

DEEP DIVE

Revelando los secretos del síndrome X frágil en Colombia

BY HANNAH FURFARO

31 JANUARY 2019

fotografías de JUAN CRISTÓBAL COBO

This article is also available in [english](#).

Cae el atardecer sobre Ricaurte, un pequeño pueblo del Valle del Cauca perdido entre las montañas, cuando Mercedes Triviño, de 82 años, enciende la estufa de leña para comenzar a preparar la cena. El humo llena la casa de dos habitaciones que comparte con seis de sus hijos adultos.

Francia, de 38 años, una de las más jóvenes, es el principal sostén de la familia. Ella trae a casa 28,000 pesos colombianos cada día cosechando papayas en los campos a las afueras del pueblo. “Realmente, lo que gano es solo lo suficiente para comer y nada más,” dice ella. Cuatro de sus hermanos tienen **el síndrome X frágil**, una condición genética que causa discapacidad intelectual, anomalías físicas y, a menudo, autismo. Jair, de 57 años, trabaja junto a Francia cuando puede. Héctor, de 45 años, también es más o menos capaz de cuidarse a sí mismo. Pero Víctor, de 55 años, y Joanna, de 35, quien tiene simultáneamente el síndrome X frágil y síndrome de Down, son menos independientes.

Mientras Mercedes sirve café esta tarde de julio, endulzándola con una fuerte dosis de azúcar y ofreciendo sus mejores tazas a sus invitados, habla sobre la condición que domina las vidas de su familia y muchas otras en Ricaurte. Su sobrina, Patricia, de 48 años, que vive a pocas cuerdas de distancia, cuida a dos hijos adultos y un sobrino con una X frágil. Sus parientes más lejanos en el pueblo, los Quinteros, también han tenido hijos con la enfermedad. Otros vecinos son adultos con X frágiles que no tienen ningún cuidador y hacen lo mejor para cuidarse unos a otros.

En Colombia, Ricaurte ha sido conocida durante mucho tiempo como el hogar de los bobos, “los tontos,” gracias en parte a una novela de la década de 1980 y a la serie de televisión posterior que mostraba a familias como los Triviños. Más recientemente, los científicos se han dado cuenta de que el pueblo es el hogar del que podría ser el grupo más grande de personas con X frágil del

mundo. Un investigador en particular, el genetista médico **Wilmar Saldarriaga-Gil** de la Universidad del Valle en Cali, Colombia, ha hecho de Ricaurte el punto focal de su investigación científica. Saldarriaga-Gil, quien iba de vacaciones a la zona cuando era niño, dice que ha visitado el pueblo unas 100 veces desde mediados de la década de 1990 para rastrear el impacto de la X frágil en sus habitantes, y para tratar de comprender la biología de la enfermedad.

“Esta es una historia de investigación científica, una historia de mi comunidad, una historia de mi vida,” dice.

La recompensa de la investigación en este pueblo podría tener un impacto global. Causado por mutaciones en un gen llamado **FMR1** en el cromosoma X, el síndrome de X frágil es la principal causa de discapacidad intelectual hereditaria en todo el mundo; afecta a 1 de cada 2,000 hombres y a 1 de cada 4,000 mujeres. Y como se trata de autismo asociado a un solo gen ha sido el foco de **los esfuerzos de desarrollo de fármacos** para esta enfermedad recalcitrante y compleja. También se sabe que las proteínas alteradas en las personas con el síndrome son actores clave en el desarrollo del cerebro.

En marzo, Saldarriaga-Gil y sus colegas informaron que al menos el 5 por ciento de los residentes de la ciudad son portadores de la mutación X frágil completa o de “premutaciones” menos severas que pueden desencadenar la enfermedad en las generaciones futuras. Los portadores de la premutación generalmente se libran de los problemas cognitivos, pero algunos desarrollan síntomas físicos, como temblores y problemas de fertilidad. La investigación en Ricaurte podría explicar dicha variabilidad, resolver cómo la proteína FMR1 codifica, FMRP, interactúa con otras proteínas y vías.

La escala de las investigaciones de Saldarriaga-Gil es pequeña, según sus cuentas, Ricaurte tiene solo 58 portadores de mutaciones y premutaciones, pero su estudio tiene la ventaja de que los residentes del pueblo comparten el mismo entorno y un fondo genético similar, ofreciendo un control natural para algunas variables.

“Lo que tienes [en Ricaurte],” dice **Jim Grigsby**, profesor de psicología y medicina de la Universidad de Colorado en Denver, que no está involucrado en la investigación, “es algo que sin duda merece una investigación mucho más intensiva.”

Rompecabezas de la premutación:

La obsesión de Saldarriaga-Gil con Ricaurte comenzó en 1980. De niño, pasaba las vacaciones en una casa familiar en Huasano, a 10 kilómetros de distancia. Cuando asistía a la iglesia en Ricaurte, no podía dejar de notar a los hombres larguiruchos y a las mujeres con orejas grandes y

planas que hablaban muy poco o nada. “Todos los que conocen a Ricaurte tenían curiosidad,” dice Saldarriaga-Gil. “¿Por qué está sucediendo esto aquí?”

Al crecer, escuchó muchas historias. Según una, las minas de magnesio cercanas envenenaron el agua subterránea de Ricaurte, dañando las mentes de las personas que la bebían. Los misioneros protestantes de la región advirtieron a los residentes que Dios había enviado “la insensatez” para castigarlos por adorar a “El Divino Niño,” una imagen de Jesús en la iglesia blanca de Ricaurte que atrae a los peregrinos católicos.

“La otra hipótesis fue la brujería de cualquier tipo,” dice Saldarriaga-Gil. En esa versión, las mujeres del pueblo prepararon una poción de amor que salió mal, produciendo una discapacidad intelectual en lugar de una devoción eterna. El padre de Saldarriaga-Gil le advirtió que nunca bebiera nada que le ofreciera una mujer de Ricaurte.

Saldarriaga-Gil finalmente se propuso descubrir la verdad cuando era estudiante de medicina a finales de los años noventa. Su asesor sugirió que las personas en Ricaurte podrían tener síndrome de Down. Pero cuando Saldarriaga-Gil hojeaba un libro de texto médico de 1.000 páginas, vio fotografías de personas que se parecían inquietantemente a un niño que conocía en Ricaurte: a Ronald, el sobrino de Patricia Triviño. Las personas en el libro de texto tenían el síndrome de X frágil.

Para confirmar que el parecido era más que una coincidencia, en 1997 Saldarriaga-Gil tomó muestras de sangre de 28 personas del pueblo que sospechaba que estaban afectadas, incluido Ronald. Analizó el cariotipo de cada persona -el número y la apariencia de sus cromosomas- al inspeccionar sus células sanguíneas con un microscopio.

En la mayoría de las personas, el gen FMR1 contiene de 6 a 54 repeticiones de un conjunto específico de tres “letras” o bases de ADN: CGG. En personas con síndrome de X frágil, sin embargo, el gen tiene más de 200 repeticiones. El ADN extra altera el cromosoma X; bajo el microscopio, pequeñas islas parecen desprenderse del cromosoma, lo que hace que parezca frágil. De las 28 personas cuyos cariotipos, Saldarriaga-Gil, analizó, 19 mostraron estas islas.

“Cuando visité este pueblo por primera vez, estaba rodeado de personas con el síndrome de X frágil, y dije: ‘Oh, Dios mío, esto es como el epicentro de la X frágil.’” Randi Hagerman

Sin embargo, los portadores de la premutación tienen muy pocas repeticiones de CGG -entre 55 y 200-, y no se observan tan fácil bajo el microscopio. En 2012, Saldarriaga-Gil decidió tratar de identificar a estos transportistas construyendo un árbol genealógico de las familias de Ricaurte.

Los portadores de la premutación a menudo tienen niños o nietos afectados porque en X frágil, como en otras condiciones de “repetición de tripletes,” como la enfermedad de Huntington, el número de repeticiones generalmente aumenta con las sucesivas generaciones. Saldarriaga-Gil, trabajando a partir de los individuos afectados, trató de adivinar quién había transmitido la mutación. Sin embargo, ese enfoque no lo llevó muy lejos, ya que no tenía una prueba definitiva para confirmar las premutaciones.

Al año siguiente, su investigación de cariotipos llamó la atención de expertos en X frágiles, incluido **Randi Hagerman**, director médico del Instituto MIND de la Universidad de California, Davis. Hagerman y sus colegas se ofrecieron a ayudar a Saldarriaga-Gil a detectar los portadores de la premutación mediante el uso de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con la que Saldarriaga-Gil no contaba en su propio laboratorio. La PCR permitía amplificar y secuenciar el ADN de los pobladores.

Hagerman recuerda haber sido sorprendido por la promesa de Ricaurte de estudiar X frágil: “Cuando visité este pueblo por primera vez, estaba rodeado de personas con el síndrome de X frágil, y dije: ‘Oh, Dios mío, esto es como el epicentro de la X frágil.’”

Búsqueda genética:

El camino de dos carriles a Ricaurte desde Cali atraviesa campos de caña de azúcar entre los Andes cubiertos de nubes, que rodean la ciudad. Saldarriaga-Gil estima que ha conducido la ruta docenas de veces en los últimos cinco años. Antes de 2010, el comercio de drogas en Colombia hacía que el viaje fuera peligroso. La región es más segura ahora, dice, pero las montañas todavía están repletas de agricultores que cultivan secretamente coca, la materia prima de la cocaína.

Saldarriaga-Gil visita a los pobladores con una X frágil cada dos meses aproximadamente, y les ofrece chequeos de rutina y monitorea las complicaciones. Durante varias visitas entre 2015 y 2016, él y sus estudiantes también pudieron recolectar muestras de sangre de 926 personas, aproximadamente el 80 por ciento de la población. El análisis genético de las muestras llevó a su reciente descubrimiento de que alrededor del 5 por ciento de los residentes de Ricaurte tienen **la mutación completa o una premutación**. Complementó el trabajo genético registrando historias orales y desenterrando títulos de propiedad, actas de matrimonio y nacimientos de siglos de antigüedad con la ayuda de un historiador local. Al final, Saldarriaga-Gil pudo reconstruir gran parte de la historia del síndrome en Ricaurte.

Ese enorme árbol genealógico ahora domina una de las paredes de su oficina, abarcando nueve generaciones y 420 nombres. Dos grandes familias – los Triviños y los Gordillos – forman su tronco. Saldarriaga-Gil traza líneas entre parientes muertos y garabatea notas en letra manuscrita

donde todavía está adivinando el parentesco.

Un nombre está resaltado con rayos parecidos al sol que se extienden en todas direcciones: Manuel Triviño, que puede ser el bisabuelo de Mercedes. Saldarriaga-Gil dice que sospecha que Manuel fue uno de los colonos originales de la ciudad a principios de la década de 1880 y llevó la premutación a Ricaurte. Todos en la ciudad con X frágil podrían ser descendientes directos (aunque todavía no está claro cómo se propagó la mutación a los Gordillos). Para confirmar este “efecto fundador,” el equipo de Saldarriaga-Gil está realizando un “análisis de haplotipos”: está buscando otras variantes genéticas compartidas por los residentes con la condición, lo que implicaría que todos comparten un antecesor común.

Perfiles distintos:

Él y sus colegas de la universidad también están secuenciando **los exomas**, las porciones codificantes de proteínas del genoma, de las personas de quienes tomaron muestras de sangre en 2015. Esperan aprender cómo la variabilidad genética fuera del gen FMR1 influye en la manifestación de las mutaciones de la frágil X, y por qué las personas con las mismas mutaciones de FMR1 pueden tener resultados tan diferentes.

Entre las mujeres, el “mosaicismo,” en el que las células de una persona no son todas genéticamente idénticas, es parte de la explicación. Debido a que las mujeres tienen dos cromosomas X, cada célula apaga uno de ellos, al azar. Si la mayoría de las células de una mujer apagan la copia mutada, es posible que muestre algunos signos externos de la mutación. Si la copia normal se apaga con más frecuencia, es posible que se vea más afectada. El mosaicismo **emerge de manera diferente** en los hombres, que tienen un solo cromosoma X: algunas de sus células pueden tener la mutación FMR1 completa, más de 200 repeticiones de CGG, mientras que otras terminan con la premutación más corta o con una eliminación completa del gen FMR1.

La variedad de síntomas que resultan de una mutación también podría depender de cómo el FMRP interactúa con otras proteínas. El FMRP está ausente en personas con la mutación completa, que silencia el gen. Debido a que la FMRP controla la actividad de **casi 1,000 otras proteínas**, muchas de las cuales son cruciales para las interacciones entre las neuronas, su pérdida puede **tener efectos de gran alcance**, particularmente durante el desarrollo del cerebro. Pero en personas con la premutación, el impacto en la reducción de proteínas podría ser más o menos grave dependiendo de otras variaciones genéticas.

"Todos los que conocen a Ricaurte tenían curiosidad. ¿Por qué está sucediendo esto aquí?" Wilmar Saldarriaga-Gil

Saldarriaga-Gil y sus colegas predicen que sus análisis genéticos revelarán que las personas cuyos síntomas de X frágil son similares tienen patrones superpuestos de expresión génica e interacción de proteínas. "Este tipo de población es ideal para este estudio porque estas personas tienen antecedentes genéticos similares," dice el genetista **Julián Andrés Ramírez Cheyne**, de la Universidad del Valle en Cali, quien encabeza el estudio del exoma.

El objetivo final para los investigadores de X frágil es desarrollar tratamientos que ayuden a las personas con el síndrome. Debido a su conexión con la discapacidad intelectual y el autismo, el X frágil ha sido el foco de un programa de desarrollo de drogas extenso y hasta ahora no exitoso. Varios fármacos candidatos que se mostraron prometedores en **los primeros ensayos clínicos** fracasaron en **ensayos más grandes**. Los investigadores están buscando nuevas proteínas o vías para atacar, y algunas de ellas pueden surgir del trabajo en Ricaurte. "La mayoría de los genetistas dirían que hay modificadores genéticos en algunas de estas familias," dice **Eric Klann**, director del Centro para la Ciencia Neural en la Universidad de Nueva York, "pistas sobre posibles tratamientos."

Comprender los fundamentos moleculares de X frágil también podría explicar por qué la anestesia general y algunos medicamentos anticonvulsivos son más tóxicos para los portadores de premutación que para las personas típicas. Hagerman dice que le sorprendió la cantidad de portadores de premutación en Ricaurte cuyos síntomas son inusualmente graves. La hermana de Patricia Triviño, Rosaura, de 60 años, por ejemplo, es sorda y muda; su hermana Julieta, de 58 años, tiene convulsiones y usa una silla de ruedas. Hagerman dice que los pesticidas, rociados fuertemente en los campos cercanos, podrían ser los culpables. "Mirar los contaminantes ambientales podría decirnos mucho acerca de la vulnerabilidad" en personas con la mutación previa y completa, dice ella.

Se acaba el tiempo:

En Ricaurte, nadie está esperando nuevos tratamientos radicales. Incluso si los residentes pueden ayudar a los investigadores a desarrollar medicamentos, saben que es probable que se encuentren entre los últimos en recibirlos.

Con casi 60 años, el hijo de Mercedes Triviño, Jair, es uno de los trabajadores de más edad en los campos de papaya, pero no tiene ninguna queja. A pesar de que su trabajo es arduo, vivir en Ricaurte entre otros con síntomas similares le ha dado un grado de libertad que le costaría encontrar en otro lugar. Al final de su turno en un caluroso día de julio, Jair llena la parte trasera de

una camioneta con fruta. Mueve las pesadas cajas una a una, con los brazos delgados pero fuertes hasta que ha acumulado casi 100. Se detiene para secarse el sudor de la frente y asegura la puerta del camión con un perno de hierro. El conductor enciende el motor mientras Jair se acomoda en la parte trasera. Jair dice que espera volver al día siguiente, “si así lo desea Dios.”

De regreso al pueblo, Patricia Triviño, prima de Jair, dice que lo único que desea es una buena droga para controlar las convulsiones de su hermana Julieta.

Durante años, Julieta ha tomado fenobarbital para controlar sus convulsiones, pero la droga es riesgosa para los portadores de premutación como ella, que pueden ser particularmente vulnerables a sus efectos neurotóxicos. Las imágenes cerebrales que tomó Saldarriaga-Gil demostraron que partes del cerebro de Julieta **se habían contraído**, y en las últimas semanas comenzó a quejarse de dolores de cabeza. Otra de las hermanas de Patricia, Esperanza, que también fue portadora de premutaciones y que confió en fenobarbital durante años, murió en 2015 después de varias convulsiones masivas. Julieta podría tomar medicamentos más seguros como **el valproato**. Pero ha tenido problemas para conseguir la prescripción médica.

En julio, una nueva médica que atiende en Ricuarte y otros tres pueblos llegó a hacer consulta. Mientras frota las sienes de Julieta debajo de su pelo negro recortado, la médica explica que no le puede recetar valproato porque no tiene la documentación correcta. Ella sugiere que Patricia lleve a Julieta a ver a otro médico en el pueblo vecino de Bolívar, a unos 7 kilómetros de distancia. Patricia no tiene auto, y le tomaría aproximadamente una hora y media caminar hasta allí.

Seguimiento de genealogías: Saldarriaga-Gil mantiene registros y fotos detalladas de las familias de Ricaurte.

Fotografía de Hannah Furfaro.

Durante meses, Patricia ha suplicado a la secretaria de salud local, **Viviana Álvarez**, que asegure suministros sanitarios básicos y suplementos de proteínas para Julieta, pero no ha tenido éxito. La familia tiene derecho a recibir atención gratuita a través del gobierno, pero Álvarez dice que tiene las manos atadas: “El seguro de salud toma su tiempo. El problema está en el nivel nacional.” **El Hospital Santa Ana** en Bolívar tampoco puede ayudar mucho. Con solo ocho médicos, atendió 15,000 citas y 5,000 visitas a la sala de emergencia en 2017. El director del hospital, Carlos Dávalos, ha contratado a un fisioterapeuta para visitar a unas 15 personas con X frágil en Ricaurte de lunes a viernes, pero dice que el pueblo probablemente nunca tendrá su propio médico.

“Siempre quiero que ellos hagan más,” dice Saldarriaga-Gil, aunque entiende las limitaciones

financieras. Él dice que trata de llenar los vacíos durante sus visitas y ha reclutado a **una organización no gubernamental colombiana** para que done ropa y colchones a muchas de las familias.

Dada la dura realidad de la vida en Ricaurte, algunos residentes han tomado decisiones difíciles sobre el futuro de sus familias con Frágil X. La hija de Rosario Quintero, Sara, tiene la mutación completa pero no muestra signos del síndrome. Antes de que Sara supiera que era portadora de la mutación, tuvo un hijo, que tampoco parece afectado. Pero después, ella decidió ligarse las trompas de Falopio, por lo que no puede tener más hijos. Otro portadora de la mutación, que optó por permanecer en el anonimato, también decidió no tener hijos.

En la última década, solo tres niños con X frágil han nacido en Ricaurte, y muchos con la condición son mayores de 50 años. Atrapados en este valle por dificultades económicas y una geografía inquebrantable, la población con X frágil podría morir lentamente, dice Saldarriaga Gil. Él está compitiendo con el tiempo para entender los secretos del síndrome antes de que eso suceda.