de los Afectados:

Se analizaron 7 genealogías (con 4 generaciones) de 15 pacientes con la enfermedad, ya que la totalidad de los pacientes antes mencionados pertenecían a 7 grupos familiares. El grupo de familiares estudiados estaba constituida por 132 personas, en las cuales se encontraron 28 uniones con 10 uniones consanguíneas. Las uniones consanguíneas fueron: 8 entre primos hermanos (28,57%) y 2 entre primos segundos.

Se encontró que

Los coeficientes F para las uniones entre:

- Primos hermanos es de:  $1/32 = 0,06250$ . ( $28,57 \times 0,06250 = 1,7856$ )



- Primos segundos de es:  $1/64 = 0,00156$ . ( $7,14 \times 0,00156 = 0,0107$ )

En las genealogías en estudio el 35,71% de las uniones son consanguíneas con un coeficiente F total para esta población de: 1,7963. Estos valores y las características demográficas y geográficas de la población nos hacen pensar que allí se presenta un tipo de deriva génica denominada: "efecto fundador" debido al establecimiento de una población por un número pequeño de individuos, en principio, no emparentados. Este se debe a la instalación de una población por un número pequeño de individuos. Aunque una población puede aumentar y volverse bastante grande, los genes aportados por todos sus miembros derivan de los pocos genes presentes originalmente en los fundadores (considerando que no hay migración ni mutación). Los acontecimientos al azar que afectan algunos genes presentes en los fundadores tendrán una influencia importante en la composición de la población general. Que la lleva a ser una población endogámica, con todas las implicaciones genéticas que ellas presentan.

## DISCUSIÓN

La Cromomicosis en ciertos grupos familiares podría estar relacionada con un factor de susceptibilidad heredable, esto se podría explicar por posiblemente con una alteración de la repuesta inmune, la cual es ineficaz. Existen tres consideraciones que inducen a pensar en un posible factor asociado al huésped: 1.- La observación de la reservarea de *C. carrionii* es más extensa en las zonas semiáridas. 2.- la Alta frecuencia de recaídas y recidivas en estos enfermos. 3.- El diagnostico frecuente de varios casos de esta enfermedad considerada no contagiosa en una misma familia. Esto supone que la susceptibilidad a desarrollar Cromomicosis está determinada posiblemente por factores genéticos (Yegüez el al 1993). Se sugiere profundizar los estudios genéticos en pacientes con Cromomicosis, para arrojar aportes al estudio de la endemia en Venezuela.

## Referencias Bibliográficas

1. Arenas R. Cromoblastomycosis. En: Micología Médica ilustrada. 2da. ed. México: Ed. Interamericana McGraw-Hill; 2004. p. 139-147.
2. Bayles MAH. Chromoblastomycosis. Baillieres Clin Trop Med Commun Dis 1989; 4: 45-70.
3. Bonifaz, Alejandro. Micología Medica Basica.3era Edición. Editorial McGraw Hill. México D.F. 2010.
4. Borelli D. Reservarea de algunos agentes de Paracoccidioidomycosis. Med. Cut. 1979; 4:70-387.
5. Fundación para el desarrollo de la Región Centro Occidental (FUDECO). Dossier Municipio Urumaco. Estado Falcón. Barquisimeto, Estado Lara - Venezuela 2008.
6. Medina E, Gonzales – Vivas R, Yegres F, Richard-Yegres N. 5-Fluorouracilo Tópico (5%): Alternativa Terapéutica en Cromomycosis por *Cladosporium carrionii* en la zona semiárida del Estado Falcón, Venezuela. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 1987; 6(3):204-206.
7. Naranjo F, Vilera L, Arrese-Igor L, Richard-Yegres N, Yegres F, Chirino H, et al. Cromomycosis por *Cladophialophora carrionii*: Estudio del componente genético en la zona endémica de Venezuela. Bol Sociedad Venezolana de Microbiología 1998; 8:78-70.
8. Perdigón O L, Romero H, Pérez-Blanco M, Aritz-Castro R. Inmunoenálisis enzimática en la evolución terapéutica de la cromoblastomycosis por *Cladophialophora carrionii* en el área endémica del Estado Falcón, Venezuela. Rev Iberoam de Micol 2005; 22:39-43.
9. Queiroz-Telles F, Esterre P, Pérez-Blanco M, Vitale R G, Guedes Salgado C, Bonifaz A. Chromoblastomycosis : an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Med Mycol 2009; 47: 3-15.
10. Richard-Yegres, N., Yegres, F. 2005. La endemia de Cromomycosis en Venezuela: Una estrategia para su control. VITAE Academia Biomédica Digital. [Internet] julio-diciembre. [consultado 10 de febrero del 2006]; (24). Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/vitae/VitaeVeinticuatro/Articulos/Micología/Archivos HTML /Intro.htm>.
11. Richard, N. y Yegres F. Cromomycosis: una endemia rural en la región noroccidental en Venezuela Revista Cubana de Medicina Tropical 2009;61(3):209-12.
12. Rondón F, Yegres F, Richard-Yegres N. Detección de familiares de casos incipientes de Cromomycosis por *Cladophialophora carrionii* en la zona endémica de Estado Falcón, Venezuela. Croizatia. 2007; 8: 43-50.
13. Yegüez, J., Richard-Yegres, N., Yegres, F., Rodríguez, A. 1993. Cromomycosis: Susceptibilidad Genética en Grupos Familiares en la Zona Endémica del Estado Falcón. Acta Científica Venezolana. 43:98-102.

14. Yegres, F., Richard-Yegres N. 2002. Cladophialophora carrionii: Aportes al conocimiento de la endemia en Venezuela durante el siglo XX. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología. (2):153-157.
15. Yegres, F. Richard-Yegres, N. Pérez-Blanco, M. Cromomicosis en Venezuela. Revista Iberoamericana de Dermatología. Artículo N° 45. 2008.
16. Fundación para el desarrollo de la Región Centro Occidental de Venezuela. (FUDECO). Dossier Municipio Urumaco. Estado Falcón. Barquisimeto, Estado Lara – Venezuela 2004.
17. Instituto Nacional de Estadísticas de la República Bolivariana de Venezuela. [www.ine.gob.ve](http://www.ine.gob.ve). Consultada el 12/03/2012.
18. Guizar – Vázquez J.J. 2008. Genética Clínica. 5ta edición. Manual Moderno .México. D.F.
19. Mueller R.F, Young I.D. 2009. Genética Médica. 12 va Edición. Marban. España.
20. Pierce B. M. 2006. Genética. Un Enfoque Conceptual .2da Edición. Panamericana. España.