

Propuestas para el diagnóstico sobre discapacidad genética en municipios de Chuquisaca

Proposals for The Diagnosis on Genetic Disability in Municipalities of Chuquisaca

RAMÍREZ - Ivonne^{1*}, MALDONADO - César¹, VILLACORTA - Richar¹, BARRÓN - Ader², LUNA - Beatriz³, TABOADA - Gonzalo³, PAZ - Rolando³, TÓRREZ - Emma³, LUNA - Ruddy³, ARTEAGA - Daniela³.

1 Universidad Mayor, Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca, Comité Académico Doctoral, Sucre- Bolivia.

2 Universidad Mayor de San Andrés, Instituto de Genética, Fundación Tréveris

3 Universidad Policial Antonio José de Sucre, Centro de Investigación Genética del Instituto de Investigación Técnico Científicas

Recibido Septiembre 07, 2016; Aceptado Noviembre 25, 2016

Resumen

La discapacidad es una problemática multicausal que trasciende las fronteras de las ciencias de la salud y se constituye en uno de los temas más complejos para su estudio, pues las variables sociales, económicas, medios ambientales, religiosas y políticas serán las que determinen su entendimiento, tratamiento y su curso histórico. El trabajo quiere comprender el tema desde sus multidimensionalidades. El objetivo es construir el estado del arte a partir de estudios desarrollados en Chuquisaca, Bolivia. Los resultados muestran que los municipios de Chuquisaca donde la Fundación Tréveris desarrolla sus acciones, el retraso mental y otros problemas del neurodesarrollo tienen los indicadores más altos del país. Esto requiere la necesidad de estudiar, además el componente genético de la discapacidad. Las conclusiones muestran la importancia de realizar alianzas institucionales y miradas transdisciplinarias de investigadores de diversa índole.

Palabras Clave

Genética. Discapacidad. Retraso mental. Imaginarios en discapacidad.

Abstract

The disability has multiple causes that are not only related to health, and itself constitutes a challenge of a complex approach, since the social, economic, environmental, religious, and political components will determine its understanding, its treatment, and its historical course. This paper intends a multidimensional approach and comprehension. The aim of this paper is to build a review from researches made in Chuquisaca, Bolivia. The findings show that the Chuquisaca counties, where Tréveris Foundation works, the mental disability and other problems regarding neurodevelopment are the highest in Bolivia. This fact asks for a genetic research of the disability as well. The paper concludes that it is important to make institutional alliances and have a transdisciplinary approaches in order to deal and solve such a problem.

Keywords

Genetics. Disability. Mental Disability. Disability Imaginaries.

Citación: Ramírez I, Maldonado C, Villacorta R, Barrón A, Luna B, Taboada G, Paz R, Tórréz E, Luna R, Andrea D. Propuestas para el diagnóstico sobre discapacidad genética en municipios de Chuquisaca. Revista Ciencia, Tecnología e Innovación 2016, 13-14: 829-842

Introducción

A lo largo de la historia y, en distintos ámbitos, las “deficiencias” de los seres humanos eran consideradas una maldición y un mal presagio para la comunidad. El imaginario occidental ha domesticado la normalidad, la belleza, el defecto o la maldad en raciones muy persistentes y adecuadas. Los cuentos de hadas han ritualizado lo legal y la maldad. El legal vive en el castillo y es bello y principesco, la maldad vive en el bosque y es fea u ogro. Lo legal está cargado de legitimidad, lo monstruoso, por defectuoso, es marginal y envidioso de la normalidad y de la belleza. En la legalidad, la princesa necesita ser rescatada y sólo será ser humano pleno cuando el príncipe la despose por un beso o un rescate del caos. Las brujas, no tanto los ogros, abundan en estos cuentos, son horribles, defectuosas en todos los aspectos.

El cargo monstruoso nos dicta la cara de género que tiene este imaginario de normalización. Murphy (2000) sostiene que los cuentos de hadas, en la versión de los hermanos Grimm, fueron altamente cristianizados, por tanto moralizados y didácticamente accesibles, se hicieron para niños, quienes no entienden mucho de matices, cuanto de los opuestos en sus jornadas posteriores de sueño. Según este mismo autor, las versiones orales previas habrían sido menos opuestas: los reyes y reinas, algunos, serían malvados, las brujas serían bellas y vivirían indistintamente en el bosque o en el castillo. Los personajes eran menos blanco o negro en carácter o en caracterización. Que la devoción profundamente cristiana de los Grimm habría hecho que la normalidad occidental se inaugura de modos tan efectivos y simples. En esta normalización caben la moral, la estética, la jerarquía, la salud: autoridad y paternidad, género, modos, actuaciones y maneras de ser varón y mujer. En este entramado caben la normalidad y la monstruosidad, la capacidad y la discapacidad. Las visiones sobre la salud o la enfermedad han adquirido estos matices de moralidad.

Las “malformaciones” o “defectos” congénitos tuvieron un tinte religioso, eso debido a dos razones fundamentales: La visión mítica del cuerpo, en relación a la perfección divina o a la apropiación totémica que hizo que la coincidencia de determinados fenómenos naturales como el rayo, la lluvia fuerte, el susto ante un animal o la maledicencia de un lugar hayan permitido dichas malformaciones. Ya desde el punto de vista económico, se debe entender que en sociedades con pocos recursos, contar con un familiar con deficiencias trae una carga económica que no sólo pasa por los gastos mínimos, sino también por la disponibilidad de tiempo para dedicar a otras labores. La discapacidad se mide como improductividad.

Tomando en cuenta los dos elementos anteriores, en un acercamiento desde lo mítico-sagrado-económico, es que podemos encontrar una de las bases para la situación de marginamiento o ignorar dicha realidad. Ese elemento también llega a las sociedades modernas, en las cuales no se puede contar con personas con discapacidad debido a que ellas no están hechas para la repetición ni para manejarse en condiciones ideales desde las cuales fueron construidas las urbes, además de todos los utensilios necesarios para la vida de los seres “productivos”.

Se entiende que los discapacitados son un freno a la velocidad que la modernidad se ha impuesto.

Con la inserción de la sociedad de mercado, la apropiación del capital como elemento primero se necesita de personas con “todas sus capacidades”, lleva desde los preámbulos de la sociedad capitalista a una apropiación cuasi religiosa de la “normalidad”, de ahí que aquellos que en la primera etapa de inserción de la máquina no sólo se necesitaba de personas sin ningún defecto o “tara”, pues había que recurrir a su fuerza.

Foucault (2014, 2009, 1990) en su serie de obras investiga lo que devino, por normas sociales, poder, simbolismos, la concepción y la imposición de lo normal (1995), legal (2014) y salud contra las concepciones de anormal, ilegal y enfermedad. El hospital, la cárcel y la identidad sexual son consecuencia de estas normalizaciones y legalizaciones. Las instituciones, las jerarquías, las religiones y los especialistas garantizan esa suerte de naturalizaciones.

Quienes hubiesen tenido un accidente, ya sea dentro de su trabajo o fuera del mismo, debían ser “indemnizados” con la menor carga económica posible para la empresa, pues el ser humano pasó a formar parte de los “a-personas” [sin persona, vide in: Villacorta (2007)], esto es simplemente el comienzo de lo que después se llamó la sociedad de los descartables.

Tomando en cuenta lo anterior, podemos ver que se puede percibir que si bien existen muchas explicaciones desde el punto de vista médico y fisiológico que sólo deberían sancionar sobre la salud, el imaginario socio-económico marca una visión de marginalidad a estas personas vulnerables y marginalizadas de los espacios de participación económica social. Aun cuando hoy existen algunas propuestas en los nuevos constructos socio-culturales ante estos rostros y presencias emergentes; empero, persiste la percepción de la discapacidad como presencia incómoda.

El marco de la LEY DE PRESTACIONES DE SERVICIOS DE SALUD INTEGRAL DEL ESTADO PLURINACIONAL DE BOLIVIA, comprende las siguientes prestaciones: acciones de promoción, prevención, consulta ambulatoria integral, hospitalización, servicios complementarios de diagnóstico y tratamiento médico, odontológico y quirúrgico, y la provisión de medicamentos esenciales, insumos médicos y productos naturales tradicionales.

Acerca de la calidad en salud señala, centrada en la persona y la comunidad. Responsabiliza y compromete a las organizaciones e instituciones de salud para aplicar los conocimientos y tecnologías disponibles, garantizando el buen trato y la capacidad resolutoria adecuada a las necesidades y expectativas de las y los usuarios. (Ley 475, 2013) Sin embargo, la inclusión social para algunos autores de la discapacidad (Cordeiro y cols, 2006; Barnes, 2010), podríamos decir que aún escapa a la amplitud que debieran tener estas prestaciones.

Los antecedentes sobre la importancia de la discapacidad física y trastornos del neurodesarrollo han sido documentados en anteriores publicaciones (Ramírez y cols, 2015); Ramírez y cols, 2016) y muestran la necesidad de realizar estudios en prevención y protección de la infancia, donde la discapacidad intelectual es una problemática que puede ser causa o efecto de otras discapacidades y por ello, es importante fundamentar la necesidad de realizar estudios genéticos para un diagnóstico en los municipios afectados de Chuquisaca.

La discapacidad intelectual y su etiología

El desarrollo de la ciencia, así como el perfeccionamiento de técnicas de laboratorio en el campo de la Genética han dado lugar a un replanteamiento de las causas de discapacidad intelectual (DI) definida en niños mayores de 5 años, como un promedio significativamente bajo en el coeficiente intelectual sumado a la dificultad en las habilidades adaptativas que limitan una o más actividades cotidianas (Kanwal y cols, 2015). Por el contrario, el término “retraso del desarrollo” es aplicado en menores de 5 años que no alcanzan habilidades específicas a una determinada edad (Delgado y cols, 2012).

Estas patologías afectan entre el 1 a 4% de la población general (Kanwal y cols, 2015), y en Bolivia se ha reportado una prevalencia de 0,3% (Taboada y cols, 2011).

Así, la DI corresponde al 22.4% de los casos de discapacidad en nuestra población (Taboada-Lugo & Minaya-Ramos, 2012).

La DI tiene etiología heterogénea, con un 30 a 50% de causa desconocida, 3 a 12% de causas ambientales, 2 a 10% por complicaciones por prematuridad y, el restante 25-30% queda repartido en causas genéticas como anomalías cromosómicas (4-28%), síndromes genéticos reconocidos (3-7%) y anomalías estructurales del sistema nervioso central (7-17%) (Delgado y cols. 2012).

El momento inicio de la disfunción cerebral permite clasificar la DI en cuatro categorías: Prenatal (defectos en morfogénesis temprana), que corresponde al 34% de la población de los que más de la mitad se debe a causas genéticas (Taboada-Lugo & Minaya-Ramos, 2012), perinatal (por eventos deletéreos en ese periodo), postnatal (en relación a eventos ambientales o externos) y desconocido.

La valoración clínica por Genética Médica se orienta a la recepción de pacientes con rasgos dismórficos, malformaciones congénitas, DI de causa desconocida y antecedentes familiares de patología similar.

La causa genética más frecuentemente asociada a DI es el síndrome de Down. Esta cromosomopatía se presenta en 1/700 recién nacidos vivos (RNV) como un evento al azar, sin que influya el ambiente y/o herencia en el 95% de los casos (Nussbaum y cols, 2004). Se caracteriza por rasgos faciales típicos (fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, nariz pequeña, lengua protruyente, pabellones auriculares de baja implantación y braquicefalia), cardiopatías congénitas, alteraciones en la función tiroidea, hipotonía y otras comorbilidades, esto representa entre el 10 y el 25% de los casos de DI (Taboada y cols, 2011). El diagnóstico se realiza por medio de un cariotipo (estudio cromosómico) en busca de la trisomía 21.

El síndrome de X frágil se ha identificado como la segunda causa genética de DI, con una frecuencia de 1/4000 a 8000 RNV, presente en 2 a 5% de los casos de DI (Chen, 2015). Esta condición suele ser hereditaria, ya que sigue un patrón ligado al cromosoma X. Entre los rasgos más característicos, se observa una cara alargada, orejas prominentes, conducta autista y mirada evasiva. El diagnóstico confirmatorio se realiza por medio del estudio del gen FRAXA a nivel molecular.

Las microdeleciones subteloméricas (múltiples síndromes) se han descrito entre las causas más frecuentes de DI aunada a dismorfías faciales inespecíficas y alteraciones de crecimiento. En estos casos, el diagnóstico se realiza con hibridación fluorescente in situ (FISH) con sondas específicas. En cuarto lugar se describen los síndromes por microdeleciones crípticas en los que se pierden varios genes (síndrome de genes contiguos) a lo largo de los cromosomas, o se duplican (microduplicaciones). Existen a la fecha más de 50 síndromes descritos, cada uno con características clínicas sugestivas de una condición específica. Su diagnóstico está basado en técnicas de citogenética molecular como el FISH o el MLPA (Ligamiento y amplificación con múltiples sondas). Ejemplos de estos síndromes son el Cri du chat (maullido de gato), Wolf Hirschorn, Smith Magendis, Di George, Angelman y Prader Willi.

Existen enfermedades genéticas debidas a mutaciones puntuales en ciertos genes, como el síndrome de Rett (gen MECP2) que afecta a niñas que muestran regresión de habilidades adquiridas, crisis convulsivas y DI. Se ha descrito en la literatura la presencia de metabolopatías relacionadas con DI, que se deben a un defecto genético que altera la producción de una proteína en vías específicas del organismo. Las malformaciones congénitas del sistema nervioso central se asocian a DI por las complicaciones que acarrear.

Por lo tanto, el protocolo de evaluación de causas genéticas de DI, establece el siguiente orden (Delgado y cols, 2012):

1. Cariotipo (estudio cromosómico) en sangre periférica.
2. Citogenética molecular para anomalías subteloméricas.
3. Estudio molecular para síndrome de X frágil.
4. Citogenética molecular para síndromes por microdelección (sonda específica).
5. Estudios moleculares dirigidos (secuenciación o CHG).
6. Estudios metabólicos.
7. Estudios de neuroimagen.

Método de Estudio	%
Evaluación clínica	5-9
Cariotipo	10
MLPA o FISH	5-7
CGH	10-15
Molecular <i>FRAXA</i>	5
Metabopatías	1
Neuroimagen	1
Total	30-48%

Tabla 10. Casos de DI con causa detectada por estudio genético (Delgado et al.2012)

Metodología

El estudio sistematiza los resultados de investigaciones anteriores desarrolladas por autores locales (Ramírez, 2015, 2016), el informe de Tréveris (2016), datos del Censo, INE (2012) y finalmente los aportes del Centro de investigación genética de la Universidad Mayor de San Andrés y del centro de investigación genética del instituto de investigaciones de las universidades Mayor de San Andrés y Policial, Mariscal José Antonio de Sucre.

La sistematización de la información bibliográfica en el ámbito de los estudios genéticos proviene de artículos actualizados con el fin de iniciar procesos de investigación en temas de síndromes genéticos en los municipios de Chuquisaca como Padilla, Azurduy, Sopachuy, Villa Serrano y Alcalá. Apoyados en los datos provenientes de la Fundación Solidaridad y Amistad Chuquisaca, Tréveris y Hildeshaim, Institución de hermandad entre Bolivia y Alemania de la iglesia Católica que trabaja con jóvenes, mujeres, en salud que comenzó sus actividades, impulsada por el Cardenal José Clemente Maurer en promoción y educación, entre otros.

Resultados

Los resultados que se presentan proceden de la revisión documental INE (2012) y de los archivos de los municipios en estudio, Fundación Tréveris (2015) y ofrecen un breve estado del arte de la afectación que se tiene en los municipios señalados.

Área	TOTAL	Hombres	Mujeres
Total	326.361	159.574	166.787
Área Urbana	233.077	110.172	122.905
Área Rural	93.284	49.402	43.882

Tabla 11. Número de Personas con algún tipo de discapacidad, según área y género en toda Bolivia

Departamento	Población Total	Total de Personas con discapacidad	Porcentaje
Estado de Bolivia	10.027.254	381.595	3,80%
Chuquisaca	576.153	23.361	4,05 %

Tabla 12. Número de Personas con discapacidad en el departamento de Chuquisaca

Si tomamos en cuenta el total de la población boliviana con relación a la de Chuquisaca, porcentualmente, se encuentra que la de Chuquisaca es mayor, en un 0,25% respecto a la media nacional, esto indica que tomando en cuenta la cantidad de población que vive en Chuquisaca su incidencia es de mayor significación.

	N° personas	Porcentaje
Discapacidad Física – Motora	4.228	29%
Discapacidad Mental - Psíquica	2.105	14,4%
Discapacidad Sensorial (Ver, Oír y Hablar)	8.260	56,6%
Total	14.593	100%

Tabla 13. Número de Personas con discapacidad, según tipo de discapacidad. Instituto Nacional de Estadística – censo 2012

De 576.153 habitantes Chuquisaca, 14.593 padecen algún tipo de discapacidad, lo que equivale al 4.1 %, este porcentaje incluye, en orden, la discapacidad sensorial alcanza el 56,6%; la discapacidad física y motora alcanza el 29% y la discapacidad mental y psíquica alcanza el 14,4%. Esto nos lleva a pensar en las siguientes posibilidades:

- La primera tiene “poca incidencia”, en cuanto a la movilidad de la persona, pero su implicancia dentro el espectro social es grande.
- La segunda, al ser mayor, podría tener una “mayor aceptación” social, pero su impedimento para poder transitar es grande, por lo que en la infancia se ven afectados otros desarrollos en la persona.
- Finalmente la discapacidad mental, aunque en cifras es menor, excluye al individuo del medio por no poder autosostenerse por sí mismo.

Al ser un nuevo problema dentro de los análisis, requiere de políticas públicas que no solamente busquen paliar el problema ni plantear la necesidad de inserción dentro de lo cotidiano del quehacer económico social; sino que se requieren de estudios genéticos que posibiliten

explicar y prevenir el nacimiento de nuevos casos con este tipo de discapacidades.

Provincia y Municipio	Discapacidad Física – Motora	Discapacidad Mental - Psíquica	Discapacidad Sensorial	Total
Provincia Azurduy	236	102	752	1.090
Municipio de Azurduy	76	40	343	459
Provincia Tomina	376	206	1.226	1.808
Municipio de Padilla	100	69	405	574
Municipio Sopachuy	83	25	228	336
Municipio de Alcalá	51	43	107	201
Provincia Belisario Boeto	95	54	443	592
Municipio Villa Serrano	95	54	443	592
Total	1112	593	3947	5652

Tabla 14. Número de personas con discapacidad, según provincia y municipio de intervención a cargo de la Fundación Tréveris. Instituto Nacional de Estadística – censo 2012 - Dirección Departamental de la PCD, Chuquisaca

Las fuentes anteriormente citadas, estiman la presencia de una cantidad importante de personas con discapacidad en esos municipios y el creciente incremento que ha detectado en los domicilios la Fundación Tréveris (2015) Las elevadas cifras que se observan en el cuadro 3 muestran la necesidad de desarrollar estudios genéticos y asimismo investigaciones relacionadas con la mejora de los procesos y atención a este alto porcentaje de personas que padecen discapacidad.

Los periodos 2009-2010, (INE), datos referidos a la población en las Provincias Tomina (ahora Jaime Mendoza) y Azurduy, el crecimiento demográfico es prácticamente cero; la Provincia Belisario Boeto ha experimentado decrecimiento poblacional, unas 100 personas menos. El estancamiento en el crecimiento se explica, en parte, por la alta migración. Esta situación puede empeorar el estado y el porcentaje de discapacidad, pues son los considerados saludables los que migran y no los discapacitados, asunto que desafía su cuidado y tratamiento, a esto se suma la soledad y el mayor abandono.

La importancia de los estudios genéticos en el diagnóstico de la discapacidad intelectual.

De la revisión bibliográfica realizada, a continuación se presenta una sistematización de las técnicas más importantes para realizar la evaluación de personas con DI se dirige al establecimiento de las causas para realizar un adecuado seguimiento, pronóstico y evaluación de riesgos de recurrencia para la familia.

Técnicas de diagnóstico de DI. Genética molecular para el diagnóstico genético molecular de enfermedades asociadas a la DI, son empleadas con alta frecuencia, siendo la PCR (reacción en cadena de polimerasa) unas de las técnicas más utilizadas. Sus ventajas con respecto a las pruebas convencionales son su rapidez, precisión y alta sensibilidad en la detección de secuencias mutadas y múltiples locus de manera simultánea. Por otro lado, la implementación de nuevas técnicas, como la secuenciación de nueva generación (NGS, en inglés), permiten descubrir genes relacionados con enfermedades mendelianas, así como la identificación y análisis de diferentes tipos de cáncer, diagnósticos no invasivos y estudios farmacogenéticos (Rodríguez-Santiago & Armengo y cols, 2012; Vollrath, 2013).

Reacción en Cadena de la Polimerasa – Cuantitativa Fluorescente, QF-PCR. como técnica de elección en términos de coste/beneficio en centros de referencia con elevado volumen de muestras. La principal limitación de la técnica de QF-PCR es su incapacidad para detectar algunas anomalías estructurales o aneuploidías (de los cromosomas no contemplados) clínicamente relevantes (Comas y cols, 2009). Permite enumerar a los cromosomas mediante la utilización de microsatélites (STRs) marcados específicamente, pudiéndose extender a todo el complemento. Así, es usado frecuentemente en aneuploidías de los cromosomas 13, 18, 21, 22, X e Y (Primost y cols, 2006).

Amplificación de Sondas Dependientes de Ligandos Múltiples (MLPA) permite detectar variantes de número de copias (CNV) hasta en 40 o 50 loci de manera simultánea (Stuppia y cols, 2012; Palacios-Verdú & Pérez-Jurado, 2014). Esta técnica se basa en el uso de sondas específicas para cada locus con una región de tamaño variable, además que permite la amplificación simultánea por PCR de fluorescencia de todas las regiones y su separación por electroforesis capilar para el análisis (Stuppia et al. 2012; Palacios-Verdú & Pérez-Jurado 2014). Después de una normalización a través de controles, se determina si existe o no alteración del número de copias en cada una de las regiones estudiadas. La ventaja del MLPA radica en la posibilidad de estudiar varias regiones a la vez por un método rápido que no requiere gran infraestructura, lo que resulta en un tiempo de respuesta bajo (aproximadamente entre 1-3 días) y con bajo coste (Palacios-Verdú & Pérez-Jurado 2014). Sin embargo, mediante el MLPA no se podrán detectar generalmente alteraciones en mosaicismo, ni trastornos genómicos balanceados (como muchas translocaciones o inversiones).

Mediante esta técnica se pueden estudiar de manera fácil, trastornos genómicos recurrentes causados en casi todos los casos por alteraciones genómicas similares y recurrentes (síndrome de Sotos, DiGeorge, Smith-Magenis, entre otros), así como cualquier enfermedad que pudiera estar causada por deleciones y/o duplicaciones de uno o varios genes (en general entre el 2 y el 10% de las mutaciones de muchos genes). También, existe un panel para el estudio simultáneo de todas las regiones subteloméricas (Palacios-Verdú & Pérez-Jurado 2014) (Fig. 1).

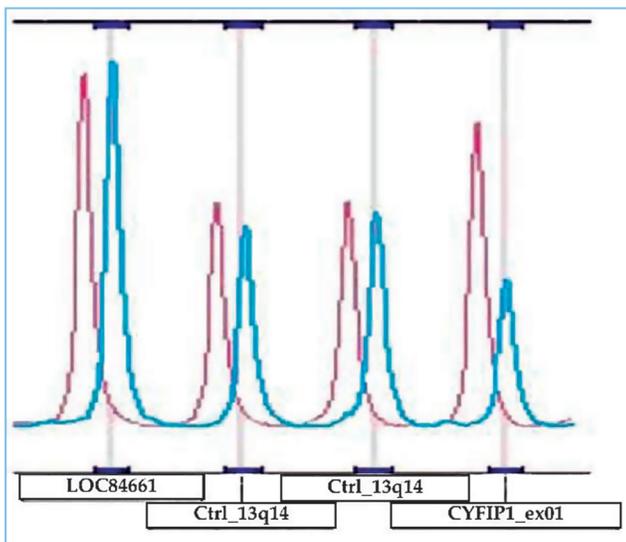


Figura 1. Detección de anomalía a través de MLPA. Línea roja: muestra testigo (control). Línea azul: muestra de paciente. En el gen CYFIP1 se observa una deleción en uno de los locus del paciente ya que, según puede apreciarse aparece un pico que es la mitad del control (del Valle Torrado 2009).

Metilación específica de MLPA. que permite estudiar también cambios en el estado de metilación del DNA. El procedimiento es similar a la técnica de MLPA, solo que con cada reacción se generan dos productos: uno estándar, para detección de cambios en el número de copias, y otro tras el uso adicional de una enzima de restricción sensible a metilación, permitiendo cuantificar el grado de metilación del DNA en ese punto específico (Stuppia y cols, 2012). Las ventajas de esta técnica son que permite detectar en un mismo ensayo alteraciones en el número de copias y en el estado de metilación, analizando de manera simultánea varias regiones, y que permite cuantificar y en parte discriminar entre la metilación de ninguno, uno o los dos alelos (Nygren y cols, 2005; Palacios-Verdú & Pérez-Jurado 2014). El MS-MLPA es una prueba de gran utilidad para el estudio de enfermedades causadas por errores de impronta, como los síndromes de Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann o Russell-Silver (Palacios-Verdú & Pérez-Jurado 2014).

Secuenciación por el método de Sanger., técnica que permite analizar mutaciones puntuales en genes conocidos, se basa en la amplificación previa del fragmento o fragmentos de interés por PCR (Piper, 2013), que incorpora dinucleótidos marcados con fluorescencia que luego son detectados mediante electroforesis capilar. La ventaja de esta técnica es su alta validez analítica y clínica. Los inconvenientes son que el locus específico, puede no detectar variantes estructurales, deleciones o duplicaciones, y tiene un coste-eficacia relativamente bajo cuando se requiere el estudio de un gen de gran tamaño o de varios genes (Piper, 2013).

La secuenciación de alto rendimiento o de nueva generación, Secuenciación Masiva Paralela, bajo un principio similar a los microarrays, generan secuencias cortas de 35-500 pb que son inmovilizadas en un soporte sólido para luego ser secuenciadas (10) (Palacios-Verdú & Pérez-Jurado 2014). Existen diferentes plataformas disponibles (Roche 454, Ion Torrent/Proton, Illumina, SOLiD) que varían en el soporte, el método de secuenciación y la detección de las secuencias (10) (Palacios-Verdú & Pérez-Jurado, 2014). La técnica consiste en la detección de variantes genéticas a partir de datos de NGS que permiten identificar diferencias en la secuencia de ADN de un individuo al compararlo con un ADN de referencia. La NGS tiene el potencial de detectar cualquier tipo de variante genómica en un único experimento o proceso (Koboldt et al. 2010), incluso puede detectar inversiones, una clase de variación cuyo estudio resulta muy complicado para la mayoría de las otras técnicas (Talkowski y cols, 2011). Las aplicaciones de la NGS en la práctica clínica con fines diagnósticos, incluyen la secuenciación del genoma completo y la secuenciación de capturas selectivas de genes (enfermedades que pueden estar causadas por mutaciones varios genes diferentes), regiones concretas o de todas las regiones codificantes o exomas (busca mutaciones causales de enfermedades mendelianas) considerándose una técnica importante dentro del diagnóstico prenatal no invasivo (Graf. 2) (10)

(Palacios-Verdú & Pérez-Jurado, 2014).

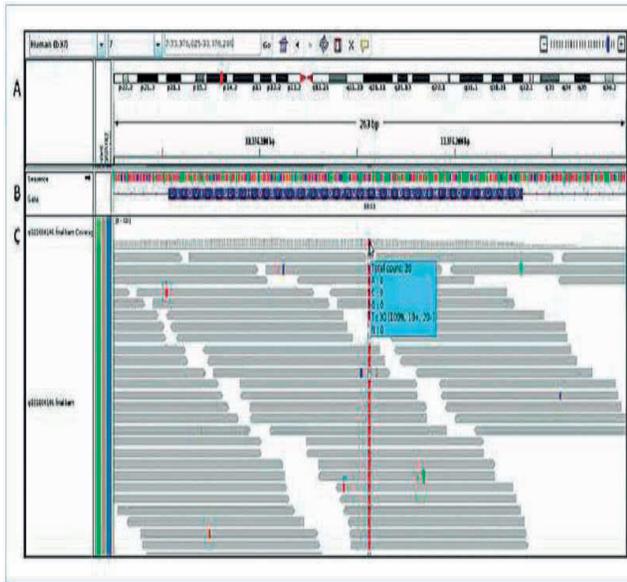
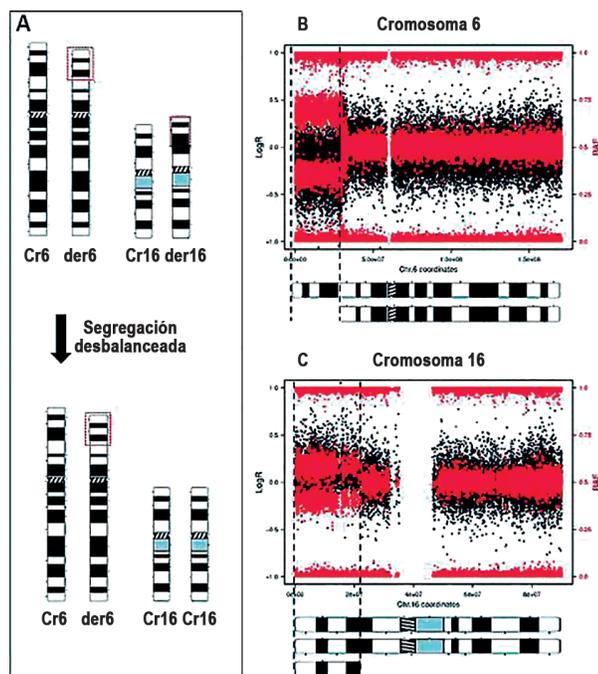


Figura 2. Resultado de la Alteración encontrada por secuenciación de exoma en un paciente diagnóstico de síndrome de Bardet- Biedl. A. Idiograma del cromosoma 7, con la localización del gen PTHB1/BBS9(7p14.3) marcada en rojo. B. Secuencia del gen y de aminoácidos del exón donde ha ocurrido el cambio. C. Alineamiento de todas las lecturas de secuencia realizada en la región; en rojo está marcada la sustitución detectada en cada lectura y su localización respecto al gen (Modificado de Rodríguez-Santiago & Armengo y cols. 2012).

Los Microarrays, basada en oligonucleótidos que incluyen polimorfismos de un nucleótido (SNPs, en inglés). Aporta información sobre genotipos de SNPs en todo el genoma y permite también hacer estudios de asociación con rasgos y enfermedades complejas (Lonardo, 2013). Para poder obtener el genotipo concreto en cada SNP, solo se marca la muestra del caso, se hibrida al microarray, y se cuantifica la señal en cada punto. Esta técnica permite detectar, al igual que la Hibridación Genómica Comprada (aCGH), ganancias y pérdidas de material genético en todo el genoma.

Además, los SNPs nos permiten detectar pérdidas de heterocigosidad, disomías uniparentales y regiones idénticas por descendencia (Fig. 3) (Lonardo, 2013; Palacios-Verdú & Pérez-Jurado, 2014).

Los arrays de SNPs son también más sensibles para detectar reordenamientos presentes en mosaicismo. Dependiendo del microchip, se pueden analizar hasta varios millones de SNPs en un solo ensayo. Tanto los aCGH como los microarrays de SNPs constituyen lo que se denomina cariotipado molecular, que permite diagnosticar reordenamientos en cualquier lugar del genoma, tanto trastornos genómicos recurrentes como no recurrentes ofreciendo un mayor rendimiento en el diagnóstico (15-20%) comparado con el cariotipo (Miller y cols, 2010; Palacios-Verdú & Pérez-Jurado, 2014), por lo que se han convertido en técnicas de elección iniciales para el estudio etiológico de cuadros de discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y/o anomalías congénitas no bien definidas clínicamente. Sugiriéndose así, que el cariotipo debería reservarse como indicación primaria para el estudio de cuadros cromosómicos reconocibles (como síndrome de Down), casos con historia familiar de reordenamientos cromosómicos y en el estudio de la infertilidad y/o abortos múltiples (Miller y cols, 2010; Palacios-Verdú & Pérez-Jurado, 2014).



Gráfica 3 Cariotipo molecular por microarray de SNPs. Los microarrays de SNPs nos aportan información de dosis total de hibridación (puntos negros, cuantificados como una relación logarítmica LRR, con valores normales alrededor de 0) y de la dosis relativa de un alelo con respecto al otro denominada BAF (puntos rojos, con tres posibles valores: 1 o 0 cuando los dos cromosomas tienen el mismo nucleótido, y 0,5 en condiciones normales cuando el individuo es heterocigoto). A. Esquema representativo de una translocación recíproca entre los cromosomas 6p y 16p, con segregación desbalanceada en un porcentaje de células somáticas (en mosaicismo), que ocasiona la pérdida de material genético de 6p y ganancia de 16p que se observa en los microarrays mostrados en B y C. B. Patrón del microarrays de SNPs del cromosoma 6 mostrando la delección de unos 25 Mb en 6p en mosaicismo, junto con el idiograma representando la alteración. C. Patrón del microarray de SNPs del cromosoma 16 mostrando la duplicación de unas 22 Mb en 16p, junto con el idiograma que representa la alteración descrita.

Discusión

Los porcentajes de discapacidad por municipio son altos, comparados con las medias nacionales. El municipio de Azurduy tiene el 3,7% (población total de 12.393, según el censo de 2011 -INE), el municipio de Padilla tiene el 4,6% (población total, 12526).

Sopachuy, 3,8% (población total, 8811), el de Alcalá, 4,4% (población total, 4534) y el de Villa Serrano, 4,7% (población total, 12547); sin embargo se tiene escasa o nula preocupación por la realización de estudios genéticos en la zona. Siendo que en Bolivia se tiene una prevalencia de 0,3% (Taboada y cols, 2011), las cifras para Chuquisaca son muy altas.

Las cifras en el caso de discapacidad intelectual en Chuquisaca son altas en relación al porcentaje de Bolivia, alcanza el 22,4% de los casos de discapacidad señalados (Taboada-Lugo & Minaya-Ramos, 2012). Su etiología heterogénea, con un 30 a 50% de causa desconocida; este hecho dice de la importancia de estudiar las causas (Delgado y cols, 2012).

La intervención del sistema nacional de salud para realizar estudios que detecten la etiología del tema es nula o inexistente. Las acciones de los comités en la persona con discapacidad son asistencialistas y no están orientados a promover la prevención primaria de nuevos casos con antecedentes de tipo genéticos u otros.

La rehabilitación basada en la comunidad es la intervención que hace la Fundación Tréveris, que aún es insuficiente puesto que sólo incide en un pequeño porcentaje de la población que padece discapacidad en todo el departamento. Esto hace que la marginación y la pobreza sean mayores porque los problemas se detectan en áreas dispersas. (Tréveris, 2016)

La discapacidad de tipo sensorial relacionada con los sistemas visual y auditivo ocupan el primer lugar en los municipios estudiados, seguida de la discapacidad física y motora asociada a problemas de motricidad y, finalmente con el porcentaje más bajo, la discapacidad de tipo intelectual y psíquica, afectando a un importante número de personas de la comunidad que quedan sin acceso al “vivir bien”, tal y como señaló Barnes (2010:12).

La “discapacitación”, es un problema socialmente construido y exacerbado por la escalada de los procesos de globalización y que sumado a los efectos del capitalismo se constituyen en personas no portadoras de valor económico y desposeídas de todo capital simbólico (Ramírez y cols, 2015) que sobreviven al margen de los preceptos de una Ley (475) que no protege sus derechos.

La sistematización de técnicas de estudio genético muestran la factibilidad e importancia de datos que permiten visualizar las probables características de la discapacidad y su incidencia en el organismo vivo. La discapacidad tiene distintas causalidades, cuya incidencia posterior se reflejará en lo socio-económico y de manera directa en el entorno familiar. El problema de discapacidad no sólo es un problema de la familia, ni ella ha de ser la única que se encargue de un miembro discapacitado. Como se indicó previamente, la pobreza de las personas con discapacidad no puede ser explicada simplemente en términos de actitudes discapacitantes de prejuicios. La misma se asienta en desigualdades estructurales y en procesos sociales, (Barnes, 2010). Las concepciones culturales sobre la discapacidad pueden aumentar la marginación.

La existencia de datos no es suficiente por sí sola, si no existen la discusión humana y la sensibilización sobre el tema, ni políticas sistemáticas de inserción para la población discapacitada.

Es necesario abordar estos temas desde una mirada transdisciplinar, para pasar del dato, al planteamiento de políticas públicas que conlleven las consecuentes soluciones, tal y como se concluyó en estudios anteriores (Ramírez y cols, 2015)

Los fenómenos de discapacidad son más preocupantes en áreas dispersas y con índices de pobreza y atención en salud precarias. Los mecanismos del sistema nacional de salud mediante la ley de prestaciones de servicios de salud integral del estado plurinacional de Bolivia, Ley 475, pretende en teoría, atender la salud integralmente.

Cuando se menciona a las personas con discapacidad, lo usual es que se haga referencia a ellas más bien como un grupo vulnerable que como personas que necesitan ser incorporadas a la participación social, y tampoco se considera cómo pueden ser superadas las barreras que impiden esa inclusión social (Cordeiro y cols, 2006, Barnes, 2010).

Conclusiones

Los datos de personas con discapacidad en Chuquisaca son las mayores en un 0,25%. Los números están en ascenso, evidenciando que la problemática no está siendo abordada desde las políticas públicas de atención a la adolescencia en los municipios cuya descendencia tiene altísima probabilidad de adquirir discapacidades genéticas y a futuro constituirse en una problemática de salud pública.

La estadística, el diagnóstico, las técnicas de detección muestran una realidad preocupante que debe ser afrontada en solución, inclusión y acciones que hagan de la salud un asunto integral y concerniente a todos.

Se presenta una sistematización de técnicas de estudios genéticos que bien podrían contribuir al diagnóstico estratégico para la prevención y consejería familiar contribuyendo así a reducir la prevalencia de los diferentes tipos de discapacidad en los municipios de Chuquisaca.

El estudio muestra que las ciencias colaboran para proponer un estudio y una visión más integral sobre la discapacidad, al mismo tiempo, sugiere una intervención que implique un amplio campo de intervención, los estudios genéticos, las políticas públicas en salud, las visiones culturales sobre la discapacidad, la inclusión, la sensibilización sobre el problema, de modo que no sea sólo asunto médico, familiar, sino social y culturalmente desafiante.

Las alianzas entre diferentes universidades, los institutos genéticos de la UMSA, UNIPOL, el CAD-UMRPSFXCH e instituciones como la Fundación Tréveris, prueba ser posible y rico y esta ha sido una primera aproximación de entendimiento de la discapacidad desde la multidisciplinariedad.

Bibliografía

- Barnes, C (2010). Discapacidad, política y pobreza en el contexto del “mundo mayoritario” Disability, politics and poverty in a majority world context in *Política y Sociedad*. 47 (1): 11-25,241-242.
- Chen, X. (2015). Fragile X Syndrome Screening in Chinese Children with Unknown Intellectual Developmental Disorder. *BMC Pediatrics* 15: 77.
- Comas, G. C, Echevarría, T. M., Carrera, M. M. & Serra, Z. B. (2009). QF-PCR frente a cariotipo convencional en amniocentesis precoz. ¿Puede sustituirse una técnica por otra antedeterminadas indicaciones? Programa de Diagnóstico de Tratamiento Prenatal. 21(2): 70-76.
- Delgado Rubio A, Galán Gómez E, Lapunzina Badía PD, Guillén-Navarro E, Penchaszadeh VB, Romeo Casabona CM. Asesoramiento Genético en la Práctica Médica. Madrid: Ed Médica Panamericana.
- Del Valle Torrado, M. (2009). Evaluación etiológica del retardo mental de origen genético. Algoritmo diagnóstico y nuevas técnicas moleculares. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 107(3): 246-255.
- Estado Plurinacional de Bolivia (2013). Ley de prestaciones de servicios de salud Integral del estado plurinacional de Bolivia, ley 475. La Paz, Bolivia.
- Foucault, M. (2014), *Wrong-Doing, Truth-Telling: The Function of Avowal in Justice*, Chicago: The University of Chicago Press.
- Foucault, M. (2009), *History of Madness*, New York: Routledge.
- Foucault, M. (1995), *Discipline and Punishment: The Birth of the Prison*, New York: Vintage.
- Foucault, M. (1994) *The Birth of Clinic: An archaeology of Medical Perception*, New York: Vintage.
- Foucault, M. (1990) *The History of Sexuality*. Vol 1: An Introduction. (1990) Vol 2: *The Use of Pleasure*. (1988) Vol. 3: *The Care of Self*. New York: Vintage.
- Foucault, M. (1988) *Madness and Civilization: A History of Insanity in the Age of Reason*, New York: Vintage.
- Fundación Tréveris. (2015). Programa H.R.B.C. Registro de estadística de Febrero de 2010 a Abril de 2016. Sucre. Bolivia.
- Girard, R. (2005), *La violencia y lo sagrado*, Barcelona España: Anagrama
- Girard, R. (1986), *El Chivo expiatorio*, Barcelona, España: Anagrama.
- Instituto Nacional de Estadísticas (2012). *Censo Nacional Población y Vivienda*. Dirección Departamental de la PCD, Chuquisaca. La Paz.

- Kanwal, M., Alyas, S., Afzal, M., Mansoor, A., Abbasi, R., Tassone, F., Malik, S. & Mazhar, K. (2015). Molecular Diagnosis of Fragile X Syndrome in Subjects with Intellectual Disability of Unknown Origin: Implications of Its Prevalence in Regional Pakistan. *PLOS ONE*. 2015 Apr 14;10(4):journal.pone.0122213.
- Koboldt, D. C., Ding, L., Mardis, E. R. & Wilson, R. K. (2010). Challenges of Sequencing Human Genomes. *Brief Bioinform.* 11: 484–98.
- Lonardo, F. (2013). Genomic Microarrays in Prenatal Diagnosis. *World Journal of Medical Genetics.* 3(4): 14.
- Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., Crolla, J. A., Eichler, E. E., Epstein, C. J., Faucett, W. A., Feuk, L., Friedman, J. M., Hamosh, A., Jackson, L., Kaminsky, E. B., Kok, K., Krantz, I. D., Kuhn, R. M., Lee, C., Ostell, J. M., Rosenberg, C., Scherer, S. W., Spinner, N. B., Stavropoulos, D. J., Tepperberg, J. H., Thorland, E. C., Vermeesch, J. R., Waggoner, D. J., Watson, M. S., Martin, C. L., Ledbetter, D.H. (2010). Consensus Statement: Chromosomal Microarray is a First-tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies. *American Journal of Human Genetics.* 86(5): 749-64.
- MURPHY, G. Ronald, (2000), *The Owl, the Raven, & the Dove. The Religious Meaning of the Grimms' Magic Fairy Tales*, New York: Oxford University Press.
- Nussbaum, R., McInnes, R. & Williard, H. 2004. *Genética en Medicina*. 6ª ed. Barcelona. España: Masson.
- Nygren, A. O. H., Ameziane, N., Duarte, H. M. B., Raymon N., Vijzelaar, Q., Hess, C. J., Schouten, J. P. & Errami, A. (2005). Methylation-specific MLPA (MS-MLPA): Simultaneous Detection of CpG Methylation and Copy Number Changes of up to 40 Sequences. *Nucleic Acids Research* 33(14): 1-28.
- Palacios-Verdú, M.G. & Pérez-Jurado, L. A. (2014). Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. *Pediatría Integral XVIII* (8): 515-528.
- Piper, M. 2013. Special Report: Exome Sequencing for Clinical Diagnosis of Patients with Suspected Genetic Disorders. *Technology Evaluation Center.* 28(3): 1-4.
- Primost, I., Mincman, J., García, E. P., Coco, I., Gismondi, F., Neuspiller, N. & Coco, R. (2006). Determinación de aneuploidías por PCR fluorescente. *Sociedad Argentina de Medicina Reproductiva.* 22: 69 – 86.
- Ramírez I. León R. Chambi C. (2015). *Surgiendo 3. Tupac Katari. Sucre: Bolivia. “Sin acceso a mi ciudad: la negación simbólica del cuerpo de la discapacidad”.* Surgiendo 3. Tupac Katari. Sucre: Bolivia.
- Ramírez, I. Calvo J.I. Zegada P. (2016). *Surgiendo 4. Análisis de los procesos de detección y atención del riesgo psiconeurosensorial en menores de cinco años en el marco de las políticas públicas del nuevo modelo de salud de Bolivia.* Tupac Katari. Sucre: Bolivia.
- Rodríguez-Santiago B, and Armengo, L. (2012). Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre y postnatal. *Diagnóstico Prenatal.* 23(2): 56–66.
- Stuppia, L., Antonucci, I., Palka, G. & Gatta, V. (2012). Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *International Journal of Molecular Science.* 13(3): 3245-76.

- Taboada, L. N., Bravo, T. O., Licea, R. M. A., Acosta, C. O., Pérez, E. O., Díaz, S. R., Rodríguez, V. L. J., Bacallao, B. A., González, T. K. A., Morales, C. N. (2011). Discapacidad intelectual. Aproximación a las principales causas en el Estado Plurinacional de Bolivia. *Revista Cubana de Genética Comunitaria* 5(2-3): 50-5.
- Taboada-Lugo, N. & Minaya-Ramos, G. (2012). Caracterización clínica y etiológica de las diferentes discapacidades en el Estado Plurinacional de Bolivia, 2009-2010. *Revista Peruana de Epidemiología*, 16(3): 01 – 07.
- Talkowski, M. E., Ernst, C., Heilbut, A., Chiang, C., Hanscom, C., Lindgren, A., Kirby, A., Liu, S., Muddukrishna, B., Ohsumi, T. K., Shen, Y., Borowsky, M., Daly, M. J., Morton, C. C., Gusella, J. F. (2011). Next-generation Sequencing Strategies Enable Routine Detection of Balanced Chromosome Rearrangements for Clinical Diagnostics and Genetic Research. *American Journal of Human Genetics*. 88: 469–81.
- Vollrath, V. (2013). Biología molecular en el diagnóstico clínico, aporte del desarrollo de las técnicas de biología molecular en la medicina de hoy. *Revista Electrónica Científica y Académica de Clínica Alemana*.