

Consanguinidad no declarada en pacientes peruanos con trastorno del neurodesarrollo detectada a través de micromatrices

Non-declared consanguinity in Peruvian patients with neurodevelopmental disorder detected through microarray.

Renzo Merino Rosas^{1,a}, Hugo Abarca Barriga^{1,2,b}

¹ Carrera Profesional de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur. Lima, Perú

² Servicio de Genética, Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña. Lima, Perú

^a Médico cirujano. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1216-067X>

^b Médico genetista. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0276-2557>

An Fac med. 2023;84(2):149-155./ DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.24304>.

Correspondencia:

Hugo Hernán Abarca Barriga
habarca@cientifica.edu.pe

Recibido: 10 de febrero 2023

Aprobado: 29 de mayo 2023

Publicación en línea: 27 de junio 2023

Conflicto de interés: Ninguno por declarar.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Contribuciones de los autores: Ambos autores contribuyeron al diseño, recolección de datos y redacción del manuscrito. Además, asumen la responsabilidad por lo publicado.

Citar como: Merino R, Abarca H. Consanguinidad no declarada en pacientes peruanos con trastorno del neurodesarrollo detectada a través de micromatrices. An Fac med. 2023; 84(2): 149-155. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i2.24304>

Resumen

Introducción. La consanguinidad es la unión entre personas que comparten un ancestro en común, y cuya descendencia presenta un mayor riesgo de aparición de enfermedades autosómicas recesivas, manifestándose en algunos pacientes como trastornos del neurodesarrollo. **Objetivos.** Describir la consanguinidad parental no declarada en pacientes menores de 18 años con trastornos del neurodesarrollo, descubierta mediante el análisis cromosómico por micromatrices. **Métodos.** Se realizó el análisis cromosómico por micromatrices a 967 pacientes con trastorno del neurodesarrollo entre 2016 y 2021. Fueron seleccionados los pacientes con regiones de homocigosidad (ROH) con un valor superior a 0,5%. **Resultados.** Se evaluó a 288 pacientes, el 58,3% fueron varones y el 29,8% presentó una ROH mayor o igual a 0,5%. Se encontró que el 25,9% y el 0,83% de los pacientes tenían padres con un quinto y primer grado de consanguinidad no declarada, respectivamente. Los departamentos con mayor frecuencia relativa de consanguinidad no declarada por cada 10 000 habitantes fueron Huancavelica, Cajamarca y Apurímac. **Conclusión.** En Perú, existen regiones donde se evidencia uniones parentales consanguíneas, el cual es un factor de riesgo alto para la aparición de enfermedades recesivas autosómicas en su descendencia, como los trastornos del neurodesarrollo.

Palabras clave: Discapacidad Intelectual; Consanguinidad; Análisis por Micromatrices; endogamia; Trastornos del Neurodesarrollo (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Introduction. Consanguinity is the union between people who share a common ancestor, and whose offspring have a higher risk of autosomal recessive diseases, manifesting in some patients as neurodevelopmental disorders. **Objectives.** To describe non-declared parental consanguinity of patients under 18 years of age with neurodevelopmental disorders, discovered by chromosomal microarray analysis. **Methods.** Chromosomal microarray analysis was performed on 967 patients with neurodevelopmental disorders between the years 2016-2021 and were selected to patients with regions of homozygosity (ROH) with a value greater than 0.5%. **Results.** 288 patients were evaluated, 58.3% of the patients were male and 29.8% presented an ROH greater than or equal to 0.5%. We found 25.9% and 0.83% of the patients had their parents of a fifth and first degree of consanguinity not previously declared, respectively. The most frequent neurodevelopmental disorder was delayed psychomotor development with 38.2%. The departments with the highest frequency relative of non-declared consanguinity were Huancavelica, Cajamarca y Apurímac. **Conclusions.** In Peru, non-declared parental consanguinity is frequent, which is a high-risk factor for the appearance of autosomal recessive diseases in their offspring, how neurodevelopment disorders.

Keywords: Intellectual Disability; Consanguinity; Microarray Analysis; Inbreeding; Neurodevelopmental Disorders (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La unión consanguínea es una práctica muy controversial por los desenlaces éticos y médicos que implica. Este tipo de relación está presente desde los tiempos bíblicos y su incidencia se ha incrementado en algunas culturas. Actualmente, el 10,4% de la población mundial (500-800 millones de personas) tiene uniones consanguíneas ⁽¹⁾. A la fecha, en Medio Oriente y el norte de África se observa en el 20 a 50% de su población, entre el uno y el 5% en el sur de Europa, América del Sur y Japón, y en menos del 1% en Europa Occidental, Oceanía y América del Norte ⁽²⁾. Esta práctica es más frecuente en países como Qatar, Arabia Saudita, Pakistán y zonas del sur de la India (54,6% - 80,6%) ⁽³⁾.

Estas uniones parentales se fundamentan en diversos factores como religiosos, sociales, conveniencias económicas, aislamiento geográfico, entre otros ^(4,5). Entre los distintos tipos de consanguinidad la más frecuente a nivel mundial es la relación establecida entre primos hermanos, que corresponde a un coeficiente de endogamia (F) de 1/8 o tercer grado de consanguinidad. Las consecuencias de esta práctica en la descendencia son perjudiciales, observándose un mayor riesgo de presentar trastornos multifactoriales (ej. *diabetes mellitus*, psicosis, obesidad), partos prematuros, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, errores innatos del metabolismo y trastornos del neurodesarrollo ⁽⁴⁾.

Los trastornos del neurodesarrollo son alteraciones en el proceso madurativo a nivel motor, habla-lenguaje, socioemocional y cognitivo. Incluyen al retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, parálisis cerebral, epilepsia, trastorno del espectro autista, discapacidades específicas en el aprendizaje, trastorno del lenguaje y trastorno de déficit de atención/hiperactividad. Representa el 19% de las atenciones de un hospital pediátrico de referencia nacional peruano ⁽⁵⁾. Los trastornos del neurodesarrollo poseen un rasgo heredable importante, con herencias de tipo dominante o recesiva ⁽⁶⁻⁹⁾.

Las regiones de homocigosidad (ROH) son segmentos cromosómicos amplios que presentan haplotipos idénticos; y si

sobrepasan el 0,5% de los cromosomas autosómicos, podría deberse a uniones consanguíneas ⁽¹⁰⁾. Del 2010 al 2019, el análisis cromosómico por micromatrices o CMA (del inglés *chromosomal microarray analysis*) fue la prueba de elección para la determinación de variantes en el número de copias en pacientes con anomalías congénitas y algunos trastornos del neurodesarrollo ⁽¹¹⁻¹³⁾. Adicionalmente, algunas plataformas que realizan CMA también establecen las ROH basado en los polimorfismos de un solo nucleótido o SNP (del inglés *single nucleotide polymorphism*), el cual indica consanguinidad parental y disomías uniparentales ⁽¹²⁾.

La consanguinidad no declarada se da durante la elaboración de la historia clínica, cuando no se menciona algún grado de parentesco entre los padres. Esta suele ser descubierta con pruebas genéticas como el CMA. Esta consanguinidad no declarada varía según las poblaciones, en Brasil y en el sur de Florida se encontró el 3,5% (n=21) de casos con un ROH que estimaba un coeficiente de endogamia de ¼ (primer grado) ⁽¹⁴⁾. Chaves *et al.* al sur de Brasil mostró aproximadamente que el 8,5% eran consanguíneos, de los cuales el primer grado fue el 0,2% y el quinto grado el 4,2% de la población estudiada ⁽¹⁵⁾.

El objetivo del presente estudio fue determinar las frecuencias absolutas y relativas de la consanguinidad no declarada según distribución geográfica; así como establecer la diferencia de sus proporciones, en los pacientes con trastornos del neurodesarrollo que acudieron al Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, entre el 2016 y 2021.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, basado en la revisión de las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años que acudieron al Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) entre los años 2016 y 2021. El INSN es un centro especializa-

do de referencia nacional pediátrico y es la única institución que en la actualidad realiza el CMA en Perú.

Población y muestra

Los pacientes incluidos fueron aquellos que se realizaron el CMA por presentar algún trastorno del neurodesarrollo, fueron incluidos los diagnósticos de retraso en el desarrollo psicomotor, trastorno del espectro autista y discapacidad intelectual.

La inclusión de los participantes fue definida mediante el programa ChAS (*Chromosome Analyze Suite*). Fueron incluidos aquellos pacientes con ROH igual o mayor a 0,5% y con un límite umbral o superior a 5 Mb. Fueron excluidos los que presentaban al menos dos ROH con un tamaño superior de 10 Mb en cromosomas autosómicos, por sospecha de disomía uniparental.

Variables

El coeficiente de endogamia (F) fue medido según las siguientes categorías: primer (ROH = 19- 38%, F = 1/4), segundo (ROH = 9,4- 18,9%, F = 1/8), tercer (ROH = 4,7- 9,3%, F = 1/16), cuarto (ROH = 2,4 - 4,6%, F = 1/32) o quinto grado (ROH = 0,5- 2,39%, F = 1/64) ^(12,16).

Otras variables fueron los departamentos de procedencia de los padres y los abuelos. La procedencia de los abuelos se dividió en tres regiones: costa, sierra y selva. Se dividió el grado de parentesco en cercano (F = 1/32 y 1/64) y muy cercano (F = 1/4 a 1/16).

El cálculo de la consanguinidad poblacional media de cada departamento y de la población en general se realizó a través de esta fórmula ⁽¹⁷⁾: $A(\alpha) = \sum F_i f_i$, donde; f_i = frecuencia de los sujetos con consanguinidad F_i y F_i = coeficiente de consanguinidad.

Análisis de datos

Se utilizó datos del último censo de Perú, se extrajo la población total de cada departamento, para luego calcular una frecuencia relativa total (según α) y parcial (según la frecuencia de cada grado de consanguinidad) ⁽¹⁸⁾. Para uniformizar los datos y realizar las comparaciones, se

hizo el cálculo por cada 10 000 habitantes. Posteriormente, se dividió en tres grupos (baja, moderada y alta) según los percentiles 25 y 75 de los valores obtenidos según grado de consanguinidad y región. Otras variables analizadas fueron sexo, edades de participantes y parentales.

El análisis fue realizado en el programa STATA (Stata Corp. versión 15) y se consideró un valor significativo de p menor a 0,05. El análisis descriptivo fue con frecuencias absolutas y relativas. Se evaluó la distribución normal de las variables numéricas mediante la prueba de Shapiro-Wilk, calculando posteriormente las medidas de tendencia central (media o mediana) o de dispersión (desviación estándar o rangos intercuartílicos), percentiles, valores máximos y mínimos. Se usó la prueba de χ^2 cuadrado con bondad de ajuste para comparar las proporciones del grado de consanguinidad del presente estudio con otros estudios.

Aspectos éticos

Se mantuvo la privacidad y confidencialidad de los datos de los sujetos de estudio. Se obtuvo la aprobación por los comités de ética de la Universidad Científica del Sur y del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.

RESULTADOS

Entre enero del 2016 y enero del 2021, 1143 pacientes se sometieron al CMA, de los cuales 176 fueron excluidos por tener el diagnóstico de anomalías congénitas, talla baja u otras condiciones (ej. sexo ambiguo). Fueron seleccionados 967 pacientes con el diagnóstico de trastorno del neurodesarrollo: retraso del desarrollo psicomotor síndrónico (41,3%), discapacidad intelectual síndrónica (26,6%), discapacidad intelectual aislada (14,8%), retraso del desarrollo psicomotor aislado (14,5%) y trastorno del espectro autista (2,9%). El 57,4% fueron varones, con una mediana de edad de 4 años y rango intercuartílico de 6.

De estos pacientes, 288 (29,8%) tenían un ROH mayor al 0,5%, con una media de 85 Mb. El 58,3% fueron varones ($p < 0,001$), la media de la edad del padre y la madre fue de 37,6 y 34,2 años, respec-

tivamente y la mediana de edad de los pacientes fue de 4 años (Tabla 1).

La procedencia de los abuelos separada en los grupos de consanguinidad cercano y muy cercano según regiones naturales se encontró que, en ambos conjuntos, el origen de la sierra era el más frecuente (52,8% y 52,2%) con relación a la costa y la selva (Tabla 2).

El grado de consanguinidad parental de mayor frecuencia fue el de quinto grado (25,9%), y en menor frecuencia la relación fue del segundo grado (0,1%). En base al censo de 2017 en Perú, se determinó la frecuencia relativa por población de cada departamento. El departamento con mayor densidad de abuelos de pacientes consanguíneos de primer grado fue Huancavelica (0,86 por 10 000 habitantes), mientras que el departamento con menor frecuencia relativa fue Lima (0,04 por 10 000 habitantes) (Tabla 3 y Figura 1).

El grado de consanguinidad parental declarado previo a la realización del CMA fue del 1,0% (10/967), los cuales representaron al 3,5% de los pacientes con ROH superior al 0,5%. Las uniones consanguíneas declaradas se encontraron en tres de cuarto grado y siete de quinto grado de parentesco (Tabla 4).

La procedencia departamental de los abuelos maternos, descartando Lima, fueron en mayor frecuencia de Cajamarca (25/288) y en menor cantidad procedieron de Lambayeque (8/288); además, la mayoría de las abuelas maternas de los pacientes provenían de Huánuco (22/288) y la minoría del Callao (10/288).

Respecto a la procedencia de los abuelos paternos, descartando Lima, Junín fue el más frecuente (31/288), mientras que Cusco presentó el menor número (9/288); al analizar la procedencia departamental de las abuelas paternas se observó que Junín presentó un mayor número de casos (30/288) y en

Tabla 1. Información sociodemográfica, grado de consanguinidad, características y regiones de homocigosidad en niños con trastornos del neurodesarrollo

Variables	Frecuencia absoluta	Porcentaje (%)
Sexo		
Femenino	120	41,7
Masculino	168	58,3
Edad (años) (media – DE)		
Padre	37,6	10,1
Madre	34,2	8,7
Edad del paciente (años) (mediana-RIC)	4	6
Trastornos del neurodesarrollo		
Tipo de trastorno del neurodesarrollo		
Retraso del desarrollo psicomotor síndrónico	33	11,46
Discapacidad intelectual síndrónica	19	6,6
Retraso del desarrollo psicomotor aislado	110	38,19
Discapacidad intelectual aislada	107	37,15
Trastorno del espectro autista	19	6,6
Regiones de homocigosidad (ROH)		
Tamaño de las regiones homocigosidad por tipo de cromosoma (Kpb) (mediana – RIC)		
Cromosomas autosomas	23 884	18 947,5
Cromosoma X	148 363	125 489,5
Tamaño de la región de homocigosidad (mediana- RIC)		
ROH (Mpb)	0,86	0,685

ROH = regiones de homocigosidad, Kpb = kilos pares de bases; Mpb= mega pares de bases.

Tabla 2. Procedencia de los abuelos de 288 niños con trastorno del neurodesarrollo según grado de parentesco (N = 1152)

Regiones	Muy cercano (F = 1/4 a 1/16) n (%)	Cercano (F = 1/32 y 1/64) n (%)
Costa	14 (38,9)	386 (34,6)
Sierra	19 (52,8)	582 (52,2)
Selva	3 (8,3)	148 (13,3)

menor frecuencia, el departamento de Arequipa (9/288).

DISCUSIÓN

La frecuencia de pacientes con trastornos del neurodesarrollo con con-

sanguinidad no declarada es alta. Las uniones consanguíneas son un factor de riesgo para que la descendencia padezca una enfermedad recesiva autosómica, esto porque existe una alta probabilidad de que la pareja posea alelos idénticos, los cuales estarán ubicados en varios

fragmentos a lo largo del genoma, denominadas regiones de homocigosidad.

Las regiones de homocigosidad (ROH) que involucran tramos largos significa que la endogamia es reciente, y esto es debido a una menor tasa de recombinación genética, lo que provoca que los segmentos en común desaparezcan. En cambio, ROH con tamaños menores significaría un evento muy antiguo, y por lo tanto, una mayor posibilidad de recombinación, en consecuencia, menores segmentos cromosómicos compartidos ⁽¹⁹⁾. La identificación de dichas regiones se realizan a través de diversas pruebas, las cuales tienen metodologías y puntos de corte diferentes ⁽¹⁹⁾. La tecnología de mi-

Tabla 3. Frecuencias absolutas y relativas (por cada 10 000 habitantes) de consanguinidad no declarada según la procedencia de los abuelos de niños con trastorno del neurodesarrollo

Departamento	Primer Grado	Segundo Grado	Tercer Grado	Cuarto Grado	Quinto Grado	Total	Población Censo 2017
Amazonas	0	0	0	1 (0,026)	16 (0,422)	17 (0,448)	37 9384
Ancash	0	1 (0,009)	0	0	48 (0,443)	49 (0,452)	1 083 519
Apurímac	1 (0,025)	0	1 (0,025)	6 (0,148)	60 (1,479)	68 (1,676)	405 759
Arequipa	1 (0,007)	0	0	3 (0,022)	27 (0,195)	31 (1,282)	1 382 730
Ayacucho	0	0	0	2 (0,032)	77 (1,25)	79 (1,282)	616 176
Cajamarca	4 (0,03)	1 (0,007)	2 (0,015)	10 (0,507)	68 (0,634)	85 (1,984)	1 341 012
Callao	3 (0,03)	0	0	1 (0,01)	29 (0,292)	33 (0,332)	994 494
Cusco	1 (0,008)	0	1 (0,008)	1 (0,008)	56 (0,465)	59 (0,489)	1 205 527
Huancavelica	3 (0,086)	0	0	0	72 (2,071)	75 (2,175)	347 639
Huánuco	2 (0,028)	0	0	3 (0,042)	62 (0,86)	67 (0,929)	721 047
Ica	2 (0,024)	0	0	3 (0,035)	33 (0,388)	38 (0,447)	850 765
Junín	6 (0,048)	2 (0,016)	2 (0,016)	2 (0,016)	93 (0,746)	105 (0,843)	1 246 038
La libertad	1 (0,06)	0	1 (0,006)	4 (0,022)	38 (0,214)	44 (0,247)	1 778 080
Lambayeque	0	0	0	1 (0,08)	37 (0,309)	38 (0,317)	1 197 260
Lima	4 (0,004)	0	2 (0,002)	2 (0,002)	94 (0,099)	102 (0,108)	9 485 405
Loreto	1 (0,011)	0	0	1 (0,011)	25 (0,283)	27 (0,306)	883 510
Madre de Dios	0	0	0	0	12 (0,851)	12 (0,851)	141 070
Moquegua	1 (0,057)	0	1 (0,057)	0	18 (1,029)	20 (1,144)	174 863
Pasco	0	0	1 (0,039)	0	34 (1,338)	35 (1,378)	254 065
Piura	2 (0,011)	0	1 (0,05)	24 (0,129)	47 (0,253)	74 (0,399)	1 856 809
Puno	0	0	0	1 (0,09)	45 (0,384)	46 (0,392)	1 172 697
San Martín	0	0	2 (0,025)	1 (0,012)	8 (0,098)	11 (0,135)	813 381
Tacna	0	0	0	0	5 (0,152)	5 (0,152)	329 332
Tumbes	0	0	1 (0,044)	0	14 (0,623)	15 (0,667)	224 863
Ucayali	0	0	1 (0,02)	6 (0,121)	10 (0,201)	17 (0,342)	496 459
Total	32	4	16	72	1028	1152	29 381 884

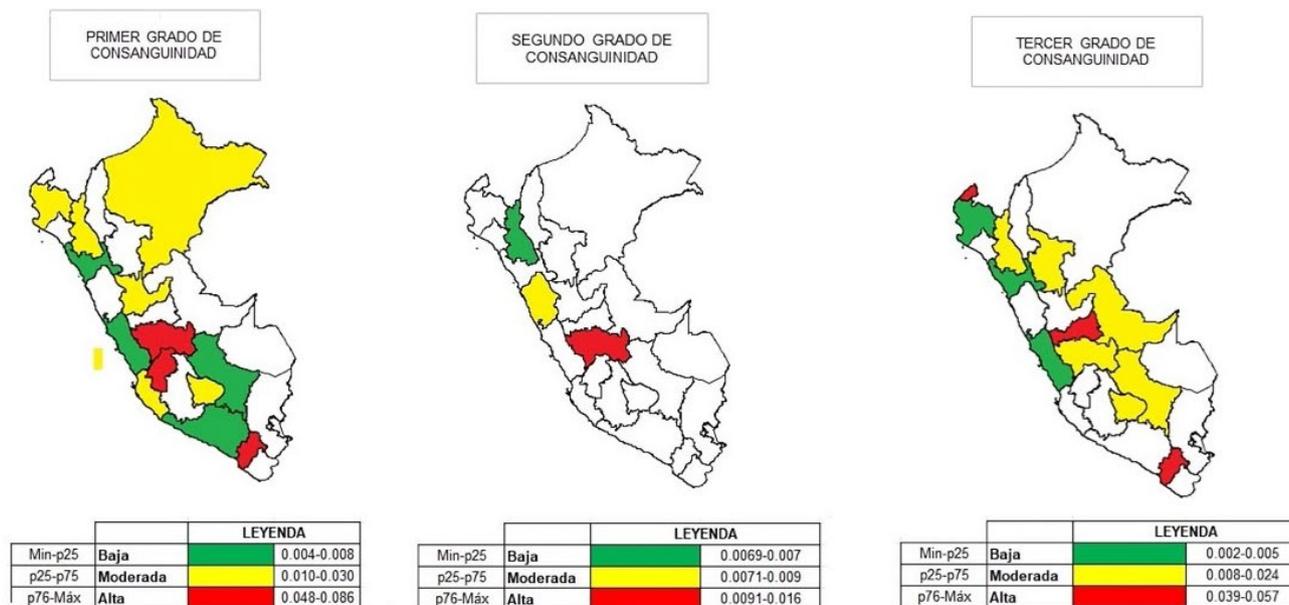


Figura 1. Distribución departamental de la consanguinidad no declarada de primer a tercer grado normalizado según el CENSO de Perú 2017.

romatrices detecta las regiones carentes de heterocigosidad. Luego de descartar aquellos casos con disomías uniparentales (DUP), el porcentaje de ROH de los cromosomas autosómicos puede indicar consanguinidad (20-22).

En los estudios en pacientes con trastornos del neurodesarrollo la frecuencia de consanguinidad estuvo entre 3,45% y 35,14% (14,23). En dichos estudios, los umbrales de los tamaños de los segmentos cromosómicos que indican las ROHs fueron distintos; por ejemplo, en Túnez, Brasil, Brasil- EE. UU. y sólo EE. UU, los valores usados fueron de 0,5 Mb, 3 Mb, 5 Mb y 10 Mb, respectivamente (14,24,23,15).

Esto significa que mientras más alto sea el umbral, el número de pacientes con ROH mayor a 0,5% del total de autosomas será menor. En nuestro estudio, con un tamaño de las ROH por encima de 5 Mb se encontró consanguinidad en el 28,7% de los pacientes, frecuencia superior a lo reportado en Brasil, EE. UU. y Brasil- EE. UU. (Tabla 5) (14,15,24). Estas frecuencias son superadas por el hallazgo en Túnez (35,2%), el cual a su vez ha tenido como margen superior para establecer una ROH en 10 Mb (23).

El presente estudio muestra que el primer grado de consanguinidad (padres-hijos, hermanos) tiene una mayor frecuen-

cia en relación con lo observado en los estudios realizados en Brasil (0,2%) y EE. UU. (0,49%). Esto indicaría que las relaciones incestuosas en nuestro medio serían aparentemente más frecuentes (15,24). Al evaluar el segundo grado de consanguinidad (ej. primos hermanos), se encontró por debajo de lo reportado (0,10% vs 0,39-0,9%) (14,15,23,24).

La frecuencia de personas con trastornos del neurodesarrollo que tuvieron padres con un cuarto grado de consanguinidad fue similar a lo publicado anteriormente (1,55 vs 3,89%). Mientras que la consanguinidad parental no declarada de quinto grado en nuestro estudio

Tabla 4. Grado de consanguinidad parental y coeficiente de endogamia de los pacientes con trastornos del neurodesarrollo

Grado de consanguinidad	Coefficiente de endogamia	No declarada	Declarada	Total	Porcentaje (%) ^a
Primer grado (padres-hijos; hermanos)	1/4	8	0	8	0,8
Segundo grado (tío-sobrino, primos de primer grado doble)	1/8	1	0	1	0,1
Tercer grado (primos de primer grado)	1/16	4	0	4	0,4
Cuarto grado (primos de segundo grado)	1/32	15	3	18	1,6
Quinto grado (primos de tercer grado)	1/64	250	7	257	25,9
Total		278	10	288	100

^a El porcentaje considera como denominador a los 967 pacientes con trastornos del neurodesarrollo incluidos en el presente estudio.

Tabla 5. Detalle del umbral de ROH, grados de consanguinidad y consanguinidad de la población de diversos estudios

Estudio	Chaves TF, Oliveira LF (2019)	Fan Y-S, Ouyang X (2013)	Wang J-C, Ross L (2015)	Halim B, et.al (2016)	Presente estudio (2021)
Tamaño de muestra ^a	407	607	14 574	1388	967
País	Brasil	Brasil-EE. UU.	EE. UU.	Túnez	Perú
Umbral de ROH (Mb)	3	5	10	0,5	5
Grado de consanguinidad					
Primero (%)	0,2	0,49	0,21	ND	0,83
Segundo (%)	0,9 ^b	0,82 ^b	0,39 ^b	0,79 ^b	0,10
Tercero (%)	2,0 ^b	0,82	0,89	26,0 ^b	0,41
Cuarto (%)	1,2	1,32	0,78	3,89 ^b	1,55
Quinto (%)	4,2 ^b	ND	2,18 ^b	4,46 ^b	25,85
Total (%)	8,50	3,45	4,45	35,14	28,74
α (%)	0,39	0,32	0,22	1,90	0,69

a Pacientes con trastorno del neurodesarrollo, b comparación de proporción con respecto al presente estudio (valor de $p < 0,05$ en prueba de chi cuadrado con bondad de ajuste). α = Consanguinidad poblacional media, ND= No determinado.

(28,74%) sólo es superada por lo observado en Túnez (35,14%) y se encuentra muy por encima de lo descrito en Brasil y EE. UU. (3,45- 8,5%)^(14,15,23,24).

El promedio del tamaño de las ROH es muy variable según los diferentes continentes, en América (Central y Sur) se observó un tamaño de aproximadamente 70 Mb, Europa de 3 Mb y en África de 95 Mb^(19,23). En nuestro estudio se evidenció que el promedio de ROH fue de 85 Mb, el cual es similar a lo observado previamente, lo cual podría ser explicado porque hay una mayor diversidad genética en la población europea en contraste a África o América donde este efecto es mucho menor, y, por ende, mayor el tamaño de los tramos largos de ROH.

El coeficiente de consanguinidad poblacional (α) en nuestro estudio es superado por reportes previos, es así que en Egipto el α fue 1,45%; en Libia, 2,0%; en el norte de Túnez, 2,1%⁽²⁵⁾; en Uruguay, 2,2%; en Brasil, 5,0%; en Irán, 37,4%; Emiratos Árabes Unidos, 50,5%; en Qatar, 54,0%; en Pakistán, de 55 a 59%, en Arabia Saudita, 56,0%; y en Kuwait, 68,0%^(26,27). Se tiene que precisar que la metodología utilizada en estos estudios fue encuestas en pacientes con enfermedades particulares y en la población general.

La consanguinidad poblacional en Perú (0,69%) es superior a los estudios realizados en EE. UU. (n=14 574; $\alpha = 0,22\%$), Brasil (n=407; $\alpha = 0,39\%$) y en Brasil- EE. UU. (n=607; $\alpha = 0,32\%$). Aunque, se debe precisar que este último no presenta datos de quinto grado de consanguinidad. Podríamos concluir que un factor que modifica el α es la distribución de los casos según el grado de consanguinidad, es así mientras mayor porcentaje de uniones consanguíneas más cercanas (primer al tercer grado) la consanguinidad poblacional será mayor.

El departamento de Junín tenía la mayoría de los casos de primer grado (coeficiente de endogamia de $\frac{1}{4}$); y, por otro lado, los departamentos de Arequipa, Apurímac, Cusco, La Libertad, Moquegua y Loreto tuvieron una menor proporción. Sin embargo, al aplicar los últimos datos censales departamentales (2017) y haciendo un cálculo de la frecuencia relativa, nos muestra que el departamento con mayor consanguinidad fue el de Huancavelica.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra la pérdida de información parcial o total de las historias clínicas. Los SNPs que se utilizaron para el CMA estuvo basado en datos de población extranjera, por lo tanto, los datos respecto al grado de consanguinidad podrían ser

eventualmente diferentes, aunque los estudios previos que utilizaron CMA se basaron en estos mismos SNPs.

En conclusión, en Perú los pacientes con trastornos del neurodesarrollo presentan una alta frecuencia de consanguinidad parental no declarada, la cual es más frecuente en departamentos como Huancavelica, Apurímac, Junín y Cajamarca y en la región natural de la sierra; por lo que es importante implementar tecnologías como la secuenciación de segunda o tercera generación, para poder identificar las variantes asociadas a enfermedades con herencia recesiva autosómica. Es necesario formar un sistema multidisciplinario destinados a la prevención y que brinde asesoramiento genético sobre el riesgo de las uniones consanguíneas y el impacto en la salud.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Flor Vásquez por su contribución en la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trujillo DM., Cruz AL. Impacto de la consanguinidad en la descendencia de matrimonios consanguíneos. Rev Cuba Med Gen Integral. 2019;35. Disponible

- en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252019000200004&lng=es. Epub 01-Jun-2019.
- Soheilrad Z. What should be the focus of counseling in parental consanguinity: genetic disorders or underlying beliefs. *Egypt J Med Hum Genet.* 2020; 21:8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s43042-020-0049-7>.
 - Oniya O, Neves K, Ahmed B, Konje JC. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 232:87–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.10.042>.
 - Fareed M, Afzal M. Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Ann Hum Biol.* 2017; 44:99–107. DOI: <https://doi.org/10.1080/03014460.2016.1265148>.
 - Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6:873–86. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.533>.
 - Brown KA, Parikh S, Patel DR. Understanding basic concepts of developmental diagnosis in children. *Transl Pediatr.* 2020;9:S9–22. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.11.04>.
 - Ismail FY, Shapiro BK. What are neurodevelopmental disorders? *Curr Opin Neurol.* 2019; 32:611–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000710>.
 - Thapar A, Cooper M, Rutter M. Neurodevelopmental disorders. *Lancet Psychiatry.* 2017; 4:339–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30376-5).
 - Carballal M, Gago A, Ares J, del Rio M, García C, Goicoechea A, et al. Prevalencia de trastornos del neurodesarrollo, comportamiento y aprendizaje en Atención Primaria. *An Pediatría.* 2018; 89:153–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.10.007>.
 - Ceballos FC, Joshi PK, Clark DW, Ramsay M, Wilson JF. Runs of homozygosity: windows into population history and trait architecture. *Nat Rev Genet.* 2018;19:220–34. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg.2017.109>.
 - Waggoner D, Wain KE, Dubuc AM, Conlin L, Hickey SE, Lamb AN, et al. Yield of additional genetic testing after chromosomal microarray for diagnosis of neurodevelopmental disability and congenital anomalies: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2018; 20(10):1105–1113. DOI: [10.1038/s41436-018-0040-6](https://doi.org/10.1038/s41436-018-0040-6).
 - Abarca H, Vásquez F, Trubnykova M, Chavesta F, Chávez M, Gallardo B, et al. Variantes en el número de copias en trastornos del neurodesarrollo, síndrome malformativo y talla baja en Perú. *Acta méd. Peru.* 2020;37. DOI: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.372.915>.
 - Yuan H, Shangguan S, Li Z, Luo J, Su J, Yao R, et al. CNV profiles of Chinese pediatric patients with developmental disorders. *Genet Med.* 2021; 23:669–78. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01048-y>.
 - Fan YS, Uuyang X, Peng J, Sacharow S, Tekin M, Barbouth D, et al. Frequent detection of parental consanguinity in children with developmental disorders by a combined CGH and SNP microarray. *Mol Cytogenet.* 2013; 6:38. DOI: <https://doi.org/10.1186/1755-8166-6-38>.
 - Chaves TF, Oliveira LF, Ocampos M, Barbato IT, de Luca GR, Barbato Filho JH, et al. Long contiguous stretches of homozygosity detected by chromosomal microarrays (CMA) in patients with neurodevelopmental disorders in the South of Brazil. *BMC Med Genomics.* 2019; 12:50. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0496-5>.
 - Sund KL, Zimmerman SL, Thomas C, Mitchell AL, Prada CE, Grote L, et al. Regions of homozygosity identified by SNP microarray analysis aid in the diagnosis of autosomal recessive disease and incidentally detect parental blood relationships. *Genet Med.* 2013; 15:70–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/gim.2012.94>.
 - Yüksel Ş, Kutlubay A, Karaoğlu L, Yoloğlu S. The Prevalence of Consanguineous Marriages in the City of Malatya, Turkey. *Turk J Med Sci.* 2019; 39(1): 133-137 DOI:10.3906/sag-0802-7.
 - Censos Nacionales 2017 – XII de Población, VII de Vivienda y III de Comunidades Indígenas n.d [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Estadística e Informática; 2017 [Citado el 19 noviembre de 2022]. Disponible en: <https://censo2017.inei.gob.pe/>.
 - Kirin M, McQuillan R, Franklin CS, Campbell H, McKeigue PM, Wilson JF. Genomic Runs of Homozygosity Record Population History and Consanguinity. *PLoS ONE.* 2010;5:e13996. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013996>.
 - Schaaf CP, Scott DA, Wiszniewska J, Beaudet AL. Identification of incestuous parental relationships by SNP-based DNA microarrays. *Lancet.* 2011 ;377(9765):555-6. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)60201-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60201-8). Erratum in: *Lancet.* 2011 ;377(9768):812.
 - Prasad A, Sdano MA, Vanzo RJ, Mowery-Rushton PA, Serrano MA, Hensel CH, et al. Clinical utility of exome sequencing in individuals with large homozygous regions detected by chromosomal microarray analysis. *BMC Med Genet.* 2018; 19:46. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-018-0555-3>.
 - Kearney H, Kearney J, Conlin LK. Diagnostic Implications of Excessive Homozygosity Detected by SNP-Based Microarrays: Consanguinity, Uniparental Disomy, and Recessive Single-Gene Mutations. *Clin Lab Med.* 2011; 31:595–613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2011.08.003>.
 - Ben Halim N, Hsouna S, Lasram K, Rejeb I, Walha A, Talmoudi F, et al. Differential impact of consanguineous marriages on autosomal recessive diseases in Tunisia: Consanguinity and recessive diseases in Tunisia. *Am J Hum Biol.* 2016; 28:171–80. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajhb.22764>.
 - Wang JC, Ross L, Mahon LW, Owen R, Hemmat M, Wang BT, et al. Regions of homozygosity identified by oligonucleotide SNP arrays: evaluating the incidence and clinical utility. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(5):663-71. DOI: [10.1038/ejhg.2014.153](https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.153).
 - Romdhane L, Mezzi N, Hamdi Y, El-Kamah G, Barakat A, Abdelhak S. Consanguinity and Inbreeding in Health and Disease in North African Populations. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2019; 20:155-179. DOI: [10.1146/annurev-genom-083118-014954](https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083118-014954).
 - el-Hazmi MA, al-Swailem AR, Warsy AS, al-Swailem AM, Sulaimani R, al-Meshari AA. Consanguinity among the Saudi Arabian population. *J Med Genet.* 1995; 32(8):623-6. DOI: [10.1136/jmg.32.8.623](https://doi.org/10.1136/jmg.32.8.623).
 - Bittles AH. Consanguinity, Genetic Drift, and Genetic Diseases in Populations with Reduced Numbers of Founders. In: Speicher MR, Motulsky AG, Antonarakis SE, editors. *Vogel and Motulsky's Human Genetics.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 507–28.