

Síndrome de Chediak-Higashi: hipótesis del origen del foco en los Andes venezolanos

F. Merino^a, L. Berroeta^a, B. Esparza^b y H. Montes^d

^aDepartamento de Fisiología, ^bDepartamento de Medicina, Universidad del País Vasco, Bilbao, y ^cInstituto de Inmunología, ^dDepartamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

El síndrome de Chediak-Higashi es una rara enfermedad genética presente en la mayoría de las poblaciones mundiales y sin raza o sexo preferente; se calcula su frecuencia en un caso por cada 1.000.000 niños nacidos vivos. La única excepción es nuestra descripción de un agrupamiento de casos (*cluster*) en una población de los Andes venezolanos—frecuencia estimada en un caso por cada 10.000 niños nacidos vivos—y posiblemente por el efecto fundadores. En el interés de explicar el origen de la presencia y la alta frecuencia de este gen en esta zona hemos realizado un estudio sobre los orígenes y características históricas de esta población. Esta pequeña población agrícola de difícil acceso geográfico tiene su origen a partir de los indios nativos y los asentamientos de colonos españoles y como una "encomienda de indios". El curso de los acontecimientos históricos en esa región andina, como la revolución de los comuneros primero y la guerra de la independencia después, determinaron la búsqueda de refugio y asilo de familias realistas. El entrecruzamiento familiar derivado del aislamiento posiblemente llevó a la eclosión del gen presente en uno de esos refugiados. La posterior expansión fue por migraciones derivadas de motivos económicos.

Palabras clave: Síndrome de Chediak-Higashi. Andes venezolanos. Historia de la Inmunología.

Chediak-Higashi syndrome: a hypothesis on the origin of the cluster in the Venezuelan Andes

The Chediak-Higashi syndrome is a rare genetic disease present in the vast majority of the world populations and without any sex or race preference; its frequency is estimated in approximately in case per 1.000.000 births. Our description of a cluster of this syndrome in a small village in the Venezuelan Andes constitute the only reported exception. This being probably due to the founders effect. In our interest in establishing the source and high frequency of this gene we have conducted a study on the roots and history of this area. This agricultural village with very difficult geographical access developed from the native indians and the Spanish colonies in a special administrative organization, "la encomienda". The historical events in this Andes region such as the *Comuneros revolution* and the Independence was caused that some families loyal to Spain, *realistas*, seek refuge and exile in this isolated zone. Family interbreeding derived from the

geographical isolation most probably caused the emerging and burst of the CHS gene present in one of these refugees. Later expansion derived from migrations due to economical reasons.

Key words: Chediak-Higashi syndrome. Venezuelan Andes. History of Immunology.

INTRODUCCIÓN

En poblaciones aisladas geográficamente y/o sedentarias, donde son escasos los movimientos migratorios hacia su interior o hacia el exterior el tamaño de las comunidades tiende a permanecer constante; como consecuencia del reducido número de habitantes se produce una gran cantidad de matrimonios consanguíneos en el seno de tales comunidades. Además de este efecto condicionado por la exigüidad de la población, se pueden enumerar razones sociológicas o económicas que favorecen o llevan al matrimonio consanguíneo como, por ejemplo, asegurar la tenencia de la tierra en un mismo grupo familiar. Estos factores favorecen un aumento de los individuos homocigotos en esa población.

Sin embargo, en circunstancias especiales, y en donde por alguna razón cambian los patrones de sedentarismo de las poblaciones, se pueden producir desplazamientos importantes entre una región y otra. Por ejemplo, aparte de los efectos de los movimientos migratorios internos y externos producto de la conquista y colonización de América, en la historia colonial de los Andes venezolanos se sucedieron asentamientos importantes de españoles conformando las llamadas "encomiendas de indígenas". Algunos de estos asentamientos se vinculan posteriormente con la Guerra de la Independencia, llegando a constituir un refugio tanto de españoles como de indígenas al ser lugares apartados y aislados. (E. Zamudio, comunicación personal.)

Si una de estas regiones aisladas o des pobladas es colonizada por unos cuantos matrimonios, cuyos genes por casualidad difieran de los del promedio de la población parental de donde provienen, los descendientes diferirán de la población original en mayor o menor grado. Este caso extremo de la denominada deriva genética—las fluctuaciones al azar de las frecuencias génicas en una población de tamaño finito—es el llamado "efecto fundador". Este principio establece que en

Correspondencia y solicitud de separatas: Dr. F. Merino. Departamento de Fisiología, Universidad del País Vasco. 48940 Leioa, Vizcaya. Telefax: (94) 464 81 52.

una población originada a partir de unas pocas personas, un simple gen deletéreo presente en uno de los fundadores puede alcanzar una frecuencia elevada en posteriores generaciones¹. Igualmente enfatiza el hecho de que mientras más pequeño sea el tamaño de la población, mayor puede ser el efecto de deriva resultante. Un pequeño número de fundadores implica que el número de individuos en la población debe permanecer relativamente pequeño durante varias generaciones sucesivas. Así, el efecto total de deriva será mayor tanto más lento sea la reproducción de los fundadores².

EL SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

El síndrome de Chediak-Higashi es una entidad genética, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la presencia de grandes masas en el citoplasma de todas las células del organismo, con actividad de producción de gránulos intracitoplasmáticos.

Este síndrome, designado de forma incorrecta con el epónimo de Chediak-Higashi y originalmente descrito por Béguez César en Cuba en 1943³, es una rara enfermedad genética que se ha descrito en prácticamente todas las poblaciones mundiales, de diversas etnias y razas. La rareza del síndrome se evidencia en el hecho de que mayoritariamente las publicaciones de esta enfermedad describen casos aislados^{4,7}.

La única excepción la ha constituido nuestra descripción de un foco o agrupamiento (*cluster*) de casos de esta enfermedad en Venezuela⁸. Tanto en nuestra publicación inicial en 1982, como en posteriores⁹, hemos descrito la existencia en el Estado de Táchira, Venezuela, de un elevado número de afectados por este síndrome; más de 25 hasta el momento presente. El estudio de estos casos nos indicó que, en su gran mayoría, eran pacientes nacidos, o sus ascendientes habitaban, en caseríos, aldeas o en un pequeño pueblo, Pregonero, localizados dentro de un área geográfica delimitada del Municipio del mismo nombre, en el Distrito de Uribante, y situada en la parte norte de ese Estado. Estimamos que la frecuencia de esta enfermedad en esta población era de un caso por cada 10.000 habitantes, en contraste con la frecuencia mundial calculada en uno por cada 100.000 nacimientos vivos. Postulamos que la alta frecuencia de casos de este síndrome en Pregonero probablemente se deba, o es el resultado, del denominado "efecto de fundadores".

En Mérida, Estado de Mérida, Venezuela, Estado fronterizo con el Estado de Táchira, se han observado cerca de 15 enfermos de este síndrome, que son pacientes nacidos o sus progenitores lo fueron, en pueblos de ese Estado en estrecha cercanía con Pregonero (L. Berroeta et al, observación no publicada; J. Goyo-Rivas, comunicación personal).

Aparte y además de estos casos, se han observado otros enfermos de este síndrome, algunos de los cuales no han sido publicados, y en todos ellos ha sido posible reconocer que tenían su origen genético en estas mismas poblaciones del Estado de Táchira o en áreas geográficas vecinas del Estado de Mérida¹⁰⁻¹³. Según

nuestro conocimiento la única excepción lo constituye un caso originario de un pueblo de la península de Paraguana, en el Estado de Falcón¹⁴. Este paciente, cuyos antepasados provenían de la Isla de Curazao, en las Antillas Holandesas, tenía como rasgo excepcional el ser de raza negra.

ORIGEN DEL SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI EN VENEZUELA: HIPÓTESIS

Dado que en estas poblaciones del Estado de Táchira, Venezuela, no se conoce el origen del gen Chediak-Higashi, se pueden postular diversas hipótesis sobre el mismo. Una, que en la población amerindia autóctona de este pueblo ocurrió una mutación espontánea, que fue mantenida y ampliada por la endogamia resultante del aislamiento derivado de sus condiciones geográficas. Otra hipótesis, el gen anómalo fue introducido por uno de los colonos o conquistadores españoles fundadores de esta comunidad. Este gen deletéreo fue igualmente mantenido y expandido posterior a la época de la Colonia por endogamia. De forma alterna, la presencia de una fuerte consanguinidad originó una amplia distribución de una anomalía que forma parte de la denominada "carga genética" que tiene lugar en cualquier grupo racial.

La prueba circunstancial o indirecta para confirmar cualquiera de estas hipótesis puede encontrarse en la historia de tanto Pregonero como de los Estados de Táchira y de Mérida, así como su interrelación con la Corona Española y los movimientos independentistas.

PREGONERO: ORÍGENES, POBLACIONES INDÍGENAS

El área geográfica donde residen la mayoría de las familias afectadas por este síndrome se encuentra principalmente ubicada en el Municipio de Pregonero del Distrito de Uribante al este del Estado de Táchira y al suroeste de Venezuela (a 4°45' longitud oeste y 8° latitud norte), en la zona de las montañas de los Andes, a 1.268 m sobre el nivel del mar y con una extensión de no más de 50 km² en la cabecera del Municipio.

Pregonero, capital del Municipio del mismo nombre y del Distrito de Uribante del Estado de Táchira, está situado en una meseta o valle cruzado por el río Uribante. Su población actual de aproximadamente unos 10.000 habitantes es fundamentalmente mestiza, producto del entrecruzamiento del blanco y el indio, con muy escasa influencia negroides. La presencia de negros esclavos, iniciada en la Provincia de Venezuela a fines del siglo XVI, tuvo su mayor auge en la zona más próxima al Lago de Maracaibo y fue escasa en las zonas de montaña andina. En la población actual, esta característica ha sido definida no sólo por los rasgos físicos, sino en los genéticos, como es la muy baja frecuencia de hemoglobina A₂ comparada con otras poblaciones venezolanas (F. Merino y T. Arends, observación no publicada).

San Antonio de Pregonero fue fundada a principios del siglo XVIII por Francisco de Borja y Mora "en aquel valle fluvial en donde ya existían casuchas levantadas por Ruiz de Migolla e Ignacio Márquez en lo que fue el inicio del pueblo de encomienda de indios fieros e indómitos, que poblaban aquella comarca. Borja y Mora organizó la distribución de tierras y solares y levantó la iglesia y casas para las autoridades"¹⁵.

Los primitivos moradores de esta región de los Andes, en un principio fueron considerados, dentro de los grupos indígenas venezolanos, como pertenecientes a la tribu *Uribante*¹⁶ y en íntima comunicación con las tribus circunvecinas tales como las de los indios *Guaraque*, *Queniqueas*, *Araucas*, *Chamas*, *Tororos*, *Caparos*, *Catalinos*, *Tamacos*, *Burguas*, *Cuitres* y otros. Salas designaba con el nombre *Uribantes* "a las tribus de condición suave halladas por los conquistadores en el territorio que comprende el actual Estado de Táchira". Las tribus indómitas eran los *Chinatos*, los *Motilonos* y los *Giros* o *Girabaras*.

En la clasificación de los indios andinos según Salas¹⁷, adaptada por Clarac de Briceño¹⁸, la población amerindia de Pregonero pertenece al subgrupo *Pregoneros* del grupo *Giros* o *Girabaras* o *Giraras* o *Girabaras* de la familia de los *motilonos* y correspondientes a la zona de "Altos Valles de Mérida hacia los llanos de Zamora y Apure, zona de los ríos Paguay, Canagua, Suripa, Caparo, límites con Colombia y Colombia misma".

Salas describió a los grupos pertenecientes a la familia de los *Motilonos*, como "salvajes, belicosos y nómadas", que vivían sobre todo de la cacería y recolección y practicaban una agricultura miserable. Los *Motilonos*, *Quirigües*, *Guirigües* y ciertos *Giros* rechazaron la dominación española, razón por la cual no pudieron ser encomendados. Continuaron sus ataques a los españoles hasta finales del siglo XVIII y fueron finalmente destruidos o empujados hacia la selva de Perijá¹⁸.

Según la clasificación lingüística, la población precolombina de Pregonero, los *Pregoneros*, podemos asignarla a la familia Caribe por cuanto ésta, como las tribus circunvecinas, estaban localizadas en una área geográfica correspondiente a la zona de lenguajes de tribus de bosque tropical de esa denominación, y en estrecha vecindad geográfica con aquellos de clasificación lingüística como Arauca (Arawac) y Timotes¹⁹. Su patrón cultural sería el Arauca.

Antropológicamente, los indios *Pregoneros*, por su ubicación —menor de 2.000 m sobre el nivel del mar— corresponderían al patrón subandino descrito por Wagner, cuyas características fundamentales son el maíz, como alimento básico y la cerámica de formas complejas y variadas²⁰. La agricultura fue sistemática, basada en el maíz y no desarrollaron construcciones de piedra. La zona ecológica de este patrón es la zona templada entre 800 y 2.000 m y que comprende la mayor parte de los valles fértiles y de las faldas andinas.

Los *caribes*, según Conde-Jahn, eran invasores relativamente recientes de esa región, ya que después de dominar el Oriente y Centro de Venezuela y ocupar parte del occidente, conquistaron las tierras que circun-

dan el Lago de Maracaibo por el Sur y Oeste, avanzaron al Táchira (*Chinatos* y *Lobateras*) y llegaron hasta las orillas del Magdalena, en territorio de Colombia²¹.

Las relaciones de este grupo precolombino con las otras zonas geográficas circunvecinas ha sido descrita por Conde-Jahn: "Las condiciones topográficas debieron favorecer sobremanera la entrada a la cordillera andina de tribus venidas de las selvas del Zulia y las llanuras de Apure. Las tribus *arauacas* que ocupan las estribaciones meridionales de los Andes y los márgenes del río Apure debieron penetrar desde los llanos a los valles de las cordilleras andinas y acaso fue detenido su avance en la parte en que estos valles se hallan cerrados por sus elevados páramos, cuyo paso era poco menos que imposible a hombres habituados a climas cálidos. Del mismo modo que estos valles meridionales, debemos considerar los que se dirigen al norte, como entradas naturales a la cordillera del Táchira que sabían aprovechar los *motilonos* del Zulia. Fray Andrés de los Arcos, Comisionario de la Misión de Capuchinos de Navarra, presentó a fines del siglo diez y ocho al Ministerio de Estado de España [...], en cuyo documento se lee que los indios *motilonos* hacían incursiones armadas hasta La Grita y San Cristóbal"²¹.

Las tribus indígenas moradoras de este territorio de los Andes fueron conquistadas y reducidas a doctrina y encomienda por las expediciones de Juan Rodríguez Suárez, Juan Maldonado, Francisco de Cáceres, y otros, en la última mitad del siglo XVI. Los indios *Pregoneros*, considerados como de índole guerrera y agresiva, tenían en su vecindad a los indios *Babiriquenas*, *Gogotes* y *Guaraques* todos repartidos a varios encomenderos de La Grita, a cuya jurisdicción pertenecían estos lugares. En 1627 el oidor Fernando de Saavedra "pobló a estas parcialidades indígenas en un solo pueblo en el sitio de Babiriquena y los colocó en una misma doctrina con el de Bailadores"²².

Estas tribus andinas moraban en viviendas de barro, paja y bejuco y practicaban una vida comunitaria donde no existían jefes u oficiales; sólo los nombraban cuando se efectuaban cacerías o si tenían que enfrentar a sus enemigos, pero sin privilegios especiales. Su principal actividad económica eran la caza, la pesca y la agricultura. Desarrollaron la elaboración de cerámica y cestería. Desde el punto de vista religioso veneraban al sol, a la luna, a las serpientes, a las lagunas, a los páramos y a los lugares altos; fabricaban ídolos de piedra, barro cocido y madera y quemaban cacao como ofrenda a sus dioses. Tenían diferentes creencias destacando la influencia mágica del arco iris. Existían los *Mojares* o *Mohanes* que eran no sólo los sacerdotes o brujos que se encargaban de dirigir los actos religiosos, sino que también efectuaban la curación de enfermedades.

ESTRUCTURA SOCIOECONÓMICA Y JURÍDICA COLONIAL DE LOS ANDES VENEZOLANOS

Con la llegada del conquistador europeo en América se trastocó la situación social, política y económica del

poblador precolombino. Así, a partir de la llegada del español, la economía basada en una agricultura del maíz, la yuca o la patata y una actividad textil de carácter doméstico, se transformó en una economía orientada al mercado del colonizador. Al serle arrebatada violentamente la tierra, el indígena pasó de la condición de soberano de su tierra a la de súbdito del colonizador y con la imposición de las nuevas leyes o reglas que debía respetar y obedecer. Como consecuencia del proceso de la conquista y bajo el nuevo orden social, religioso y político, se cambia la estructura y organización de la sociedad del hombre americano y se establecen, o distinguen en el período colonial, tres tipos de poblaciones indígenas: a) el pueblo formado sobre "la *encomienda*", también llamado "pueblo de naturales"; b) "la *doctrina*" o "pueblo de doctrina", surgida del anterior, y c) la misión o *pueblo misionero*²³.

La *encomienda* era una institución colonial española en América, que consistía en el repartimiento de indios entre los conquistadores para el aprovechamiento de su trabajo (*encomienda originaria* o de servicios) o de una tributación tasada por la autoridad (*encomienda de tributo*). Se basaba en la cesión que hacía el rey a favor de un súbdito español, "el *encomendero*", de la percepción del trabajo o tributo que el súbdito indio debía pagar a la Corona. El *encomendero* mantenía siempre la obligación de procurar y costear la instrucción cristiana y evangelización del indio, "el *encomendado*". La *encomienda* se implantó por vez primera en La Española en 1503 y subsistió hasta el siglo XVIII.

Con la formación de los pueblos de indios de *encomiendas*, surgió igualmente la necesidad de proteger a los nativos de la avidez y utilitarismo de los *encomenderos*. Con tal propósito se creó la institución del "resguardo". Se les puso el cuidado del Corregidor de Naturales, cargo desempeñado por alguno de los vecinos *encomenderos*, los *Dones* de la ciudad.

En algunos lugares del territorio, al lado de un pueblo aborígen se erigió uno de población blanca, y aun cuando estaban prohibidas las correspondencias entre uno y otro, esta ordenanza siempre fue violada, con la consiguiente producción del mestizaje. Igualmente, la presencia del indígena en las ciudades y a los fines de trabajo debió contribuir a este proceso del mestizaje tanto étnico como cultural.

Las culturas prehispánicas de los Andes venezolanos, que tuvieron influencia de aquellas de los Andes Centrales, alcanzaron un nivel de complejidad relativamente alto respecto a su tecnología agrícola, alfarería y vida ceremonial, entre los años 1000 y 1500 a.C. así, el conquistador español encontró tanto una estructura social y económica, como un conocimiento agrícola, que constituyeron un trascendental aporte para el logro de sus propios intereses¹⁸.

Al igual que en otros territorios, el grupo humano autóctono de los Andes sufrió con la conquista, la reorganización y las modificaciones introducidas en función de requerimientos hispanos de mano de obra, del cultivo de nuevas especies y la cría de animales. Los elementos fundamentales del área jurisdiccional colonial

en esta nueva conformación socioeconómica pasan a ser la "encomienda", el "resguardo" y las "mercedes de tierra". El resguardo era una parcialidad -agrupación en que se dividía un pueblo primitivo- que tenía "500 varas en cruz, o sea, una legua a los 4 vientos (una legua no es más de 8 km) y tiradas a partir de la Iglesia con la cuerda".

Estos pueblos de indios, además de su obvia participación en la conformación agrícola colonial, contribuyeron de manera significativa a definir el comportamiento urbano. La prosperidad de la ciudad estuvo estrechamente vinculada al rendimiento económico del área rural, específicamente de las unidades de producción agropecuaria, ya que sus propietarios y beneficiarios eran los vecinos de la ciudad.

América, en un principio, significó para España su mayor fuente de riqueza por el suministro de metales preciosos, pero en el siglo XVIII, es la América territorio pródigo en materias primas, mano de obra económica y obediente, que sirve de fuente para España tratar de sobrevivir como nación poderosa. Además, América resultaba ser un importante factor de equilibrio en las contradicciones de intereses entre otras potencias. En Venezuela, la política colonial española del siglo XVIII se hizo a través de varias instituciones creadas a tal fin y entre las cuales destacaron por su importancia histórica la Compañía Guipuzcoana (1728), la Capitanía General de Venezuela (1777), la Real Audiencia (1786) y el Real Consulado (1793). Tales instituciones permitieron valiosas experiencias a la sociedad venezolana, contribuyeron a despertar en ella una mayor conciencia de sus intereses y facilitaron o dieron contenido a muchos de los elementos anticolonialistas y nacionales básicos al proceso de independencia²⁴.

LA GRITA: CENTRO DE COLONIZACIÓN Y DESARROLLO SOCIOECONÓMICO

La conquista y colonización de Pregonero, correspondiente a la del Valle de La Grita, fue efectuada por los españoles ubicados en Pamplona -actualmente Colombia- ya que con la fundación de esta ciudad en 1549 por Pedro de Ursúa, la jurisdicción correspondiente al territorio sur del lago de Maracaibo y las llamadas Sierras Nevadas, por tanto, San Cristóbal y Mérida fueron integradas al Nuevo Reino de Granada y no a la Provincia de Venezuela. La ruta de penetración de las Sierras Nevadas desde Pamplona dio acceso al Lago de Maracaibo por el sur y Pamplona fue lugar de partida de las expediciones conquistadoras de los Andes (Estados de Táchira y Mérida) y de la Guayana, y fundadoras de San Cristóbal, Mérida y La Grita.

El valle de La Grita, que los indígenas llamaban *Humogria*, fue descubierto en 1558 por Juan Rodríguez Suárez. Este valle estaba poblado de indios belicosos, quienes se resistieron al paso de los conquistadores y guerrearban "con estruendosa algarabía de gritos roncros y ulular de voces peculiares". Esto motivó que Rodríguez Suárez lo bautizara como el "Valle de La Grita". Al descender por el siguiente Valle, lo llamó de

Bailadores porque los indios "peleaban dando saltos y bailando".

La ciudad del Espíritu Santo de La Grita es fundada por el Capitán aragonés Don Francisco de Cáceres, a finales de abril o principios de mayo de 1576 con carácter de Gobernación. La Gobernación del Espíritu Santo de La Grita se extendía por Mérida, Barinas, los llanos occidentales, la cordillera hasta San Cristóbal, por el norte hacia la laguna de Maracaibo, y desde las cercanías de Tunja, hasta las proximidades de San Juan de los Llanos, ambas en la actual Colombia. La jurisdicción político-administrativa, no bien definida, correspondía al Corregimiento de Tunja y más directamente a la ciudad de Pamplona. Por encima estaba la real Audiencia de Santa Fe y la Pertenencia al Nuevo Reino de Granada.

Recién fundada la ciudad, el gobernador comenzó tanto al reparto de indios como a extender sus dominios efectivos. Primero se dirigió al Valle de Bailadores, y luego probablemente, por donde actualmente se encuentran Guaraque y Pregonero.

En el siglo XVII entre los nombres de vecinos de La Grita vinculados a las encomiendas en las zonas aledañas a Pregonero y además de Juan Ruiz de Migolla, encomendero de los indios *Pregoneros*, se encuentran los de Salvador Fernández de Rojas, indios *Guaraques* en Bailadores y en Venegara los indios *Borriqueros* y *Mondetas*; Capitán Juan Bautista Osorio Riojano, alcalde de La Grita, los indios *Yeques* y encomienda que le venía por herencia de su padre Alonso Sánchez Osorio; Juan Méndez y Miranda, Procurador General del Cabildo de La Grita, poseía los indios *Queniqueas*; el Capitán Martín Osorio Riojano tenía indios *Jirahatas*, *Tenaqueñas* y *Chinatos*; Alonso Zambrano, los indios de la quebrada *Sacotecas*, título que le venía por herencia de su padre Alonso Zambrano; Diego Pérez Luque, indios *Nemoqueñas*; José Marín Cerrada, indios *Caburocos* y *Cogotes*; Rodrigo de Parada, indios *Mocuispa* y *Unicota*; Juan Méndez de Miranda, indios *Quiriquires*; Alonso Ruiz Valero, 1659, *Guanania* y "anejos"; Juan Sánchez Osorio, indios *Mucuno*; Catalina Fernández, indios *Mucuro*; Francisco Guerrero de Librillos, indios *Babiriquenas*; Tomás Márquez, indios *Guaraques* y *Borriqueros*, y Martín Osorio Riojano, indios *Borriqueros*.

En 1609 La Grita se convierte en Corregimiento, hasta que en 1625 forma una sola Gobernación con Mérida. Su jurisdicción abarcó los Estados de Táchira, Mérida y Barinas. Para 1676 se habla aún de la Provincia del Espíritu Santo de La Grita, con jurisdicción en Mérida, Táchira, Barinas, Apure y Zulia. Estuvo sujeta al Virreinato de Nueva Granada hasta 1777.

La agricultura constituyó durante la dominación colonial española la principal fuente de la economía de la Provincia de Maracaibo, sobresaliendo los cultivos de tabaco, cacao, caña de azúcar, maíz, patatas y trigo. En forma especial el tabaco y el cacao formaban parte de los frutos para el comercio con otras colonias españolas y con la Metrópoli. El tabaco, una de las principales fuentes de producción de La Grita, estaba considerado

como uno de los mejores que se producían en Hispanoamérica.

Para 1768, La Grita contaba con 2.200 habitantes²⁵. A pesar de la cercanía del Lago de Maracaibo, las comunicaciones resultaban un serio problema, ya fuera por lo escarpado de la región andina, o por los rigores de su clima o las dificultades de acceso de los ríos, especialmente en tiempo de lluvia.

MOVIMIENTOS REVOLUCIONARIOS: LA GRITA Y PREGONERO

Como consecuencia de la Real Orden del 13 de abril de 1778, en la cual se notificaba al Gobernador de Maracaibo, con jurisdicción en Mérida, doblar el impuesto de Alcabala, se van a originar una serie de protestas que van a desencadenar en los Andes Venezolanos, el *movimiento de los comuneros*. El más representativo de estos movimientos fue el encabezado por Galán en la actual Colombia en 1781. Sin embargo, el primer grito de la Revolución Comunera partió de La Grita en 1779, 2 años antes que en El Socorro, Colombia. Así, y bajo el lema de "viva el Rey y muera el mal gobierno" en julio de 1779 sucede la protesta del Ayuntamiento de La Grita contra los impuestos establecidos por la Intendencia.

El 16 de marzo de 1781 comienza la rebelión de los comuneros en la Villa del Socorro (Virreinato de la Nueva Granada), en protesta por el establecimiento de los estancos de tabaco, aguardiente y de otras medidas impositivas. Los jefes insurgentes de Pamplona, El Rosario y San José de Cúcuta (poblaciones del Virreinato cercanas a la Provincia de Venezuela), son recibidos en julio por los habitantes de la comunidad limítrofe de Venezuela, San Antonio, en el actual Estado de Táchira. Se constituye en esta comunidad el gobierno rebelde compuesto en su mayoría por ricos propietarios de la región; pocos días después, se incorporan a la Villa de San Cristóbal y La Grita, instaurándose un gobierno con ricos hacendados locales. Los rebeldes marchan en dirección de Mérida, acogiendo adeptos, y controlando las poblaciones como Bailadores y Ejido y llegan a Mérida a finales de ese mes. El 5 de agosto el Gobernador de la Provincia de Venezuela, Unzaga y Amérga emite las instrucciones de la expedición dirigida contra los insurgentes de Mérida.

En La Grita la insurrección es comandada por Juan José García de Hevia, rico e influyente miembro de la comunidad, quien a su vez tiene fuertes litigios contra el Dr. Antonio Bernabé Noguera. Este, igualmente rico hacendado fiel defensor de los principios reales, definido como hombre de desbocado ímpetu y violentas actuaciones, combatió las ideas, no sólo comuneras de esos años, sino posteriormente las independentistas. Consecuencia de ello y del triunfo de las fuerzas reales primero y de las patriotas después, estas familias fueron cada una perseguidas en su momento.

Un posterior hecho histórico que tiene honda repercusión sobre las poblaciones de las montañas andinas, es la guerra de la independencia. Vemos, por ejemplo,

que Pregonero fue escenario de la batalla del mismo nombre. Con el triunfo de las tropas patrióticas, se impone nuevamente un cambio en el orden social de estas comunidades.

PREGONERO: ESTRUCTURA COLONIAL

No existe un conocimiento detallado de la historia del pueblo de Pregonero y zonas aledañas. De acuerdo con la bibliografía accesible y como se ha mencionado anteriormente, *San Antonio de Pregonero* fue fundada por Francisco de Borja y Mora en los años iniciales del siglo XVIII, según algunos historiadores, o a finales del XVII, según otros. Hasta principios de 1800, Pregonero es un resguardo indígena habitado por los indios aborígenes y los pobladores de origen español allí asentados. La actividad económica básica es la agricultura, con predominio del cultivo del tabaco.

La estructura de la población, básicamente indígena, de Pregonero, hasta adentrado el siglo XIX, se documenta en la siguiente descripción histórica: "Habiendo muerto el cacique de los Uribantes se dieron a litigios por la línea del resguardo, llegaron entonces comisionados del Cantón de Bailadores para efectuar el deslinde; la tribu nombró al misionero José Isidro Guerrero, Cura Doctrinero, para que les representara sus derechos en el reparto, cuyos trabajos empezaron el 11 de enero de 1810, alcanzando para los indios la gracia de aumentar la línea del Resguardo en 3.000 varas castellanas, por no ser suficientemente útiles las 2.500 señaladas en concesión anterior. Esta petición del padre Doctrinero fue dirigida al Justicia Mayor de Bailadores Don Buenaventura Méndez y éste la envió al Intendente de real hacienda Don Fernando Miralles, Gobernador de Maracaibo y fue aprobada dicha mensura el 7 de febrero del mismo año por el Dr. Andrés María de Marianos, su asesor en esta causa (Archivo Subalterno del Departamento de Uribante)"²⁵. En su estudio sobre la rebelión de los comuneros ocurrida en la región en 1781, Vicente Dávila hace la siguiente reseña: "Salió de embajador a invitar a los de Exido y Mérida, José Garrido. Éste condujo los indios de Pregonero y fue su Capitán en la segunda expedición que se hizo a Mérida"²⁶. Muñoz Orá, en su descripción de la rebelión de los comuneros, cita: "En las comunidades indígenas de los *Capachos*, *Gúdsimos*, *Lobatera*, *Bailadores*, *Guaraque*, *Pregonero* y otras, se recibían con regocijo las noticias acerca de los progresos de la rebelión del Inca Túpac Amaru", y "Pregonero y guaraque eran pequeños poblados indígenas que se sumaron a la rebelión y numerosos de sus habitantes decidieron incorporarse a la marcha hacia Mérida"²⁷. Igual cita efectúa Castillo Lara: "Al pueblo de la Parroquia de Nuestra Señora de la Candelaria de Bailadores, concurren también las comunidades de Guaraque y Pregonero. Estaban compuestas principalmente de indios, al mando de Ignacio Márquez los de Pregonero y Félix María Parra los de Guaraque"²⁸.

La presencia eclesiástica en Pregonero data de 1784 cuando se asienta el primer cura doctrinero, José Aurelio Izarra Maldonado, teniendo un carácter de "Misión

de Doctrina de Indios" durante la primera década de 1800. Clarac de Briceño señala entre los "documentos consultados acerca de encomiendas en el Archivo General de Indias, Sevilla", una *Petición* de fecha 26-6-1789 por el encomendero "Doctrineros" sobre el grupo indígena encomendado en el sitio de Pregonero, y de otros grupos indios en zonas cercanas a Pregonero"¹⁸.

Es así que para la primera década del siglo XIX las tierras de Pregonero eran un área de resguardo y, de forma evidente, con un muy alto componente de población indígena. Para el momento de la Independencia de Venezuela, Pregonero seguía en el mismo aislamiento geográfico por la altura de los páramos al norte y las selvas en partes cenagosas del sur. El Gobernador de Mérida en 1832 enumera 994 habitantes en Pregonero. Hasta 1889 Pregonero es parroquia sufragánea de La Grita, y es ese año cuando se transforma en el Distrito de Pregonero y posteriormente a su actual designación como distrito de Uribante.

No es bien conocido el origen de los primeros colonos españoles en esta región. Los aspectos históricos de la conquista y colonización del área de Pregonero corresponden a los hechos históricos del Valle de la Grita, en el que tiene lugar el mayor quehacer conquistador y de donde salen los posteriores colonos y pobladores. Es en La Grita donde radicaba el poder económico, político y social de la región. El tabaco constituía una de las principales fuentes de la producción de La Grita y su cultivo se efectuaba con amplitud en las zonas de Pregonero.

Además de los apellidos Borja y Mora, fundador de Pregonero y propietario de tierras por compra que hiciera del primer asentamiento, al igual que el de Osorio, tenemos a Juan Ruiz de Migolla, encomendero influyente hijo del Capitán Benito Ruiz de Migolla, quien tenía en encomienda los indios *Pregoneros*. De conformidad con la descripción de H. García Chuecos (citado en la cita 26) del Padrón General de los Vecinos Cosecheros y Labradores de Tacabo de toda la Jurisdicción del Partido del Espíritu Santo de La Grita, año 1801, en el Índice General del Archivo Histórico de La Grita, sobre los apellidos típicos del Partido de La Grita, en el Pregonero en el siglo XVIII sólo aparecen los nombres de Rafael Zambrano, Prebistero, Cura de Guaraque y Pregonero y Bailadores, en 1793, y de Miguel Fructuoso Carrero, Teniente de Justicia de Pregonero, en 1799. En el siglo XIX aparecen 7 vecinos además del Juez Primero de Paz de Pregonero (1837). En 1801 en el Partido 29 de Pregonero, se censaron, además del Comisionado Mora, 33 personas, algunas con apellidos indicativos de su origen indígena, p. ej., Guerrero o Xaimes (San Cristóbal, 1947).

PREGONERO: ÉPOCA POSTINDEPENDENCIA

De acuerdo con los antecedentes históricos se comprueba que hasta los sucesos de la Guerra de la Independencia, Pregonero es un poblado indígena, encomienda y misión, donde existen en sus alrededores algunos vecinos españoles y que se dedica a la agricul-

tura, fundamentalmente de tabaco, pero también de café y maíz. El otro antecedente histórico de importancia es el que muchas de las haciendas de tabaco, el producto agrícola principal de la región y uno de los más cotizados en Hispanoamérica, eran propiedad en su mayoría de ricos hacendados vecinos de La Grita. Un ejemplo de ello, aparte de los encomendadores, o dones vecinos de La Grita ya mencionados, lo ofrece el caso mencionado anteriormente del Dr. Antonio Bernabé Noguera, quien poseía "finca [...] contigua, desde los Pauliles a los Ranchos, por el filo de la mano izquierda hasta el cimientio que linda con el páramo de Pernia, con sus caídas a Pregonero".

Con el triunfo "patriota" en la Guerra de la Independencia, en los Andes, los derrotados y perseguidos "realistas" buscaron amparo y protección en zonas aisladas geográficamente (E. Zamudio, comunicación personal). Así, Pregonero y las zonas vecinas pudieron constituir un adecuado asentamiento para estos hombres y mujeres, ya sea en las haciendas de su propiedad o no, y por el aislamiento geográfico de las mismas dado su lejanía e inaccesibilidad, encuentran un segundo refugio. Con el paso de los años, y por el desarrollo de una próspera economía, que se deriva no sólo del cultivo del tabaco sino también del cacao y el café, es posible la migración de población y su asentamiento, dando origen a nuevos pueblos, en las zonas de mayor comercio y cercanía de los puertos de exportación. En aquella época la exportación de estos productos era efectuada principalmente a través del puerto de Gibraltar en el Lago de Maracaibo, puerto al que los productores de la región de Pregonero accedían a través del actual Estado de Mérida.

El total aislamiento de esta pequeña población de Pregonero a lo largo de los años estuvo determinado por la barrera de páramos al norte y la de selvas, ríos y ciénagas al sur. Estas dificultaron también las comunicaciones al este y al oeste, durante casi toda su historia y hasta el siglo XX. Así, aunque Pregonero era el punto de confluencia y tránsito de los viejos caminos que comunicaban La Grita y Tovar con los llanos (y de donde tiene su origen el trazado urbanístico de la ciudad), el actual Estado de Barinas, su vialidad era sólo de recaus, lo que era también el medio de comunicación de Pregonero con las diversas aldeas a su alrededor. Es después de 1940 cuando Pregonero tiene acceso, a través de un ramal, a la carretera transandina y en la década de los sesenta, con la construcción de la represa Uribante-Caparo, se abre un fácil acceso vial.

PREGONERO: HISTORIA Y ORIGEN DEL GEN CHEDIK-HIGASHI

Estos antecedentes históricos comprueban que las poblaciones originales de la zona o circunscripción de Pregonero son la indígena y la española. Los primeros pobladores a partir de la colonización y los posteriores asentamientos posiblemente asociados o como consecuencia de los movimientos revolucionarios acaecidos en esa región estuvieron a lo largo de los años y hasta

recientemente sus descendientes, en condiciones de un gran aislamiento geográfico. Ello, junto al reducido tamaño de su población, llevaría a un alto grado de endogamia. La genética de la población en el área geográfica del Municipio de Pregonero debe haber experimentado pocos cambios a partir de ese posible último movimiento migratorio al final de la Guerra de la Independencia, ya que fueron muy pocos los forasteros que se mezclaron con la comunidad hasta después de la segunda mitad del siglo XX.

En los casos de síndrome de Chediak-Higashi en Pregonero, la consanguinidad, aun cuando no ha podido evidenciarse en todos ellos, es alta y en la población general fue originalmente estimada en cerca del 15%⁸.

El estudio genético de la población de Pregonero por el análisis de la distribución fenotípica y de frecuencia génica del polimorfismo de marcadores de proteínas plasmáticas o enzimas eritrocitarias^{29,30}, mostró una buena concordancia entre los valores encontrados con aquellos esperados para un equilibrio de Hardy-Weinberg, índice de que la endogamia actual no es muy alta y que la alta frecuencia del síndrome de Chediak-Higashi se debe a una alta frecuencia de portadores del gen. Esto apoya la hipótesis del efecto de fundadores. Este estudio confirmó además la influencia genética española. Más aún, no mostró una similitud genética de Pregonero con poblaciones amerindias, pero sí con aquellas de Castilla, Andalucía y Baleares, lo que sugirió, igualmente, que los colonos originales de Pregonero podrían haber provenido de esas provincias.

Como se ha indicado anteriormente, el gen Chediak-Higashi en esta población puede provenir de dos posibilidades. Una es que el gen se originó por una mutación espontánea en un indígena o en un colono español y posteriormente fue perpetuado a través de un alto grado de endogamia. La otra posibilidad es la que el gen fue introducido por un miembro fundador de estas poblaciones y después se expandió por el "efecto de fundadores".

La primera posibilidad, si bien no puede descartarse totalmente, no parece la más adecuada. En su contra puede argumentarse, en primer lugar, las descripciones de la movilidad de las poblaciones indígenas tanto desde y hacia los llanos como hacia el norte, y la falta de aparición de casos de este síndrome en otras partes del suroeste de Venezuela o del norte de Colombia. En Colombia sólo se han publicado 2 casos^{31,32}, ambos descritos como de origen mestizo³³. En segundo lugar, y de acuerdo con las crónicas de la historia de la conquista y colonización, los indígenas de estas zonas eran bastante belicosos y a lo largo de sus luchas con el invasor español, estos últimos lograron su sumisión o su expulsión del área. Esto determinó que el indio buscara amparo en las montañas de Périja y en las zonas ocupadas por la tribu de los indios *motilones*^{18, 22, 28}. Así, los actuales indios *motilones*, o *Bari*, de la sierra de Périja, tendrían antepasados o una mezcla, con aquellas tribus asentadas en valles del actual Estado de Táchira. Estos grupos de población por su carácter bélico y situación geográfica, permanecieron en

situación de aislamiento hasta cerca de la mitad de este siglo. Dado que no existen descripciones en la literatura, ni observaciones clínicas que documenten la existencia de casos de este síndrome en estas áreas, ni al norte ni al sur, esto lleva a plantear que es bastante improbable que el gen Chediak-Higashi tuviera su origen en los habitantes amerindios de Pregonero.

La segunda posibilidad, apoyada en la conocida existencia de casos de síndrome de Chediak-Higashi en España, es que el gen fue introducido por los colonos españoles. El primer caso de síndrome de Chediak-Higashi en España fue descrito por Sánchez Villares y Salazar Villalobos en 1968 (citado por Jordano) y en la literatura se han descrito casos de este síndrome en la península ibérica³⁴⁻³⁶. Sin embargo, el origen sólo se ha obtenido en 2 casos, uno de la Provincia de Santander (F. Merino, observación no publicada), y otro de Berodia en la Comunidad de Asturias³⁷.

Dado que la colonización de Pregonero se efectuó a partir de los pobladores de La Grita, podría plantearse que el gen fue primeramente introducido en esta población y de ahí trasladado a Pregonero. El poder establecer las poblaciones de origen de los primeros pobladores hispanos de Pregonero pudiera orientar o ilustrar esta posibilidad. Esta sugerencia parece ser la más factible por dos razones. En primer lugar, el estudio de la procedencia de los pacientes de Chediak en el Estado de Táchira muestra una distribución bastante particular en las poblaciones en las cuales se han podido detectar casos. La mayoría de los casos recogidos en el área del Municipio de Pregonero no provienen de todas o la mayoría de las 29 aldeas que constituyen este Municipio, sino únicamente de algunas de ellas -Laguna del Socorro, La Montaña, San Pedro, San José, Laguna de García, El Rincón, La Cuchilla, Los Helechales, La Fundación- o de sus caseríos. Estas aldeas están ubicadas dentro de un área geográfica específica y son cercanas al pueblo de Pregonero. En el resto del Estado se han observado casos en ciudades como San Cristóbal, Táriba o poblaciones como la Aldea Caliche en Colón. No en todos estos casos se pudo precisar el origen de los antepasados del paciente en Pregonero. Estas poblaciones están entrelazadas entre sí por los viejos caminos que comunicaban las poblaciones del Estado de Táchira y por las cuales se efectuaba todo el comercio y economía de sus habitantes. La calle principal de Pregonero era parte de la vía de comunicación entre los llanos, Barinas, y La Grita, camino descrito como de muy difícil tránsito y de recuas. Similar situación ocurre hacia el Estado de Mérida.

Como anteriormente se describió, la conquista y colonización de Pregonero se origina y parte de La Grita. Es posible que en la ciudad de La Grita uno de sus primeros habitantes fuera portador de esta anomalía. Para 1768 La Grita contaba con 2.200 habitantes³⁴ y los apellidos coinciden con aquellos de los casos en las aldeas de tanto el Estado de Táchira como del Estado de Mérida, p. ej., Carrero, Duque, Noguera, Araque, García de Hevia (posteriormente modificado a Devia), Mora o Buitrago.

La escasa densidad de pobladores -994 en 1832- permitió con el curso de los años una ampliación inicial del gen, como que éste se expandiera a los habitantes de las poblaciones cercanas. Es muy posible, al igual que sucedió en otras partes de los Andes (E. Zamudio, comunicación personal), que como consecuencia del desarrollo, primero de la Revolución de los Comuneros en 1781, y después de la Guerra de la Independencia, los seguidores de la causa real buscaron refugio de la persecución política. Bien por ser de su propiedad, o bien por ocupación, y para la explotación agrícola, buscaron el refugio, asilo y/o protección que las tierras de este valle proporcionaba por su característica de aislamiento geográfico determinado por su intrincado acceso. Un habitante de este nuevo asentamiento bien pudiera ser portador de la anomalía de Chediak. Estas características de tamaño reducido de la población y aislamiento hacen posible el fenómeno de deriva génica cuya participación muy probable puede ser la responsable de la fijación del alelo en la población. Si a todos estos elementos sumamos la disminución de las migraciones internas después del período colonial y la consiguiente disminución del flujo génico, tenemos bases para explicar la aparición y la prevalencia del gen responsable de la enfermedad de Chediak-Higashi. El resultado final es una focalización del gen en una reducida y aislada población que después fue sometida a un alto grado de endogamia. Posteriormente, este gen seguiría el patrón de migración de estos habitantes, hacia el Estado de Mérida, por razones económicas derivadas del cultivo del cacao. El estudio del origen de los casos de Chediak en el Estado de Mérida nos muestra su ocurrencia en poblaciones cercanas a Pregonero -Bailadores, Guaraque, Canagua, Mucuchachi, Mucutuy, San José de Acequias, Ejido- y con una franca tendencia a la desaparición al alejarse en dirección de la ciudad de Mérida. Igualmente la distribución de estos casos sigue los caminos para la exportación de los productos agrícolas de estas zonas montañosas hacia el puerto de Gibraltar en el Lago de Maracaibo.

Así, es posible que en la población de Pregonero la expresión de este gen deletéreo tuviera lugar como consecuencia de los fenómenos sociales producidos por los movimientos revolucionarios de esta región en particular y de Venezuela en general. De esta población inicial, el gen anómalo migraría a las poblaciones vecinas donde su frecuencia disminuiría progresivamente al entrecruzarse los individuos de Pregonero con los habitantes de esas comunidades.

Si bien esta hipótesis es difícil de probar en la actualidad, además de los aspectos históricos antes reseñados, existen datos históricos sobre los cuales se puede encontrar sostén complementario.

Hasta 1991, en el Estado de Mérida se han diagnosticado 14 casos de síndrome de Chediak-Higashi, que provienen de los siguientes poblados: seis de Mucuchachi, tres de San José (2 hermanos), uno de Ejido, dos de Pedraza, uno de El Vigía (La Fria) y uno de San José de Acequias (J. Goyo-Rivas, comunicación personal). Se aprecia, así, que la mayor parte de estos casos no sólo

están concentrados en la población de Mucuchachi, sino en otras cercanas a Pregonero.

Es de destacar que los casos observados en Mucuchachi son pertenecientes a una sola familia. La historia de este grupo familiar mostró que sus antepasados tenían su ascendencia y habían emigrado de Pregonero, y que a su vez eran familias descendientes de vecinos de La Grita. El análisis de la información obtenida sobre los ascendientes o precursores de esta familia permitió establecer que en La Grita varios de ellos, hermanos, especialmente uno de ellos, desempeñaron un papel protagonista en la revolución de los comuneros al lado de las fuerzas leales, y en contra de los insurgentes o insurrectos. Éstos, al igual que otros antecesores, tuvieron relevancia social y política en La Grita. Tenían igualmente haciendas en Pregonero. Se hizo una observación igual con otro grupo familiar de esta región. La búsqueda de información similar en las familias de Pregonero ha sido infructuosa hasta el momento, principalmente por la ausencia de un conocimiento de los orígenes familiares de los entrevistados.

Es así que la historia de esta familia nos muestra cómo la segunda hipótesis sobre el origen del gen Chediak en estas poblaciones es la más factible. La perpetuación y expansión de esta anomalía no sólo está determinada por la endogamia producto del aislamiento geográfico, sino que es muy posiblemente la consecuencia de los acontecimientos sociopolíticos de la población, esto es la revolución de los comuneros inicialmente, y la Guerra de la Independencia en forma definitiva. El origen del Chediak-Higashi en uno de los vecinos de La Grita permitiría explicar no sólo su presencia en Pregonero sino también en poblaciones como Colón, Táriba, San Cristóbal y otras, ya que estaban comunicadas con La Grita, punto de mayor desarrollo económico, y con poblaciones vinculadas económica y comercialmente a ella.

AGRADECIMIENTO

A los Dres. Jesús Moya y José Carlos Pérez Cobo de la Universidad del País Vasco por su valiosa revisión y extensa corrección del manuscrito. Este trabajo fue subvencionado con fondos del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas (CONICIT), Caracas y de la Universidad del País Vasco, Bilbao, a uno de los autores (FM).

Bibliografía

- Livingstone FB. The founder effect and deleterious genes. *Am J Phys Anthropol* 1969; 30: 55-65.
- Cavalli-Sforza L, Bodmer WF. *The Genetics of Human Populations*. San Francisco: Freeman & Co., 1972.
- Béguet César A. Neutropenia crónica maligna familiar con granulaciones atípicas de los leucocitos. *Bol Soc Cubana Pediatr* 1943; 15: 900-902.
- Blume RS, Wolff SM. The Chediak-Higashi syndrome: studies in four patients and a review of the literature. *Medicine* 1972; 51: 247-280.
- Klebanoff SJ, Clark RA. Chediak-Higashi syndrome. En: Klebanoff SJ, Clark RA, editores. *The Neutrophil: Function and Clinical Disorders*. Amsterdam: North-Holland Publ Co., 1978.
- Merino F. Síndrome de Chediak-Higashi. ¿Un modelo de inmunodeficiencia y síndrome linfoproliferativo por virus de Epstein-Barr? *Immunología* 1984; 3: 29-36.
- Merino F. Inmunodeficiencia to Epstein-Barr in Chediak-Higashi syndrome. En: Purtilo DT, editor. *Immune Deficiency and Cancer*. Nueva York: Plenum Publ Co., 1984.
- Ramírez-Duque P, Arends T, Merino F. Chediak-Higashi syndrome: Description of a cluster in a Venezuelan-Andean isolated region. *J Med* 1982; 13: 431-451.
- Merino F, Henle W, Ramírez-Duque P. Chronic active Epstein-Barr virus infection in patients with Chediak-Higashi syndrome. *J Clin Immunol* 1986; 6: 299-305.
- Camarillo W, Lara G, Bruzual AJ, Sánchez M, López M, Díaz GA. Síndrome de Chediak-Higashi. Estudio de un caso anatómico. *Arch Venezolanas Puer Pediatr* 1967; 30: 67-78.
- Goyo Rivas J, Palacios Pru E, Blanca I, Muñoz J, Casale I, Dolfo L. Síndrome de Chediak-Higashi en una niña negra venezolana. *Memorias XXVI Jornadas Nacionales de Pediatría*. Puerto La Cruz, Venezuela, 1988.
- Rosa AF. Estudio electromiográfico de la anomalía de Chediak-Higashi. *Acta Cient Venezolana* 1967; 18: 73-78.
- Zerpa F, De Bosch N, Berroterán O, Hernández P, De Blanco A, Latuf H et al. Síndrome de Chediak-Higashi: Informe sobre dos casos. *Arch Venezolanas Puer Pediatr* 1983; 34: 271-279.
- Leal I, Merino F, Soto H, Goihman-Yahr M, De Salvo L, Amesty C et al. Chediak-Higashi syndrome in a Venezuelan black child. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 337-342.
- Gómez Espinoza A. *Panorama del Estado Táchira*. Punto y Aparte, Santo Domingo, 1982.
- Salas JC. *Etnología e Historia de Tierra Firme (Venezuela y Colombia)*. Madrid: Editorial América, 1908.
- Salas JC. *Etnografía de Venezuela y Tierra Firme (Venezuela y Colombia [Estados Mérida, Trujillo y Táchira])*. Los aborígenes de la Cordillera de los Andes. Mérida: Dirección de Cultura de la Universidad de los Andes, 1956.
- Clarac de Briceño J. La persistencia de los Dioses. *Etnografía Cronológica de los Andes Venezolanos*. Mérida (Venezuela): Universidad de los Andes, 1985.
- Loukotka C. Ethno-linguistic distribution of South American Indians. *Map Supplement N.º 6*. *Annals of the Association of American Geographers* 1967; 57.
- Wagner E. Arqueología de los Andes meridionales, Venezuela. *Acta Cient Venezolana* 1967; Supl 3: 22-23.
- Conde Jahn A. Los aborígenes del Occidente de Venezuela. *Su Historia, Etnografía y Afinidades Lingüísticas*. Lit y Tip Comercio, Caracas, 1927.
- Castillo Lara LG. *San Cristóbal Siglo XVII*. Tiempo de Aleudar. Caracas: Biblioteca de Autores y Temas Tachirenses, 1989.
- Izard M. *Tierra Firme. Historia de Venezuela y Colombia*. Madrid: Ed Alianza, 1986.
- Muñoz Cráa CE. *Los comuneros de Venezuela*. Mérida: Talleres Tipográficos Universitarios, 1971.
- Torres de Suárez I. *Monografía del Distrito Urbante*. Datos para la Geografía e Historia del Estado Táchira. San Cristóbal: Imprenta del Estado, 1976.
- Dávila V. *Los comuneros de Mérida*. En: *Los Comuneros de Mérida (Estudios)*. Caracas: Biblioteca de la Academia Nacional de la Historia, 1981; 1: 152.
- Muñoz Orúa CE. *Los comuneros de Venezuela*. En: *Los Comuneros de Mérida (Estudios)*. Caracas: Biblioteca de la Academia Nacional de la Historia, 1981; 1: 152.

28. Castillo Lara LG. La gesta comunera. Del silencio al grito. En: Los Comuneros de Mérida (Estudios). Caracas: Biblioteca de la Academia Nacional de la Historia, 1981; 1: 152.
29. Soriano E. Estudio genético de una población de los Andes venezolanos. Memoria de Licenciatura. Bilbao: Facultad de Ciencias, Universidad del País Vasco, 1986.
30. De Pancorbo MM, Aguirre AI, Mazon LI, Vicario A, Soriano E, Merino F. Genetic polymorphisms in a Venezuelan andean isolated population, Pregonero State of Táchira, a cluster of Chediak-Higashi syndrome. Enviado a publicación.
31. Echevarria A, Molina C. El síndrome de Chediak-Higashi: Presentación del primer caso colombiano y revisión de la literatura mundial. *Antioquia Med* 1966; 16: 149-153.
32. Bedoya V, Grimley PM, Duque O. Chediak-Higashi syndrome. *Archs Pathol* 1969; 88: 340-345.
33. Bedoya V. Pigmentary changes in Chediak-Higashi syndrome. Microscopic study of 12 homozygous and heterozygous subjects. *Br J Dermatol* 1971; 85: 336-347.
34. Jordano J, Galdo G, Abu-Yaghi EN, Carreras B. Manifestaciones oftalmológicas del síndrome de Chediak-Higashi: presentación de un caso. *Rev Ciin Española* 1974; 132: 77-82.
35. Valdemoro M, Del Castillo Cuervo-Arango ML, García Rodríguez P, Mias Poblet C. Anomalia de Chediak en un niño de 8 años. *Pediatrka* 1984; 4: 40-46.
36. Zabala P, Fontan G, Lorente F, Kreisler M, SanJuan I, Barbolla L et al. Enfermedad de Beguez Cesar o enfermedad de Chediak-Higashi. Estudio de un caso de fase de pseudolinfoma. *Sangre* 1982; 27: 88-95.
37. Kritzler RA, Terner JY, Lindenbaun J, Magidson J, Williams R, Preising R et al. Chediak-Higashi syndrome. Cytologic and serum lipid observations in a case and family. *Am J Med* 1964; 36: 583-594.