



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN "LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA"
ESPECIALIDAD EN: **GENÉTICA MÉDICA**

TÍTULO

"ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE PORTADORES HETEROCIGOTOS DE UNA VARIANTE GENÉTICA CAUSANTE DE ICTIOSIS AUTOSÓMICA RECESIVA".

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

RODRIGO ARMANDO GIMÉNEZ CARRILLO

PROFESOR TITULAR:

DRA. EN C. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO

DIRECTOR DE TESIS CLÍNICO:

M. EN C. NORBERTO LEYVA GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS METODOLÓGICO:

DR. EN C. HERNÁN CORTÉS CALLEJAS



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COMITÉ ACADÉMICO

"ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE PORTADORES HETEROCIGOTOS DE UNA VARIANTE GENÉTICA CAUSANTE DE ICTIOSIS AUTOSÓMICA RECESIVA".

DRA. EN C. MARÍA DE LA LUZ ARENAS SORDO
PROFESORA TITULAR

M. EN C. NORBERTO LEYVA GARCÍA
DIRECTOR DE TESIS / ASESOR CLÍNICO

DR. EN C. HERNÁN CORTÉS CALLEJAS
DIRECTOR DE TESIS / ASESOR METODOLÓGICO

FIRMAS DE LAS AUTORIDADES DE LA DIRECCIÓN EN EDUCACIÓN EN SALUD

"ESTUDIO DE LA FRECUENCIA DE PORTADORES HETEROCIGOTOS DE UNA VARIANTE GENÉTICA CAUSANTE DE ICTIOSIS AUTOSÓMICA RECESIVA".

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN.....	8
LA PIEL.....	17
ICTIOSIS CONGÉNITAS AUTOSÓMICO RECESIVAS (ICAR).....	23
TRANSGLUTAMINASAS	25
TRANSGLUTAMINASA 1	27
ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS ICAR	30
ETIOLOGÍA.....	35
CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO	36
TGM1.....	36
DIAGNÓSTICO	37
TRATAMIENTO	45
EMOLIENTES Y OTROS TRATAMIENTOS TÓPICOS.....	45
AGENTES SISTÉMICOS.....	47
OBJETIVO GENERAL.....	52
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
MARCO TEÓRICO	55
REGIÓN DE LAS ALTAS MONTAÑAS DE VERACRUZ, MÉXICO	56
ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS (AR) Y DETECCIÓN DE PORTADORES	69
ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS (AR)	69
CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA.....	75
DETECCIÓN DE PORTADORES	79

JUSTIFICACIÓN	82
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	83
MATERIALES Y MÉTODOS	85
IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES.....	86
FRECUENCIA DE PORTADORES	86
SECUENCIACIÓN SANGER	87
ESTUDIO SOCIOECONÓMICO	88
RECURSOS MATERIALES.....	90
RECURSOS HUMANOS	91
METODOLOGÍA	92
TAMAÑO DE LA MUESTRA	92
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	92
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	93
CONSIDERACIONES ÉTICAS	94
RESULTADOS	94
IDENTIFICACIÓN DE LA MUTACIÓN TGM1 EN ESTADO HETEROCIGOTO	122
DISCUSIÓN	123
CONCLUSIONES.....	136
BIBLIOGRAFÍA.....	138
ANEXOS	143

RESUMEN

La ictiosis congénita autosómico recesiva (ICAR) describe un espectro de enfermedades cutáneas con severidad clínica variable, caracterizadas por el desarrollo de hiperqueratosis. Se ha descrito una prevalencia mundial variable; sin embargo, la prevalencia más alta encontrada hasta el momento a nivel mundial, es la reportada en la región de las Altas Montañas del estado de Veracruz, siendo de 1 en 1,348 (74:100,000) (1).

En el presente estudio se describe la detección de portadores de la variante patogénica c.1054C>G (p.Pro352Ala) en el gen *TGM1*, en familiares de pacientes afectados (homocigotos para dicha variante) y residentes de diversas comunidades de la región de las Altas Montañas de Veracruz.

Se implementaron pláticas en dichas comunidades para ayudar a la concientización sobre ICAR, su fisiopatología, mecanismos de herencia, riesgos de recurrencia, alteraciones físicas y psicológicas inherentes debido a la estigmatización y aislamiento social que pueden sufrir, así como sobre la importancia de la

detección de portadores para la toma de decisiones en cuanto a planificación familiar.

Se llevó a cabo la captación de posibles portadores a través de la previa detección de familias con pacientes afectados por ICAR, se interrogaron antecedentes heredofamiliares y se realizaron árboles familiares para identificar a los portadores obligados. Además, se calculó la frecuencia de portadores utilizando la fórmula de equilibrio de Hardy-Weinberg. A partir de los datos obtenidos, la detección de la variante en estado heterocigoto se detectó mediante secuenciación Sanger.

A la par se implementó una encuesta de estudio socioeconómico para hacer una comparativa con los datos gubernamentales oficiales y de esta manera visualizar un panorama de la situación en que las familias de estas comunidades viven. Con estos datos buscamos plantear las limitantes a las cuales se enfrentan por su contexto los portadores, que les impiden, a pesar de una detección, educación y asesoramiento genético adecuados, detener o aminorar la perpetuación de la enfermedad en generaciones futuras.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 1/3 de todos los desórdenes hereditarios presentan hallazgos cutáneos característicos. Las genodermatosis son un grupo de patologías dermatológicas de etiología genética y presentación clínica heterogénea.

Hoy en día se han identificado más de 200 genes implicados en este grupo de enfermedades, y que comprenden trastornos o anomalías del desarrollo de la piel y los anexos (displasias ectodérmicas), de la unión dermoepidérmica (epidermolísis ampollosa o bullosa) de la pigmentación (albinismo oculocutáneo), de la queratinización (ictiosis), de la reparación del ADN, anomalías del tejido conjuntivo y síndromes de predisposición a tumores.

El tipo de afección en estas enfermedades puede involucrar únicamente la piel o también otros órganos y sistemas en un contexto sindrómico (2).

Cuestiones como una alta diversidad en este grupo de enfermedades, fenotipos heterogéneos y sobrelapantes, la gran cantidad de información actual y complicaciones en la nomenclatura dificultan tanto la clasificación como el diagnóstico.

Una de las clasificaciones utilizadas actualmente incluye a la de Irvine y McLean modificada, la cual se divide en 9 grupos de acuerdo con el tipo de desorden o alteración (Tabla 1) (2,3).

Tabla 1	
Grupo de genodermatosis	Tipo/desorden
Alteraciones de la queratinización	-Ictiosis (sindrómica y no sindrómica) -Queratodermas palmoplantares (difuso, focal y puntiforme) -Queratosis foliculares (enfermedad de Darier) -Eritroqueratodermas
Defectos del tejido conectivo	-Cutis laxa -Síndrome de Ehlers-Danlos -Pseudoxantoma elástico
Alteraciones linfáticas y vasculares	-Síndrome de Olser-Rendu-Weber
Alteraciones metabólicas	-Porfirias -Acrodermatosis enteropática
Alteraciones de inmunodeficiencia primaria	-Síndrome de Wiskott-Aldrich -Síndrome de Omenn -Síndromes de hiper-IgE
Epidermólisis ampular	-Simple -De unión -Distrófica -Síndrome de Kindler
Alteraciones en la pigmentación	-Albinismo -Piebaldismo -Síndrome de Waardenburg
Alteraciones asociadas a malignidad	-Alteraciones en la reparación del ADN (XP, síndrome de Cockayne) -Síndromes de cáncer familiar (Muir-Torre, Gardner) -Epidermodisplasia verruciforme
Alteraciones de apéndices ectodérmicos	-Síndromes de displasia ectodérmica -Síndromes de hipotricosis -Síndrome de uña-patela-codo

Dentro de las alteraciones en la queratinización encontramos a las ictiosis, las cuales incluyen a

un grupo de enfermedades caracterizadas por la descamación de la piel, hiperqueratosis, eritema e inflamación, así como otros datos clínicos como xerosis, prurito, fisuras y dolor (4).

Estos síntomas pueden producir desfiguramiento y mucho dolor, lo cual produce limitaciones funcionales de gravedad y deteriora de manera importante la calidad de vida de aquellos que los padecen (5).

El nombre ictiosis deriva del griego “*ἰχθύς*” (ichthys), que significa pez. La primera descripción de la ictiosis documentada en la literatura médica, fue el trabajo “On cutaneous diseases” por William y colaboradores en 1908 (6).

A grandes rasgos las ictiosis hereditarias pueden clasificarse como sindrómicas y no sindrómicas. Las sindrómicas se encuentran relacionadas con diversas anormalidades en diferentes órganos y sistemas, pudiendo afectar a nivel neurológico, endocrino, muscular o ectodérmico (uñas y cabello) (5).

Las no sindrómicas expresan únicamente alteraciones en la piel y son producidas por genes que regulan diversas funciones

celulares como la biosíntesis de lípidos, adhesión, descamación y reparación de ADN en la piel.

Las consecuencias funcionales de las mutaciones en estos genes incluyen una pérdida transepidérmica incrementada de agua y daño al estrato córneo, ocasionando pérdida de su integridad y llevando a alteraciones en su función de barrera.

Tabla 2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE ICTIOSIS

Ictiosis vulgar, aislada

Ictiosis vulgar

Ictiosis ligada al cromosoma X

Ictiosis vulgar, sindrómica

Síndrome de Refsum

Deficiencia de múltiples sulfatasas

Ictiosis congénita, aislada

Ictiosis queratinopática

Ictiosis congénita autosómica recesiva (ICAR)

Ictiosis arlequín (subtipo de ICAR)

Ictiosis laminar autosómica dominante

Eritroderma ictiosiforme reticular congénito (EIRC, Ictiosis confetti)

Ictiosis histrix tipo Curth-Macklin

Síndrome de descamación de la piel acral

Eritroqueratodermia

Otros

Ictiosis congénita, sindrómica

Síndrome HID/KID

Síndrome Netherton

Síndrome CHILD

Síndrome SAM

Síndrome Conradi-Hünnerman-Happle

Síndrome Sjögren-Larsson

Síndrome de Chanarin-Dorfmann

Tricotiodistrofia

Síndrome IFAP

Otros

Adaptado de (7)

Históricamente, el término “ictiosis laminar” se empleaba para describir a cualquier individuo con ICAR, e incluso se llegaba a utilizar para referirse a casos raros de ictiosis con patrón de herencia autosómico dominante (AD), independientemente de que presentaran eritroderma. Durante la conferencia del consenso internacional de ictiosis en 2009, el término “ictiosis congénita autosómico recesiva” se designó para englobar los 3 tipos principales de ictiosis congénita, siendo la presentación clínica el principal factor diferencial entre estos (8).

La ICAR pertenece al grupo de las ictiosis congénitas aisladas o no sindrómicas y comprende un grupo de padecimientos

hereditarios producidos por mutaciones en genes esenciales para que la piel lleve a cabo su función de barrera.

La prevalencia de ICAR es relativamente baja en el mundo y varía dependiendo de la región geográfica. En EUA se ha reportado una prevalencia general de 1:300,000 individuos y de 1:139,000 en España. Sin embargo, la enfermedad puede ser más frecuente en ciertas regiones como resultado de efectos fundadores, endogamia geográfica y prácticas de consanguinidad. Teniendo esto en cuenta, la prevalencia reportada en Galicia (España) es de 1:122,000, en Noruega de 1:91,000 y en Manabi (Ecuador) 1:50,000. En lo anterior destaca en particular la localidad costera del distrito de Galicia con una prevalencia de 1:33,000 (1).

Tabla 3 Distribución de pacientes con ICAR y prevalencia en la región de las altas montañas en el estado de Veracruz, México

Municipios y sus comunidades principales	Habitantes (n)	Pacientes (n)	Prevalencia
Soledad Atzompa	23,103	35	151.49
Atzompa	3,964	2	50.45
Mexcala	1,487	4	268.99
Huitzila	1,186	10	843.17
Otras comunidades	16,466	19	115.38
Acultzingo	23,025	7	30.40
Acatla	1,272	7	550.31
Otras comunidades	21,753	0	0.0
Nogales	37,478	20	53.36
El Campanario	850	20	2,352.94
Otras comunidades	36,628	0	0.0
Total	83,606	62	74.15

En un estudio previo realizado en 3 comunidades de la región de las altas montañas en Veracruz, México (1300 Km²) se identificaron 62 casos de ICAR, indicando una prevalencia general de 74 casos por 100,000 habitantes (1:1,348). Sin embargo, la prevalencia aumenta notablemente en comunidades específicas como El campanario (2,352:100,000), Huitzila (843:100,000) y Acatla (550:100,000) (Tabla 3) (1).

Como se mencionó anteriormente, existe una gran variabilidad en cuanto a la presentación clínica de las genodermatosis; sin embargo, algunos hallazgos cutáneos pueden ser importantes para poder reconocer que se está frente a uno de estos trastornos. Algunos de estos pueden ser edad-dependientes, encontrando, por ejemplo, en el caso de ICAR, la presencia de eritroderma o un bebé colodión desde el nacimiento y descamación generalizada con o sin eritrodermia y ampollas y/o queratoderma palmoplantar durante la infancia (Tabla 4) (3).

TABLA 4. Banderas rojas sugestivas de genodermatosis		
Edad	Bandera roja/característica clínica	Condición
Al nacimiento	-Eritroderma	-Ictiosis (ICAR), inmunodeficiencia, alteraciones metabólicas
	-Bebé colodión	-Ictiosis (ICAR)
	-Ampollas generalizadas o en sitios de fricción	- Epidermolísis ampollar
Niñez	-Eccema resistente a terapia asociado con infecciones de repetición, alergias múltiples y falla en el crecimiento	-Inmunodeficiencias
	-Descamación generalizada con o sin eritrodermia y o ampollas. Queratoderma palmoplantar	
	-Fotosensibilidad	-Ictiosis (síndrómica, no síndrómica)
	-Poiquilodermia	-Alteraciones en la reparación del ADN - Alteraciones en la reparación del ADN, síndrome de Kindler
Adolescencia y adultez	-Tumores anexiales múltiples (benignos en su mayoría)	-Síndrome de tumores familiares.
	-Pápulas queratóticas en áreas seboreicas.	-Enfermedad de Darier
	-Dermatitis erosiva recurrente de pliegues grandes.	-Enfermedad de Hailey-Hailey
A cualquier edad	-Lesiones cutáneas en distribución lineal o segmentaria respetando la línea media.	-Nevo epidérmico, incontinencia pigmenti, hipoplasia dérmica focal.
	-Máculas hiper e hipomelanóticas múltiples	-Máculas hipomelanóticas, manchas café con leche múltiples.
	-Hallazgos dérmicos que no corresponden a la edad	-Piel suelta, redundante y arrugas en un recién nacido con cutis laxa
	-Asociada a otras anomalías congénitas	-Aplasia cutis congénita, trago accesorio
	-Asociada a manifestaciones extracutáneas (SNC, esquelético, dientes, ojos, oídos)	-Síndromes de displasia ectodérmica, neurocutáneos y de nevos epidérmicos
	-Asociadas a malignidad de inicio temprano	-Síndrome de cáncer familiar

En función de la presentación clínica y severidad, ICAR comprende tres fenotipos principales: eritroderma ictiosiforme congénito (el más leve), ictiosis arlequín (el más severo) e ictiosis laminar (1).

La ictiosis laminar se caracteriza clínicamente por escamas engrosadas grises o cafés que cubren la superficie corporal de los pacientes. Si se presenta de manera congénita con una membrana colodión, ésta será reemplazada posteriormente por escamas “plate-like”. En aquellos pacientes que se encuentren más afectados también podremos encontrar eclabium, ectropión e hiperqueratosis palmoplantar (4).

LA PIEL

La piel es un órgano, que, en conjunto con los anexos cutáneos, se denomina sistema tegumentario. Este sistema se encuentra formado por diversos tipos de tejido, entre los cuales encontramos: el tejido epitelial, tejido conjuntivo, músculos, vasos sanguíneos y tejido nervioso.

Como órgano, la piel es el mayor en cuanto a peso y volumen, con una superficie promedio de 16,000-20,000 cm² (1.6-2 m²). Forma una cubierta sobre el cuerpo, interrumpida únicamente a

nivel de los orificios naturales, a partir de los cuales se continúan con las mucosas.

La piel se divide en 3 capas básicas: Epidermis (Superficial), dermis e hipodermis (Profunda).

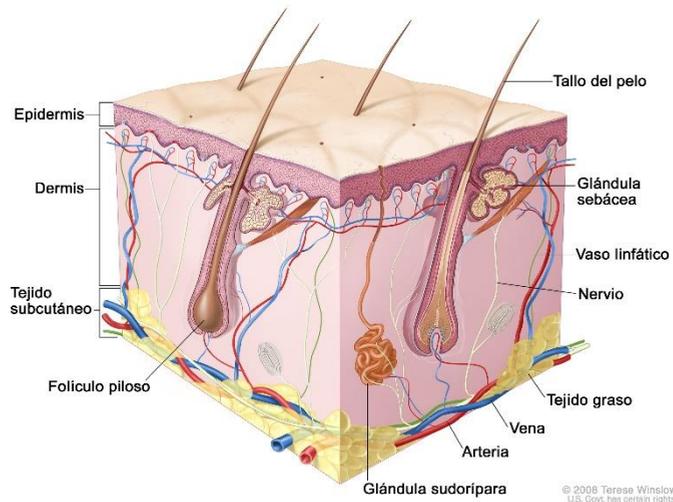


Figura 1. Capas de la piel mostrando la epidermis, dermis, tejido subcutáneo y sus anexos correspondientes. Imagen tomada de (9).

La epidermis consiste en un epitelio escamoso estratificado y queratinizado, compuesto en su mayoría por células denominadas queratinocitos, las cuales comprenden el 80% del

total de células de la epidermis (10,11). La epidermis es avascular.

Se distinguen 5 capas o estratos en la epidermis: basal, espinoso o escamoso, granuloso, lúcido y córneo.

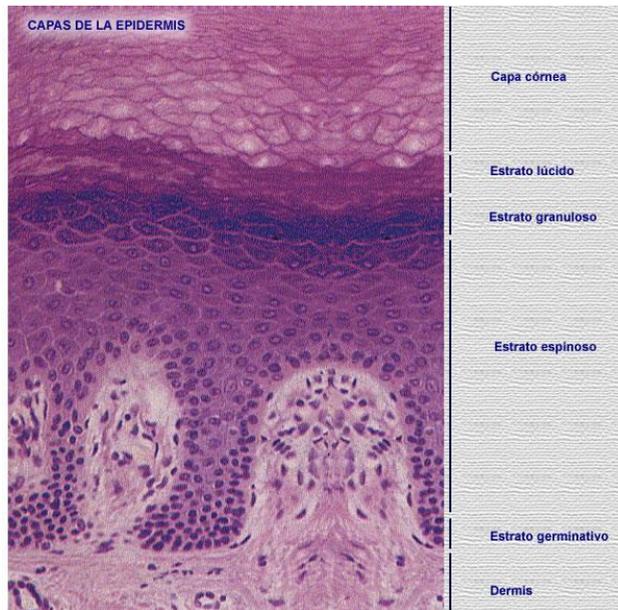


Fig. 2. Capas de la epidermis. Imagen tomada de (12).

El límite entre la epidermis y la dermis se extiende en pliegues y se denomina unión dermoepidérmica. La parte de la dermis que se proyecta hacia la epidermis se denomina papila dérmica, y la parte de la epidermis que se proyecta hacia la dermis se denomina cresta interpapilar epidérmica.

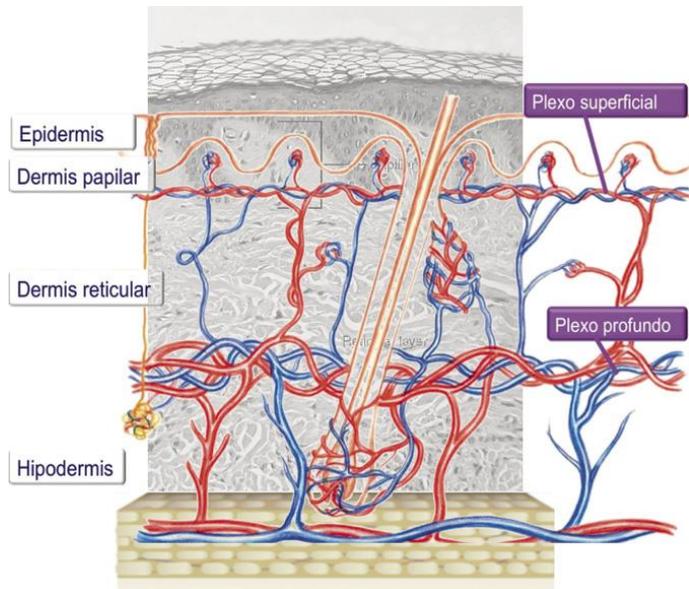


Fig. 3. Capas de la piel mostrando hipodermis y plexos vasculares. Imagen tomada de (13).

La dermis se encuentra situada por debajo de la epidermis y se compone principalmente de tejido conectivo aportando tanto resistencia como elasticidad a la piel.

Posee diversos tipos de tejido, entre los que se incluyen: vasos sanguíneos, nervios y receptores sensitivos aferentes, así como corpúsculos de Meissner (responsables del tacto

discriminatorio) y terminaciones nerviosas libres (dolor y temperatura).

Se encuentra dividida en 2 capas: Capa papilar superficial y capa reticular profunda.

La hipodermis o tejido celular subcutáneo. Representa una capa de transición (Subcutánea) situada por debajo de la dermis, formada por tejido conjuntivo laxo, tejido adiposo, nervios, arterias y venas.

Aquí se sitúan los corpúsculos de Pacini (Vibración). Estos se encuentran tanto en piel gruesa como delgada, pero son más numerosos en las puntas de los dedos de manos y pies.

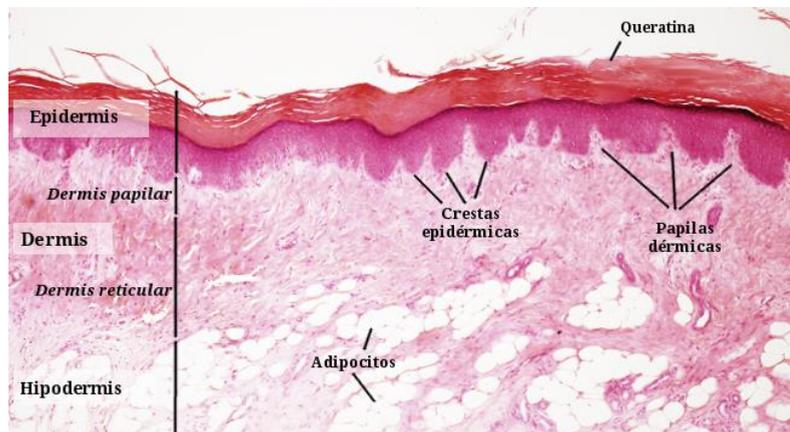


Fig. 4. Corte histológico mostrando epidermis, dermis e hipodermis. Imagen tomada de (14).

La piel al ser un órgano que recubre el cuerpo y se encuentra como intermediario entre este y el medio externo es necesario que ejerza diversas funciones, entre las cuales destacan:

- Protección: Evitando que los tejidos internos se vean afectados por agentes físicos (traumatismos, radiación, luz solar), químicos o biológicos.
- Regulación de la hidratación: Formando una barrera impermeable a líquidos.
- Regulación de la temperatura: La evaporación del sudor, así como la dilatación de la red capilar y de las anastomosis (comunicaciones arteriovenosas), ayudan a regular la temperatura corporal.
- Función somatosensitiva: Los receptores sensitivos de la piel transforman la energía física en potenciales de acción que son transportados por nervios periféricos hasta el sistema nervioso central, donde se generan las sensaciones del tacto, presión, dolor, calor, frío, vibración, etc.

- Función inmunitaria: Las células de Langerhans y linfocitos de la piel, entre otras células, contribuyen a la respuesta inmune cutánea.
- Producción de vitamina D.

ICTIOSIS CONGÉNITAS AUTOSÓMICO RECESIVAS (ICAR)

Dentro de las funciones que cumple la piel, en relación con las ICAR, destaca el de barrera, la cual previene la pérdida de agua transepidérmica y protege contra todo tipo de factores exógenos nocivos. El estrato córneo, constituido por corneocitos y lípidos secretados por los queratinocitos, los cuales se unen por corneodesmosomas, es un componente importante para que se lleven a cabo estas funciones de manera normal.

Una constante renovación de los queratinocitos en este estrato es indispensable para que este se sostenga, migrando y diferenciándose desde el estrato basal.

Este proceso de diferenciación se caracteriza por la síntesis y modificación de proteínas, lípidos y otros componentes esenciales para el mantenimiento y función de la capa lipídica, como lo son las queratinas, colesterol, fosfolípidos,

glucosilcerámidas, péptidos, enzimas y ácidos grasos libres empacados en los llamados cuerpos lamelares.

Los componentes de los cuerpos lamelares son liberados al espacio intercelular, donde forman estructuras lamelares que constituyen la cobertura hidrofóbica de la piel.

El resultado de este programa es la formación de la capa formada por corneocitos y los lípidos interqueratinocíticos.

La relevancia del proceso anterior recae en que las mutaciones en los genes que codifican para proteínas indispensables para el establecimiento de esta barrera afectan negativamente el proceso de queratinización y la homeostasis del estrato córneo, produciendo de esta manera la ictiosis.

Dentro de los diferentes tipos de ictiosis, las diferencias en los mecanismos moleculares que llevan al daño epidérmico dependen de los genes implicados.

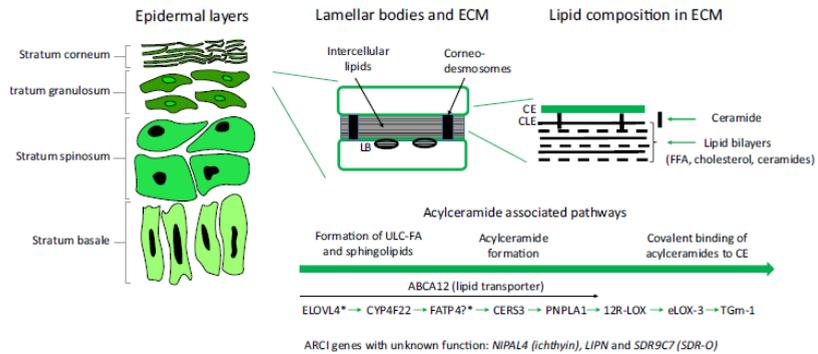


Fig. 5. Patofisiología de ICAR. Imagen tomada de (15).

TRANSGLUTAMINASAS

Las transglutaminasas son un grupo de enzimas que se especializan en catalizar 3 tipos de reacciones de modificación postraduccional dependientes de Ca^{2+} y tiol (grupo funcional formado por un átomo de azufre y un átomo de hidrógeno (-SH)): Transaminación, esterificación e hidrólisis.

En humanos encontramos 9 genes que codifican para transglutaminasas, de los cuales 8 codifican para enzimas catalíticamente activas y la otra para una catalíticamente inactiva (16). Dentro de sus miembros encontramos: Factor XIIIa (estabilización de coágulos de fibrina y cicatrización de heridas),

TG4 (entrecruzamiento del líquido seminal), Banda 4.2 (TGs inactiva, proteína estructural en eritroblastos y eritrocitos), TG2 (enzima expresada ubicuamente con diversas funciones), TG1 (TG específica de epidermis).

Todos los miembros de esta familia de proteínas se componen por 4 dominios funcionales: un dominio β -sándwich NH₂-terminal, un dominio nuclear α/β catalítico y 2 dominios β -barril COOH-terminal.

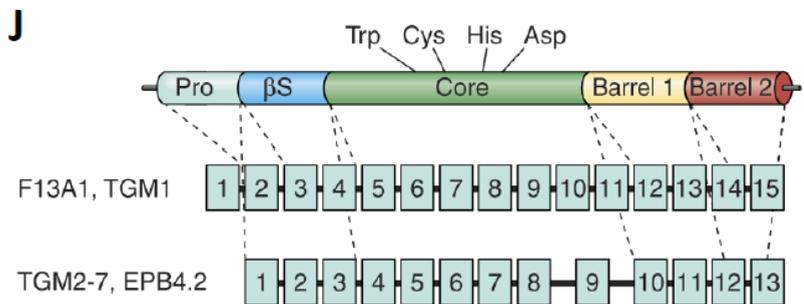


Fig. 6 Estructura de las transglutaminasas

Un elemento crítico de la actividad enzimática de las transglutaminasas es la tríada catalítica del sitio activo, la cual consta de los residuos de cisteína, histidina y aspartato; además de un residuo de triptófano que estabiliza el estado transicional.

Estos 4 residuos son esenciales para la reacción catalítica (17–22).

En el sitio activo todas las transglutaminasas comparten una secuencia idéntica de aminoácidos. El residuo catalítico de cisteína es parte del motivo conservado (requerido para la reacción de transaminación). Este residuo es reemplazado por alanina en el único miembro catalíticamente inactivo de las transglutaminasas, la proteína banda 4.2 (23).

TRANSGLUTAMINASA 1

El gen *TGM1*, localizado en el locus 14q11.2 codifica para la transglutaminasa 1 (TG1). Contiene 15 exones, siendo el primero no codificante.

El promotor de este gen contiene 3 elementos de respuesta AP2-like activadores de proteína, localizados a 0.5 kb del sitio de inicio de transcripción (24). Se cree que estos modifican la expresión génica en respuesta a estímulos como el estrés o influencias hormonales. Lo anterior ocurre ya que estos

elementos de respuesta actúan como receptores de factores de transcripción de la familia AP2/EREBP.

TG1 posee una secuencia propeptídica adicional NH₂-terminal, la cual necesita ser cortada para generar la enzima activa, lo cual quiere decir que se traduce como un zimógeno (106 kDa). Una vez removida esta secuencia se obtiene una proteína con un peso molecular de 90 kDa.

Esta se expresa en tejidos epidérmicos y queratinocitos, en las células diferenciadas de los estratos espinoso y granular, de manera dependiente de diferenciación, donde participa ensamblando la envoltura cornificada (25,26). Adicionalmente, también se expresa en tracto digestivo superior, tracto genital femenino inferior, en las uniones adherentes de las células epiteliales en pulmón, riñón e hígado (27).

En la piel, TG1 se encuentra en su mayoría anclada a la membrana plasmática de los queratinocitos a través del miristato y palmitato (moléculas de ácidos grasos) (28). La reacción de miristilación ocurre durante la traducción y la

adición de palmitato ocurre postraduccionalmente. Para que se lleve a cabo el anclaje, estas moléculas son añadidas a 5 residuos de cisteína (Cys47, 48, 50, 51 y 53) en el extremo N-terminal de la proteína. Estos residuos de cisteína son importantes ya que se requieren más de uno para que TG1 se ancle en la membrana y al encontrarse alterados se reduce la capacidad de asociación de TG1. De aquella TG1 que se encuentra anclada a la membrana plasmática, cierta cantidad da lugar a fragmentos de tamaño diverso (10, 33 y 66 kDa) a través de un proceso de proteólisis (29). La generación de estos fragmentos incrementa la diferenciación queratinocítica, a la vez que aumenta la actividad de TG1, esto último sugerido por observaciones en estudios *in vitro*. La actividad de TG1 requiere calcio como cofactor.

Como componente adicional que podría influenciar la unión de TG1 a la membrana, destaca la fosforilación de residuos de serina, en particular de la Ser82 en el extremo N-terminal de la proteína. Lo anterior debido a la cercanía de estos dominios con los sitios de acetilación y anclaje.

Se ha observado que otros agentes, como los ésteres de forbol y el ácido retinoico, tienen influencia en cuanto a los niveles de

TG1 presentes. Los ésteres de forbol tienen una acción de regulación positiva, ya que inducen la expresión de mRNA y proteínas TG1. De manera inversa, el ácido retinoico se relaciona con una regulación negativa al reducir la expresión de ambas.

TG1 media entrecruzamientos entre ceramidas e involucrina, lo cual contribuye a la acción de esta proteína como mantenimiento de la barrera de permeabilidad epidérmica (30). Lo anterior lo lleva a cabo promoviendo la formación de ésteres lipídicos en los residuos de Gln 107, 118, 122, 133 y 496 de la involucrina.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS ICAR

La ICAR describe un espectro de enfermedades cutáneas con severidad clínica variable, caracterizadas por el desarrollo de hiperqueratosis.

La prematurez suele ser una característica presente en estos pacientes, lo cual les condiciona desde un inicio un riesgo aumentado para cursar con una infección/sepsis desde el periodo neonatal. A la par, aquellos afectados pueden presentar

altos niveles de pérdidas líquidas transepidérmicas, lo cual deriva en complicaciones electrolíticas como lo es la hiponatremia.

En una alta proporción pueden presentarse al nacimiento con una membrana cutánea brillante que cubre la totalidad del cuerpo. Es a este fenotipo que se le llama bebé colodión, y persiste de días a semanas.

De manera general en las ictiosis, las principales características clínicas que encontramos son la hiperqueratosis con la formación de escamas cutáneas, pudiéndose acompañar de inflamación y dolor (6,15). En aquellos casos severos, se presenta alopecia cicatrizal, queratodermia palmo-plantar, eclabium y ectropión.



Fig. 7 ICAR generalizada por mutaciones en TGM1. Imagen tomada de (15).

Hablando específicamente de las ICAR, se pueden encontrar 3 fenotipos principales. En orden de severidad decreciente: Ictiosis arlequín (IA), Ictiosis laminar (IL) y Eritroderma ictiosiforme congénito (EIC) (no bulloso) (5,31). Sin embargo, la clínica puede variar de acuerdo con la mutación específica en el gen TGM1 o por mutaciones en otros genes (heterogeneidad de locus).

Dentro de estos fenotipos intermedios podemos encontrar a la IL y EIC leve, también conocidos como ICEF (ictiosis congénitas con escamas leves).

Formas más raras incluyen a la ictiosis del traje de baño, ictiosis colodión con mejoría espontánea y el síndrome de ictiosis-prematurez.



Fig. 8. Ictiosis del traje de baño. Imagen tomada de (15).

En la ictiosis del traje de baño, aquellos afectados presentan clínicamente escamas en el tronco, que respetan extremidades y cara, de color café (32).

Con respecto a la ictiosis colodión con mejoría espontánea (10% de los casos de ICAR) se observa el fenotipo de bebé colodión, pero, a diferencia de la ICAR clásica, a partir de la infancia pueden presentar únicamente xerosis, escamas residuales leves

o focales, pliegues palmares profundos y anhidrosis, ya que la ictiosis suele tener una resolución en casi su totalidad (33,34).

Por último, en cuanto al síndrome ictiosis-prematurez, como lo dice su nombre, son pacientes que suelen ser prematuros (29-35 SDG), cursando con asfixia severa (causa importante de mortalidad) si hay aspiración de líquido amniótico y requiriendo ingreso a la UCIN. Además, estos pacientes presentan alteraciones prenatales como polihidramnios y reportes de sedimento ecogénico en el líquido amniótico mediante ultrasonografía.

A nivel ectodérmico, al nacimiento, la piel se encuentra engrosada de manera importante, eritematosa, edematosa y con descamación secundaria a hiperqueratosis extensa. Días después, tras la descamación, se revela un eritema subyacente, el cual resuelve dejando un fenotipo de ictiosis leve. En piel cabelluda la afección puede ser mayor, presentando una hiperqueratosis verruciforme (35).



Fig. 9. Características clínicas de pacientes con ICAR. Imagen tomada de (1).

ETIOLOGÍA

El patrón de herencia característico de este subtipo de ictiosis corresponde al autosómico recesivo, habiéndose identificado hasta el momento 12 genes como causantes de ICAR, que representan hasta el 85% de los casos; en el resto (15%), aún no se ha logrado identificar algún gen causante.

Los genes identificados comprenden: *TGM1* (32-68%; 70-90% de IL), *ABCA12* (5-7% de ICAR; 93% de fenotipo arlequín), *ALOX12B*

(7-13%), *ALOXE3* (4-8%), *CASP14*, *CERS3*, *CYP4F22* (3-8%), *LIPN*, *NIPAL4* (5-16%), *SDR9C7*, *SLC27A4* (4%), *PNPLA1* (3%).

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

TGM1

De acuerdo con la base de datos Human Gene Mutation Database (HGMD) existen 188 mutaciones publicas reportadas para este gen, de las cuales 138 son mutaciones sin sentido y de sentido erróneo, 14 que afectan al proceso de corte y empalme, 1 en regiones reguladoras, 19 deleciones pequeñas, 9 inserciones pequeñas, 5 indels, 1 deleción grande y 1 inserción/duplicación grande. Aquellos que presentan variantes patogénicas en este gen presentan diversos fenotipos de acuerdo con la mutación presente en el gen (36).

De las 188 mutaciones reportadas, 79 se han relacionado con ictiosis laminar, 63 con ictiosis congénita AR, 16 con ictiosis del traje de baño, 8 con membrana colodión autolimitada, 5 con eritroderma ictiosiforme congénito, 5 con eritroderma ictiosiforme congénito no buloso, 3 con deficiencia de transglutaminasa 1, 2 con desorden del espectro autista, 1 con

membrana colodión. El resto no se ha confirmado su asociación con un fenotipo específico.

Se han reportado individuos con formas de ICAR, en los que no se ha identificado el gen causal. Estos incluyen a individuos en quienes, mediante análisis de ligamiento, se ha identificado un locus en el cromosoma 19, el cual se relaciona con un fenotipo leve, no compatible con IL ni EIC. Se ha relacionado igualmente, un locus en el cromosoma 12, el cual se relaciona con el desarrollo de IEC sin precedente de membrana colodión.

DIAGNÓSTICO

Existen distintas maneras de realizar el diagnóstico en este grupo de enfermedades. En cuanto al diagnóstico clínico, este se establece ante el caso de un paciente en el cual se observe o que este refiera el antecedente, ya sea al nacimiento o en la infancia temprana de alteraciones cutáneas características como la membrana colodión o piel gruesa hiperqueratósica, y que posteriormente desarrolle un fenotipo de los mencionados anteriormente (ICAR, eritroderma ictiosiforme, etc.). Otros

signos clínicos que pueden estar presentes son la xerosis, el eritema y las erosiones dérmicas ocasionales.

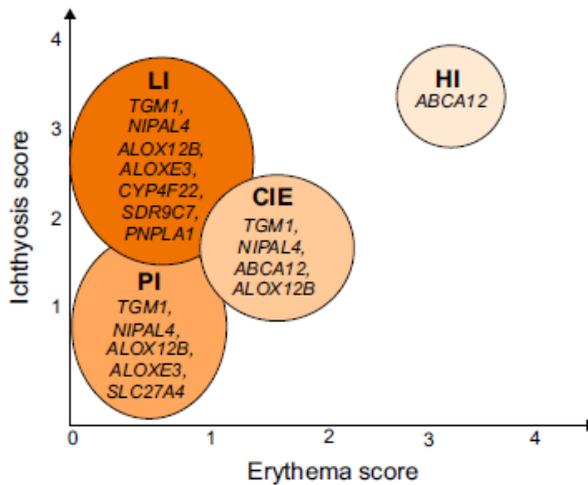


Fig. 10. La relación entre la severidad de ictiosis y eritema posterior a la infancia en los cuatro subtipos de ICAR. Imagen tomada de (15)

Sin embargo, esto no siempre es sencillo de realizar, en ocasiones, las formas severas de ICAR e ictiosis queratinopática pueden confundirse y diagnosticarse erróneamente como una ictiosis congénita o una epidermólisis bullosa (en neonatos), y las formas más leves como una ictiosis vulgaris. El tipo de descamación, la severidad/extensión de la ictiosis y el eritema,

así como los antecedentes familiares pueden dar pistas para llegar al diagnóstico.

La severidad de la ictiosis y el eritema puede ser clasificada de leve a severa (0-4), y aunque existen sistemas de puntaje más elaborados para la evaluación clínica, ninguno de estos ha sido validado apropiadamente y no existe un consenso sobre cual utilizar (15).

La toma de muestra para una biopsia cutánea no se encuentra indicada para realizar el diagnóstico o apoyar este último. Lo anterior debido a que las alteraciones que se pueden encontrar, como un engrosamiento del estrato córneo (hiperqueratosis) acompañado o no de una paraqueratosis con acantosis subyacente, son sumamente inespecíficas y es posible encontrarlas en otras entidades o contextos clínicos (7).

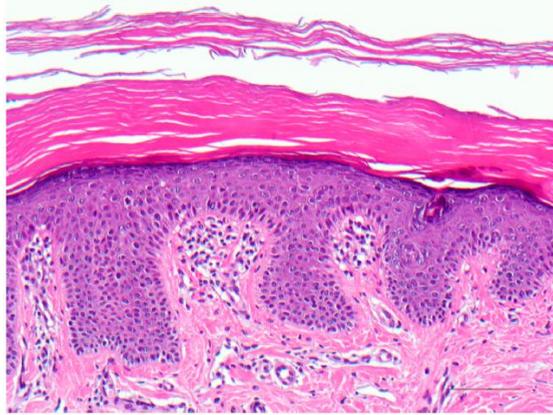


Fig. 11 Corte histológico de piel de un paciente con ICAR. Imagen tomada de (7).

Lo anterior es verdad, excepto en el caso de la ictiosis vulgar, en la cual la ausencia de una capa granular es sugestiva de esta entidad. De igual forma, en algunos casos de ictiosis queratinopática, el análisis histológico puede ser de utilidad, encontrando que la epidermólisis ocurre en la epidermis superior.

Estudios de inmunohistoquímica pueden ser de utilidad si se dispone de anticuerpos específicos para la proteína candidato sospechada, y si la mutación presente en el paciente causa la ausencia de la proteína o su expresión anormal en la epidermis. Así mismo también puede ser de utilidad para excluir ciertos diagnósticos diferenciales, como por ejemplo el síndrome de

Netherton, el cual es negativo para tinción de *LEKT1* en la epidermis (15).

La manera certera de establecer el diagnóstico o de confirmar el diagnóstico clínico previamente realizado es mediante la identificación de una variante patogénica en alguno de los genes asociados con este grupo de enfermedades.

Existen diversas estrategias y estudios que se pueden solicitar para la identificación de estas variantes patogénicas, los cuales dependen del gen implicado, tipo de mutación y disponibilidad de recursos.

Por más de 30 años el estándar de oro para el análisis molecular ha sido la secuenciación de primera generación o de tipo Sanger. Esta al consumir mucho tiempo analizando exón por exón ha venido siendo reemplazada paulatinamente por las técnicas de nueva generación (NGS). Mediante estas tecnologías se ha vuelto posible analizar la porción codificante completa de un genoma o incluso el genoma completo en tan solo unos días.

Aunque, existen ciertos fenotipos de ictiosis que pueden orientar hacia algún gen específico, hay algunos que incluso médicos clínicos con experiencia no son capaces de diferenciar.

Por lo anterior, el estudio más recomendado es un panel multigen que incluya la mayor cantidad de genes que pudieran encontrarse implicados de acuerdo con la sospecha por la clínica presente en el paciente.

Si la sospecha clínica para un gen en particular es fuerte o si no se dispone de la posibilidad de solicitar un panel, se puede considerar el análisis de gen único. Existen ciertos signos clínicos que pueden orientarnos hacia algún gen o tipo de ICAR en particular, por ejemplo, aunque el queratoderma palmoplantar es común en la mayoría de los tipos de ICAR, cuando este se encuentra presenta en un contexto clínico de ictiosis epidermolítica, casi invariablemente refleja una mutación en el gen *KRT1* subyacente.

Otro ejemplo es cuando un niño con diagnóstico de ICAR eritrodérmico comienza a desarrollar regiones características de piel que ha sanado, este dato puede orientarnos hacia el tipo de ictiosis variegata.

Aquellos infantes con fenotipo de ictiosis arlequín, casi invariablemente presentan mutaciones en *ABCA12* (secuenciación >95%; delección/duplicación 4%). Los pacientes más severamente afectados que nacen con una membrana colodión, de manera frecuente el gen afectado en ellos es *TGM1* (secuenciación >95%).

Por último, en un paciente con más de 6 semanas de prematuridad, que presente hiperqueratosis masiva en el cuero cabelludo y en la cara, habrá que pensar en alguna mutación en el gen *SLC27A4* (15).

Por lo anterior, podemos darnos cuenta que los estudios moleculares no pueden reemplazar por completo al análisis clínico y anamnéstico detallado.

Si una vez realizados estos estudios no se consigue identificar un gen responsable o si el paciente presenta afección orgánica adicional que sugiera una presentación sindrómica, se puede considerar el realizar estudios genómicos exhaustivos como lo son la secuenciación de exoma y la secuenciación de genoma completos. Aunque el costo y la disponibilidad de estos estudios se deberá tomar en cuenta.

La secuenciación del exoma nos aporta mayor cantidad de datos, incluidas aquellas variantes que no pueden ser claramente interpretadas como benignas o como patogénicas, es decir, causantes de enfermedad. De igual manera, este tipo de estudios puede llevarnos a hallazgos adicionales no deseados, tanto por su falta de relación con el contexto clínico del paciente en estudio, como por la dificultad en cuanto a su interpretación.

Cuando nuevas mutaciones son encontradas, también es difícil de interpretar y predecir su potencial patogénico y adicionalmente podemos enfrentarnos a la dificultad de poder hacer una correlación genotipo/fenotipo adecuada en la presencia de heterocigocidad compuesta o ante el hallazgo de otras alteraciones genéticas que también pudieran causar alteraciones a nivel de la piel (15).

Es por esto que, aunque los estudios moleculares cada vez se adoptan como la mejor alternativa para llegar a un diagnóstico de manera más extensa, es importante conocer sus limitaciones y hacer una adecuada curación de los datos y la literatura para sobreponerse a estas dificultades.

TRATAMIENTO

Existen diversos tratamientos para las ICAR tanto ya disponibles, como aún en estudio bajo ensayos clínicos, unos de uso más común y otros de innovación y menos ortodoxos.

EMOLIENTES Y OTROS TRATAMIENTOS TÓPICOS

El tratamiento sintomático con emolientes y queratolíticos tópicos continúa siendo el pilar de tratamiento para las ictiosis, y aun cuando se utilicen otros tratamientos concomitantes, el uso de estos debe mantenerse.

Para tener resultados que sean realmente benéficos para el paciente, es esencial una terapia individualizada que tome en cuenta tanto el tipo como la severidad de la ictiosis, así como las preferencias personales del paciente.

Los agentes hidratantes más comúnmente utilizados son el glicerol, la urea y el propilen glicol, aplicándose como formulaciones de cremas sobre la superficie cutánea. Es posible combinar agentes hidratantes y queratolíticos (ácido salicílico, ácido láctico) en la misma crema, obteniendo agentes muy

efectivos en las proporciones adecuadas, siempre cuidando la absorción sistémica que pudiera resultar tóxica, en particular en niños pequeños.

En casos severos o cuando los resultados de monoterapia con emolientes han sido insuficientes, se pueden utilizar agentes tópicos anti queratinizantes más específicos, como es el caso de la N-acetilcisteína. Este agente, en combinación con urea ha mostrado buenos resultados.

El tazaroteno es un retinoide aromático utilizado en el tratamiento de psoriasis. Sin embargo, aunque irritante, este ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la ictiosis, en particular aplicado en los párpados de aquellos que presentan ectropión.

Otra alternativa son los derivados de la vitamina D tópicos, como el calcipotriol (también utilizado para tratar la psoriasis), el cual, aunque probado en un número reducido de pacientes ha mostrado ser efectivo como tratamiento para ICAR y la ictiosis epidermolítica en una dosis de 5 mg por semana en adultos (100 g de crema) (15).

AGENTES SISTÉMICOS

RETINOIDES

Existen diversas terapias sistémicas que han sido probadas en la ictiosis, destacando la acitretina oral y en menor proporción la isotretinoína.

La utilidad de los retinoides en la ictiosis es principalmente sintomática, ejerciendo efectos antiqueratóticos en la piel, esto mediante la unión a factores de transcripción nucleares que asisten en la regulación de numerosos genes y en consecuencia modulan la proliferación epidérmica, la diferenciación y la inflamación. Sin embargo, es importante tener en cuenta sus efectos adversos, como lo es el riesgo de teratogénesis.

De manera general la acitretina es más efectiva en el tratamiento de la ictiosis que la isotretinoína. Sin embargo, existen situaciones particulares en las cuales el uso de esta última es preferible, tanto por su tasa de eliminación (la cual es más rápida), como por su perfil de efectos adversos, siendo distintos a los causados por la acitretina.

Las principales preocupaciones en cuanto a estos agentes (crecimiento esquelético en niños y teratogénesis en mujeres en

edad reproductiva) pueden evitarse seleccionando el más adecuado, aplicando periodos de descanso en los tratamientos a largo plazo, manteniendo la dosis al nivel más bajo posible y manteniendo una monitorización estrecha del paciente durante el tratamiento.

VITAMINA D Y SUS ANÁLOGOS

La vitamina D administrada vía oral como tratamiento para la ictiosis se ha utilizado desde 1988. Se ha demostrado previamente el beneficio de administrarla a dosis altas (60,000 UI de colecalciferol por 10 días, seguido de una dosis de mantenimiento de 400-600 UI diarias en combinación con calcio) (37). Teniendo en cuenta que todos los pacientes con ictiosis, tanto niños como adultos, se encuentran en riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D, la suplementación oral siempre se debe considerar, en particular para pacientes de ciertas regiones geográficas en donde la exposición solar es escasa (15).

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS

El tratamiento antiinflamatorio en estos pacientes no ha sido extensamente investigado. Existen diversas razones para esto,

por ejemplo, el hecho de que el uso de corticosteroides sistémicos (igual que el de los inhibidores de la calcineurina) se encuentran contraindicados debido al riesgo de efectos adversos, en particular para tratamientos a largo plazo como lo llegarían a requerir en este grupo de enfermedades.

Se han estudiado otros fármacos como el metotrexate, el liarozol o antagonistas de IL-1 en modelos murinos; sin embargo, no existe actualmente algún tratamiento ya establecido (15).

TERAPIAS DE SUSTITUCIÓN Y REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Existen estudios experimentales recientes para la terapia del reemplazo enzimático (TRE). En un estudio del 2012 se prepararon liposomas estabilizados estéricamente con TGm-1 (rhTG1) recombinante humano encapsulado equipados con un vector de lipopéptido catiónico para mediar la captación celular (38). Utilizando un modelo murino se demostró que tras la aplicación tópica por 2 semanas el fenotipo de ictiosis se normalizó con una restauración de la función de barrera de la piel. Otros estudios se han realizado con resultados similares.

Otro ejemplo son experimentos que se han hecho en piel deficiente de *ABCA12*, la cual, debido a una ausencia de calicreínas, muestra una descamación reducida. Con la aplicación tópica de calicreína recombinante aparentemente se restauró la degradación proteolítica de los corneodesmosomas, normalizando parcialmente el fenotipo.

A pesar de los buenos resultados obtenidos en los estudios experimentales realizados es poco probable que la TRE se estandarice como tratamiento para todos los casos de ICAR, esto debido a los altos costos de desarrollar TRE para cada enzima en específico y la frecuencia de las ICAR que no son causadas por TGM1 es baja (15).

TERAPIA GÉNICA CUTÁNEA

En cuanto a la ICAR, debido a que cuando estamos hablando de una enfermedad de etiología genética, quizás el tratamiento o terapéutica más atractiva podría ser el poder reestablecer en la piel una copia silvestre del gen disfuncional que se encuentre alterado o la utilización de RNA de interferencia (RNAi), oligonucleótidos antisentido o técnicas de edición génica, ya sea

para silenciar la expresión del gen alterado cuando este es dominante o regular la expresión del mismo (15).

La piel es un órgano susceptible para este tipo de terapias, en particular debido a su accesibilidad para la entrega génica tópica o el injerto de células genéticamente corregidas, así como para la monitorización de posibles efectos adversos.

Estudios preclínicos tanto in vivo como ex vivo han mostrado muy buenos resultados en cuanto a corrección génica.

Sin embargo, la aplicación clínica de estas terapias ha sido muy limitada, tanto por la falta de vectores de entrega adecuados como por las preocupaciones de agencias regulatorias en cuanto a la seguridad de estas. Debido a lo anterior, a pesar de existir múltiples estudios con modelos animales y en células en cultivo, únicamente se ha llevado a cabo un ensayo clínico en el cual se trató un paciente con terapia génica (39).

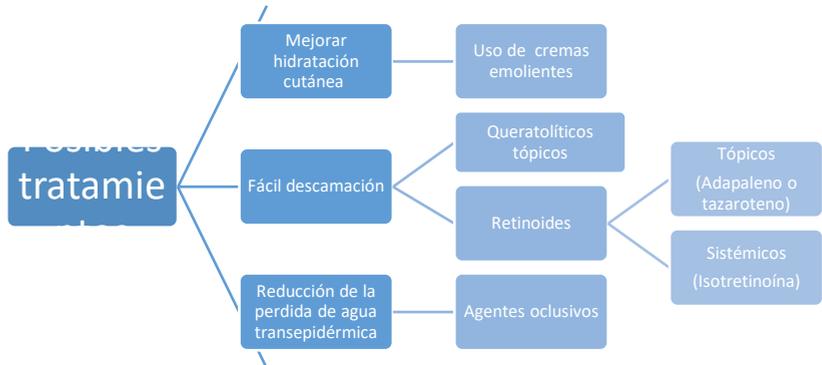


Fig 12. Tratamientos disponibles para las ICAR. Imagen adaptada de (6).

OBJETIVO GENERAL

El principal objetivo de los programas de tamizaje de portadores es identificar aquellos individuos en riesgo de transmitir alelos patogénicos y que su descendencia presente la enfermedad. La frecuencia de portadores puede ser determinada directamente para desórdenes y en poblaciones específicas principalmente por análisis de ADN, o puede ser estimada usando la fórmula del equilibrio de Hardy-Weinberg ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$), sin embargo, esta fórmula depende del asumir que existe panmixia en la población estudiada, lo cual no siempre es el caso.

En este estudio, y en particular, se pretende identificar familiares de pacientes afectados por ICAR, que pudieran ser portadores

de la variante patogénica subyacente en estado heterocigoto en una muestra de pacientes mexicanos residentes de la región de las Altas montañas de Veracruz, con la finalidad de determinar la frecuencia de portadores, y, en consecuencia, diseñar estrategias asequibles que puedan tener un impacto en disminuir la incidencia de nuevos casos y la carga de la enfermedad en estas poblaciones.

Dentro de estas estrategias nos proponemos educar a la población en cuánto a la naturaleza genética de la enfermedad y sus riesgos de recurrencia, así como proveer información sobre los genotipos presentes en las familias que ayude a la sensibilización de los individuos y que ésta pueda ser utilizada para la planificación familiar y eventual reducción en el número de individuos afectados.

Adicionalmente mediante la implementación de una encuesta, nos proponemos conocer más a fondo las condiciones de vida y socioeconómicas de estas comunidades para hacer patente su estado de marginación y vulnerabilidad, lo cual los condiciona tanto en el acceso a tratamientos para los familiares afectados, como en el acceso a atención médica e información respecto a

la naturaleza genética de la enfermedad que les permita tomar decisiones respecto a su vida reproductiva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Implementar talleres informativos, en los cuales se efectúen pláticas y exposiciones con información detallada sobre la ICAR, así como la relevancia e importancia de implementar estudios de tamizaje para identificación de individuos portadores en una comunidad.
2. Realizar la identificación de portadores por medio de secuenciación Sanger para detectar la variante patogénica asociada con ICAR en estado heterocigoto.
3. De acuerdo con los datos obtenidos mediante los estudios moleculares, llevar a cabo un análisis cuantitativo para determinar la frecuencia de portadores en dichas comunidades.
4. Entrega de los resultados de los estudios moleculares a cada individuo en particular y sus familiares, y proporcionar información sobre las implicaciones del resultado en caso de ser positivo o negativo para portador de la variante patogénica causante de ICAR. Reforzar la información sobre la naturaleza genética y fisiopatológica de la enfermedad y otorgar amplio

asesoramiento genético en cuanto a los riesgos de recurrencia, para incrementar la capacidad que cada familia tenga para ejercer una planificación familiar y toma de decisiones informada, consciente e independiente.

5. Implementar encuestas para realizar un estudio socioeconómico a los pacientes con ICAR o sus familiares que se encuentren disponibles y accedan a participar, para conocer su situación actual en cuanto a las condiciones sociales de la comunidad, la disponibilidad de servicios y sus condiciones familiares habitacionales.

A partir de los datos obtenidos se procederá a hacer una comparativa con los datos oficiales y para visualizar un panorama general de su situación actual y en consecuencia contextualizar las implicaciones para estas familias al tener pacientes afectados con ICAR, encontrarse limitados en cuanto al acceso a tratamientos para los pacientes, así como limitados para el acceso a herramientas de planificación familiar que les permitan tomar decisiones en cuanto a su vida reproductiva de manera libre e independiente.

MARCO TEÓRICO

REGIÓN DE LAS ALTAS MONTAÑAS DE VERACRUZ, MÉXICO

El estado de Veracruz se localiza al este del país, colindando con los estados de Tamaulipas al norte, San Luis Potosí, Hidalgo, Puebla y Oaxaca al oeste y Tabasco y Chiapas al sur. Al este colinda con el golfo de México.

La región de las Altas Montañas se localiza en la parte centro-sur del Estado, cuenta con 6,350.85 Km² de extensión y es la que integra la mayor cantidad de municipios con 57 del total estatal, estos son: Acultzingo, Camarón de Tejeda, Alpatláhuac, Amatlán de los Reyes, Aquila, Astacinga, Atlahuilco, Atoyac, Atzacan, Calcahualco, Camerino Z. Mendoza, Carrillo Puerto, Coetzala, Comapa, Córdoba, Coscomatepec, Cuichapa, Cuitláhuac, Chocamán, Fortín, Huatusco, Huiloapan de Cuauhtémoc, Ixhuatlán del Café, Ixhuatlancillo, Ixtaczoquitlán, Magdalena, Maltrata, Mariano Escobedo, Mixtla de Altamirano, Naranja, Nogales, Omealca, Orizaba, Paso del Macho, La Perla, Rafael Delgado, Los Reyes, Río Blanco, San Andrés Tenejapan, Sochiapa, Soledad Atzompa, Tehuipango, Tenampa, Tepatlaxco, Tequila, Texhuacán, Tezonapa, Tlacotepec de Mejía, Tlaltetela, Tlaquilpa, Tlilapan, Tomatlán, Totutla, Xoxocotla, Yanga, Zentla y Zongolica.



Fig. 13 Estado de Veracruz, México

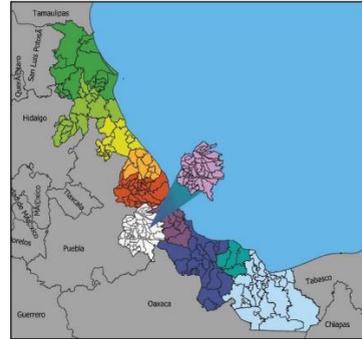


Fig. 14 Región de las Altas Montañas

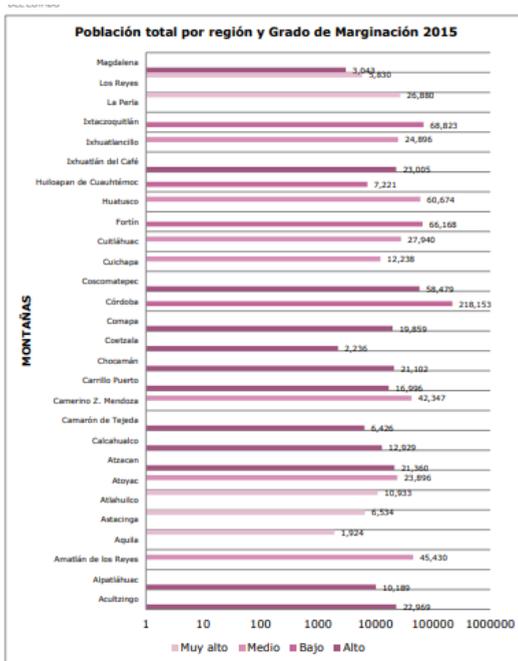
En la región de las Altas Montañas existen dos Zonas Metropolitanas (ZM): Córdoba y Orizaba. La ZM de Orizaba está constituida por once municipios: Atzacan, Camerino Z. Mendoza, Huiloapan de Cuauhtémoc, Ixhuatlancillo, Ixtaczoquitlán, Mariano Escobedo, Nogales, Orizaba, Rafael Delgado, Río Blanco, y Tlilapan.

Para el 2020 la región de las Altas Montañas contaba con 1,518,966 habitantes. Para la próxima década se espera un crecimiento de casi el 3% de su población total, proyectando 1,563,267 para 2030.

La distribución de la población en cuanto al sexo resulta muy equilibrada, siendo ésta cercana al 50%, con un ligero predominio del género masculino de los 0 a los 19 años. En esta región la cantidad de adultos mayores es más alta, siendo uno de los estratos que concentra mayor población.

Las zonas metropolitanas son las que cuentan con el mayor número de habitantes con más de 210,000 en Córdoba 120,000 habitantes en Orizaba para 2015, y cerca de 246,000 personas indígenas en la región para el mismo periodo. En el ámbito de marginación, predomina la clasificación Alta marginación en la mitad de los municipios y se concentra la marginación muy alta en los municipios con mayor población indígena.

Grado de Marginación	Municipios	Población indígena	Población
Alto	24	59,647	410,503
Bajo	5	25,365	398,273
Medio	12	24,353	335,194
Muy alto	14	154,113	198,944
Muy bajo	2	7,302	167,932
Total general	57	270,780	1,510,846



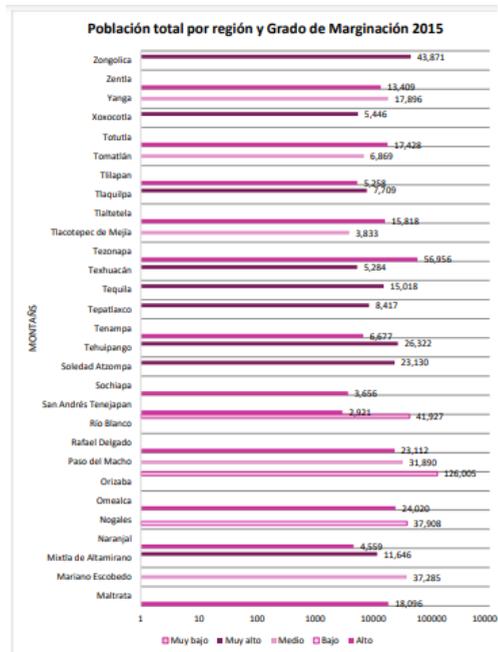


Fig. 15 Tabla y gráficas con la población total y grado de marginación en la región de las altas montañas en Veracruz, México. Fuente: (40).

En cuanto a los tipos de vivienda y servicios públicos con los cuales cuentan en las distintas poblaciones de la región de las altas montañas se cuentan con datos publicados en el 2015 por parte del gobierno de Veracruz. La conformación de tipos de vivienda en la región cuenta con una composición altamente concentrada en casas particulares. El material predominante de tipo de piso en las viviendas de la región es de cemento firme,

seguido de mosaico, madera u otro recubrimiento y, por último, de tierra.

Estimación de Material en pisos de Viviendas Particulares Totales Región Montañas 2015

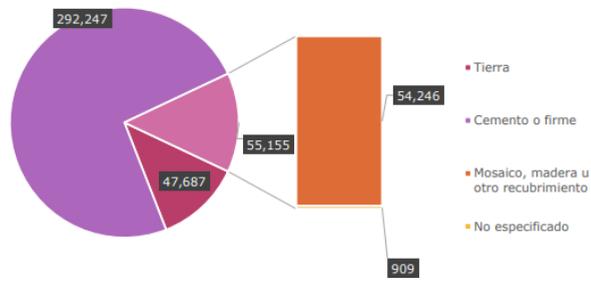


Fig. 16. Estimación de material en pisos de viviendas particulares totales en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

El material predominante de tipo de techo en las viviendas de la región son las láminas (metálica, asbesto, fibrocemento, palma, madera o tejamanil), seguida por losa de concreto o viguetas con bovedilla y la teja o terrado con vigería.

Estimación de Material en Techos de Viviendas Particulares Totales Región Montañas 2015

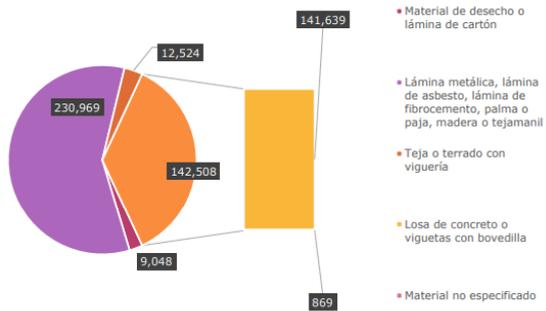


Fig. 17. Estimación de material en techos de viviendas particulares totales en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

El material predominante de tipo de pared en las viviendas de la región es el tabique, ladrillo, block, piedra, cantera, cemento o concreto, seguido por material no especificado por los habitantes, mientras que en tercer lugar queda la madera o adobe.

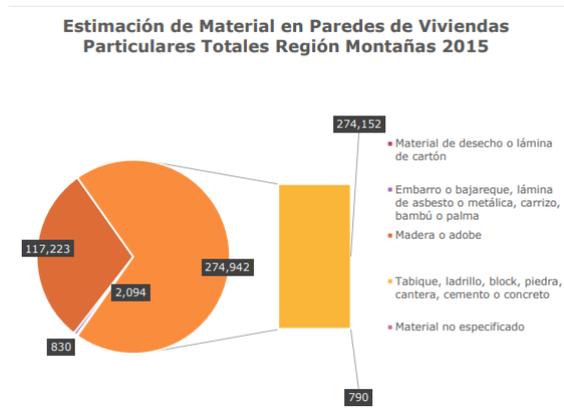


Fig. 18. Estimación de material en paredes de viviendas particulares totales en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

De manera predominante existen viviendas con 2 cuartos, viviendas de 3 cuartos, seguido de viviendas con 5 cuartos, y 6 cuartos con el menor número de datos.

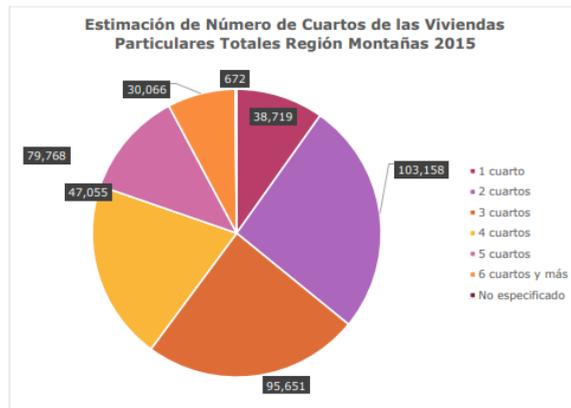


Fig. 19. Estimación de número de cuartos de las viviendas particulares totales en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

La mayoría de las viviendas de las Altas Montañas son propias, seguido de viviendas prestadas y en tercer lugar las alquiladas.

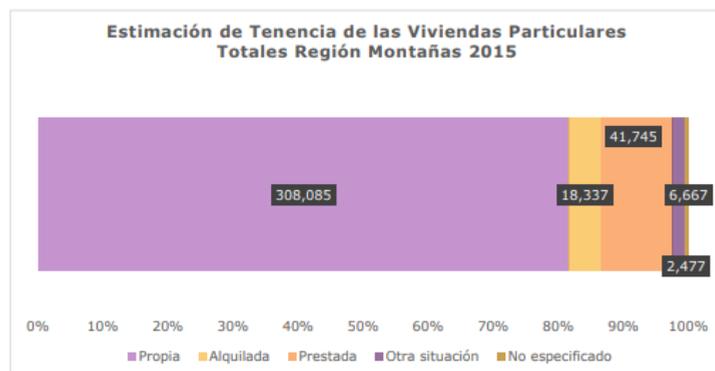


Fig. 20. Estimación de tenencia de las viviendas particulares totales en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

Del total de las viviendas el 14% acarrea agua de un río, lago, arroyo o por medio de recolección de lluvia.

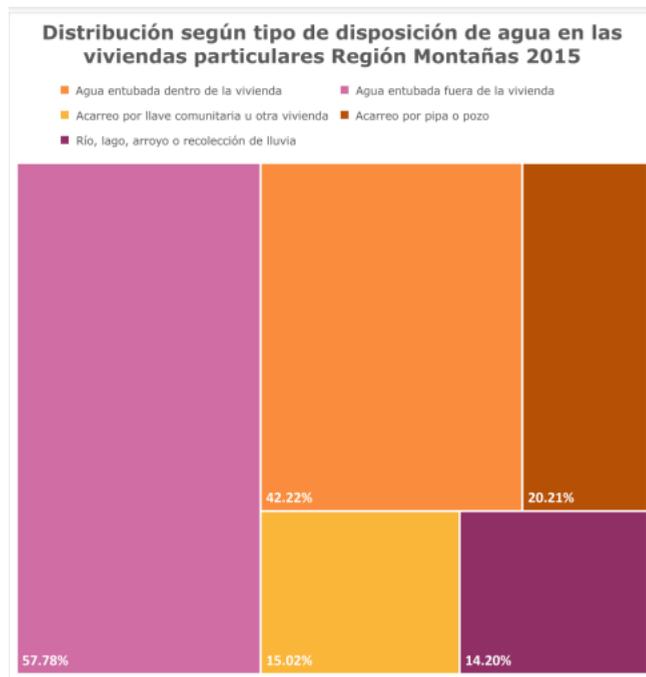


Fig. 21. Distribución según tipo de disposición de agua en las viviendas particulares totales en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

En esta región, aproximadamente un 74% de las viviendas cuentan con disposición de sistema de drenaje, mientras que un 24% o más de 97,000 viviendas no dispone de este servicio.

Estimación del Total de Viviendas Particulares Según Disposición de Drenaje en Región Montañas 2015

■ Disponen de drenaje ■ No Disponen de drenaje ■ No especificado

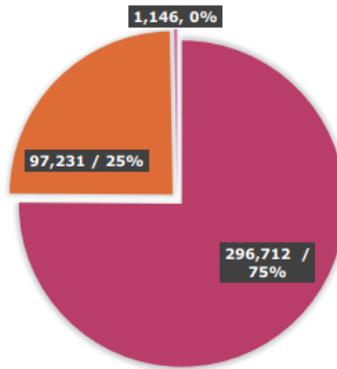


Fig. 22. Estimación del total de viviendas particulares según disposición de drenaje en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

A diferencia de otros servicios la cantidad de viviendas que dispone de energía eléctrica alcanza hasta el 97% del total, por lo que se encuentra muy cerca de llegar al total de hogares.

Estimación del total de viviendas particulares según disposición de electricidad en Región Montañas 2015

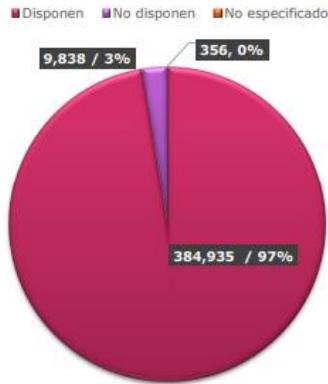


Fig. 23. Estimación del total de viviendas particulares según disposición de electricidad en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

Hablando específicamente de la situación de pobreza, 38 de los municipios de las Altas Montañas se encuentran en situación de pobreza alta (reflejados en color rojo), el resto de los municipios tienen una situación de pobreza media (color amarillo).

Todos sus municipios tienen un porcentaje mayor al 40% de pobreza, La pobreza moderada se concentra en valores amarillos y cercanos al 50%. Por otra parte, la pobreza extrema abarca al 69.8% de la población (color rojo).

2015	POBREZA						PRIVACIÓN SOCIAL	
	Situación de pobreza	Situación de pobreza moderada	Situación de pobreza extrema	Vulnerable por carencias sociales	Vulnerable por ingresos	No pobre y no vulnerable por ingresos	Con al menos una carencia social	Con al menos tres carencias sociales
PORCENTAJE								
Acutzingo	72.7	49.6	23.1	20.3	2.2	4.7	93.0	48.3
Alpatláhuac	86.0	53.8	32.2	12.7	0.2	1.0	98.7	54.9
Amatlán de los Reyes	52.3	44.4	7.9	29.0	5.9	12.8	81.3	26.3
Aquila	94.8	55.0	39.8	5.1	0.1	0.0	99.9	52.5
Astacinga	96.1	35.4	60.7	3.8	0.0	0.2	99.8	76.2
Atlahuilco	88.1	48.1	40.1	11.2	0.1	0.7	99.3	62.3
Atzacac	63.4	52.7	10.7	17.8	9.6	9.2	81.3	26.0
Atzacan	77.0	55.7	21.3	14.3	4.2	4.5	91.3	40.4
Calcahualco	95.3	43.4	51.9	4.5	0.1	0.1	99.8	65.1
Camarón de Tejeda	63.2	48.7	14.5	29.9	2.0	5.0	93.1	39.0
Camerino Z. Mendoza	58.1	42.8	15.3	13.7	10.9	17.3	71.8	23.4
Carlos A. Carrillo	69.0	52.4	16.6	29.5	0.5	1.1	98.5	57.3
Chocamán	69.8	54.7	15.1	20.0	4.1	6.2	89.7	37.3
Coetzala	70.9	42.1	28.8	24.4	1.3	3.4	95.3	57.4
Comapa	79.8	60.9	18.9	19.7	0.1	0.4	99.4	45.9
Córdoba	47.6	41.4	6.1	25.9	7.6	19.0	73.5	20.5
Coscomatepec	78.9	52.5	26.3	15.6	1.4	4.2	94.4	50.3
Cuichapa	59.7	47.7	12.0	24.6	6.0	9.7	84.4	30.2
Cuixtláhuac	53.9	46.5	7.4	33.6	3.8	8.7	87.5	29.0
Fortín	42.0	36.4	5.6	31.3	6.0	20.6	73.3	22.7
Huatusco	67.6	54.4	13.3	22.7	2.2	7.6	90.3	35.0
Huiloapan de Cuauhtémoc	50.7	41.9	8.8	19.5	15.5	14.2	70.2	18.3
Ishuatlán del Café	80.3	61.9	18.3	17.5	0.7	1.6	97.8	41.9

Ishuatlancillo	60.4	46.2	14.2	18.2	7.1	14.4	78.8	31.4
Istaczoquitlán	55.5	46.6	9.0	17.8	10.9	16.0	73.1	20.0
La Perla	90.3	45.2	45.1	9.4	0.2	0.2	99.7	72.8
Los Reyes	90.5	42.9	47.6	8.6	0.5	0.4	99.1	89.4
Magdalena	85.6	46.8	39.0	13.4	0.2	0.7	99.1	66.0
Madrera	79.5	59.2	20.4	12.9	4.2	3.3	92.5	35.9
Mariano Escobedo	68.7	46.7	20.0	16.2	5.4	11.6	83.0	36.0
Mixta de Altamirano	95.3	33.8	61.5	4.6	0.0	0.1	99.9	80.2
Naranja	66.1	43.6	22.5	28.3	1.2	4.4	94.4	50.1
Nogales	56.6	46.0	10.7	21.7	6.9	14.8	78.3	27.4
Omealca	68.3	52.2	16.1	26.1	2.1	3.5	94.4	46.5
Orizaba	40.4	36.1	4.4	19.4	12.1	28.1	59.8	10.8
Paso del Macho	60.2	49.5	10.7	27.2	4.8	7.7	87.5	37.3
Rafael Delgado	76.9	49.6	27.4	14.6	3.1	5.3	91.5	51.6
Río Blanco	46.2	41.9	4.2	18.0	13.3	22.5	64.1	10.8
San Andrés Tenexjapan	78.1	51.3	26.8	21.2	0.4	0.3	99.3	57.6
Sochiapa	70.8	58.4	12.4	27.8	0.4	1.0	98.6	34.3
Soledad Atzacac	95.3	35.8	59.4	4.4	0.2	0.1	99.7	78.5
Tehuipango	96.5	26.7	69.8	3.4	0.0	0.0	100.0	86.1
Tenampa	75.0	57.6	17.4	24.1	0.2	0.7	99.1	39.0
Tepatlaxco	76.7	52.1	24.6	22.2	0.3	0.8	98.9	53.2
Tequila	86.9	46.9	40.0	12.4	0.4	0.4	99.2	61.3
Tehuacán	86.4	44.1	42.3	13.0	0.1	0.5	99.4	66.0
Tezonapa	73.7	49.0	24.7	22.6	1.1	2.6	96.3	55.8
Tlacoatepec de Mejía	72.2	57.8	14.4	23.8	1.4	2.8	95.8	36.1
Tlalteteta	74.8	59.7	15.2	23.7	0.6	0.9	98.5	42.5
Tlaquilpa	83.2	45.8	47.5	6.5	0.1	0.2	99.7	65.5
Tlilapan	74.9	48.5	26.5	14.5	5.0	5.6	89.4	44.3
Tomatlán	65.9	54.7	11.2	17.8	8.5	7.8	83.8	23.6
Totutla	76.1	60.9	15.3	21.0	1.1	1.8	97.1	37.4
Xoxocotla	90.7	46.5	44.1	9.1	0.0	0.2	99.7	69.0
Yanga	49.5	42.9	6.6	35.3	4.5	10.6	84.8	27.9
Zentla	62.3	54.0	8.2	35.3	0.7	1.7	97.6	34.4
Zongolica	82.0	44.2	37.8	13.3	1.0	3.7	95.3	57.7

Fig. 24. Tabla mostrando el porcentaje de pobreza según comunidad en la región de las altas montañas. Fuente: (40).

ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS (AR) Y DETECCIÓN DE PORTADORES

ENFERMEDADES AUTOSÓMICAS RECESIVAS (AR)

Existe cierto grupo de enfermedades genéticas, en las cuales la etiología subyace en la alteración de un único gen, es decir, la presencia de la enfermedad depende de los alelos de un locus individual.

Estas enfermedades siguen los patrones de herencia clásicos o también llamados mendelianos (autosómico recesivo, autosómico dominante y ligado al X). Estos patrones dependen principalmente de dos factores:

- Si la localización cromosómica del locus del gen se encuentra en un autosoma (cromosomas 1-22), en un cromosoma sexual (cromosomas X y Y) o en el genoma mitocondrial.

- Si el fenotipo es dominante (solo un cromosoma de los dos presentes porta el alelo mutante) o recesivo (ambos cromosomas portan un alelo mutado).

En cuanto a las enfermedades AR, aquellos pacientes que las presentan se consideran como homocigotos, es decir ambos alelos portan una mutación deletérea para la función de la proteína. En términos generales se puede decir que heredan un alelo mutado de cada uno de los padres, quienes serían portadores heterocigotos. Sin embargo, existen otros 2 apareamientos posibles, además de ésta última, que podrían ocasionar que una enfermedad AR se presentara, aunque estos son sumamente raros.

Como podemos observar en la tabla 5, cuando 2 personas, no afectadas y portadoras de un alelo heterocigoto mutado, tienen progenie, el riesgo, por cada embarazo, de que su descendencia resulte afectada con la enfermedad es de 25% (aa). De igual forma cursan con un riesgo del 50% de tener hijos portadores (Aa) y un 25% de que sean sanos sin portar ningún alelo mutado y por lo tanto sin riesgo de transmitirlo (AA). Estos riesgos son

independientes de cuantos hijos previos se encuentren sanos o afectados.

Tabla 5	A	a
A	AA (25%)	Aa
a	Aa	Aa (25%)

Tabla 5. Cuadro de punnet para una enfermedad AR con ambos padres portadores

El probando puede ser el único afectado en la familia, pero si hay otros, por lo general, estos se encontrarán en la misma generación y se observarán en el árbol genealógico en la misma línea horizontal, siguiendo el patrón característico de las enfermedades AR con saltos generacionales.

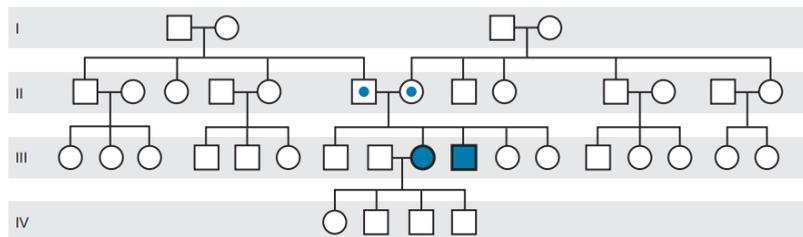


Fig 25. Árbol genealógico característico de enfermedades con patrón de herencia AR.

Tomado de (41).

Los riesgos de recurrencia anteriormente mencionados son los esperados en los casos de que ambos padres sean portadores, pero existen otros escenarios en los cuales los riesgos se modificarían.

En el caso de que un individuo afectado por una enfermedad AR forme pareja con una portadora para la misma enfermedad, el riesgo de que se pueda repetir en su progenie y resulten afectados es del 50%, el otro 50% resultarían portadores de alguno de los alelos mutados (Tabla 6).

Tabla 6		a	a
A		Aa	Aa (50%)
a		aa	aa (50%)

Tabla 6. Cuadro de punnet para una enfermedad AR con un padre afectado y el otro portador.

En los casos en que un individuo afectado forme pareja con un individuo sano, toda su progenie sería portadora de alguno de los alelos mutados del padre afectado (Tabla 7).

Tabla 7	a	a
A	Aa	Aa
A	Aa	Aa

Tabla 7. Cuadro de punnet para una enfermedad AR con un padre afectado y el otro sano.

Por último, cuando ambos padres se encuentren afectados, debido a que no existiría ningún alelo sin mutación que pudiera ser heredado, el 100% de la progenie resultaría afectada con la enfermedad (Tabla 8).

Tabla 8	a	a
a	aa	aa
a	aa	aa

Tabla 8. Cuadro de punnet para una enfermedad AR con ambos padres afectados.

En este grupo de enfermedades, al tener ambos alelos mutados, la función de la proteína que se produce se encuentra reducida o completamente eliminada, dependiendo del tipo de mutación presente en los alelos. A este mecanismo patogénico se le conoce como pérdida de función.

En el caso de los portadores, al encontrarse en estado heterocigoto, aunque uno de los alelos se encuentre con una

función reducida o alterada, el otro alelo silvestre es capaz de compensar y producir suficiente proteína funcional para evitar la expresión clínica de la enfermedad. Esto es lo contrario de lo que ocurre en los casos de homocigotos y heterocigotos compuestos, quienes siempre presentarían la enfermedad.

En términos generales, debido a que tanto hombres como mujeres tienen el mismo complemento de autosomas, en las enfermedades AR no suele haber diferencia entre sexos en cuanto a la frecuencia y la severidad clínica, sin embargo, existen algunas excepciones para las cuales se ha demostrado un fenotipo influenciado por el sexo, como lo es, por ejemplo, el caso de la hemocromatosis hereditaria.

Las características de las enfermedades AR se resumen en la tabla 9.

TABLA 9. CARACTERÍSTICAS DE LA HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA

- El fenotipo si no es aislado, se ve únicamente en los hermanos y no en los padres o progenie del probando.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Para la mayoría de estas enfermedades, tanto los hombres como las mujeres se encuentran igualmente afectados. |
| <ul style="list-style-type: none">• Los padres de un paciente afectado son portadores asintomáticos de alelos mutantes. |
| <ul style="list-style-type: none">• Puede que exista consanguinidad entre los padres de un individuo afectado. |
| <ul style="list-style-type: none">• Los riesgos de recurrencia para cada hermano del probando es de 1 en 4 (25%). |

CONSANGUINIDAD Y ENDOGAMIA

Se calcula que todos los seres humanos somos portadores para aproximadamente 20 alelos causantes de enfermedades AR. No obstante, debido a que en poblaciones y ciudades grandes en general es poco probable que estos alelos coincidan, la frecuencia con la cual se presentan estas enfermedades no es tan alta, aunque esto puede ser variable en cada región geográfica. Cuando estos alelos llegan a coincidir, lo más común es que aquellos afectados sean heterocigotos compuestos y no homocigotos puros.

Lo anterior puede no cumplirse en poblaciones determinadas. Cuando alguna población se considera cerrada en cuanto al flujo de habitantes, y de igual forma la cantidad de estos últimos es reducida (endogamia = población <5000 habitantes), existe una tendencia a que la aparición de enfermedades AR se vuelva más frecuente y que aquellos afectados sean verdaderos homocigotos debido a la perpetuación y transmisión de ciertos alelos mutados en particular.

De la misma manera, cuando existe consanguinidad, es decir cuando se forman parejas entre familiares con un grado de parentesco de 1 a 5, el riesgo de que compartan alelos (heredados de un ancestro en común) con mutaciones deletéreas para la función de la proteína y en consecuencia causantes de la enfermedad es más alto entre más cercanos sean y por ende este puede ser un factor que aumente la frecuencia de este grupo de enfermedades.

Lo anterior cobra mayor relevancia en poblaciones y grupos étnicos donde por cuestiones culturales los usos y costumbres los llevan a integrar a la consanguinidad como una práctica común entre ellos.

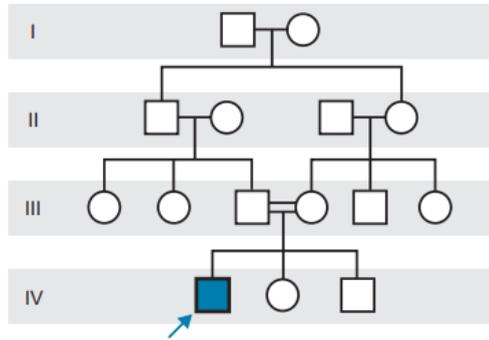


Fig. 26. Árbol genealógico con patrón de herencia AR y consanguinidad. Tomado de (41).

Cuando existe consanguinidad, las enfermedades AR que se observan suelen ser de los tipos menos frecuentes y raras que aquellas observadas cuando no existe esta práctica, esto debido a que la probabilidad de que en una población se encuentren de manera aleatoria estos alelos es muy baja.

Los riesgos absolutos de presentar una enfermedad para la descendencia de familias en donde se encuentra consanguinidad pueden no ser tan altos como se piensa inicialmente. Para aquellos que son primos hermanos (comparten 12.5% del total de su material genético), los riesgos tanto para una afección AR,

como para óbitos, muerte neonatal y malformaciones congénitas llegan a ser aproximadamente del 3-5% (el doble que en población general).

En aquellos más allá de un 5° grado de parentesco los riesgos no se consideran genéticamente significativos y son prácticamente los mismos que se pueden encontrar en la población general.

En poblaciones occidentales la incidencia reportada de matrimonios entre primos hermanos es en general baja (1-10 por 1000 matrimonios). Sin embargo, esta incidencia se modifica en poblaciones y grupos étnicos determinados. Un ejemplo son poblaciones rurales de la India o el llamado cinturón de la consanguinidad que incluye regiones de Asia y del medio oriente donde un aproximado del 20-60% de los matrimonios son entre primos.

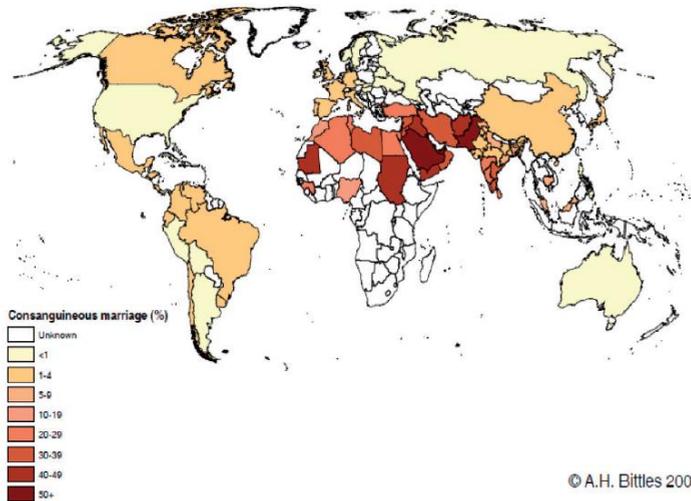


Figure 1 Global prevalence of consanguinity as cited by Bittles AH, Black ML (ref. 6: reproduced with permission from http://www.consang.net/index.php/Global_prevalence)

Fig. 27. Prevalencia global de consanguinidad. Imagen tomada de (42).

DETECCIÓN DE PORTADORES

La detección de portadores se define como la práctica de identificación de aquellos padres y familiares de individuos afectados que se encuentran en riesgo de concebir progenie igualmente afectada con enfermedades hereditarias AR.

Para esta práctica existen recomendaciones para llevarlo a cabo como método de tamizaje y tanto el Congreso Americano de Obstetricia (ACOG), como el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) concuerdan en su valor y

recomiendan que este se realice en todas las personas para un número limitado de enfermedades AR, esto último dependiente de la población, región geográfica y/o etnia en contexto.

Recientemente la detección y tamizaje de portadores expandida ha crecido en cuanto a su uso y el número de enfermedades que se analizan. La ACOG, la ACMG, la Sociedad de Medicina Materno-fetal y la Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos en Estados Unidos publicaron una declaración en conjunto hablando de los beneficios del tamizaje expandido y recomendando su implementación por encima del tamizaje tradicional.

El tamizaje tradicional suele llevarse a cabo en poblaciones específicas con una incidencia incrementada de determinadas enfermedades AR. Ejemplos de éste es el tamizaje de la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos Ashkenazi o la fibrosis quística en población blanca.

Este enfoque en enfermedades únicas para una población determinada obedece a la disponibilidad de recursos

económicos, tecnológicos y a la educación preprueba relativamente más simple para los individuos en cuestión.

En el 2008 la guía de práctica de la ACMG sugirió criterios para realizar el tamizaje de portadores, como lo son: que la enfermedad en cuestión debe llevar potencialmente una alta carga de morbilidad/mortalidad, tener una frecuencia en la población en estudio igual o mayor al 1% y que sea posible realizar un estudio con una sensibilidad para su detección mayor al 90%.

Previo a la realización del tamizaje es necesario un asesoramiento preprueba, en el cual se firme un consentimiento informado y se proporcione una cantidad genérica de información con respecto a la enfermedad, así como los beneficios, alcances y limitantes del estudio genético a realizar. Posteriormente es necesario dar un seguimiento y comentar sobre las opciones reproductivas.

En caso de un resultado positivo es necesario proporcionar asesoramiento e información detallada al respecto. Si el resultado es negativo se debe informar nuevamente sobre las

limitantes del estudio, el riesgo residual y hacer hincapié en que este puede ser más elevado ya sea por origen étnico o historia familiar (43).

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autosómicas recesivas (AR) representan una fracción sustancial de las enfermedades mendelianas. Aquellas poblaciones donde hay una ventaja evolutiva para los portadores, aquellas con prácticas de consanguinidad y las sociedades endogámicas presentan una incidencia incrementada de enfermedades con este tipo de herencia, encontrándose aquellos portadores de la copia de un alelo alterado, con un riesgo de 1 en 4 (25%) de que su progenie presente la enfermedad, si su pareja también es portadora de un alelo patogénico en el mismo gen.

Actualmente se han identificado más de 1800 genes como causantes de enfermedades autosómicas recesivas, de acuerdo con la base de datos Clinical Genomic Database (CGD), estimando a partir de esta cifra que todo individuo es portador para más de 20 enfermedades AR.

La ictiosis laminar, perteneciente a este grupo de enfermedades, es una patología compleja en torno a la cual existen diversas repercusiones, tanto funcionales, estéticas y psicosociales. Por lo tanto, es importante emprender estudios que permitan identificar aquellas personas, familiares de pacientes afectados por la enfermedad, que presenten susceptibilidad y el consecuente riesgo de poder transmitir la alteración genética a su descendencia. Una vez identificados los portadores, es esencial brindarles información clara sobre la enfermedad y sus riesgos para que a partir de ella puedan planificar y tomar decisiones que pudieran impactar en la incidencia de la enfermedad, con su carga inherente, en las comunidades estudiadas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ictiosis laminar es un subtipo del grupo de las ictiosis congénitas autosómico-recesivas (ICAR). Esta es una enfermedad con un gran impacto sobre la calidad de vida de los individuos que la padecen.

Si bien la prevalencia mundial de la enfermedad es baja, durante la realización de un estudio previo por parte de nuestro equipo de trabajo, se logró detectar un alto nivel de homocigosidad en un amplio grupo de familias con fenotipo compatible con ICAR, las cuales residen en la región de las Altas Montañas del estado de Veracruz, México; en los municipios de Soledad Atzompa (Atzompa, Mexcala, Huitzila y otras comunidades) y Nogales (El campanario y otras comunidades).

Avances en los últimos 50 años como el desarrollo de alternativas reproductivas (fertilización in vitro con estudio preimplantacional), aumento en el conocimiento del trasfondo genético de poblaciones, evolución en los marcos éticos y disminución en el tiempo y costo de técnicas de secuenciación (con dilatación importante de sus bases de datos) han modificado y ampliado el panorama del tamizaje, diagnóstico y manejo de las enfermedades AR.

La frecuencia de portadores de este grupo de enfermedades varía de acuerdo con la población estudiada, siendo diversas las causas de esta variabilidad, dentro de las cuales encontramos: efecto fundador, endogamia, apareamiento no aleatorio y/o

aislamiento cultural, religioso, social y geográfico que llevan a la consanguinidad. La consanguinidad es una práctica utilizada desde la antigüedad, que evolutivamente sirvió diversos propósitos, como lo son el agrupamiento y formación de clanes con su posterior mantenimiento, la estabilidad económica y cultural, pureza religiosa y étnica, y seguridad a largo plazo. Sin embargo, aunque esta práctica pueda “proteger” a una población de variantes patogénicas externas, eventualmente resulta en homogeneidad genómica y homocigosidad, con sus inherentes riesgos.

Para estudiar a fondo la alta incidencia y prevalencia de pacientes en dichas comunidades, determinar la frecuencia de portadores, así como realizar un asesoramiento genético adecuado en las familias, es necesario realizar un análisis molecular, tanto de afectados como portadores y de esta manera determinar quiénes son aquellos susceptibles de poder transmitir la enfermedad a sus descendientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES

La identificación y captación de posibles portadores se realizó a partir de la previa identificación de individuos afectados portadores de la mutación c.1054C>G del gen TGM1 en estado homocigoto en la región de las Altas montañas del estado de Veracruz, México; en los municipios de Soledad Atzompa (Atzompa, Mexcala, Huitzila y otras comunidades), Acultzingo (Acatla) y Nogales (El campanario).

A estos pacientes se les interrogó sobre sus antecedentes heredofamiliares y se elaboraron árboles familiares de cada uno de ellos. A partir de estos se identificó tanto a los portadores obligados, como a los posibles individuos portadores de la mutación, susceptibles de transmitirla a su progenie.

En total se identificaron 98 individuos como portadores, 33 en Nogales (el Campanario), 57 en Soledad Atzompa y 8 en Acultzingo. De los cuales, a 26 se les tomó muestra de sangre periférica para realizar análisis molecular dirigido a la búsqueda de la mutación c.1054C>G del gen TGM1.

FRECUENCIA DE PORTADORES

Para calcular la frecuencia de genotipos en una población determinada, una de las opciones es utilizar la ecuación de Hardy-Weinberg ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$), donde p^2 representa la frecuencia del genotipo dominante (AA) en estado homocigoto, $2pq$ la frecuencia del genotipo heterocigoto (Aa) y q^2 la frecuencia del genotipo recesivo en estado homocigoto (aa). La suma de estos tres genotipos debe ser igual a 1.

Sin embargo, se debe tener en cuenta que, para calcular un genotipo, se debe conocer la frecuencia de otro genotipo previamente.

SECUENCIACIÓN SANGER

Se buscó de manera dirigida mediante secuenciación Sanger a la variante c.1054C>G del gen *TGM1* identificada en las comunidades de la región de las altas montañas en Veracruz, México en estudios previos (1) en los portadores obligados y posibles portadores.

El diseño de los cebadores o primers se llevó a cabo utilizando el programa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>. Las secuencias fueron: Secuencia sentido: 5'-

TCCACTACCTGTGGTGGTCA-3' y secuencia reversa: 5'-GCAGGTGAACTCCCTGGATG-3'.

El protocolo que se realizó para la PCR consistió en una desnaturalización inicial de 95 °C por 15 minutos, a continuación 35 ciclos a 95 °C por 30 segundos, a 60 °C por 90 segundos, y a 72 °C por 90 segundos de manera subsecuente; con una fase final de elongación a 72 °C por 10 minutos. Se purificaron los productos de PCR (QIAquick, Qiaquick, Quigen, Hilden, NRW, Germany) y posteriormente se secuenciaron de manera bidireccional (BigDyeTerminator v3.1, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). El procesamiento de las secuencias se llevó a cabo con un secuenciador 3730xl analyzer (Thermofisher, Foster City, CA, USA) y el análisis de los resultados se realizó con el Sequencing Analysis Software v5.3.1 (Thermofisher, Foster City, CA, USA).

ESTUDIO SOCIOECONÓMICO

A la par del interrogatorio de los antecedentes heredofamiliares para la elaboración de los árboles genealógicos, se aplicó una encuesta para obtener datos socioeconómicos de las familias que tienen algún miembro afectado por ICAR. A partir de estos

datos se busca poder documentar el estado de marginación de dichas comunidades, el comparar los datos obtenidos con los datos oficiales y hacer patente la desventaja social de las familias, aunado al impacto económico que representa el contar con familiares afectados por ICAR de manera concomitante, así como la falta de acceso a herramientas reproductivas que les permitan ejercer una planificación familiar integral. En la figura 28 se muestra el formato de la encuesta efectuada.

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Familiar:
Comunidad:

I. CONDICIONES SOCIALES

- ¿Con cuáles de los siguientes servicios cuenta la zona dónde vives?:

- a) Agua Potable
- b) Alumbrado público
- c) Calles pavimentadas
- d) Drenaje
- e) Mercado
- f) Teléfono público
- g) Vigilancia

II. CONDICIONES FAMILIARES Y HABITACIONALES

- ¿Cuántas personas viven en tu casa, incluyéndote a ti?

-¿Con cuántos cuartos cuenta la casa?

-¿Cuántas personas trabajan en el hogar?

-¿Cuántas personas aportan económicamente al hogar?

-¿Ingreso promedio mensual del hogar?

- ¿Gasto promedio mensual del hogar?

- La casa que habitas es: Propia: () Rentada: () Prestada: ()

- La casa donde vives cuenta con:

- a) Baño con drenaje (), letrina ()
- b) Luz eléctrica ()
- c) Agua potable ()
- d) Muros de tabique ()

Techo de concreto () lámina () madera () Piso de concreto () tierra () mosaico () madera ()

- La vivienda que habitas cuenta con:

Sala () Comedor () Cocina () Baño privado () Estufa ()
Refrigerador () Horno de microondas () Lavadora ()
Televisión () Estéreo () DVD () Computadora ()
Teléfono () Internet ()

III. CONDICIONES DE SALUD

- Servicios médicos con los que cuentan tú y tu familia son:

I. IMSS () ISSSTE () Centro de salud () Dispensario ()
Médico Privado ()

Otros () _____

II. Con qué frecuencia asistes al médico: Mensualmente () Semestralmente () Anualmente () Cuando te enfermas ().

III. ¿Gasto promedio mensual en tratamientos médicos (cremas, ungüentos, etc.)?

Fig. 28 Encuesta de estudio socioeconómico

RECURSOS MATERIALES

- Extracción de DNA - kit Gentra Puregene (Qiagen, Hilden, NRW, Germany).
- Secuenciación Sanger - BigDyeTerminator v3.1, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA.

- Procesamiento de secuencias - 3730xl analyzer, Thermofisher, Foster City, CA, USA.
- Análisis de secuencias - Sequencing Analysis Software v5.3.1 (Thermofisher, Foster City, CA, USA).
- Encuesta de estudio socioeconómico.
- Para elaborar los árboles genealógicos se utilizó el software presente en la página web de invitae, Invitae Family History Tool (44). Toda la información ingresada en este software se encuentra almacenada en un servidor compatible con HIPAA y encriptado.

RECURSOS HUMANOS

- Dr. en C. Hernán Cortes Callejas – Asesor metodológico. Encargado de los análisis estadístico y molecular.
- M. en C. Norberto Leyva García – Asesor clínico.
- Fundación Genes Latinoamérica A.C. – Fundación que facilitó permisos y acceso vehicular a los distintos municipios.
- Médicos cirujanos y médicos de pregrado de la Universidad Veracruzana – Colaboración para la

realización de valoraciones, encuestas y posteriormente la detección de portadores.

METODOLOGÍA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En total se identificaron 98 individuos como portadores, 33 en Nogales (el Campanario), 57 en Soledad Atzompa y 8 de la comunidad de Acultzingo. De los cuales, a un total de 26 se les realizó secuenciación Sanger.

Se realizaron encuestas para el estudio socioeconómico a 22 individuos en total.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Individuos del sexo masculino y/o femenino, sin límite de edad, residentes de las comunidades de la región de las Altas montañas de Veracruz.
- Familiares de pacientes con ICAR previamente identificados con la mutación c.1054C>G del gen TGM1, tanto portadores obligados como aquellos que no lo son,

pero que se encuentran con el riesgo de portar la mutación en estado heterocigoto.

- Familiares de pacientes con ICAR previamente identificados mediante evaluación clínica, en riesgo de portar la mutación en estado heterocigoto.
- Individuos que deseen participar y firmen la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes del sexo masculino o femenino residentes de las comunidades de la región de las Altas montañas de Veracruz, los cuales cumplan con los criterios clínicos de ICAR, según las guías internacionales.
- Individuos residentes de otras comunidades que no sean originarios de la región de las montañas altas de Veracruz.
- Individuos que no deseen participar en el estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Únicamente a aquellos individuos que estuvieron de acuerdo con participar en el presente estudio se les interrogó, realizó un árbol genealógico y el estudio socioeconómico. De igual forma solo a aquellos que aceptaron participar por voluntad propia y con previa firma de consentimiento informado se les tomó muestra de sangre periférica para llevar a cabo la secuenciación dirigida para identificación de la variante c.1054C>G del gen TGM1.

No se recibieron pagos de ningún tipo o especie para la participación en este estudio, ni existen conflictos de interés.

RESULTADOS

Utilizamos la ecuación de Hardy-Weinberg ($p^2 + 2pq + q^2 = 1$), para calcular la frecuencia de portadores. Nos basamos en la frecuencia de afectados por ICAR calculada de 1 en 1,348 (74:100,000) (7.4%).

En primera instancia calculamos la frecuencia del genotipo dominante en estado homocigoto (p^2): $q=0.272$, $p+0.272=1$, $p=0.72$, $p^2 = 0.529$ (52%).

Una vez conocidos los valores de p (0.72) y de q (0.272), pudimos calcular la frecuencia para los heterocigotos o en este caso portadores. $0.529 + 2(0.72)(0.272) + 0.074=1$, $0.529 + 0.391 + 0.074 =1$. $2pq =0.391$ (39%).

Por lo tanto, la frecuencia para el genotipo homocigoto dominante corresponde al 52%, la frecuencia para el genotipo homocigoto recesivo (afectados con ICAR) es del 7.4% y el genotipo heterocigoto (portadores) corresponde al 39%.

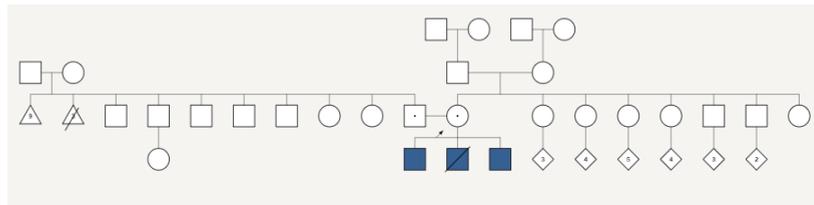
Mediante el interrogatorio de antecedentes heredofamiliares, tanto a pacientes afectados con ICAR, como a los familiares de estos, se elaboraron sus árboles genealógicos, se identificaron a portadores obligados y se obtuvieron y registraron sus datos (nombre completo, edad, comunidad y parentesco con paciente afectado por ICAR). Es importante señalar que, en su mayoría, los portadores identificados son padres o hijos de algún individuo afectado por ICAR. Por otra parte, no nos fue posible

realizar árbol genealógico de 3 de los portadores secuenciados presentes en este estudio por falta de datos para la elaboración de los mismos.

Se logró la identificación de 33 portadores en la comunidad del Campanario en Nogales, de 57 portadores en la comunidad de Soledad Atzompa y 8 de Acultzingo para un total de 98 portadores entre las tres comunidades. Las edades oscilaron entre los 2 y los 80 años, con una media calculada de 20.81 años, una mediana de 36 años y una moda de 42 años.

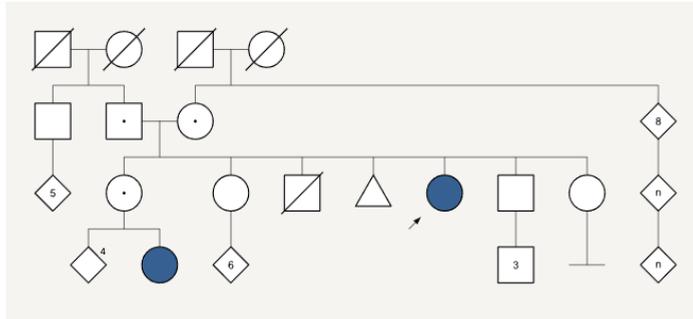
Como lo demuestra la media de edad calculada en los participantes de las comunidades, la gran mayoría se encuentra en edad reproductiva, muchos de ellos empezando a formar una familia, por lo que su detección resulta imperativa. Cabe mencionar que a edades más tempranas no se justifica el realizar un estudio invasivo, debido a que es necesario respetar la libertad de estos individuos para decidir en su vida adulta, cuando sean capaces de entender las implicaciones, si quieren o no conocer su estado de portador.

Los árboles genealógicos de las familias del campanario se presentan a continuación.



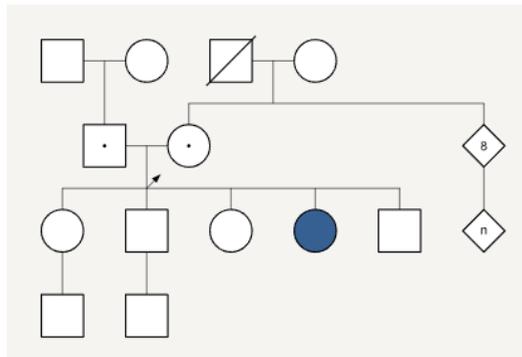
Familia 1

En la familia 1 encontramos 3 casos de ICAR en los individuos IV-2, IV-3 y IV-4. En consecuencia, los padres de estos (III-10 y III-11) serían portadores obligados. De acuerdo al interrogatorio, no se identificó a algún otro individuo con ICAR y por ende no identificamos otros portadores obligados. No obstante, necesariamente alguno de los abuelos (II-1, II-2, II-3, II-4) debería ser portador de la variante y haberla heredado, por lo cual es altamente probable que más individuos tanto de la línea III como de la IV se encontraran en estado de portador heterocigoto.



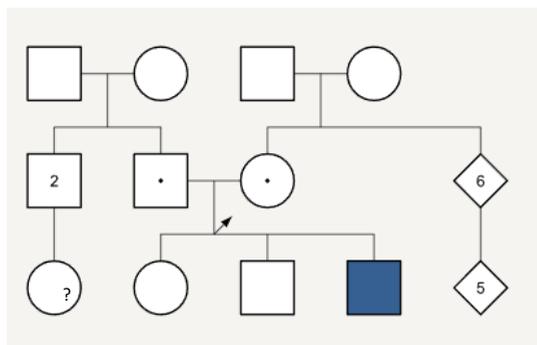
Familia 2

En la familia 2, observamos 2 individuos afectados por ICAR (III-6 y IV-2), siendo II-2, II-3 y III-6 portadores obligados al ser sus padres respectivamente. En este caso tampoco fue posible conocer los datos de la generación I y su vez se desconocía el estado de los sobrinos (III-9 y IV-5) de II-2, II-3, pudiendo existir algún caso de ICAR o portador entre estos individuos.



Familia 3

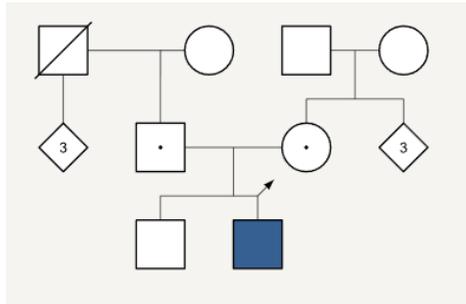
En cuanto a la familia 3, tras el interrogatorio identificamos un caso de ICAR (III-4), con sus padres como portadores obligados (II-1 y II-2). En la generación III podemos observar que se trata de individuos jóvenes, 2 de ellos con hijos muy pequeños y 2 aún sin progenie. Si recordamos los riesgos de las enfermedades AR, II-1 y II-2 tendrían el 50% de riesgo de tener hijos portadores, por lo que sería de esperar que en la generación III algún otro individuo se encuentre en estado de portador heterocigoto.



Familia 4

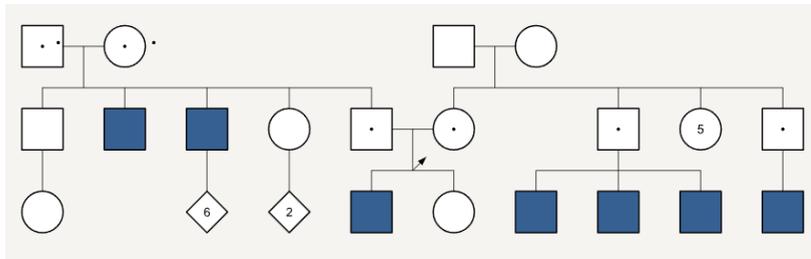
En la familia 4 el individuo III-4 se encuentra afectado por ICAR, los portadores obligados serían sus padres (II-2 y II-3). Desconocemos los estados de otros familiares, aunque habría que considerar la posibilidad de que III-2 y III-3 pudieran ser

portadores. Sin embargo, al ser tan jóvenes no se justifica el estudio molecular en ellos.



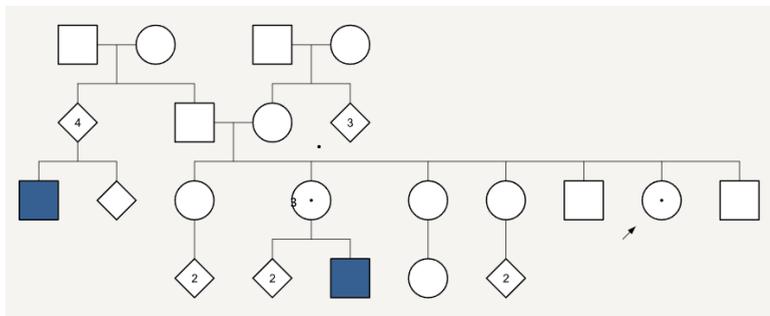
Familia 5

En lo que concierne a la familia 5, los padres del individuo III-2 son portadores obligados (II-2 y II-3). Aparentemente no ha habido más casos de ICAR en la generación II, y en la generación III aún es muy joven el individuo III-1 para realizar estudio molecular para conocer su estado.



Familia 6

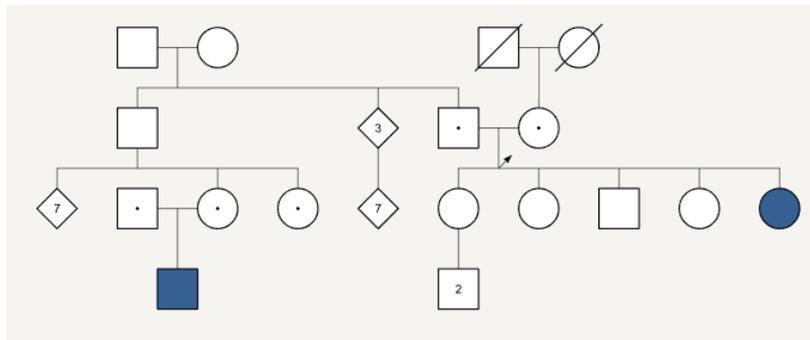
En la familia 6 encontramos una gran cantidad de individuos afectados (II-2, II-3, III-4, III-6, III-7, III-8 y III-9), en consecuencia, I-1, I-2, II-5, II-6, II-7, y II-9 son portadores obligados. En este árbol si se identificó en todas las líneas tanto individuos afectados con ICAR como portadores obligados. Sería importante poder confirmar mediante estudio molecular el estado de la generación III, en particular para III-1 y III-5, ya que estos se encuentran en edad reproductiva.



Familia 7

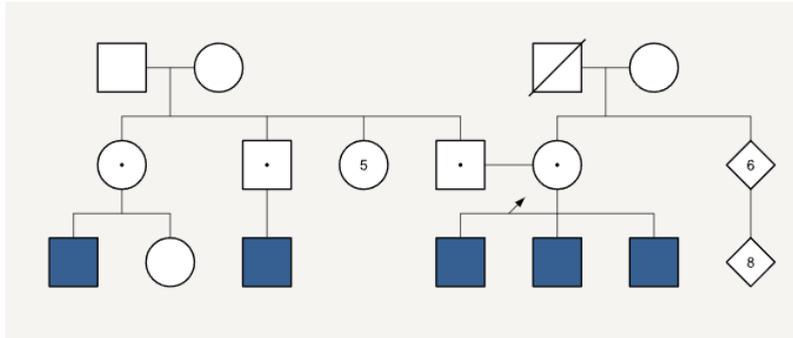
En cuanto a la familia 7, son 2 los individuos identificados con ICAR (III-1 y IV-3), sin embargo, cabe mencionar que queda duda sobre el verdadero estado de III-1, ya que la interrogada presentaba dudas sobre el verdadero parentesco con este

individuo. Respecto al individuo IV-3, se trata de el mismo observado en la familia 4 como III-4, con su respectiva madre como portadora. Es importante también señalar que III-8 fue secuenciada para verificar su estado, reportándose como portadora heterocigota.



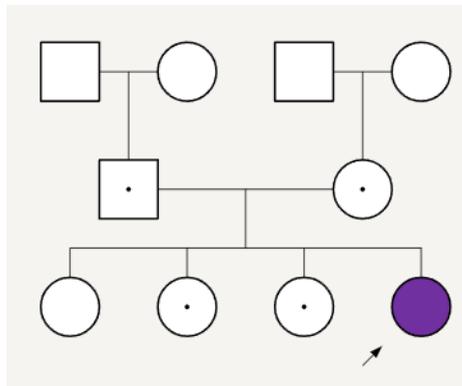
Familia 8

Para el caso de la familia 8, logramos identificar a 5 portadores obligados (II-3, II-4, III-2 y III-3, III-4), de los cuales son padres y tía de los individuos afectados por ICAR III-10 y IV-1. Sería importante verificar el estudio de los hermanos de III-10, ya que dos de ellos se encuentran en edad reproductiva.



Familia 9

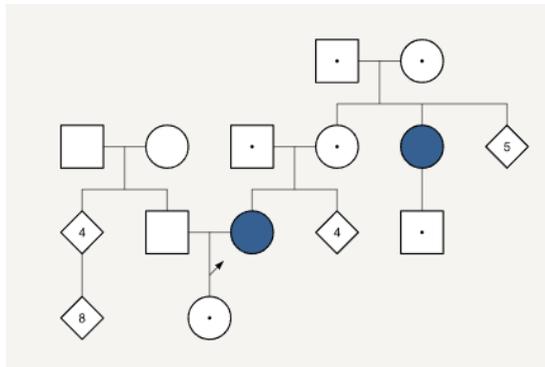
En la familia 9 encontramos a los mismos individuos afectados por ICAR (III-1, III-3, III-4, III-5 y III-6) que observamos en el árbol de la familia 6, encontrando como portador obligado adicional a ese árbol al individuo II-5. Destaca de igual forma III-2, ya que se encuentra en edad reproductiva y corre un riesgo del 50% de ser portadora heterocigota.



Familia 10

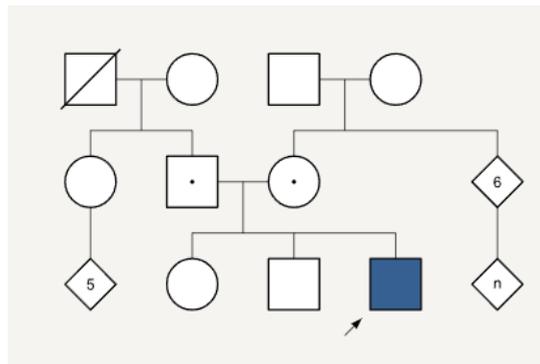
En lo que respecta a la familia 10, el individuo afectado por ICAR es III-4, por ende, ambos padres son portadores obligados (II-1 y II-2). Fue posible realizar a dos hermanas (en edad reproductiva) de III-4 estudio molecular para detectar o descartar la presencia de la variante en estado heterocigoto en ellas. Se estudió a III-2 y III-3, resultando ambas como portadoras. No fue posible conseguir que III-1 participara en el estudio.

A continuación, se muestran los árboles genealógicos de la comunidad de Soledad Atzompa:



Familia 11

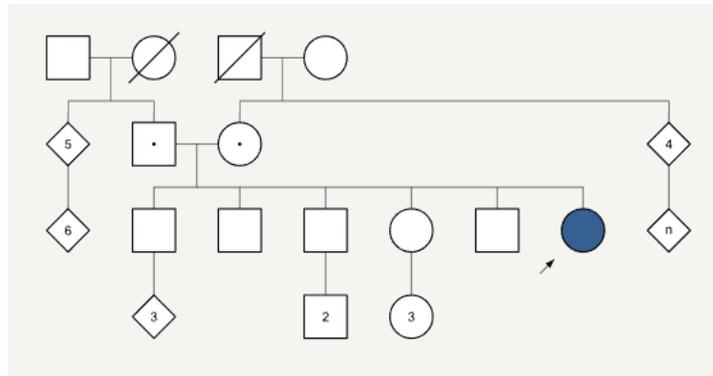
En lo que concierne a la familia 11, identificamos a dos individuos afectados con ICAR (II-5 y III-3), en consecuencia, la hija de III-3 resultaría portadora obligada, ya que el 100% de los hijos de un padre afectado por ICAR serán portadores. De igual forma, ambos padres de III-3 son portadores obligados. En cuanto a II-5, al encontrarse afectado, su hijo (III-5) y sus padres (I-1 y I-2) forzosamente también son portadores.



Familia 12

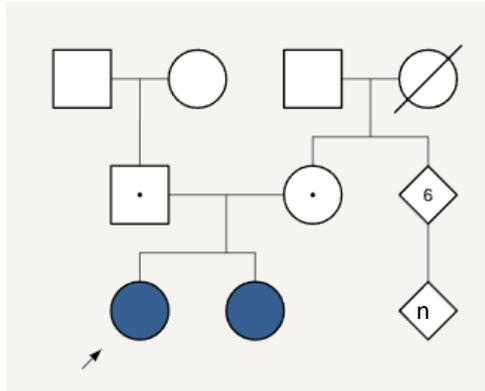
En este caso identificamos a un único individuo afectado por ICAR (III-4), sus padres (II-2 y II-3) son portadores obligados, en consecuencia y en particular para el individuo III-2, sería importante poder confirmar si es portador debido al riesgo del

50% que corre de serlo, ya que se encuentra en edad reproductiva.



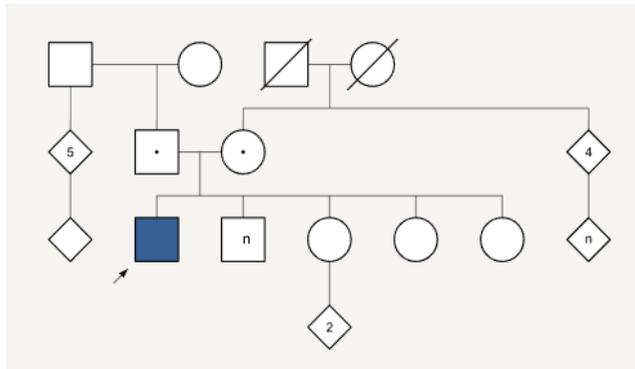
Familia 13

En esta familia de igual forma solo identificamos como afectado al individuo III-7, y a sus padres II-3 y II-4 como portadores obligados. De los hermanos del individuo afectado, ninguno se encuentra afectado ni ha tenido hijos con ICAR, sin embargo, todos estos individuos presentan un riesgo elevado de ser portadores, por lo que sería importante realizar estudio molecular para identificarlos y asesorarlos al respecto.



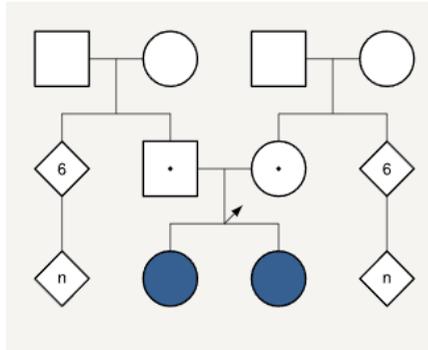
Familia 14

Para este árbol encontramos a III-1 y III-2 afectados con ictiosis, cumpliendo en ambos casos con el 25% de riesgo que corrían sus padres por embarazo de tener un hijo afectado, al ser ambos portadores (II-1 y II-2). Desconocemos el estado de los hermanos de II-2 y sus sobrinos, pero es probable que existan portadores entre estos individuos, así como en los abuelos.



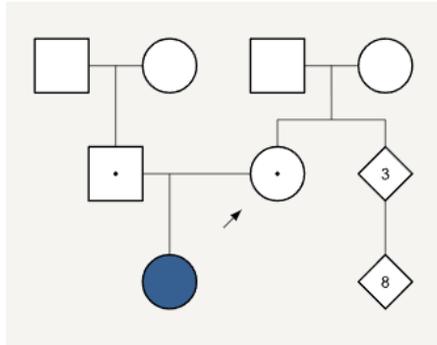
Familia 15

En la familia 15, identificamos a III-2 como afectado por ICAR, y en consecuencia sus padres (II-2 y II-3) son portadores obligados. Al igual que como hemos observado en otras familias, a pesar del riesgo del 25%, ninguno de los hermanos se encuentra afectado, ni ha presentado hijos afectados. Sin embargo, debido al riesgo del 50% de ser portadores, es probable que más de uno se encuentre en ese estado, y al encontrarse en edad reproductiva, sería imperativo poder identificarlos mediante estudio molecular.



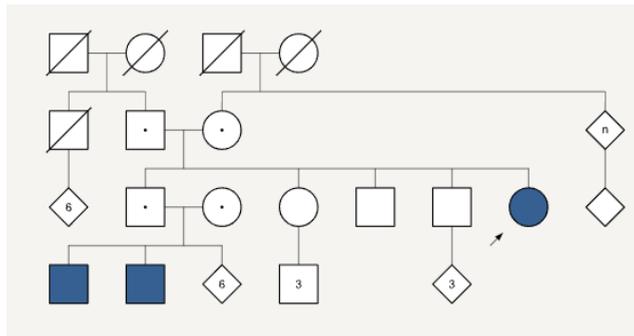
Familia 16

En este caso los individuos III-2 y III-3 son hermanos, ambos afectados por ictiosis. Sus padres (II-2 y II-3) forzosamente se encuentran en estado de heterocigotos por lo que son portadores obligados. Mediante el interrogatorio no fue posible encontrar a más individuos afectados o portadores. No obstante, tanto II-2 como II-3 tienen 6 hermanos, por lo cual es bastante probable que alguno de ellos pudiera ser portador de igual forma.



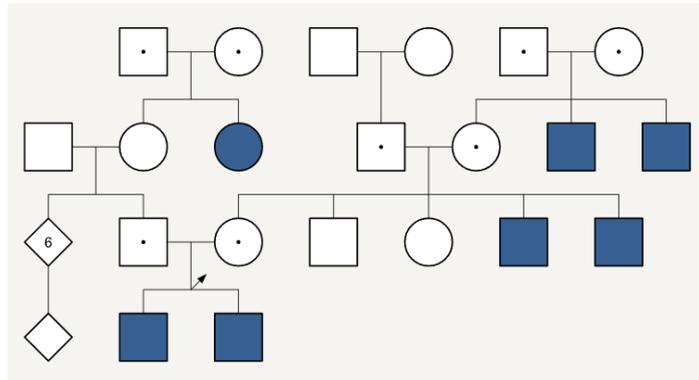
Familia 17

Aquí encontramos como único individuo afectado a la hija de los portadores obligados II-1 y II-2 (III-1). De manera similar a lo que observamos en otras familias, no identificamos a otros afectados o portadores mediante el interrogatorio de antecedentes.



Familia 18

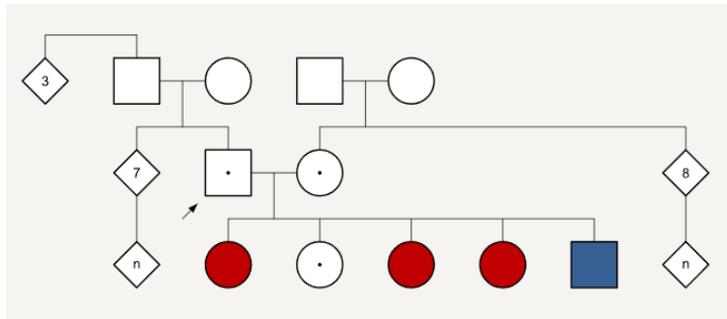
En la familia 18 observamos 3 individuos afectados por ICAR (III-7, IV-1 y IV-2). Como portadores obligados observamos a III-2 (hermano de III-7) y III-3, ambos padres de IV-1 y IV-2; así como a II-2 y II-3, ambos padres de III-2 y III-7, y a la vez abuelos paternos de IV-1 y IV-2. Al encontrar en esta familia un alto índice tanto de afectados como de portadores por generación, sería de esperar (y muy importante confirmarlo), que hubiera más de ambos, en particular en las generaciones III y IV.



Familia 19

Como podemos observar, identificamos múltiples afectados por ICAR en casi todas las generaciones de este árbol y en ambas

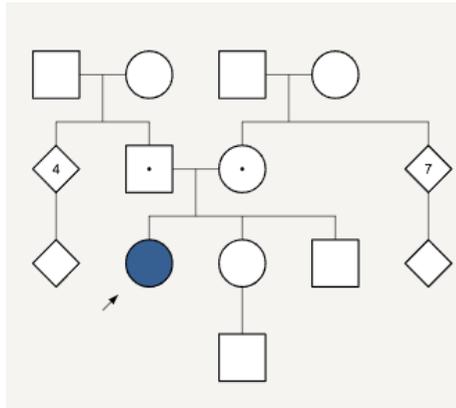
ramas, (II-3, II-6, II-7, III-6, III-7, IV-2 y IV-3) y consecuentemente, tanto padres de estos, como hermanos son portadores obligados (I-1, I-2, I-5, I-6, II-4, II-5, III-2 y III-3). Aquí subrayaríamos la importancia de realizar estudio molecular a III-4 y III-5 ya que se encuentran en etapa reproductiva, y a II-1 y II-2 para poder investigar en retrospectiva y conocer el origen del alelo mutado.



Familia 20

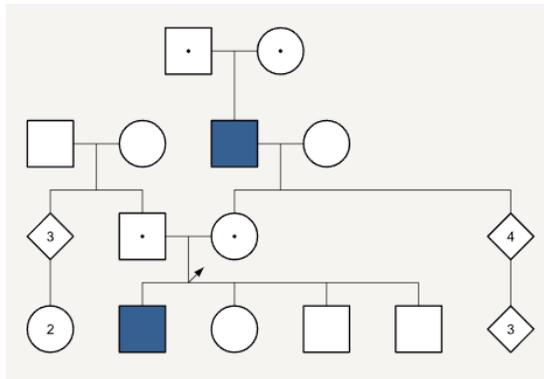
Este caso resulta extremadamente interesante, debido a que identificamos a un individuo afectado con ICAR (III-6), con sus padres, II-2 y II-3, como portadores obligados. Al realizar el estudio molecular, logramos identificar adicionalmente a III-3 como portadora de la mutación. Llama la atención que III-2, III-4 y III-5, hermanas de III-6, cursan con hipoacusia, sin antecedentes patológicos que expliquen la causa, por lo que

podríamos encontrarnos ante la expresión concomitante de ICAR con una hipoacusia de tipo AR, aunque esta hipótesis requiere de confirmación molecular.



Familia 21

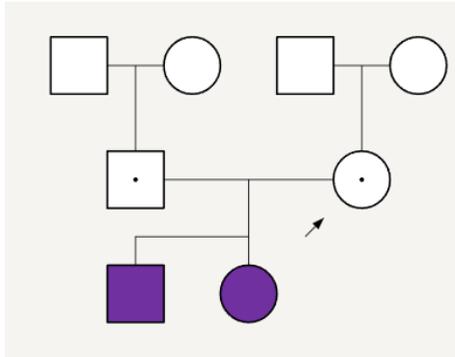
En la familia 21 identificamos como afectada por ICAR al individuo III-2, con sus padres, II-2 y II-3, como portadores obligados. Fueron negados otros antecedentes heredofamiliares positivos para ICAR. En este caso sería importante estudiar a los hermanos de III-2 por el riesgo de 50% de que fueran portadores.



Familia 22

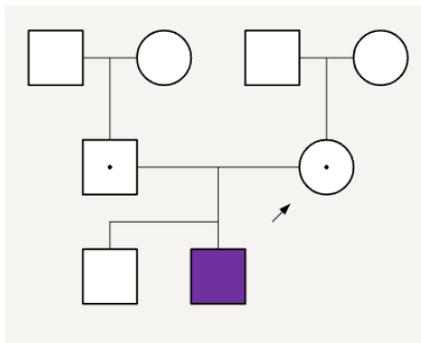
En esta familia encontramos dos casos de ICAR, ambos relacionados con la portadora obligada III-3, su padre (II-3) y su hijo (IV-2). De manera adicional, como portadores obligados identificamos al padre de IV-2 (III-2) y a los padres de II-3 (I-1 y I-2). Desconocemos si II-3 tiene hermanos y de ser el caso el estado de su progenie.

Con respecto a IV-3, IV-4 y IV-5 (10, 8 y 1 año respectivamente), sería importante realizar el estudio molecular en ellos una vez sean mayores de edad y/o se encuentren en edad reproductiva, si es que ellos lo desean así.



Familia 24

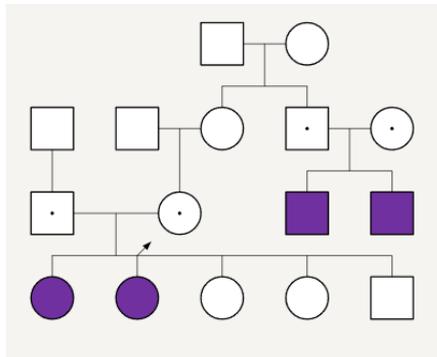
En la familia 24 fue limitada la información que pudimos obtener de ellos. Observamos a III-1 y III-2 como afectados por ICAR y en consecuencia sabemos que ambos padres son portadores obligados (II-1 y II-2). Adicionalmente nos fue posible confirmar el estado de portadora de II-2 mediante secuenciación.



Familia 25

Al igual que en el caso anterior, fue limitada la información a la cual tuvimos acceso. No obstante, identificamos un caso de un individuo con ICAR (III-2), ambos padres consecuentemente son portadores obligados y pudimos confirmar mediante secuenciación el estado de portadora de II-2.

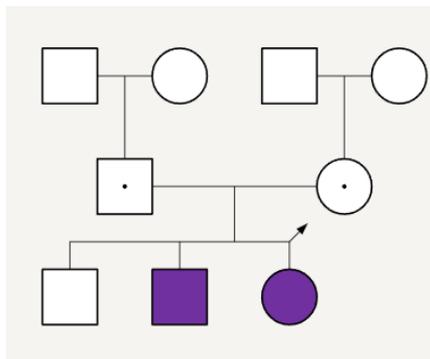
Los árboles genealógicos de la comunidad de Acultzingo se muestran a continuación:



Familia 26

En la familia 26 podemos observar 4 casos de ICAR en dos generaciones distintas (III-3, III-4, IV-1 y IV-2). En cuanto a III-2, ella es prima de dos de estos individuos afectados y madre de los

otros dos casos, siendo tanto ella como III-1, II-4 y II-5 (los padres de III-3 y III-4) portadores obligados. Nos fue posible confirmar el estado de portadora heterocigota realizando secuenciación en III-2. De la misma manera sería importante poder verificar el estado de IV-3, IV-4 y IV-5 por el riesgo del 50% de ser portadores.



Familia 27

En la familia 27 encontramos a dos hermanos con ICAR (III-2 y III-3), encontrándose el mayor asintomático. Al ser los padres de estos individuos (II-1 y II-2) portadores obligados, habría que descartar que III-1 pudiera ser portador heterocigoto de la enfermedad, de la misma manera que nos fue posible hacerlo con II-2.

De estos 98 portadores identificados, se le tomó muestra de sangre periférica para confirmar la presencia de la mutación en TGM1 en estado heterocigoto a 26 individuos de los cuales, las edades oscilaban de los 15 a los 54 años, con una media de 28.9 años, una mediana de 33 años y una moda calculada de 24 años.

En cuanto al estudio socioeconómico establecido mediante la implementación de una encuesta, el total de encuestados fueron 22 individuos, todos habitantes de las comunidades del Campanario (Nogales) y Soledad Atzompa. Las encuestas se realizaron entre el periodo del 9 al 10 de Julio del año 2022. Los resultados son los siguientes:

En el apartado de condiciones sociales, el 100% de los encuestados obtiene el agua potable de manantiales cercanos, acarreando el agua y almacenándola en recipientes. Ambas comunidades cuentan con alumbrado público, aunque no en todas las zonas de estas. Únicamente las calles principales de ambas comunidades contaban con algún tipo de pavimentación. Estas comunidades no cuentan con sistema de drenaje, aunque

en el Campanario se encuentran bajo instalación para el momento en que se implementó la encuesta. Ninguna de las comunidades cuenta con algún mercado para obtener sus bienes, únicamente con tiendas de abarrotes aisladas. De igual forma ninguna de las dos comunidades cuenta con los servicios de teléfonos públicos o vigilancia.

En lo que concierne al apartado de las condiciones familiares habitacionales, de los 22 individuos encuestados, la media de habitantes por hogar es de 4.1, la mediana es de 5 y la moda de 4. Para el número de habitaciones la media es de 1.4, la mediana de 2 y la moda de 1.

El 100% de los encuestados reportó ser dueño de la casa que habita o habitar con sus suegros quienes son dueños de dicha casa. Ninguno de los encuestados reportó contar con baño con drenaje y el 100% contaba con letrina. El 100% reportó contar con luz eléctrica en casa. Hablando de los materiales de las casas, lo más común es que estuvieran hechas de diversos materiales, siendo tabique y madera los más frecuentemente reportados. En cuanto al techo prácticamente el 95% reportó tener techo de

lámina. Para los materiales del piso los reportes fueron más variados, 1 reportó tener piso de mosaico y del resto aproximadamente el 50% reportó tener piso pavimentado y el otro 50% piso de tierra.

Todos los encuestados contaban con cocina; sin embargo, todos cocinan con leña, solo uno contaba con refrigerador. 5 tenían televisión, de los cuales 2 reportaron tener DVD, el resto de bienes que se interrogaron, ninguno de los encuestados reportó tenerlo en su vivienda.

En cuanto a las personas que trabajan y aportan económicamente al hogar, la media es de 1.2, la mediana de 1 y la moda igualmente de 1. Para el ingreso familiar la media semanal es de 634.406 pesos, la mediana es 850 pesos semanales y la moda es de 500 pesos semanales. En cuanto al gasto para tratamientos de ictiosis la media de gasto mensual es de 174.61, la mediana de 176 y la moda de 0 pesos mensuales. Importante destacar que, en su mayoría, los encuestados reportaron no poder cubrir todos los meses los gastos de tratamientos. El tratamiento que prácticamente todos reportaron utilizar es de cremas humectantes, únicamente una

familia reportó utilizar adicionalmente a la crema, jabón y pomadas.

Para el apartado de acceso a los servicios de salud, únicamente un encuestado de los 22 reportó contar con IMSS, el resto acude a su centro de salud. De igual forma únicamente un encuestado reportó acudir mensualmente a consulta médica, los otros 21 reportaron acudir únicamente al enfermarse ya fuera de infecciones de vías aéreas o gastrointestinales.

IDENTIFICACIÓN DE LA MUTACIÓN TGM1 EN ESTADO HETEROCIGOTO

A partir de los posibles portadores (98 en total) se obtuvo una muestra de sangre periférica de 26 portadores para llevar a cabo la identificación de la mutación en TGM1 mediante secuenciación de primera generación tipo Sanger, previamente hallada en sus familiares afectados por ICAR.

De los 26 individuos muestreados, se logró la identificación de la misma mutación presente en sus familiares afectados y por ende la confirmación del estado heterocigoto de sus alelos. En

consecuencia, estas personas son portadores de la mutación que da origen a ICAR con riesgo de transmitir la variante a su progenie, estos últimos tanto en estado de portadores, como de afectados por ICAR en caso de heredarla en ambos alelos (25% de riesgo).

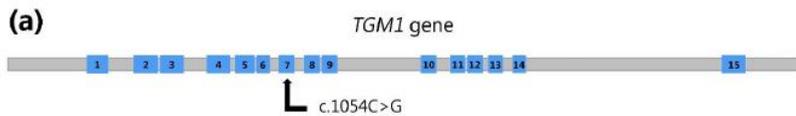


Fig. 29 Localización de la variante patológica c.1054C>G (p.Pro352Ala) en el gen TGM1.

DISCUSIÓN

La región de las Altas Montañas se encuentra en la parte centro-sur del estado de Veracruz. Se trata de una región que destina más del 50% de su territorio a la agricultura (la mayoría de los encuestados en nuestro estudio reportó dedicarse ya sea de manera primaria o secundaria a esta actividad).

Esta región, para el 2020 superaba el millón y medio de habitantes, con una distribución por sexo del 50% y con una concentración importante de adultos mayores. En más de la mitad de los municipios predomina la clasificación de alta marginación y en aquellos con población indígena se concentra una alta cantidad de habitantes con marginación muy alta. Este contexto en particular es el de las comunidades visitadas en el presente estudio y donde se concentra una frecuencia alta de casos de ICAR (El campanario en Nogales, Soledad Atzompa y Acultzingo).

En la estimación de viviendas particulares totales, se señala a las casas particulares como las que componen a la mayoría de las viviendas en la región, esto último es coincidente con los datos obtenidos en nuestro estudio socioeconómico.

Los datos oficiales reportan que en las viviendas el tipo de piso menos frecuente es de tierra y el más frecuente es el de cemento. Sin embargo, de acuerdo con nuestros datos, estos dos tipos de piso se reportaron en una proporción similar. Con respecto al piso de mosaico, este es reportado como el segundo

más común en datos gubernamentales. No obstante, únicamente 1 encuestado reportó contar con piso de este tipo. El tipo de techo más frecuente de acuerdo con los datos oficiales es el de lámina metálica, esto, coincide con lo reportado en nuestra encuesta.

En cuanto al tipo de material de las paredes nosotros encontramos un predominio de tabique y madera en conjunto, sin embargo, en los datos oficiales reportan a la madera como el tercer material más común y en primer lugar al tabique, ladrillo, block, piedra, cantera, cemento o concreto.

Los datos gubernamentales indican que lo más común en las viviendas de la región es que cuenten con 2 cuartos o habitaciones, seguido de 3 en total. De acuerdo con nuestra encuesta, en su mayoría únicamente contaban con 1 habitación y sin dormitorios.

Para el uso de combustibles para cocinar, en la región predomina el uso de gas; sin embargo, en las comunidades encuestadas, el 100% cocinaba con leña, con la exposición a biomasa y las implicaciones negativas en el estado de salud que esto conlleva.

De acuerdo con los datos oficiales, hasta el 57% de los habitantes de las Altas Montañas tiene acceso a agua entubada y 14% obtiene agua acarreándola de un río, lago, arroyo o por medio de recolección de lluvia. Es a este último porcentaje al cual pertenece el 100% de los encuestados, llevando a cabo la recolección desde un manantial cercano a sus comunidades. Por otro lado, a pesar de que hasta el 74% de los habitantes de la región cuentan con un sistema de drenaje en sus viviendas, nuevamente vemos como las comunidades encuestadas pertenecen a los estratos más marginados de la región, encontrándose dentro del 26% que no dispone de este servicio y que recurre al uso de fosa séptica.

A diferencia del resto de los servicios, la disponibilidad de luz eléctrica alcanza hasta un 97% de los hogares en la región, y en este caso el 100% de los encuestados reportó contar con este servicio.

Como nos muestran tanto los datos gubernamentales, como los obtenidos mediante la encuesta implementada por nuestro equipo, las comunidades a las cuales pertenecen estas familias

con una frecuencia incrementada de casos de ICAR, se encuentran en el estrato socioeconómico más vulnerable de la región, y ulteriormente del país, con niveles sumamente altos de pobreza.

A esta situación de marginación (debido a la cual se encuentran limitados a el acceso de bienes y servicios básicos, a oportunidades de educación, trabajo y en consecuencia de movilidad social y crecimiento económico) se suma la agravante de cursar con la carga consecuente de tener familiares afectados con una enfermedad y las complicaciones que puedan presentar.

Por razones inherentes a su estado de salud la gran mayoría de los individuos con ICAR en estas comunidades no son capaces de aportar económicamente a sus hogares. Durante nuestras visitas fuimos testigos del alto grado de severidad de su afección, observando complicaciones como contracturas musculares, las cuales les limitan de manera importante la movilidad articular, osteoartrosis de inicio temprano, así como fisuras y grietas en la piel, de mayor gravedad en pies, condicionando dolor, prurito y riesgo incrementado de infecciones.

A causa de su enfermedad, los individuos afectados requieren tratamientos específicos para mejorar la condición de su piel y evitar complicaciones.

No obstante, en estas comunidades, su situación económica limita tajantemente el acceso a la mayoría de tratamientos actuales como los queratolíticos tópicos, anti queratinizantes, retinoides, vitamina D y/o fármacos antiinflamatorios (15). Incluso si en un futuro próximo las terapias de reemplazo enzimático o terapias génicas cobran relevancia, podríamos dar por hecho que serán inaccesibles para estos individuos.

En cuanto a los tratamientos disponibles podemos mencionar el uso continuo de emolientes en forma de cremas, ungüentos y jabones. Sin embargo, su uso implica un gasto adicional sobre el presupuesto de la familia que de otra forma no tendrían y que, en la mayoría de las ocasiones, según lo registrado en nuestra encuesta, no son capaces de solventar. Lo anterior provoca que la condición de la piel de los afectados no sea la óptima, aumentando la incidencia de las complicaciones mencionadas y ulteriormente la necesidad de atención médica, que, en caso de acudir a recibirla, impacta aún más en la economía familiar,

debido a que, en estas comunidades, de manera extensa, no cuentan con ningún tipo de seguridad social.

Aunado a esta situación, se agrega la dificultad de lidiar con problemas psicológicos derivados de la estigmatización social causado por la ignorancia y falta de conocimiento sobre la enfermedad. Esto condiciona la capacidad de estos individuos de desenvolverse adecuadamente en su contexto social, limitándolos en múltiples esferas, dificultando el conseguir pareja o amigos, y derivando en cuadros de depresión y/o ansiedad.

Esto último complica sus posibilidades de conseguir trabajo, realizarse como personas productivas y aportar económicamente en el hogar.

Lo más recurrente en las familias encuestadas, fue que los que asumían la carga económica fueran aquellos no afectados por ICAR, en muchos de estos casos los portadores, implicando una carga psicosocial para estos individuos que torna aún más complicada su situación.

La prevalencia de ICAR es dependiente de la región geográfica y en general es relativamente baja en el mundo. En EUA se ha reportado una prevalencia general de 1:300,000 individuos y de 1:139,000 en España. Prevalencias más altas se han reportado en Galicia, España (1:122,000), en Noruega (1:91,000) y en Manabi, Ecuador (1:50,000). Empero, la más alta reportada a la fecha es de 1 en 1,348 (74:100,000) precisamente en estas comunidades de las Altas Montañas de Veracruz (1).

Llevamos a cabo una revisión en la literatura para buscar otros reportes sobre la frecuencia de portadores de ICAR en otras poblaciones, utilizando el buscador pubmed con las entradas: “Autosomal recessive congenital ichthyosis carrier screening”, “ARCI carrier screening” y “ichthyosis carrier screening”. No encontramos ningún estudio previo de este tipo enfocados en la frecuencia de portadores de ICAR en población alguna.

Entrando al tema de la identificación de portadores, inicialmente se hizo un cálculo de la frecuencia de portadores mediante la fórmula de equilibrio de Hardy Weinberg, utilizando la

frecuencia de afectados (homocigotos para el alelo recesivo) conocida previamente.

La frecuencia para el genotipo homocigoto dominante obtenida correspondió al 52%, la frecuencia para el genotipo homocigoto recesivo (afectados con ICAR) fue del 7.4% y el genotipo heterocigoto (portadores) del 39%. Esta fórmula es sumamente útil para conocer los alelos y genotipos en una población determinada y estas frecuencias se mantendrán constantes a lo largo del tiempo por generaciones. Sin embargo, es importante señalar que para que esto se cumpla es necesario que se cumplan 5 suposiciones:

1. No existen presiones evolutivas que favorezcan a un alelo en particular.
2. Cada individuo en la población se empareja de manera aleatoria, por lo que el emparejamiento con un individuo con un alelo en particular no se favorece,
3. No ocurren mutaciones en los alelos que afecten su función.
4. Los individuos en la población no migran fuera, ni se introducen nuevos individuos a la población.

5. La población se considera lo suficientemente amplia, de manera que cambios grandes en la frecuencia de alelos no causa deriva génica.

Evidentemente entre más endogámica sea una población más probable es encontrar estas 5 condiciones. No obstante, aun en este tipo de poblaciones, es difícil que todas se cumplan.

Otra manera de conocer la frecuencia de portadores en una población es mediante estudios genéticos. Nuestro primer abordaje fue la identificación clínica de pacientes afectados por ICAR y elaborar árboles genealógicos de sus familias para identificar a los portadores obligados.

Mediante el interrogatorio y los árboles genealógicos, fuimos capaces de identificar 98 portadores obligados en total, 33 de la comunidad del Campanario en Nogales, 57 de Soledad Atzompa y 8 de la comunidad de Acultzingo. En su mayoría se trató de adultos jóvenes; sin embargo, es importante señalar que se puede tratar de un sesgo, ya que adultos mayores y otros posibles, tanto afectados como portadores, probablemente no

acudieron a la convocatoria que implementamos para poder detectarlos.

La confirmación de su estado de heterocigotos es importante para verificar su situación y otorgar un asesoramiento con mayor certeza. Nos fue posible hacer esta confirmación en 26 individuos para el momento de este estudio.

Como limitantes para cubrir un mayor número de portadores encontramos múltiples factores, entre ellos cabe destacar el hecho de que las comunidades son de difícil acceso, requiriendo comunicarnos de manera previa con las autoridades locales y acudir con escolta policiaca para protección. También influyen factores técnicos como el hecho de que para la toma de muestra únicamente contábamos con equipo para toma de sangre periférica; al ser un método invasivo, no todos los posibles estuvieron dispuestos a participar, por lo cual esperamos en futuras visitas disponer de otros métodos de recolección como *swab* bucal o kit de recolección de saliva. Otra limitante fueron factores culturales como creencias propias de la comunidad o la falta de comprensión de la necesidad del estudio y el impacto del resultado del mismo. No obstante, mediante la educación y

el reforzamiento de la información pertinente a la enfermedad y la detección de portadores, esperamos poder cubrir una mayor proporción de individuos posteriormente.

En este contexto, una parte de suma importancia en el trabajo implementado en las comunidades fue la impartición de pláticas para informar sobre la naturaleza de la enfermedad, su fisiopatología y etiología de origen genético, explicando las causas y los riesgos de que se presente esta enfermedad. Posteriormente a aquellas familias con pacientes afectados con ICAR y a los portadores se les ofreció asesoramiento genético amplio, explicando los riesgos de recurrencia correspondientes para los afectados y para los portadores respectivamente.

Consideramos que esta parte es el punto más álgido del trabajo, ya que es el que puede tener un impacto directo en las familias y en los individuos permitiéndoles tomar decisiones respecto a su vida reproductiva y hacer una planificación familiar más informada y consciente.

Existen distintas herramientas que les pueden ayudar a esto último, como lo es, mediante el conocimiento del estado de

portador, la selección dirigida de una pareja no portadora, el uso de métodos anticonceptivos o tecnologías recientes como lo son el diagnóstico preimplantacional.

La selección de una pareja no portadora va en consonancia con que los portadores, tras un asesoramiento de la enfermedad y los riesgos de recurrencia, ejerzan su libertad al elegir libremente a su pareja. Así mismo el uso de métodos anticonceptivos como lo son los de barrera (preservativo, DIU) y hormonales (inyección, pastillas anticonceptivas orales, etc.), les permiten una planificación de cuándo y con quien desean tener hijos.

Por último, las técnicas más complejas como el diagnóstico preimplantacional les permitiría seleccionar de un grupo de embriones aquel que no presente alguna mutación, analizándolos mediante técnicas moleculares.

Sin embargo, poniendo en contexto la realidad de estas comunidades y la falta de acceso tanto a información, métodos de planificación y especialmente a técnicas complejas como el diagnóstico preimplantacional, cabe preguntarnos ¿cuáles son las posibilidades reales a las cuales tienen acceso estas familias para poder elegir, no solo de manera informada, sino libremente

sobre su vida reproductiva?, ¿existe una posibilidad real de disminuir la incidencia de ICAR en estas comunidades, únicamente proporcionándoles información y asesoramiento?, y si es así ¿cuál es el impacto concreto que esto tiene?. Ulteriormente, sin duda no es despreciable el hecho de poder ampliar su panorama y debe ser un paso en la dirección correcta. Pero también resulta evidente que el contexto en el cual se desenvuelve un individuo define su realidad, por lo que el implementar estrategias integrales y multidisciplinarias que ayuden a disminuir la situación de vulnerabilidad de estas comunidades debe ser prioritario y a la vez el ser capaces de articularlas entre sí.

CONCLUSIONES

Las Altas Montañas del estado de Veracruz son una región que presenta altos índices de pobreza y de vulnerabilidad social. En ella se encuentran las comunidades de El Campanario, Nogales, Soledad Atzompa y Acultzingo, dentro de las cuales se ha

detectado la frecuencia más alta de ICAR reportada en la literatura mundial hasta la fecha.

La identificación de portadores en estas comunidades resulta de suma importancia para detectar a los individuos en riesgo de tener descendencia afectada por ICAR y ofrecerles información sobre la enfermedad, asesoramiento genético amplio y que de esta manera puedan conocer las herramientas con las cuales cuentan para planificar y tomar decisiones sobre su vida reproductiva.

Sin embargo, la situación de marginación importante en la que viven los limita sobre las opciones a su alcance y les restringe la posibilidad de ejercer sus derechos y decidir en plena libertad sobre su futuro familiar. En consecuencia, su contexto adverso provoca que la enfermedad tienda a perpetuarse en dichas comunidades por generaciones.

Para aminorar esta problemática es necesario un abordaje integral que mejore las condiciones de vida de estas comunidades, a su vez coordinado y articulado con el resto de estrategias pertinentes al sector salud con la futura y continua detección de portadores y su asesoramiento pertinente.

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Del Carmen M, Montaña S, Reyes-Hernández OD, Vizcaíno-Dorado PA, Leyva-García N, Morales-Morfín JC, et al. High prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis in a Mexican population caused by a new mutation in the TGM1 gene: epidemiological evidence of a founder effect. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):969–77.
2. Morice-Picard F. Génétique en dermatologie. *Ann Dermatol Venerol*. 2019;146(4):326–39.
3. Tantcheva-Poór I, Oji V, Has C. A multistep approach to the diagnosis of rare genodermatoses. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2016 Oct;14(10):969–86.
4. Cortés H, Magaña JJ, Reyes-Hernández OD, Zacauala-Juárez N, González-Torres M, Diaz-Beltrán W, et al. Non-invasive analysis of skin mechanical properties in patients with lamellar ichthyosis. *Ski Res Technol*. 2019;25:375–81.
5. Cortés H, Figueroa-González G, Reyes-Hernández OD, Magaña JJ, Leyva-García N, Cariño-Calvo L, et al. Non-invasive methods for evaluation of skin manifestations in patients with ichthyosis. *Arch Dermatol Res*. 2020 May;312(4):231–6.
6. Cortés H, Del Prado-Audelo ML, Urbán-Morlán Z, Alcalá-Alcalá S, González-Torres M, Reyes-Hernández OD, et al. Pharmacological treatments for cutaneous manifestations of inherited ichthyoses. *Arch Dermatol Res*. 2020 May;312(4):237–48.
7. Metze D, Traupe H, Süßmuth K. Ichthyoses—A Clinical and Pathological Spectrum from Heterogeneous Cornification Disorders to Inflammation. *Dermatopathology*. 2021;8(2):107–23.
8. Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Oct;63(4):607–41.

9. Las capas de la piel [Internet]. Instituto Nacional del Cancer. 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/dermis>
10. Eckert RL, Crish JF, Robinson NA. The epidermal keratinocyte as a model for the study of gene regulation and cell differentiation. *Physiol Rev.* 1997 Apr;77(2):397–424.
11. Eckert RL. Structure, function, and differentiation of the keratinocyte. *Physiol Rev.* 1989 Oct;69(4):1316–46.
12. Las capas de la epidermis [Internet]. Atlas de Dermatología. 2022 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.iqb.es/dermatologia/atlas/anatomia/anatomia08.htm>
13. Garcia J, Alonso P. Anatomía y Fisiología de la piel [Internet]. *Pediatría Integral.* 2022 [cited 2022 Jun 5]. Available from: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-05/anatomia-y-fisiologia-de-la-piel/>
14. Corte histológico de la piel [Internet]. Atlas de Histología Vegetal y Animal. 2022 [cited 2022 May 4]. Available from: <http://www.mmegias.webs.uvigo.es>
15. Vahlquist A, Fischer J, Törmä H. Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2018 Feb;19(1):51–66.
16. Grenard P, Bates MK, Aeschlimann D. Evolution of transglutaminase genes: identification of a transglutaminase gene cluster on human chromosome 15q15. Structure of the gene encoding transglutaminase X and a novel gene family member, transglutaminase Z. *J Biol Chem.* 2001 Aug;276(35):33066–78.
17. Pedersen LC, Yee VC, Bishop PD, Le Trong I, Teller DC, Stenkamp RE. Transglutaminase factor XIII uses proteinase-like catalytic triad to crosslink macromolecules. *Protein Sci.* 1994 Jul;3(7):1131–5.
18. Murthy SNP, Iismaa S, Begg G, Freymann DM, Graham RM,

- Lorand L. Conserved tryptophan in the core domain of transglutaminase is essential for catalytic activity. *Proc Natl Acad Sci*. 2002 Mar;99(5):2738–42.
19. Folk JE, Cole PW. Identification of a functional cysteine essential for the activity of guinea pig liver transglutaminase. *J Biol Chem*. 1966 Jul;241(13):3238–40.
 20. Iismaa SE, Holman S, Wouters MA, Lorand L, Graham RM, Husain A. Evolutionary specialization of a tryptophan indole group for transition-state stabilization by eukaryotic transglutaminases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct;100(22):12636–41.
 21. Lee KN, Arnold SA, Birckbichler PJ, Patterson MKJ, Fraij BM, Takeuchi Y, et al. Site-directed mutagenesis of human tissue transglutaminase: Cys-277 is essential for transglutaminase activity but not for GTPase activity. *Biochim Biophys Acta*. 1993 Sep;1202(1):1–6.
 22. Micanovic R, Procyk R, Lin W, Matsueda GR. Role of histidine 373 in the catalytic activity of coagulation factor XIII. *J Biol Chem*. 1994 Mar;269(12):9190–4.
 23. Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M, Belkin AM, Colak G, Johnson GVW, et al. Transglutaminase regulation of cell function. *Physiol Rev*. 2014 Apr;94(2):383–417.
 24. Mehta K. Mammalian transglutaminases: a family portrait. *Prog Exp Tumor Res*. 2005;38:1–18.
 25. Candi E, Oddi S, Paradisi A, Terrinoni A, Ranalli M, Teofoli P, et al. Expression of transglutaminase 5 in normal and pathologic human epidermis. *J Invest Dermatol*. 2002 Sep;119(3):670–7.
 26. Kim SY, Chung SI, Yoneda K, Steinert PM. Expression of transglutaminase 1 in human epidermis. *J Invest Dermatol*. 1995 Feb;104(2):211–7.
 27. Hiiragi T, Sasaki H, Nagafuchi A, Sabe H, Shen SC, Matsuki M, et al. Transglutaminase type 1 and its cross-linking activity are concentrated at adherens junctions in simple epithelial cells. *J Biol Chem*. 1999 Nov;274(48):34148–54.

28. Steinert PM, Kim SY, Chung SI, Marekov LN. The transglutaminase 1 enzyme is variably acylated by myristate and palmitate during differentiation in epidermal keratinocytes. *J Biol Chem*. 1996 Oct;271(42):26242–50.
29. Kim SY, Chung SI, Steinert PM. Highly active soluble processed forms of the transglutaminase 1 enzyme in epidermal keratinocytes. *J Biol Chem*. 1995 Jul;270(30):18026–35.
30. Nemes Z, Marekov LN, Fésüs L, Steinert PM. A novel function for transglutaminase 1: attachment of long-chain omega-hydroxyceramides to involucrin by ester bond formation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul;96(15):8402–7.
31. Takeichi T, Akiyama M. Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. Vol. 43, *Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 242–51.
32. Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, Hausser I, Aufenvenne K, Walker T, et al. Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype. *Hum Mol Genet*. 2006 Nov;15(21):3083–97.
33. Pigg MH, Bygum A, Gånemo A, Virtanen M, Brandrup F, Zimmer AD, et al. Spectrum of Autosomal Recessive Congenital Ichthyosis in Scandinavia: Clinical Characteristics and Novel and Recurrent Mutations in 132 Patients. *Acta Derm Venereol*. 2016 Nov;96(7):932–7.
34. Vahlquist A, Bygum A, Gånemo A, Virtanen M, Hellström-Pigg M, Strauss G, et al. Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol*. 2010 Feb;130(2):438–43.
35. Khnykin D, Rønnevig J, Johnsson M, Sitek JC, Blaas H-GK, Hausser I, et al. Ichthyosis prematurity syndrome: clinical evaluation of 17 families with a rare disorder of lipid metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Apr;66(4):606–16.
36. TGM1 gene mutations [Internet]. The Human Gene Mutation Database. 2022 [cited 2022 Jun 6]. Available from:

- <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=TGM1>
37. Sethuraman G, Marwaha RK, Challa A, Yenamandra VK, Ramakrishnan L, Thulkar S, et al. Vitamin D: A New Promising Therapy for Congenital Ichthyosis. *Pediatrics*. 2016 Jan;137(1).
 38. Aufenvenne K, Rice RH, Hausser I, Oji V, Hennies HC, Rio M Del, et al. Long-term faithful recapitulation of transglutaminase 1-deficient lamellar ichthyosis in a skin-humanized mouse model, and insights from proteomic studies. Vol. 132, *The Journal of investigative dermatology*. 2012. p. 1918–21.
 39. Abdul-Wahab A, Qasim W, McGrath JA. Gene therapies for inherited skin disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 2014 Jun;33(2):83–90.
 40. Cuadernillos municipales 2021 [Internet]. Comité Estatal de Información Estadística y Geográfica de Veracruz. 2021 [cited 2022 May 5]. Available from: <http://ceieg.veracruz.gob.mx/2021/06/17/cuadernillos-municipales-2021/>
 41. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Genetics in medicine. In: Thompson & Thompson Genetics in medicine. 8th ed. Elsevier; p. 112–3.
 42. Anwar WA, Khyatti M, Hemminki K. Consanguinity and genetic diseases in North Africa and immigrants to Europe. *Eur J Public Health*. 2014 Aug 1;24(suppl_1):57–63.
 43. Lazarin GA, Goldberg JD. Current controversies in traditional and expanded carrier screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Apr;28(2):136–41.
 44. Invitae Family History Tool [Internet]. Invitae. 2022. Available from: <https://www.invitae.com/en/familyhistory/>

ANEXOS

FIGURAS

Fig. 1. Capas de la piel mostrando la epidermis, dermis, tejido subcutáneo y sus anexos correspondientes.

Fig. 2. Capas de la epidermis mostrando las capas o estratos córneo, lúcido, granuloso, espinoso y germinativa.

Fig. 3. Capas de la dermis mostrando la dermis papilar y reticular con los plexos vasculares superficial y profundo.

Fig. 4. Corte histológico de la piel. Se observa la epidermis, la dermis papilar y reticular y la hipodermis.

Fig. 5. Patofisiología de las ICAR. For protein/enzyme abbreviations see Table 1. ARCI autosomal recessive congenital ichthyosis, CE cornified envelope, CLE corneocyte lipid envelope, ECM extracellular matrix, FFA free fatty acids, LB lamellar bodies, ULC-FA ultra-long-chain fatty acids. Asterisk indicates proteins defective in syndromic ichthyosis.

Fig. 6. Representación esquemática de la estructura secundaria de las transglutaminasas. Se correlacionan mediante las líneas punteadas, los exones que codifican para cada uno de los dominios proteicos.

Fig. 7. ICAR generalizada; ictiosis laminar debido a mutaciones que truncan la proteína TGM1.

Fig. 8. ICAR pleomórfico; ictiosis focal del tronco causado por mutación puntual en TGM1 causando la inactivación de la enzima únicamente en áreas con mayor temperatura en la superficie de la piel (ictiosis del traje de baño).

Fig. 9. Características clínicas de pacientes con ICAR. Todos los pacientes mostraban escamas café cubriendo zonas amplias de las superficies corporales. Las fotos muestran los torsos y espalda (a,b) de un niño (e,f) y de un paciente adulto respectivamente. Diversos datos clínicos en común en los pacientes son (c) alopecia, (d) escamas en el cuello y (g,h) hiperqueratosis palmoplantar.

Fig. 10. La relación entre la severidad de ictiosis y eritema posterior a la infancia en los cuatro subtipos de ICAR: ictiosis laminar (LI), eritroderma ictiosiforme congénito (CIE), ictiosis pleomórfica (IP) e ictiosis arlequín (HI). Los genes de ICAR más comúnmente mutados se encuentran indicados para cada subtipo en orden de frecuencia observados en una cohorte escandinava. La posición, forma y tamaño de los círculos (o elipses) reflejan la media de rangos del score o puntaje y el

número relativo de pacientes. Excepto en el caso de HI, con mutaciones en ABCA12 que truncan la proteína, existe algún solapamiento, tanto clínica como genéticamente entre los otros grupos.

Fig. 11. Ictiosis laminar autosómica recesiva. Epidermis acantósica con estrato granuloso bien desarrollado y ortohiperqueratosis compacta sin más signos de inflamación. Tinción HE, magnificación original, bar = 100 μ m.

Fig. 12. Tratamientos disponibles para las ICAR.

Fig. 13. Mapa de México resaltando al estado de Veracruz.

Fig. 14. Mapa de la región de las Altas Montañas del estado de Veracruz, México.

Fig. 15. Tabla y gráficas con la población total y grado de marginación en la región de las altas montañas en Veracruz, México.

Fig. 16. Estimación de material en pisos de viviendas particulares totales en la región de las altas montañas.

Fig. 17. Estimación de material en techos de viviendas particulares totales en la región de las altas montañas.

Fig. 18. Estimación de material en paredes de viviendas particulares totales en la región de las altas montañas.

Fig. 19. Estimación de número de cuartos de las viviendas particulares totales en la región de las altas montañas.

Fig. 20. Estimación de tenencia de las viviendas particulares totales en la región de las altas montañas.

Fig. 21. Distribución según tipo de disposición de agua en las viviendas particulares totales en la región de las altas montañas.

Fig. 22. Estimación del total de viviendas particulares según disposición de drenaje en la región de las altas montañas.

Fig. 23. Estimación del total de viviendas particulares según disposición de electricidad en la región de las altas montañas.

Fig. 24. Tabla mostrando el porcentaje de pobreza según comunidad en la región de las altas montañas.

Fig. 25. Árbol genealógico característico de enfermedades con patrón de herencia AR.

Fig. 26. Árbol genealógico con patrón de herencia AR y consanguinidad.

Fig. 27. Prevalencia global de consanguinidad citado por Bittles AH, Black ML.

Fig. 28. Encuesta de estudio socioeconómico.

Fig. 29. Localización de la variante patogénica c.1054C>G (p.Pro352Ala). (a) Representación esquemática del sitio de la

variante patogénica en el gen TGM1. Los exones son representados como cajas de color azul.