

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**CORRELACIÓN ENTRE TASAS DE PREVALENCIA AL
NACIMIENTO DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y EL
COMPONENTE ANCESTRAL DE PAÍSES
LATINOAMERICANOS**

ANA MARÍA LAMA MEJÍA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN GENÉTICA

Director de Tesis: Prof. Dra. LUCÍA CIFUENTES OVALLE

2014

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACIÓN TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

ANA MARÍA LAMA MEJÍA

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magister en Genética en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 27 de Enero de 2014.

Prof. Dra. LUCÍA CIFUENTES OVALLE
Director(a) de Tesis
(Santiago)

COMISIÓN INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. Carlos Valenzuela

Prof. Dr. Rafael Blanco

Prof. Dr. Julio Nazer

Prof. Dra. Elena Llop
Presidente Comisión

DEDICATORIA

Quiero dedicar con todo mi amor y adoración este trabajo a DIOS.

Aún recuerdo el día que me informaron que había sido aceptada en la Universidad de Chile para estudiar el Magister en Genética...fue Dios quien habló a mis oídos diciéndome que lo que había soñado por tanto tiempo, Él me lo estaba entregando. Y como Dios siempre nos da más de lo que pedimos...me prometió que estaría conmigo siempre, cuando yo lo necesitara, cuando me sintiera sola o cuando quisiera abandonarlo todo.

Y así ha sido hasta el momento, Dios jamás me ha dejado sola, ha guiado mis pasos en todo este proceso, me ha llenado de su inmenso amor, de su paz, de conocimiento, de fortaleza, y me ha dado las herramientas para poder culminar este proceso...para alcanzar mi sueño.

Fueron miles las dificultades, tanto a nivel académico como a nivel emocional...pasé por altos y bajos y cuando sentí que no daba más, cuando me frustré, cuando quise abandonarlo todo y salir huyendo...Dios me tomó en sus brazos, me levantó y me dijo "Tú puedes porque Yo estoy contigo"...Y si Dios está conmigo todo está bien. Fueron sus palabras y su aprobación lo que siempre me motivó a seguir adelante y crecer en lo emocional y en lo profesional.

Gracias Señor, gracias porque esto es tuyo, es el resultado de lo que has hecho en mi vida, de la gracia y el amor que has derramado sobre mí, de la misericordia y la paciencia que me has tenido y del poder que me entregaste para poder terminar lo que un día empecé. Gracias porque tus planes y propósitos son perfectos, porque un día me llamaste, porque en mejores manos no podría estar.

Gracias Señor porque hoy puedo decir: LO LOGRÉ!!!

AGRADECIMIENTOS

Quisiera comenzar agradeciendo a María Teresa Mejía...el ser más incondicional que conozco, Dios no se equivocó al elegirte como mi madre porque sabía que eras tú quien yo necesitaría...sus planes son perfectos y Tú eres mi perfecta mamá. Gracias por apoyarme en todo momento y en todo sentido, por tu esfuerzo, por tu dedicación, por tu amor y tus palabras de aliento cuando más lo necesité. Gracias por ser mi compañía en los mejores y peores momentos de mi vida, de mi proceso, de mi crecimiento, gracias por ser mi amiga. Gracias por lo que has hecho en mí, de mí, gracias porque todo me lo has entregado. Sin ti esto no hubiera podido ser posible y este es un logro de las dos. Te amo con todo mi corazón y espero poder devolvarte con creces todo lo que has sido y eres conmigo.

Quiero agradecer a mi familia por su apoyo, por su cariño y por su preocupación. En la distancia me han hecho sentir querida, valiosa y por sobretodo acompañada. A mi tía Beatriz por su gesto generoso que me permitió alcanzar mi sueño.

Gracias a Matias porque ha sido un ser muy importante y valioso en todo este proceso. Gracias por tu amor, por tu compañía, por tu tiempo, por tu apoyo y la paciencia que has tenido conmigo. Gracias por darte el trabajo de aprender y crecer a mi lado. Gracias por tu disposición y las palabras de aliento. Gracias a toda tu familia por el cariño y apoyo brindado. Eres el reflejo del amor de Dios, tienes un hermoso corazón, guárdalo siempre, y lo que Dios te ha dado no permitas que el ser humano te lo robe...porque sus planes y propósitos contigo, conmigo, con nosotros son de bien y no de mal...y aun en las dificultades Él estará con nosotros.

Todo mi agradecimiento a la directora de tesis la Doctora Lucía Cifuentes de la Universidad de Chile por la dirección de este proyecto, por todas las enseñanzas, dedicación, tiempo, apoyo incondicional, por sus sugerencias y confianza.

A mi directora de programa la Doctora Patricia Iturra por el apoyo incondicional, por sus enseñanzas, por escucharme y brindarme palabras de aliento, la confianza, su dedicación y por toda la colaboración que me brindó.

A todas las personas de la Universidad de Chile y en especial a la comisión evaluadora porque los comentarios, la disposición y colaboración brindada ayudaron para que los resultados de esta tesis fueran alcanzados de la mejor manera posible.

Al doctor Julio Nazer y al ECLAMC por colaborarme con los datos de las tasas de prevalencia de las malformaciones congénitas estudiadas en este trabajo.

Por último, es inevitable agradecer a la Universidad de Chile por brindarme una excelente formación académica.

INFINITAS GRACIAS!!!

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	11
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	19
MATERIAL Y MÉTODO	20
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIÓN	47
BIBLIOGRAFÍA	48

RESUMEN

La mayoría de los individuos latinoamericanos son producto de la mezcla entre amerindios, africanos y europeos. Factores históricos han dado lugar a diversas proporciones de las contribuciones ancestrales continentales en las distintas poblaciones. Actualmente, se están desarrollando distintos métodos de genotipificación para caracterizar genéticamente dichas poblaciones de acuerdo a sus componentes de ancestría y así contribuir a la búsqueda de genes asociados a distintas enfermedades.

Las malformaciones congénitas son alteraciones del desarrollo de la anatomía humana que ya existen en el momento del nacimiento, que afectan al desarrollo de los órganos o de otras estructuras y que pueden ser de causa genética, ambiental o desconocida. Además, existen varios factores de riesgo que aumentan la incidencia de las mismas como la etnicidad, ya que existen algunas malformaciones que se presentan con mayor frecuencia en poblaciones de un origen étnico particular.

El ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los factores de riesgo de la etiología de las anomalías congénitas en hospitales Latino Americanos que permite detectar cualquier cambio inesperado en la incidencia de malformaciones, causado por algún nuevo agente teratogénico. De la misma manera, EL ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research – Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos de Nacimiento) es una organización internacional sin fines de lucro afiliada a la OMS (Organización Mundial de la Salud) que reúne los programas de vigilancia e investigación sobre defectos congénitos de todo el mundo con el objetivo de investigar y prevenir estos defectos y reducir el impacto de sus consecuencias.

En esta tesis se encontraron malformaciones congénitas de diagnóstico al nacimiento registradas en el ECLAMC y en el ICBDSR que presentaron diferencias

en sus prevalencias en las principales poblaciones ancestrales: Africana, Europea y Amerindia, y se buscaron las frecuencias en la base de datos del ECLAMC y el ICBDSR de dichas anomalías en los países latinos participantes. Luego, se investigaron los componentes étnicos ancestrales de dichos países para finalmente, correlacionarlos con las prevalencias al nacimiento de las malformaciones y poder concluir si estas prevalencias varían entre los distintos países sólo como consecuencia de las migraciones (factor genético) o podrían estar participando también otros factores.

Al concretar el trabajo se pudo concluir que existieron factores limitantes en la investigación como la calidad y cantidad de información disponible de los países, las que pudieron afectar el alcance de los resultados y así mismo el nivel de significación del análisis estadístico. En el caso del Labio Leporino, la Microtia y el Ano Imperforado se demostró que existe una correlación entre la prevalencia al nacimiento y el componente ancestral de los países latinoamericanos por lo que se puede afirmar que el factor genético etnia es muy importante dentro de las causas de estas malformaciones, aunque no sea su única causa. Existe un componente genético importante, relacionado con la etnia, que influye en el desarrollo de estas tres malformaciones. Finalmente, se pudo plantear que las diferencias en tasas de prevalencias de estas malformaciones entre los distintos países Latinoamericanos se explicarían principalmente por las historias de migraciones de estos países, más que por factores selectivos que actuaran sobre algunas poblaciones y no en otras.

ABSTRACT

Most Latin American individuals are the product of admixture between Amerindians, Africans and Europeans. Historical factors have resulted in different proportions of continental ancestral contributions in different populations. Actually, there are being developed different genotyping methods to genetically characterize these populations according to their ancestry components and therefore contribute to the search for genes associated with different diseases.

Congenital malformations are developmental disorders of the human anatomy that already exist at birth, affecting the development of organs or other structures and can be genetic, environmental or unknown cause. In addition, there are several risk factors that increase the incidence of these defects such as ethnicity as there are some malformations that occur more often in people of a particular ethnicity.

ECLAMC (Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations) is a clinical and epidemiological investigation program of risk factors for the etiology of congenital anomalies in Latin American hospitals to detect any unexpected changes in incidence of malformations, caused by some new teratogenic agent. Similarly, the ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) is an international non-profit organization affiliated with the WHO (World Health Organization) that collect monitoring and research programs on birth defects worldwide in order to investigate and prevent these defects and reduce the impact of its consequences.

In this thesis congenital malformations which differs in their prevalence in major ancestral populations: African, European and Amerindian registered in ICBDSR and ECLAMC were researched, and their frequencies were searched in the ECLAMC and the ICBDSR databases in the participating Latin American countries. Then, ancestral ethnic components of those countries were investigated, to finally correlate them with the prevalence at birth of those malformations and conclude whether these

prevalence rates vary across the different countries as a result of migration (genetic factor) or could also be other factors involved.

At the end of this work it could be concluded that there were limiting factors in research such as quality and quantity of information available of the countries, which could affect the achievement of results and likewise the significance level of the statistical analysis. In the case of Cleft Lip, Microtia and Imperforate Anus it could be demonstrated a correlation between the prevalence at birth and ancestral component of Latin American countries so it can be said that the genetic factor ethnicity is very important in the causes of these malformations, although it is not the only cause. There is a significant genetic component, related to ethnicity, which influences the development of these three defects. Finally, it could be argued that the differences in prevalence rates of these malformations across different Latin American countries is mainly explained by the stories of migration of these countries, rather than selective factors that act on some people and not on others.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las poblaciones americanas son el resultado de generaciones de mezcla entre varios grupos étnicos, incluidos indígenas americanos e inmigrantes europeos y africanos. Durante los últimos años, los datos generados de genotipificación han permitido realizar estudios donde los principales objetivos son la caracterización genética de poblaciones de acuerdo a sus componentes de ancestría, y encontrar señales de selección natural. Para esto, se han utilizado marcadores uniparentales de DNA mitocondrial y del cromosoma Y y también marcadores genéticos autosómicos informativos de ancestría como SNPs, CNVs e INDELS ya que muestran una alta divergencia en las frecuencias alélicas entre poblaciones ancestrales o geográficamente distantes. Todo esto para conocer las contribuciones de distintos grupos étnicos en la composición genética de poblaciones mestizas y poder diseñar protocolos de investigación biomédica de la diversidad de la población ya que puede ser usado para detectar genes asociados a enfermedades.

Se sabe que algunas variantes causantes de enfermedades congénitas difieren en la frecuencia entre poblaciones, por lo tanto, las poblaciones de pacientes descendientes de la mezcla reciente de dos o más grupos étnicos tienen una mayor probabilidad de heredar los alelos derivados de esos grupos étnicos que pueden ser alelos de susceptibilidad a una enfermedad. En regiones cromosómicas que contienen variantes que contribuyen al riesgo de una enfermedad, habrá una sobrerrepresentación de ancestría de la población que tiene una mayor proporción de alelos de riesgo para esa enfermedad. De esta manera, si una enfermedad es más frecuente en europeos que en africanos, se podría rastrear el genoma en pacientes con dicha enfermedad, buscando las regiones donde la proporción de ancestría europea es mayor respecto del promedio del resto de los cromosomas en los pacientes comparado con los controles no enfermos (Patterson et al., 2004).

Para el estudio poblacional se han utilizado distintas metodologías para la selección de marcadores cuyas frecuencias alélicas son distintas entre las poblaciones ancestrales dado que estos son más informativos en los procesos de estudios de mezcla. Estas frecuencias son representativas de un proceso de divergencia y hoy en día, investigadores están haciendo uso de esto para hacer una búsqueda de genes asociados a enfermedades de carácter hereditario. El trabajo realizado por Wrinkler et al. 2010 presenta una perspectiva histórica de los procesos de mezcla y del estudio de genomas mestizos, se hace un resumen de las poblaciones mestizas existentes, se hace un repaso de los paneles de marcadores de inferencia de ancestría existentes y los paquetes de software y métodos de inferencia de ancestría que se han utilizado y se están utilizando como STRUCTURE, ADMIXTURE, Frappe y SABER+, y se discuten hechos recientes de mezcla y perspectivas inesperadas de enfermedades humanas que muestran variación en las frecuencias en las distintas poblaciones para poder encontrar genes asociados a enfermedades.

En relación a las anomalías congénitas los especialistas las clasifican desde dos puntos de vista: según la severidad de la anomalía y según la naturaleza y origen de la anomalía. Según la severidad, se clasifican en anomalía mayor y anomalía menor. La primera, cuando se pone en riesgo grave la salud, la calidad de vida o la vida del recién nacido. Generalmente tiene graves consecuencias estéticas o funcionales y requiere atención médica especializada, a menudo quirúrgica. La segunda no genera riesgo grave, ni inminente para salud, la vida o el desarrollo social del recién nacido. En la mayoría de los casos no requiere tratamiento médico, ni quirúrgico.

Según la naturaleza de la anomalía, se clasifican en malformación, deformidad y disrupción. En muchos casos, una proporción importante de anomalías congénitas puede representar combinaciones de malformaciones, deformaciones y disrupciones. Deformidad: Alteración en la forma, posición o estructura anatómica previamente normal y causada por fuerzas mecánicas inusuales. Ejemplo: Pie equino varo en embarazos múltiples. Disrupción: Defecto morfológico esporádico que afecta órganos

y tejidos causados por factores extrínsecos que interfieren con la morfogénesis normal. Ejemplo: Anomalías por bridas amnióticas.

Las malformaciones congénitas son alteraciones del desarrollo de la anatomía humana que ya existen en el momento del nacimiento, que afectan al desarrollo de los órganos o de otras estructuras y que pueden ser de causa genética, ambiental o desconocida. Constituyen una causa de mortalidad y de morbilidad a corto y largo plazo, de retraso mental y de otras formas de disfunción que limitan la productividad de los individuos afectados. Estas alteraciones se deben a factores genéticos o ambientales que actúan en el embrión durante su desarrollo y crecimiento en el vientre materno. El término congénito quiere decir que la malformación se manifiesta desde el nacimiento, independientemente de si la lesión se produjo durante el desarrollo del embrión o por un defecto genético.

Entre las causas genéticas, las alteraciones cromosómicas constituyen aproximadamente el 25% de los casos y los cuadros más frecuentes son los de la trisomía autosómica de los cromosomas 21, 18 y 13. Un 20% adicional se debe a mutaciones en un único gen. En este caso, la malformación se transmite de forma dominante cuando basta que se herede el gen defectuoso de uno de sus padres como en el caso de la acondroplasia. Sin embargo, muchos heterocigotos con malformaciones congénitas sufren cuadros de mutaciones nuevas que pueden ser fatales, por lo que a menudo aparecen como casos aislados en las familias. En otros casos, los genes defectuosos se transmiten de forma recesiva por lo que es necesario que se herede de ambos padres el gen defectuoso para la anomalía como en el caso de la fibrosis quística. Finalmente, se pueden transmitir con un patrón de herencia ligado al cromosoma X cuando el gen defectuoso se encuentra en el cromosoma X. Afecta a los hombres ya que son los que presentan una sola copia de este cromosoma como el daltonismo o la hemofilia. Alrededor de un 50% de las malformaciones congénitas importantes carecen de causa identificable pero recidivan en las familias de los niños afectados con una frecuencia superior a la que tiene lugar

en la población general y se consideran procesos multifactoriales (labio leporino y cardiopatías congénitas).

De acuerdo a la OMS (Organización Mundial de la Salud), se ha encontrado que la etnia aunque no es una causa directa del desarrollo de malformaciones congénitas es un factor de origen genético que puede aumentar la susceptibilidad de alguna de ellas.

Las causas ambientales corresponden al 5% restante de las causas de este tipo de alteraciones. Entre estas se encuentra la exposición a ciertos agentes químicos, pesticidas, a medicamentos, altas dosis de vitamina A al inicio del embarazo, alcohol, tabaco, infecciones maternas como la sífilis y la rubéola, o radiación, todos estos denominados teratógenos. El hecho de trabajar en basureros, fundiciones o minas o de vivir cerca de esos lugares también puede ser un factor de riesgo. La edad materna avanzada también incrementa el riesgo de algunas alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Down.

El factor socioeconómico puede considerarse un factor de riesgo o un determinante indirecto. La OMS plantea que las malformaciones congénitas son más frecuentes en las familias y países con escasos recursos. Se calcula que aproximadamente un 94% de los defectos de nacimiento graves se producen en países de ingresos bajos y medios, en los que las madres son más vulnerables a la malnutrición, y pueden tener mayor exposición a agentes o factores que inducen o aumentan la incidencia de un desarrollo prenatal anormal, en especial el alcohol y las infecciones. La altura sobre el nivel del mar también es un factor ambiental que incide sobre el desarrollo de algunas malformaciones.

Entre las malformaciones congénitas más importantes se encuentran la Anencefalia, Encefalocele, Espina bífida y Microcefalia que afectan al sistema nervioso central; Transposición de los Grandes Vasos, Tetralogía de Fallot, Síndrome de Eisenmenger del sistema circulatorio; las que afectan al sistema respiratorio como la Atresia de

Coanas, Laringomalacia congénita, Quiste Pulmonar Congénito, Hipoplasia y Displasia Pulmonar; las que afectan al sistema osteomuscular como Luxación Congénita de la Cadera, Pie Plano Congénito, Pie Cavus, Escoliosis Congénita, Tórax Excavado, Polidactilia, Sindactilia, Ausencia congénita completa del (de los) miembro(s) superior(es) o inferior(es), Hipertelorismo, Acondroplasia; la Fisura del Paladar y Labio Leporino; y Malformaciones congénitas de la piel (Nussbaum, 2008).

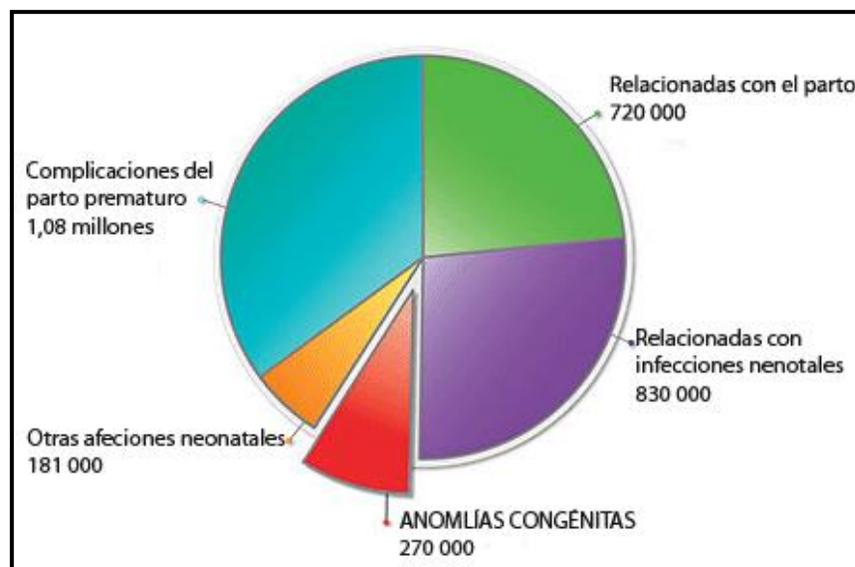
Para la prevención de estas anomalías, de acuerdo a la OMS, la atención preconceptiva y periconceptiva son de mucha importancia y constan de prácticas básicas de salud reproductiva, así como de exámenes médicos y pruebas genéticas que se pueden realizar durante los tres periodos siguientes: en el periodo preconceptivo, por medio del estudio de los antecedentes familiares, para identificar a las personas en riesgo de padecer alguna anomalía congénita o de transmitirla a sus hijos. Es particularmente valiosa en países en los que el matrimonio consanguíneo es frecuente. Además, se emplea la fortificación con ácido fólico.

En el periodo antenatal, para detectar casos donde la edad materna avanzada puede influir en el correcto desarrollo del bebé; es un control destinado a la detección temprana de alguna malformación y poder corregir el daño a tiempo. La ecografía permite detectar el síndrome de Down durante el primer trimestre y las anomalías fetales graves durante el segundo trimestre; los análisis del suero materno también permiten detectar el síndrome de Down y los defectos del tubo neural durante el primero y el segundo trimestres.

En el periodo neonatal, para detectar trastornos hematológicos, metabólicos y hormonales. Las pruebas para detectar la sordera y las malformaciones cardíacas, y la detección precoz de los defectos de nacimiento pueden facilitar la instauración de tratamientos capaces de salvar la vida y prevenir la progresión hacia discapacidades físicas, intelectuales, visuales o auditivas.

En cifras aproximadas de la OMS, las anomalías congénitas afectan a uno de cada 33 lactantes y causan 3,2 millones de discapacidades al año en el mundo. Se calcula que cada año 270 000 recién nacidos fallecen durante los primeros 28 días de vida debido a anomalías congénitas. Éstas, pueden ocasionar discapacidades crónicas con gran impacto en los afectados, sus familias, los sistemas de salud y la sociedad. Los trastornos congénitos graves más frecuentes son las malformaciones cardíacas, los defectos del tubo neural y el síndrome de Down.

Figura 1: Causas de Muerte Neonatal en 193 Países en 2010



Fuente: Born Too Soon The Global Action Report on Preterm Birth-WHO 2012

El ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) fue creado por el Profesor Dr. Eduardo Castilla “como un programa de investigación clínica y epidemiológica de los factores de riesgo de la etiología de las anomalías congénitas en hospitales Latino Americanos usando una metodología caso-control”.

Comenzó a operar en 1967 como una investigación limitada a la ciudad de Buenos Aires, Argentina, y gradualmente se expandió hasta integrar a 9 países de América del Sur: Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Chile, Ecuador, Paraguay, Uruguay y Venezuela. Desde 1974 el ECLAMC ha sido miembro fundador del *International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* que reúne a más de 40

Programas de otras regiones del mundo. Es Centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la prevención de malformaciones congénitas y desde el año 2000 es un miembro colaborador de la Red Global para la investigación en la salud de las mujeres y niños del NIH. Todos los Programas que participan lo hacen con el mismo sistema, por lo que sus resultados son comparables. La red de maternidades del ECLAMC examina e incorpora alrededor de 200.000 nacimientos al año y tiene hasta el momento más de 5 millones de nacimientos con más de 300.000 casos y otros tantos controles.

La función principal del ECLAMC es hacer vigilancia epidemiológica de las malformaciones congénitas con el fin de pesquisar cualquier aumento brusco de la frecuencia de alguna malformación que podría estar indicando la presencia de algún teratógeno nuevo. Es fundamental también dar a conocer periódicamente los resultados con el fin que la comunidad médica de cada país y también de la región esté informada (Nazer y Cifuentes, 2011).

EL ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research – Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos de Nacimiento) es una organización internacional sin fines de lucro afiliada voluntaria con la OMS (Organización Mundial de la Salud) que reúne los programas de vigilancia e investigación sobre defectos congénitos de todo el mundo con el objetivo de investigar y prevenir estos defectos y reducir el impacto de sus consecuencias.

La organización fue fundada por primera vez en 1974, en una reunión en Helsinki, Finlandia, donde los representantes de los registros de malformaciones de diez países estuvieron presentes. Fue nombrado el International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems – Organización Internacional para Sistemas de Monitoreo de Defectos al Nacimiento (ICBDMS) y programas miembro participaron activamente en la recolección y análisis sistemático de datos para el seguimiento exhaustivo de las malformaciones congénitas.

En 2003/4, se creó un grupo de planificación estratégica para proponer nuevos objetivos para la organización. Estas recomendaciones fueron aprobadas en la Reunión Anual de la Organización en Japón, 2004 y fue establecida oficialmente la Organización con el nombre actual: International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research – Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos de Nacimiento (ICBDSR). Ahora cuenta con 44 programas miembro en todo el mundo.

La misión del ICBDSR es llevar a cabo la vigilancia y la investigación a nivel mundial sobre las causas y la posible aparición de defectos de nacimiento, con el fin de prevenirlas y disminuir sus consecuencias. Su campo de aplicación incluye condiciones fetales y de la infancia de causa prenatal.

La idea de este trabajo de tesis fue indagar si existe una relación entre los componentes ancestrales de los distintos países pertenecientes al ECLAMC y los países latinoamericanos pertenecientes al ICBDSR, y la frecuencia que tienen algunas malformaciones congénitas registradas en la base de datos del ECLAMC y del ICBDSR que sean étnico dependientes.

Lo primero que se hizo fue buscar malformaciones congénitas de diagnóstico al nacimiento que presentaron diferencias en sus prevalencias en las principales poblaciones ancestrales: Africana, Europea y Amerindia. Seguidamente, se examinaron los registros de recién nacidos vivos y mortinatos que presentaron una o más malformaciones congénitas en los distintos países que participan en el ECLAMC y el ICBDSR y se investigaron los componentes ancestrales de dichos países. Finalmente, se hizo una correlación entre los componentes ancestrales y las prevalencias de las malformaciones en los distintos países, para indagar si éstas últimas obedecen sólo al resultado de las migraciones (factor genético) o se deben a algún factor ambiental.

HIPÓTESIS

Las prevalencias al nacimiento de malformaciones congénitas cuyas frecuencias son étnico dependientes están directamente relacionadas con el componente ancestral en los países latinoamericanos.

OBJETIVOS

Objetivo general: estudiar la correlación entre las frecuencias de malformaciones congénitas y el componente ancestral en los distintos países de latinoamérica.

Objetivos específicos:

1. Identificar malformaciones congénitas de diagnóstico neonatal que presentan diferencias en las frecuencias en las principales poblaciones ancestrales: Africana, Europea y Amerindia.
2. Hacer un registro de los datos de recién nacidos vivos y mortinatos que presentan una o más de las malformaciones congénitas detectadas en el objetivo anterior, en distintos países latinoamericanos.
3. Hacer una revisión bibliográfica del componente ancestral en países latinoamericanos.
4. Realizar mediante el lenguaje y software de análisis estadístico R un estudio de correlación entre las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas y el componente ancestral de los países latinoamericanos.

MATERIAL Y MÉTODO

Para hallar malformaciones congénitas de diagnóstico prenatal que presentan diferencias en las frecuencias de las diferentes etnias ancestrales se hizo una revisión bibliográfica de estudios que han analizado cada una de las anomalías en relación con la etnia utilizando la base de datos Scielo (<http://www.scielo.org/php/index.php>) usando las palabras clave (malformaciones congénitas) OR etnia OR raza OR (variaciones raciales). Además, se buscó en la base de datos pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) usando las palabras clave (Racial variations OR ethnic-specific variation) AND (congenital malformations). Finalmente, se utilizó el libro Atlas Geográfico de las Malformaciones Congénitas en Sudamérica de los Dres. Eduardo Castilla, Jorge S López-Camelo y Joaquín E Paz de la editorial Fiocruz, Río de Janeiro, 1995.

Seguidamente, para hacer un registro de los datos de recién nacidos vivos y mortinatos que presentan una o más malformaciones congénitas en los distintos países latinoamericanos se utilizaron los reportes anuales publicados por el ICBDSR de los años 2003-2011 (con datos del 2001-2009) y datos obtenidos del ECLAMC directamente de los años 1995-2008. Sólo se hizo un reporte con las malformaciones que presentan diferencias en las frecuencias en las principales poblaciones ancestrales: Africana, Europea y Amerindia encontradas anteriormente, para los países participantes en el ECLAMC y los países latinoamericanos que participan en el ICBDSR.

Luego, se realizó una revisión bibliográfica de estudios que han realizado inferencia de ancestría por medio de marcadores genéticos en América Latina utilizando la base de datos Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) usando las palabras clave (Ancestry Inference OR Genetic Admixture) AND (Argentina OR Chile OR Brazil OR Colombia OR Ecuador OR Venezuela OR Bolivia OR Uruguay OR Paraguay OR Cuba OR Costa Rica OR Mexico OR Hispanic OR Latino OR Latinoamerica).

Una vez que se obtuvieron todos los datos descritos en frecuencias y porcentajes se hizo un estudio de correlación, mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, en el programa R (lenguaje y entorno de programación para análisis estadístico y gráfico) y en Excel entre las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas y el componente ancestral de los países latinoamericanos.

Una correlación estadística describe la relación que existe entre las dos variables que intervienen en una distribución bidimensional. Es decir, determina si los cambios en una de las variables se asocian con los cambios de la otra. En caso de que suceda, diremos que las variables están correlacionadas o que hay correlación entre ellas.

El coeficiente de correlación lineal se expresa mediante la letra r:

$$r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}$$

El coeficiente de correlación está directamente relacionado con la covarianza ya que esta última indica el sentido de la correlación entre las variables. Si σ_{xy} es positiva, la correlación es directa; si es negativa, la correlación es inversa; si es cero no hay correlación entre las dos variables.

$$\text{Covarianza: } \sigma_{xy} = \frac{\sum(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{N} = \frac{\sum xy}{N} - \bar{x}\bar{y}$$

RESULTADOS

Después de realizar una revisión de malformaciones congénitas se encontraron 6 alteraciones que presentan diferencias claras en las frecuencias de las diferentes etnias ancestrales: Labio leporino, Polidactilia Postaxial, Polidactilia Preaxial, Microtia/Anotia, Ano Imperforado y Sindactilia Ortejos 2-3.

- De acuerdo al ICBDSR, el *Labio Leporino* con o sin paladar hendido es una malformación congénita caracterizada por una fisura parcial (unilateral predominante del lado izquierdo) o completa (bilateral) del labio superior, variando en su extensión con o sin fisura de la encía y del paladar. En el Atlas Geográfico de Malformaciones Congénitas en Sudamérica, el Dr. Castilla y colaboradores plantean que puede ser corregible por cirugía y es una anomalía evidente al nacimiento.

Embriológicamente, el labio y el paladar se forman independientemente en el feto. Por tanto, podemos encontrar el labio leporino y fisura palatina por separado o conjuntamente. En el embrión normal el labio se cierra entre la 5ª y 6ª semana de gestación y el paladar a los dos meses.

Figura 2: Labio Leporino



Fuente: Medline Plus – U.S National Library of Medicine

Estadísticamente, el 9% de los casos de fisuras labiales corresponden a formas bilaterales y, aproximadamente, 85% bilaterales y 70% unilaterales están asociados a fisura palatina.

La frecuencia de esta malformación es variable según el origen étnico (factor genético) de las poblaciones, siendo más alta en las de origen asiático-mongoloide y amerindios y más baja en las de origen africano (Nazer et al., 2001; Castilla et al., 1995; Palomino et al., 2000; Palomino et al., 1997; Croen et al., 1998). Esto no sólo se ha reportado con estudios caso-control, sino también en análisis de ADN mitocondrial de fisurados sudamericanos que mostraron alta frecuencia del haplotipo B, característico de la población amerindia (Campaña et al., 2010; Vieira et al., 2002). Además, también presenta una relación con el factor ambiental altitud, donde la frecuencia de la malformación es mayor en las poblaciones que habitan en las alturas. (Palomino et al., 2000; Campaña et al., 2010; Castilla et al., 1999)

- La *Polidactilia* es una anomalía congénita evidente al nacimiento caracterizada por la existencia de dedos supernumerarios o bífidos. Esta puede presentarse aislada o asociada a otras malformaciones como el Síndrome de Meckel y trisomía 13. La polidactilia aislada fue la primera enfermedad autosómica reconocida por su transmisión mendeliana simple, cuya herencia dominante fue descrita por Maupertis, en el año 1756, en base a tres generaciones de afectados en la familia de un cirujano que tenía seis dedos en todas sus extremidades. Sin embargo, aún persisten algunas interrogantes respecto de la herencia de esta anomalía, debido a su heterogeneidad genética y a la penetrancia incompleta de los genes responsables (Cifuentes et al., 2007). Esta anomalía tiene distintas presentaciones, pero se clasifica principalmente en preaxial y postaxial. En el caso de la preaxial existe una duplicación, completa o incompleta del primer dedo de la mano (pulgar) y/o del pie (hallux), es una anomalía grave debido a que ambos dedos comparten ligamentos, músculos,

articulaciones y además nervios; y en el caso de la postaxial la duplicación, completa o incompleta es del quinto dedo de la mano y/o del pie, en muchos casos suele ser una anomalía más leve debido a que se no se presenta como otro dedo completo y bien formado. Tan sólo es un pedículo que cuelga del meñique. En ese caso no es necesaria una intervención quirúrgica sino que se puede tratar mediante una ligadura. En el caso de que se presente una duplicación completa del dedo meñique, es más complicado el caso y es necesario una intervención quirúrgica donde se reconstruyan articulaciones, músculos, ligamientos para evitar desviaciones del dedo en el futuro (Castilla et al., 1995).

Figura 3: Polidactilia Preaxial y Postaxial



a. Preaxial

b. Postaxial dedo completo

c. Postaxial dedo incompleto

Fuente: Medline Plus – U.S National Library of Medicine/ cirugiamanoinfantil.com

La frecuencia de la polidactilia postaxial es mayor en poblaciones de origen negroide y la preaxial es más frecuente en amerindios (Campaña et al., 2010). En un extenso estudio en base a los registros del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) se comunica que en pacientes de raza negra hay una frecuencia de polidactilia superior en los hijos de varones afectados que de mujeres afectadas, pero no encuentra esta diferencia en los casos de polidactilia de individuos de otras razas, por lo cual plantea la existencia de genes modificadores recesivos ligados al X, que estarían presentes en raza negra y no en otras etnias (Cifuentes et al., 2007). Estos resultados concuerdan con lo establecido en el Atlas Geográfico de las Malformaciones Congénitas en

Sudamérica, donde Castilla et al. plantean que la polidactilia postaxial es más frecuente en raza negra que en raza blanca, mientras que la polidactilia preaxial es más frecuente en las razas mongoloides incluyendo las indioamericanas, aunque en menor intensidad que la asociación de polidactilia postaxial con raza negra.

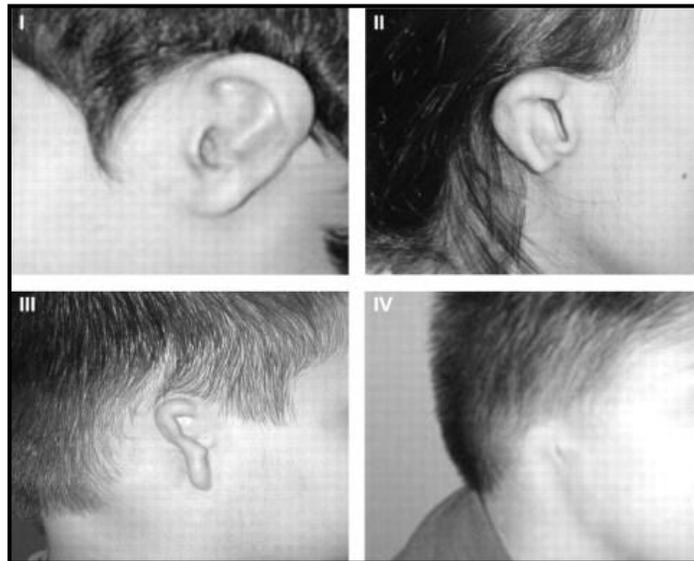
- De acuerdo a Nazer et al. 2006, el término *Microtia* se refiere a una anomalía congénita del oído externo, ya sea en su tamaño o morfología, que puede presentarse en forma variable desde un pabellón auricular más pequeño, hasta la ausencia completa del pabellón (anotia). Este espectro de anomalías puede asociarse a atresia del conducto auditivo externo y del oído medio. Un alto porcentaje de los pacientes con este tipo de anomalía sufren de un déficit importante de la audición, lo que obliga a tratamientos especializados y multidisciplinarios.

Comúnmente, la microtia se expresa en grados de I a IV: I-La oreja es malformada y más pequeña que lo normal. Es posible reconocer todas las partes de la oreja. II-La oreja es más pequeña y menos desarrollada que en el grado I; el hélix no está totalmente desarrollado. Las otras partes de la oreja pueden no estar bien definidas. III-Sólo queda un cordón, el borde del hélix y pueden quedar segmentos sueltos, no identificables. IV-Anotia: ausencia total de la oreja. Es una anomalía de diagnóstico obvio, por lo que las diferencias de frecuencias entre los distintos centros seguramente son reales y no debido a falta de diagnóstico o a sobrerregistros. La microtia puede presentarse en forma aislada o como parte de un síndrome malformativo.

Un gran porcentaje de esta patología se presenta en forma aislada, esporádica dentro del grupo familiar, o en algunos casos herencia recesiva o autosómica dominante. Las formas asociadas, a menudo tienen una causa genética, formando parte de síndromes, asociaciones o secuencias malformativas, entre

los cuales destacan el espectro óculo-aurículo-vertebral (que engloba a la microsomía hemifacial y el síndrome de Goldenhar), el síndrome de Treacher-Collins y cromosomopatías, como las trisomías 13 y 18. Entre las causas ambientales, la microtia se ha asociado con el uso de ciertos teratógenos como la talidomida, el ácido retinoico, el alcohol, la diabetes mellitus, el tabaquismo paterno o una mayor altura sobre el nivel del mar (factor ambiental incidente).

Figura 4: Microtia en sus cuatro niveles



Fuente: <http://goshgurl95.wordpress.com/2012/03/16/basics-of-microtia/>

La microtia se presenta en mayor proporción en áreas que están elevadas sobre el nivel del mar y tienen poblaciones de estructura racial predominantemente amerindia. Sin embargo, también se ha encontrado una alta prevalencia de esta anomalía en regiones de baja altitud. Esto sugiere que el factor racial (genético) tiene una mayor importancia en la causalidad de esta malformación que el factor altitud (ambiental) (Castilla et al., 1995). Esto concuerda con los estudios realizados por Nazer et al., 2006 y la publicación de Campaña et al., 2010.

- De acuerdo al ICBDSR, el *Ano Imperforado* es una malformación congénita producida por alteraciones en el desarrollo embrionario del extremo distal del

tracto digestivo caracterizada por alguna de las siguientes anomalías: el lumen anal puede ser estrecho (estenosis), ausencia del ano, ausencia de comunicación entre el recto y el ano, o el recto puede estar conectado con una parte del tracto urinario o del aparato reproductor, a través de la fístula. Es una anomalía de gravedad variable, evidente al nacimiento, corregible por cirugía.

Figura 5: Ano Imperforado



Fuente: http://www.ecured.cu/index.php/Ano_imperforado

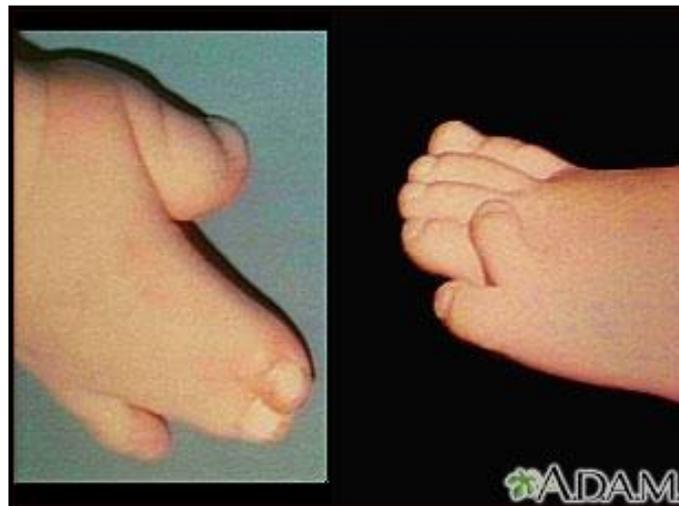
La distribución geográfica, siguiendo al área andina, puede deberse a mayor susceptibilidad genética de la etnia amerindia (Castilla et al., 1995). Esto concuerda con los resultados de la investigación realizada por Campaña et al., 2010.

- La *Sindactilia* es una de las más frecuentes malformaciones de la mano, es la fusión congénita de dos o más dedos entre sí, y es más frecuente aún entre los dedos medio y anular. Puede afectar dos o más dedos y puede ser total o parcial, según los dedos estén unidos en toda su longitud, sólo en las bases (membrana interdigital) o en la punta (acrosindactilia). Puede estar asociada a otras malformaciones de la mano, como polidactilia, y otras deficiencias de los

huesos largos. También puede estar formando parte de síndromes genéticos, como son: Síndrome de Apert, la polibraquisindactilia y el Síndrome de Poland.

El grado de sindactilia varía desde la afectación de dos dedos, por otra parte normales, que están unidos por piel (palmeado), hasta el palmeado similar entre todos los dedos (mano en mitón). El término sindactilia simple se refiere a la sindactilia que abarca únicamente tejidos blandos, a diferencia del término sindactilia compleja en la que se encuentran afectados tanto tejidos blandos, hueso, faneras (uñas) y zonas articulares. Finalmente, el término sindactilia complicada se refiere a la asociación de sindactilia y anomalías esqueléticas, como lo son las falanges anguladas (Porto et al., 2013).

Figura 6: Sindactilia



Fuente: Medline Plus – U.S National Library of Medicine

La sindactilia ortejos 2-3 es la falta de separación, total o parcial, del segundo con el tercer dedos del pie. Es una anomalía leve y no evidente al nacimiento. Esta malformación es más frecuente en poblaciones europeas (Castilla et al., 1995; Castilla et al., 1980).

Existe, además, registro de estudios realizados que intentan relacionar malformaciones congénitas con el factor genético raza/etnia. Entre estos registros se encuentran la *Espina Bífida* (Marini et al., 2011) y dos defectos de la pared abdominal: *Onfalocele* y *Gastrosquisis* (Salihu et al., 2004). Aunque se han descrito ciertas tendencias para alguna etnia, en ninguno de los casos se presentaron datos estadísticamente significativos como para afirmar que la malformación es étnico dependiente. Esto concuerda con lo planteado por Castilla et al., 1995 en su Atlas Geográfico de las Malformaciones Congénitas en Sudamérica.

Por otro lado, se han hecho investigaciones de distintas enfermedades cardíacas y Nembhard et al., 2009 encontró que sus resultados concordaban con otros autores en que la *Tetralogía de Fallot* presenta una frecuencia más baja en mujeres de origen amerindio que en mujeres de origen blanco (Canfield et al., 2006); la *Atresia/estenosis de la Válvula Tricúspide* y la *Atresia/estenosis de la Válvula Pulmonar* presenta una frecuencia mayor en negros que en blancos (Ferencz et al., 1997); la frecuencia de *Atresia/estenosis de la Válvula Aórtica* es más baja en negros que en blancos (Carmichael et al., 2004; Botto et al., 2001; Ferencz et al., 1997); la *Coartación de la Aorta* (Carmichael et al., 2004; McBride et al., 2005; Forrester and Merz, 2004) y el *Defecto Septal Ventricular* (Fixler et al., 1993) presentan una frecuencia más alta en blancos que en negros y amerindios.

En la siguiente tabla se resumen las malformaciones congénitas de diagnóstico neonatal que presentan diferencias en las frecuencias en las principales poblaciones ancestrales: Africana, Europea y Amerindia y que se usarán para futuros análisis:

Tabla 1: Resumen de Malformaciones Congénitas con diferencias en las frecuencias en las principales poblaciones ancestrales: Africana, Europea y Amerindia

Malformación Congénita	Con Mayor Prevalencia en	Ejemplo*
Labio Leporino	Amerindios	La magnitud varía de una proporción por 10000 de 13,18 en México o 10,83 en Chile contra 6,49 en Nueva Zelanda o 4,71 en España.
Polidactilia Preaxial	Amerindios	La magnitud varía de una proporción por 10000 de 16,73 en Colombia o de 12,20 en México contra 1,75 en Holanda Norte o 0,96 en el Reino Unido.
Polidactilia Postaxial	Africanos	Se encontró que en Nigeria hay una frecuencia de 22.78 por cada 1000.** Por su parte Bolivia presenta una tasa por 10000 de 13,61 y Argentina de 11,13.
Microtia/Anotia	Amerindios	La magnitud varía de una proporción por 10000 de 7,22 en Colombia contra 0,66 en el Reino Unido o 0,47 en Alemania.***
Ano Imperforado	Amerindios	La magnitud varía de una proporción por 10000 de 5,25 a nivel de Sur América contra 2,40 en Nueva Zelanda.
Sindactilia Ortejos 2-3	Europea	Europa presenta una tasa de 1,29 por 1000.**** mientras que Bolivia presenta una tasa por 10000 de 0,47.

*Los valores corresponden al promedio de los datos obtenidos de los reportes del ICBDSR del año 1974 al año 2009. **Las estadísticas pertenecen a un estudio realizado por Scott-Emuak y por Madueke, 1976. ***Datos obtenidos de los reportes del ECLAMC durante los años 1995-2008. ****Datos obtenidos de un estudio realizado por Leck y Lancashire, 1995.

A continuación se muestran los datos de los registros de cada uno de los países participantes del ECLAMC (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Uruguay y Venezuela) durante los años 1995 hasta 2008 (datos obtenidos del ECLAMC), y de los países latinoamericanos que no pertenecen al ECLAMC pero si participan en el ICBDSR (Costa Rica, Cuba, México) durante los años 2001 al 2009 (Reportes 2003-2011 del ICBDSR), con *Labio Leporino*, *Microtia*, *Ano Imperforado* y *Polidactilia Preaxial* en la tabla 2.

Se hace un recuento del total de nacimientos, nacidos vivos, mortinatos, y un promedio de las tasas de la malformación por 10000 nacimientos.

Tabla 2: Tasas de Prevalencia al Nacimientos de Labio Leporino, Microtia, Ano Imperforado y Polidactilia Preaxial en Distintos Países Latinoamericanos

País	NV	NM	TN	Tasa*10000 Labio Leporino	Tasa*10000 Microtia	Tasa*10000 Ano Imperforado	Tasa*10000 Polidactilia Preaxial
Argentina	805,455	9,999	815,454	13.39	04.33	05.74	03.74
Bolivia	104,917	2,367	107,284	23.96	16.68	09.60	04.66
Brasil	510,402	7,440	517,842	13.32	03.42	04.46	03.40
Chile	371,914	2,726	374,640	12.06	06.41	05.61	04.16
Colombia	66,989	1,161	68,150	13.50	07.63	04.99	04.70
Ecuador	134,399	1,748	136,147	17.33	11.31	04.55	03.31
Paraguay	26,331	474	26,805	14.55	02.98	04.10	01.49
Uruguay	93,462	1,037	94,499	07.09	01.80	04.23	02.65
Venezuela	232,028	4,165	236,193	09.99	03.94	03.47	02.41
Costa Rica	654,094	4,487	658,581	07.10	02.30	02.60	06.85
Cuba	1'091,071	15,569	1,106,640	04.65	00.68	01.10	00.83
México	209,703	3,524	213,227	15.05	08.37	04.84	12.86

Para los países de Sur América los datos fueron obtenidos directamente del ECLAMC y para los países de Centro América los datos fueron obtenidos de los reportes del ICBDSR. NV: nacidos vivos, NM: mortinatos, TN: total de nacimientos

Para el caso de la *Polidactilia Postaxial* y la *Sindactilia Ortejos 2-3* (tabla 3) se muestran los datos de los registros de cada uno de los países participantes del ECLAMC (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Uruguay y Venezuela) durante los años 1995 hasta 2008 (datos obtenidos del ECLAMC). No se registran datos de Costa Rica, Cuba y México debido a que los reportes 2003-2011 del ICBDSR no presentan datos de estas dos malformaciones de manera específica.

Se hace un recuento del total de nacimientos, nacidos vivos, mortinatos, y un promedio de las tasas de la malformación por 10000 nacimientos.

Tabla 3: Tasas de Prevalencia al Nacimientos de Polidactilia Postaxial y Sindactilia Ortejos 2-3 en Distintos Países Latinoamericanos

País	NV	NM	TN	Tasa*10000 Polidactilia Postaxial	Tasa*10000 Sindactilia Ortejos 2-3
Argentina	805,455	9,999	815,454	11.13	01.42
Bolivia	104.917	2.367	107,284	13.61	00.47
Brasil	510,402	7,440	517,842	34.97	03.07
Chile	371,914	2,726	374,640	13.08	01.84
Colombia	66,989	1,161	68,150	22.16	01.17
Ecuador	134,399	1,748	136,147	14.32	00.59
Paraguay	26,331	474	26,805	17.16	01.12
Uruguay	93,462	1,037	94,499	11.53	00.95
Venezuela	232,028	4,165	236,193	23.71	00.85

Los datos fueron obtenidos directamente del ECLAMC. NV: nacidos vivos, NM: mortinatos, TN: total de nacimientos

Después de realizar la búsqueda del componente ancestral de los países latinoamericanos cabe decir que no en todos los casos se encontró el componente total del país pero sí de alguna ciudad importante como en el caso de la Habana en Cuba o Rio de Janeiro en Brasil, y en otros casos aún no existen estudios de inferencia de ancestría como en el caso de Perú (además no pertenece al ECLAMC ni al ICBDSR) y Paraguay. De los otros países los resultados son los siguientes:

- Avena et al., 2012 tenían como objetivo estudiar la heterogeneidad en la mezcla étnica a través de diferentes regiones de *Argentina*. Se investigó la distribución de ancestría en cuatro regiones de Argentina en un número determinado de individuos. Para esto, se genotificaron 106 marcadores de ancestría (SNPs – Single Nucleotide Polymorfism) en una muestra de 441 argentinos y el análisis estadístico se hizo mediante el modelo de máxima verosimilitud mediante los programas STRUCTURE, Frappe y ADMIXTURE. En los resultados encontraron que el promedio de ancestría para la muestra de argentinos fue de 31% indígenas americanos, 65% europeos, 4% africanos. Entre las distintas regiones de Argentina se encontraron diferencias significativas de ancestría europea (provincia de Buenos Aires 76%, noreste 54%, noroeste 33%, sur 54%).

- Para *Bolivia*, se obtuvieron los datos del trabajo de Galanter et al., 2012 donde el objetivo era desarrollar un panel de marcadores de ancestría informativos en todo el genoma para el estudio de mezcla a lo largo del continente americano. Utilizaron un panel de 446 marcadores de ancestría informativos (SNPs) optimizados, los datos de genomas de 953 personas de diversas poblaciones africanas, europeas y americanas para seleccionar AIMs optimizados para cada una de las tres principales poblaciones continentales que forman la base de las modernas poblaciones latinoamericanas, y ADMIXTURE para analizar los datos. Se estimó la variabilidad de ancestría de 18 poblaciones latinoamericanas entre esas Bolivia. Los resultados son 98% amerindio y 2% europeo.

- Manta et al., 2013 por su parte, realizó un estudio con el propósito de evaluar las proporciones de mezcla interétnicas de la población *brasileira* en Rio de Janeiro tanto a nivel individual como a nivel de población, utilizando marcadores autosómicos de inferencia de ancestría (AIMs). En este caso no utilizaron SNPs sino INDELS (Insertion-Deletion Polymorphisms) como marcadores. Se genotipificaron 413 individuos para 46 marcadores y las estimaciones de ancestría se realizaron mediante STRUCTURE y ADMIXTURE. Lo que se encontró es que los individuos de Rio de Janeiro presentan un patrón alto de diversidad de mezcla donde predomina la ancestría Europea (57%), seguido por ancestría africana (31%) y ancestría amerindia (12%).

- En el caso de *Chile* los datos se obtuvieron de un artículo de sociogenética humana del Dr. Valenzuela donde relacionaron los grupos sanguíneos ABO con el estrato socioeconómico y hallaron el porcentaje de mezcla de la población chilena. Los resultados son: 31.02% amerindio y 68.98% europeo.

- En *Colombia*, se realizó un estudio en 1781 individuos de 24 poblaciones a lo largo del país, utilizando 11 marcadores autosómicos (Indels y SNPs). Para los análisis estadísticos utilizaron los programas Arlequin v3.1, ADMIX.PAS, Structure v2.2. Los resultados muestran los porcentajes ancestrales de cada una de las

poblaciones (Rojas et al., 2010) que varían entre una población y otra. Sin embargo, en promedio las poblaciones urbanas de Colombia presentan los siguientes valores: 47% amerindio, 42% europeo y 11% africano.

- *Costa Rica* es otro país latinoamericano producto de mezcla de europeos, amerindios y africanos. Para determinar la magnitud de mezcla desde la época de la colonización, se analizaron 11 marcadores genéticos clásicos (grupo sanguíneo ABO, RH, MNS, Duffy-FY, Kell-KEL, Kidd-JK, Secretor-SE, Psystem-P, Lewis-LE, Diego-DI, proteína haptoglobina-HP) en un total de 2196 individuos originarios de 5 regiones distintas del país. No en todos los individuos se examinaron todos los grupos sanguíneos, el tamaño de la muestra fue variable entre loci. Para el análisis se utilizó el programa MISTURA del paquete del software GENOIC, así como el modelo de ADMIXTURE, el programa ARLEQUIN y el paquete de software SPSS. Las proporciones que se encontraron fueron 61% de genes europeos, 30% amerindios y 9% africanos (Morera et al., 2003).
- En el caso de *Cuba*, se puede decir que es el resultado de la mezcla de europeos españoles, africanos y en un grado menor de tribus amerindias que habitaron la isla durante la época de la colonización. Se hizo un estudio de mezcla en la Habana con un total de 206 mulatos, 17 marcadores informativos de ancestría y los análisis estadísticos se realizaron mediante ADMIX, ADMIX95 y el paquete 2.1 de STRUCTURE. Se encontró que es una población con un 57-59% de componente europeo y 41-43% de componente Africano. En la muestra estudiada no se detectó una contribución amerindia (Cintado et al., 2009).
- Para el caso de *Ecuador*, Poulsen et al., 2011 realizaron un estudio donde analizaron una muestra de 119 individuos de dos de los mayores grupos étnicos del país. De esta muestra, 77 individuos eran mestizos de Quito y los 42 restantes eran Nativos Americanos Kichwas del oriente de Ecuador. Se utilizaron 49 SNPs y los resultados se analizaron por medio del software Arlequin 3.5, SPSS, ADMIX2.0 y DनावIEW 28.103. Las proporciones de mezcla en la población mestiza de Quito

se estimó utilizando Kichwas y españoles como las poblaciones parentales. Los mestizos en Quito presentan un 71.2% de ancestría amerindia y un 28.8% europea. En estudios previos (González-Andrade et al., 2007) realizaron el estudio de ancestría pero con STR (Short Tandem Repeats) y encontraron que las proporciones ancestrales son: 28% amerindio, 16% europeo y 56% africano.

- En el trabajo de Johnson et al., 2011 se estudiaron los componentes de ancestría realizado a individuos *mexicanos* de ciudad de México y de Los Angeles, California, los cuales de acuerdo a datos históricos son producto de la mezcla de poblaciones que han estado geográficamente separadas por mucho tiempo como son los Indígenas Amerindios y Europeos. Para esto, se utilizó un panel de 482906 SNPs, una muestra de 957 mexicanos y para realizar el análisis estadístico se usó Frappe y SABER+. Las contribuciones relativas de las tres poblaciones ancestrales a nivel continental de América (65%), Europa (31%) y África (4%) varían considerablemente entre los individuos. Estos resultados concuerdan con el trabajo realizado por Avena et al., 2012 donde comparan las proporciones ancestrales de Argentina con México y Puerto Rico.
- En el caso de *Uruguay* no se encontró un estudio del país en general pero sí de cuatro ciudades importantes y significativas. Por un lado se encontró el trabajo de Sans et al., 2006 donde estudiaron 117 individuos de Cerro Lago y basándose en 18 marcadores autosómicos (grupo sanguíneo) se estimó la siguiente proporción de ancestría: 8% amerindio, 82% europeo, 10% africano. Por otro lado, se encontró otro trabajo de Sans et al., 2002 pero en este caso estudiaron una población de 41 individuos de la ciudad de Melo y por medio de 11 marcadores autosómicos (grupo sanguíneo y RH) se estimó la siguiente proporción de ancestría: 15% amerindio, 38% europeo y 47% africano. Finalmente, se encontró el trabajo de Sans et al., 1997 donde estudiaron la ciudad de Montevideo (108 individuos) y Tacuarembó (100 individuos) con las siguientes estimaciones: Montevideo (1% amerindio, 92% europeo y 7% africano; Tacuarembó (20% amerindio, 65% europeo y 15% africano). Si se hace un promedio ponderado de

estos resultados, se puede decir que Uruguay presenta los siguiente porcentajes de ancestría: 2.42% amerindio, 88.89% europeo y 8.69% africano.

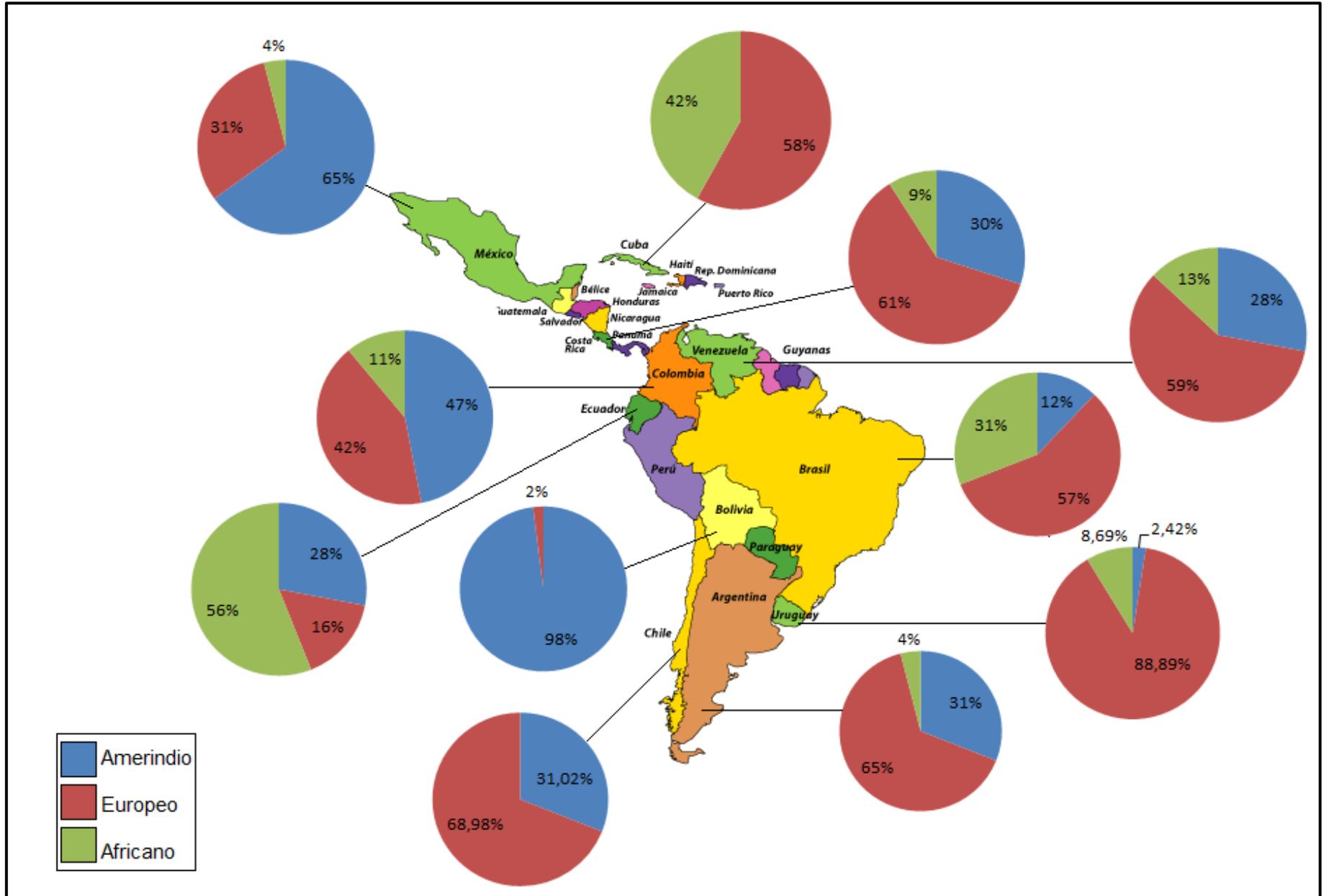
- Finalmente, de *Venezuela* se encontró el trabajo de Castro de Guerra et al., 2011 donde se resumen las proporciones de ancestría de varias ciudades de este país. Para obtener los resultados se utilizaron como marcadores el grupo sanguíneo y/o proteínas y STR. Dentro de las ciudades estudiadas están: Caracas estrato socioeconómico alto (17% amerindio, 75% europeo, 8% africano), Caracas estrato socioeconómico bajo (40% amerindio, 33% europeo, 27% africano), región central (24% amerindio, 60% europeo, 16% africano), región central del norte (24% amerindio, 43.5% europeo, 32.5% africano) y otras. Aunque hay diferencias interregionales importantes en las proporciones ancestrales, el autor plantea que la primera aproximación de mezcla estimada para Venezuela es de: 28% amerindio, 59% europeo, 13% africano.

En la tabla 4 y en la figura 7 se puede ver un resumen de los datos de proporcionalidad de ancestría de los países latinoamericanos pertenecientes al ECLAMC o al ICBDSR que serán objeto de estudio de este trabajo de tesis.

Tabla 4: Proporciones Ancestrales de Países Latinoamericanos

País	Amerindio (%)	Europeo (%)	Africano (%)
Argentina	31.00	65.00	04.00
Bolivia	98.00	02.00	00.00
Brasil	12.00	57.00	31.00
Chile	31.02	68.98	00.00
Colombia	47.00	42.00	11.00
Costa Rica	30.00	61.00	09.00
Cuba	00.00	58.00	42.00
Ecuador	28.00	16.00	56.00
México	65.00	31.00	04.00
Uruguay	02.42	88.89	08.69
Venezuela	28.00	59.00	13.00

Figura 7: Proporciones Ancestrales de Países Latinoamericanos



Los resultados de la correlación de Pearson entre las tasas de prevalencia al nacimiento de las malformaciones congénitas descritas en este trabajo y el componente ancestral de los países latinoamericanos se obtuvieron mediante el software de análisis estadístico R y se corroboraron en Excel y son los siguientes:

Tabla 5: Resultados de Correlación entre las Tasas de Prevalencia al Nacimiento de Malformaciones Congénitas y el Componente Ancestral de los Países Latinoamericanos mediante el Software de Análisis Estadístico R

		Labio Leporino	Polidactilia Preaxial	Polidactilia Postaxial	Microtia	Ano Imperforado	Sindactilia Ortejos 2-3
Amerindios	Coeficiente de Correlación de Pearson	*0.8266	0.5515	-0.2547	*0.8619	*0.8094	-0.4544
	p-valor	0.0032	0.0984	0.5815	0.0013	0.0045	0.3057
Europeos	Coeficiente de Correlación de Pearson	*-0.8544	-0.3027	0.0148	*-0.8854	-0.5890	0.4221
	p-valor	0.0016	0.3951	0.8406	0.0006	0.0734	0.3454
Africanos	Coeficiente de Correlación de Pearson	-0.1277	-0.4490	0.253	-0.1410	-0.4623	0.0687
	p-valor	0.7251	0.1935	0.5841	0.6981	0.1785	0.8835

*Datos estadísticamente significativos, $p < 0.05$.

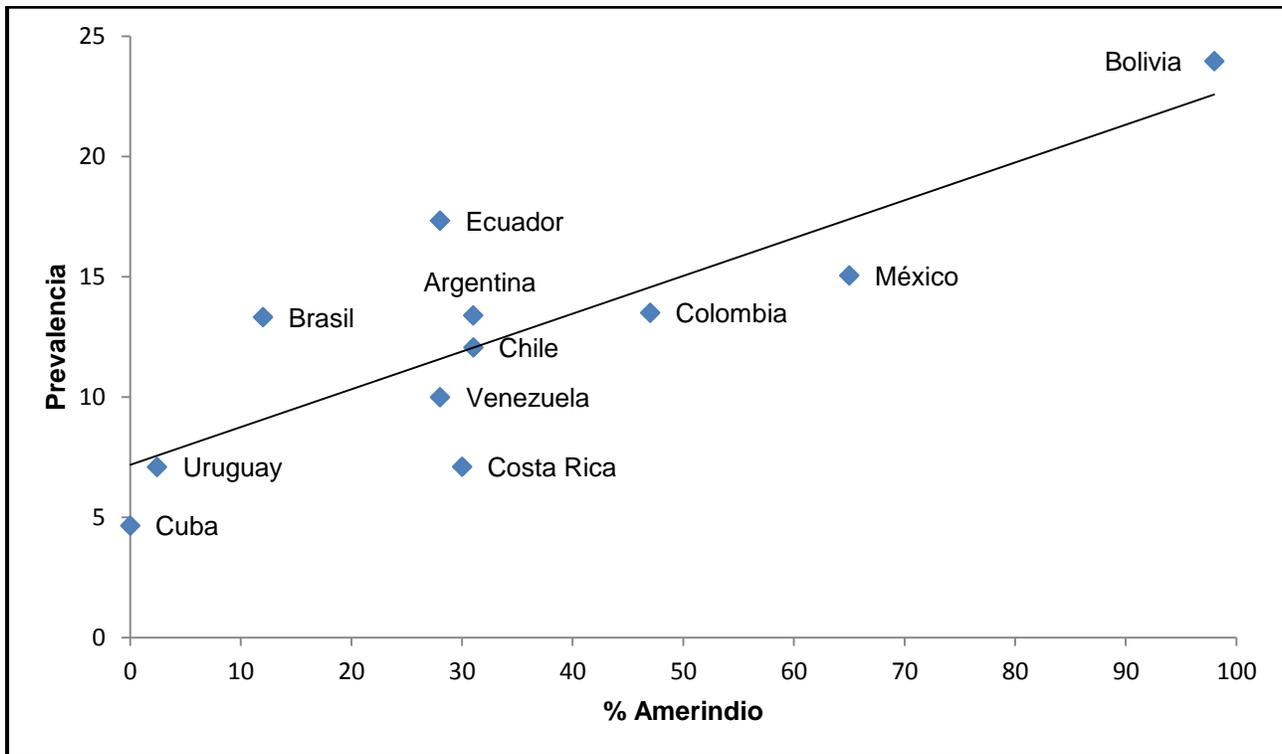
DISCUSIÓN

El Labio Leporino, según la bibliografía es una malformación con mayor frecuencia en Amerindios. Según los datos obtenidos del ECLAMC y del ICBDSR presenta una mayor prevalencia en Bolivia y en México que son países con alto porcentaje de componente amerindio y la prevalencia más baja en Cuba que no presenta componente amerindio. Además, la correlación del Labio Leporino es directa con la etnia amerindia (0.8266) e inversa con la etnia europea (-0.8544) y africana (-0.1277). Finalmente, el coeficiente de determinación ($R^2=0,6833$) nos indica que el 68.33% de la variabilidad de la tasa de Labio Leporino se explica por su relación lineal con la etnia amerindia. Esto nos lleva a concluir que como se esperaba el Labio Leporino si presenta una correlación con la etnicidad (amerindia) que es un factor genético.

Sin embargo, no es posible descartar una relación con factores ambientales ya que en trabajos anteriores se ha establecido que esta enfermedad es de causa multifactorial, es decir tanto de origen genético como ambiental. Se plantea que el consumo materno de drogas y tabaco puede ser una causa ambiental, o que la altura sobre el nivel del mar, la edad materna, el estrés, contaminantes ambientales pueden ser factores ambientales que inciden en el desarrollo de esta malformación (Nazer et al., 2001; Palomino et al., 2000; Campaña et al., 2010).

Con la Figura 8 se puede entrar a discutir si el Labio Leporino es explicado por su etnicidad o por factores ambientales como la altura. Argentina es una ciudad de muy pocos metros sobre el nivel del mar (30 msnm) y presenta un alto valor en la tasa de prevalencia de esta enfermedad (por encima de la recta de regresión), además presenta un porcentaje étnico amerindio considerable. Esto mismo ocurre en el caso de Chile (520 msnm) hechos que nos permiten plantear que probablemente la etnicidad es más importante que la altura sobre el nivel del mar como determinante de la tasa de prevalencia al nacimiento de Labio Leporino, aunque sería necesario contar con mayor cantidad de datos, de mayor número de puntos geográficos para confirmar esta idea.

Figura 8: %AMR vs Tasa de Prevalencia al Nacimiento de Labio Leporino



La Polidactilia Preaxial, por su parte, según la bibliografía es una malformación con mayor frecuencia en Amerindios. Según los datos obtenidos del ECLAMC y del ICBDSR, esta malformación presenta una mayor tasa de prevalencia en México que en su mayoría es amerindio y poca prevalencia en Uruguay que tiene poco de este componente. Además, la correlación de la Polidactilia Preaxial es directa con la etnia amerindia (0.5515) e inversa con la etnia europea (-0.3027) y africana (-0.4490). Con lo anterior, se puede decir que la Polidactilia Preaxial presenta una tendencia de correlación positiva con la etnia amerindia aunque no se puede concluir que definitivamente sea así debido a que los resultados no fueron estadísticamente significativos, lo que puede deberse a que la muestra es pequeña. Además, en los datos obtenidos del ECLAMC, se puede ver que las tasas para esta malformación no son altas en Bolivia, Colombia, Chile, Argentina, Ecuador y Venezuela, países que presentan un componente amerindio importante, lo que podría estar indicando una heterogeneidad causal en esta malformación.

La bibliografía en cambio, ha señalado fuertemente que la Polidactilia Postaxial es más frecuente en poblaciones africanas, planteando que es la malformación con mayor correlación racial conocida (Castilla et al., 1995). Esto concuerda con los datos del ECLAMC

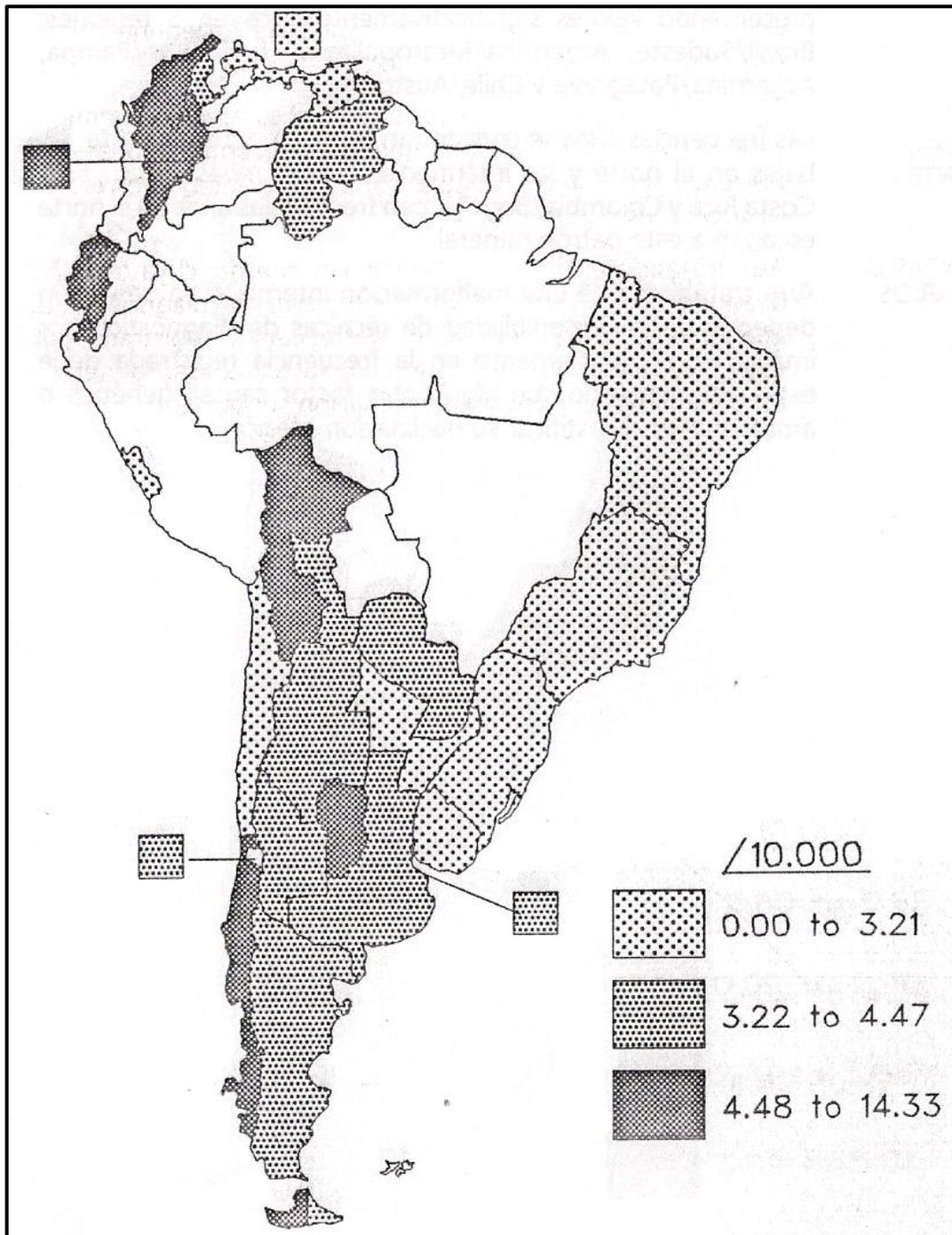
y los resultados de la correlación de Pearson realizada en este trabajo donde la malformación es más frecuente en Brasil que es 31% africano, poco frecuente en Argentina y Uruguay (países con poco porcentaje africano), y la correlación es directa con la etnia africana (0.253), inversa con la etnia amerindia (-0.2547) y casi cero con la etnia europea (0.0148). Sin embargo, estos datos no fueron estadísticamente significativos probablemente por el tamaño de la muestra (bajo) o porque las tasas de prevalencia de los países estudiados no presentan diferencias amplias y todos los valores son altos para esta malformación, lo que sólo permite plantear que existe una tendencia de la Polidactilia Postaxial con la etnia Africana. Esto permite plantear futuros estudios ampliando el tamaño de la muestra, incorporando países con mayor variabilidad en la magnitud del componente africano y/o en los cuales las tasas de la malformación sean extremas, por ejemplo, que se encontrara que en México y Costa Rica (países con bajo porcentaje de etnia africana) las tasas de Polidactilia Postaxial fueran casi nulas o que en Cuba que presenta un 42% africano las tasas fueran muy altas.

Con la Microtia sucede lo mismo que con el Labio Leporino ya que la bibliografía plantea que es una malformación con causalidad tanto genética como ambiental dándole una mayor importancia a factores genéticos como la etnia (amerindia) y no factores ambientales como la altura sobre el nivel del mar, el gradiente geográfico, el tabaquismo paterno, diabetes insulino dependiente (Nazer et al., 2006; Castilla et al., 1995; Campaña et al., 2010). Según los datos obtenidos del ECLAMC y del ICBDSR es una malformación con mayor prevalencia en Bolivia y en México que son países con alto porcentaje de componente amerindio, en Ecuador que tiene un porcentaje amerindio considerable, y las más bajas prevalencias en Cuba (cero componente amerindio) y Uruguay (muy bajo componente amerindio). Además, la correlación de la Microtia es directa con la etnia amerindia (0.8619) e inversa con la etnia europea (-0.8854) y africana (-0.1410). Finalmente, el coeficiente de determinación ($R^2=0,7429$) nos indica que el 74.29% de la variabilidad de la tasa de Microtia se explica por su relación lineal con la etnia amerindia. Esto nos lleva a concluir que como se esperaba la Microtia si presenta una correlación positiva con la etnicidad amerindia, lo cual constituye un factor genético.

Un elemento que apoya la importancia del factor étnico por encima del factor altura como causa principal de la Microtia es el mapa (Figura 9) donde se ve que en la costa de Ecuador,

de Chile y de Colombia la tasa de prevalencia de esta malformación es alta y son regiones que están a poca (casi nula) altura sobre el nivel del mar.

Figura 9: Mapa Geográfico de Microtia en Sudamérica

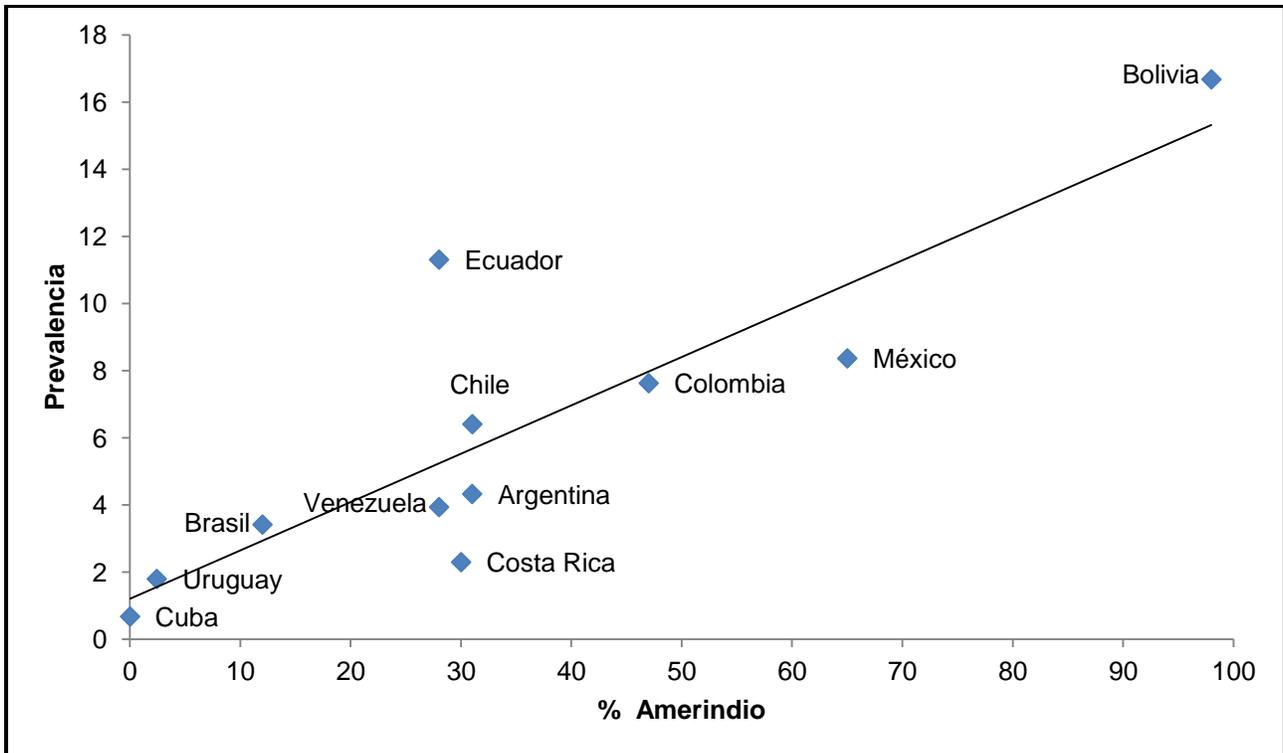


Fuente: Atlas Geográfico de las Malformaciones Congénitas en Sudamérica-Castilla et al., 1995

Otra manera de separar la altura como factor ambiental de la etnia como factor genético, en los determinantes de las tasas de prevalencia de la Microtia, es analizando la Figura 10 y

plantear que Brasil y Chile son países de muy poca altura sobre el nivel del mar, 5 metros y 520 metros respectivamente, y su valor de prevalencia se encuentra por encima de la tendencia lineal de la prevalencia de esta enfermedad; esto es muy sugerente de que la etnia sería un factor más relevante que la altura sobre el nivel del mar, para explicar las tasas de prevalencia al nacimiento de Microtia. Sería recomendable contar con más datos para poder individualizar el componente altura de la etnia.

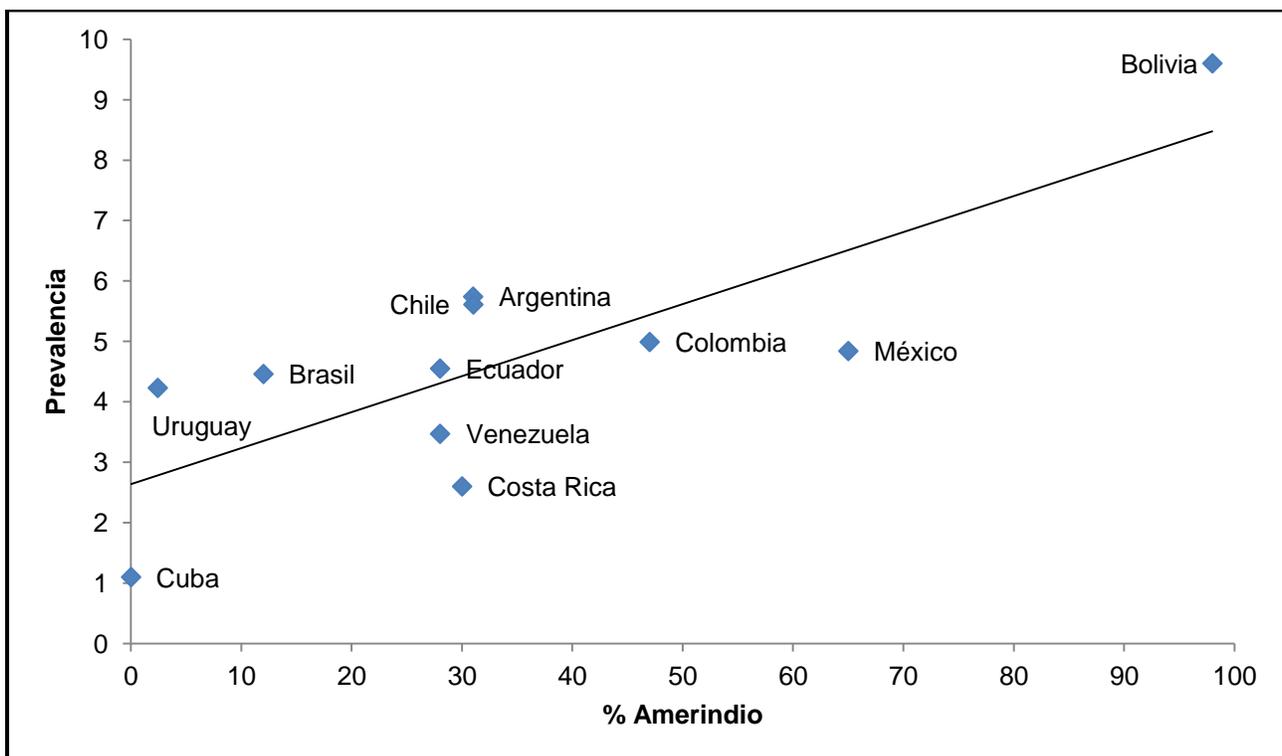
Figura 10: %AMR vs Tasa de Prevalencia al Nacimiento de Microtia



El Ano Imperforado, según la bibliografía es una malformación con mayor frecuencia en Amerindios. Según los datos obtenidos del ECLAMC y del ICBDSR presenta la mayor prevalencia en Bolivia y la más baja prevalencia en Cuba, 98% y 0% amerindio, respectivamente. Además, la correlación del Ano Imperforado es directa y significativa con la etnia amerindia (0.8094, p-valor=0.0045) e inversa con la etnia europea (-0.5890) y africana (-0.4623). Finalmente, el coeficiente de determinación ($R^2=0,6551$) nos indica que el 65.51% de la variabilidad de la tasa de Ano Imperforado se explica por su relación lineal con la etnia amerindia. Esto nos lleva a concluir que como era de esperarse, esta malformación si presenta una correlación con la etnicidad (amerindia) que es un factor genético.

Castilla et al., 1995 en su Atlas Geográfico de las Malformaciones Congénitas en Sudamérica plantea que las regiones de alta frecuencia de esta malformación tienden a estar al sur y las de baja frecuencia al norte del continente suramericano, con las de valores intermedios entre ambas proponiendo el gradiente geográfico como factor ambiental incidente en el desarrollo del Ano Imperforado. Esto concuerda en los casos de Argentina y Chile que presentan los valores más altos de prevalencia y se encuentran al sur del continente; y si vamos un poco más allá en los casos de Cuba y Costa Rica que se encuentran más al norte del continente y presentan los valores más bajos en las tasas de prevalencia. Pese a esto, en la Figura 11 se pueden ver excepciones como Ecuador y Brasil que se encuentran al norte del continente y sus tasas de prevalencia se encuentran por encima de la línea de regresión, es decir, están por encima de la tendencia lineal de esta malformación aunque sus valores (4.55, 4.46 respectivamente) están alrededor del promedio lo que podría estar indicando una heterogeneidad causal de esta malformación.

Figura 11: %AMR vs Tasa de Prevalencia al Nacimiento de Ano Imperforado



Lo anterior, son hechos que nos permiten plantear que probablemente la etnicidad es más importante que el gradiente geográfico como factor determinante en la tasa de prevalencia al

nacimiento de Ano Imperforado, aunque sería necesario contar con mayor cantidad de datos, de mayor número de puntos geográficos para confirmar esta idea.

Finalmente, la Sindactilia Ortejos 2-3, según la bibliografía es una malformación con mayor frecuencia en etnias europeas. Según los datos obtenidos del ECLAMC y del ICBDSR, esta malformación presenta una mayor tasa de prevalencia en Brasil con alto componente europeo y poca prevalencia en Bolivia y Ecuador que tiene poco de este componente. Además, la correlación es directa con la etnia europea (0.4221) e inversa con la etnia amerindia (-0.4544) y tiende a cero con la etnia africana (0.0687). Con lo anterior, se puede decir que la Sindactilia Ortejos 2-3 presenta una tendencia de correlación con la etnia europea aunque no se puede concluir que definitivamente sea así debido a que los resultados no fueron estadísticamente significativos, lo que puede deberse a que la muestra es pequeña. Además, en los datos obtenidos del ECLAMC, se puede ver que las tasas para esta malformación no son muy altas en Chile y Uruguay, países que presentan un componente europeo importante, lo que podría estar indicando una heterogeneidad causal en esta malformación o como se plantea en la bibliografía que esta enfermedad sólo se asocia a poblaciones europeas pero no latinas (Castilla et al., 1995).

Es importante recalcar que en todos los casos estudiados en que las correlaciones fueron estadísticamente significativas, estas correlaciones son bastante relevantes, ya que el estadístico coeficiente de correlación de Pearson tiene un error beta grande y además se contaba con pocos puntos a analizar.

Sin embargo, los datos analizados presentan algunas limitaciones. Un factor que puede dificultar la demostración de componentes étnicos o ambientales en las malformaciones congénitas son el hecho de que las causas de éstas son muchas veces heterogéneas, adicionalmente una misma causa puede producir más de un tipo de malformación. Además, hay que tener en cuenta que las ancestrías estimadas fueron, en algunos casos, obtenidas a partir de algunas ciudades y no del país completo lo que podría influir en la significancia de los datos o en el resultado de la correlación. Finalmente, cabe decir que probablemente las tasas de prevalencia de Cuba no sean comparables con las de los otros países, ya que en ese país está permitido el aborto desde años atrás, lo que no ocurre en otros países como Colombia, Argentina, Brasil, Ecuador, Bolivia, México, Costa Rica o Chile.

Para cerrar la discusión cabe decir que quedan algunos interrogantes que pueden ser abordados en futuras investigaciones. Por un lado, sería importante estudiar más a fondo otras malformaciones congénitas evidentes al nacimiento que se relacionen con alguna etnia en particular. Por otro lado, es importante hacer estudios de ancestría en todos los países latinoamericanos a nivel de todo el país, teniendo en cuenta una muestra representativa de toda la población. Además, sería importante hacer un seguimiento a los datos de Uruguay, de Costa Rica y Cuba ya que son países donde el aborto es legal y ver si este ha sido un factor influyente en la frecuencia de malformaciones congénitas.

Finalmente, después de tener la información de este trabajo, se pueden comenzar a buscar genes que estén asociados a estas malformaciones en las regiones donde la proporción de ancestría de la etnia a la que está asociada dicha malformación sea mayor respecto del promedio del resto de los cromosomas en los pacientes comparado con los controles no enfermos.

CONCLUSIÓN

Del trabajo anterior se puede concluir que se han hecho muy pocas publicaciones que relacionen malformaciones congénitas con alguna etnia en particular. Además, no todos los países latinoamericanos o pertenecientes al ECLAMC presenten un estudio de estimación de ancestría. Por otro lado, no existen datos de todas las enfermedades en todos los países sobretodo centroamericanos. Todo esto limita la muestra y afecta el nivel de significación de los estudios estadísticos que se realicen.

Un factor que puede dificultar la demostración de componentes étnicos o ambientales en las malformaciones congénitas son el hecho de que las causas de éstas son muchas veces heterogéneas, adicionalmente una misma causa puede producir más de un tipo de malformación.

Los datos recogidos y los análisis realizados en el presente trabajo de tesis apoyan la hipótesis planteada (las prevalencias al nacimiento de malformaciones congénitas cuyas frecuencias son étnico dependientes, se correlacionan con el componente ancestral en los países latinoamericanos) en el caso de Labio Leporino, Microtia y Ano Imperforado.

Para el caso del Labio Leporino, la Microtia y el Ano Imperforado se puede decir que el factor genético etnia es muy importante dentro de las causas, aunque no sea su única causa. Existe un componente genético importante, relacionado con la etnia, que influye en el desarrollo de estas tres malformaciones.

Finalmente, podemos plantear que las diferencias en tasas de prevalencias de estas malformaciones entre los distintos países Latinoamericanos se explicarían principalmente por las historias de migraciones de esto países, más que por factores selectivos que actuaran sobre algunas poblaciones y no en otras.

BIBLIOGRAFÍA

Avena S, Via M, Ziv E, Pérez-Stable EJ, Gignoux CR, et al. (2012) Heterogeneity in Genetic Admixture across Different Regions of Argentina. PLoS ONE 7 (4): e34695.doi:10.1371/journal.pone.0034695.

Botto L, Correa A and Erickson J (2001) Racial and Temporal Variations in the Prevalence of Heart Defects. Pediatrics (107): e32-39.

Campaña H, Pawluk M, López-Camelo J y Grupo de Estudio del ECLAMC (2010) Prevalencia al nacimiento de 27 anomalías congénitas seleccionadas, en 7 regiones geográficas de la Argentina. Archivos Argentinos de Pediatría 108(5): 409-417.

Canfield M, Honein M, Yuskiv N, Xing J, Mai C, Collins J, et al. (2006) National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology (76): 747-756.

Carmichael S, Shaw G and Kaidarova Z (2004) Congenital malformations in offspring of Hispanic and African-American women in California, 1989-1997. Clinical and Molecular Teratology (70): 382-388.

Castilla E, Paz J, Mutchinick O, Muñoz E, Giorgiutti E and Gelman Z (1973) Polydactyly: A Genetic Study in South America. American Journal of Human Genetics (25): 405-412.

Castilla E, Paz J and Orioli-Parreiras I (1980) Syndactyly: Frequency of Specific Types. American Journal of Medical Genetics (5): 357-364.

Castilla E and Orioli I (1986) Prevalence rates of microtia in South America. International Journal of Epidemiology 15 (3): 364-368.

Castilla E, López-Camelo J and Campaña H (1999) Altitude as a risk factor for congenital anomalies. American Journal of Medical Genetics (86): 9-14.

Castilla E and Orioli I (2004). The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformation. Community Genetics (7): 76-94.

Castilla E, López-Camelo J and Paz J. Atlas Geográfico de las Malformaciones Congénitas en Sudamérica. Ed. Fiocruz. Rio de Janeiro. Brasil. 1995.

Castro de Guerra D, Figuera C, Izaguirre M, Arroyo E, Rodriguez A et al. (2011) Gender Differences in Ancestral Contribution and Admixture in Venezuelan Populations. Human Biology 83(3): 345-361.

- Cifuentes L, Nazer J, Caviedes A y Luarte A (2007) Polidactilia: Características clínicas y genético epidemiológicas en una muestra de población chilena. *Revista Chilena Pediatría* 78 (1): 46-53.
- Cintado A, Companioni O, Nazabal M, Camacho H, Ferrer A et al. (2009) Admixture estimates for the population of Havana City. *Annals of Human Biology* 36(3): 350-60. doi: 10.1080/03014460902817984.
- Croen L, Shaw G, Wasserman C and Tolarová M (1998) Racial and Ethnic Variations in the Prevalence of Orofacial Clefts in California, 1983–1992. *American Journal of Medical Genetics* (79): 42–47.
- ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas). <http://www.eclamc.org>. (Marzo 31 2013)
- Erickson J (1976) Racial variations in the incidence of congenital malformations. *American Journal of Human Genetics* 39(3): 315-320.
- Ferencz C, Correa-Villasenor A, Wilson P (1997) Malformations of the cardiac outflow tract. Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: The Baltimore-Washington Infant Study 1981-1989. p: 59-102.
- Fixler D, Pastor P, Sigman E and Eifler C (1993) Ethnicity and socioeconomic status: impact on the diagnosis of congenital heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* (21): 1722-1726.
- Forrester M and Merz R (2004) Descriptive epidemiology of selected congenital heart defects, Hawaii, 1986-1999. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* (18): 415-424.
- Frazier T (1960) A note on race-specific congenital malformation rates. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* (80): 184-185.
- Galanter J, Fernandez-Lopez J, Gignoux C, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, et al. (2012) Development of a Panel of Genome-Wide Ancestry Informative Markers to Study Admixture Throughout the Americas. *PLoS Genet* 8 (3): e1002554. doi:10.1371/journal.pgen.1002554.
- González-Andrade F, Sánchez D, González-Solórzano J, Gascón S and Martínez-Jarreta B (2007) Sex-specific genetic admixture of Mestizos, Amerindian Kichwas, and Afro-Ecuadorans from Ecuador. *Human Biology*. 79(1): 51-77.
- International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Reports 2003-2011. Published by International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research: Via Carlo Mirabello. Rome. Italy. www.icbdsr.org

- Johnson NA, Coram MA, Shriver MD, Romieu I, Barsh GS, et al. (2011) Ancestral Components of Admixed Genomes in a Mexican Cohort. *PLoS Genet* 7 (12): e1002410. doi:10.1371/journal.pgen.1002410.
- López-Camelo J and Orioli I (1996) Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genetic Epidemiology* 13(5):469-481.
- Mao X, Bigham A, Mei R, Gutierrez G, Weiss K, et al. (2007) A Genomewide Admixture Mapping Panel for Hispanic/Latino Populations. *The American Journal of Human Genetics* (80): 1171-1178.
- Manta FS, Pereira R, Caiafa A, Silva DA, Gusmao L, et al. (2013) Analysis of genetic ancestry in the admixed Brazilian population from Rio de Janeiro using 46 autosomal ancestry-informative indel markers. *Annals of Human Biology* 40(1): 94-98.
- Marini N, Hoffmann T, Lammer E, Hardin J, Lazaruk K, et al. (2011) A Genetic Signature of Spina Bifida Risk from Pathway-Informed Comprehensive Gene-Variant Analysis. *PLoS ONE* 6(11): e28408. doi:10.1371/journal.pone.0028408.
- McBride K, Marengo L, Canfield M, Langlois P, Fixler D and Belmont J (2005) Epidemiology of noncomplex left ventricular outflow tract obstruction malformations (aortic valve stenosis, coarctation of the aorta, hypoplastic left heart syndrome) in Texas, 1999-2001. *Birth Defects Research: Clinical and Molecular Teratology* (73): 555-561.
- Menegotto B and Salzano F (1991) Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal* (28): 373-376.
- Morera B, Barrantes R and Marin-Rojas R (2003) Gene Admixture in the Costa Rican Population. *Annals of Human Genetics* (67):71–80.
- Nazer J, Hubner M, Catalán J y Cifuentes L (2001) Incidencia de labio leporino y paladar hendido en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y en las maternidades chilenas participantes en el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) período 1991-1999. *Revista Médica de Chile* (129) número 3: 258-293.
- Nazer J, Lay-Son G y Cifuentes L (2006) Prevalencia al nacimiento de microtia-anotia. *Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, período 1983-2005. Revista Médica Chile* (134): 1295-1301.
- Nazer J y Cifuentes L (2011) Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Revista Médica de Chile* (139): 72-78.
- Nembhard W, Wang T, Loscalzo M and Salemi J (2009) Variation in the Prevalence of Congenital Heart Defects by Maternal Race/Ethnicity and Infant Sex. *The Journal of Pediatrics* 156 (2): 259-264.

- Nussbaum R, McInnes R y Willard H. Thompson y Thompson. *Genética en Medicina*. Elsevier España, S.L. Séptima edición de la obra original en inglés *Thompson and Thompson. Genetics in Medicine*. (2008)
- Palomino HM, Palomino H, Cauvi D, Barton S and Chakraborty R (1997) Facial Clefting and Amerindian Admixture in Populations of Santiago, Chile. *American Journal of Human Biology* (9): 225–232.
- Palomino H, Guzmán E y Blanco R (2000) Recurrencia familiar de labio leporino con o sin fisura velopalatina de origen no sindrómico en poblaciones de Chile. *Revista Médica de Chile* (128) número 3: 286-293.
- Patterson N, Hattangadi N, Lane B, Lohmueller K, Hafler D, et al. (2004) Methods for High-Density Admixture Mapping of Disease Genes. *American Journal of Human Genetics* (74): 979-1000.
- Poletta F, Castilla E, Orioli I and López-Camelo J (2007) Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *American Journal of Medical Genetics part A* 143A(24): 3216-3227.
- Porto R, Álvarez R y Porto G (2013) Sindactilia compleja de la mano, un reto difícil. Presentación de dos casos. *Rev Méd Electrón [Internet]* 35(4). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol4%202013/tema11.htm>
- Poulsen L, Børsting C, Tomas C, González-Andrade F, Lopez-Pulles R et al. (2011) Typing of Amerindian Kichwas and Mestizos from Ecuador with the SNPforID multiplex. *Forensic Science International: Genetics* (5): e105–e107.
- Price A, Patterson N, Yu F, Cox D, Waliszewska A, et al. (2007) A Genomewide Admixture Map for Latino Populations. *The American Journal of Human Genetics* (80): 1024-1036.
- Robert E, Kallen B and Harris J (1996) The epidemiology of orofacial clefts.1. Some general epidemiological characteristics. *Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology* (16): 234-241.
- Rojas W, Parra M, Campo O, Caro M, Lopera J (2010) Genetic Make Up and Structure of Colombian Populations by Means of Uniparental and Biparental DNA Markers. *American Journal of Physical Anthropology* 143:13–20.
- Salihu H, Aliyu Z, Pierre-Louis B, Obuseh F, Druschel C and Kirby R (2004) Omphalocele and Gastroschisis: Black-White Disparity in Infant Survival. *Birth Defects Research* 70A: 586–591.
- Sans M, Salzano F y Chakraborty R (1997) Historical genetics in Uruguay: estimates of biological origins and their problems. *Human Biology* (2):161-70.

Sans M, Weimer T, Franco M, Salzano F, Bentancor N et al. (2002) Unequal Contributions of Male and Female Gene Pools From Parental Populations in the African Descendants of the City of Melo, Uruguay. *American Journal of Physical Anthropology* (118): 33–44.

Sans M, Merriwether A, Hidalgo P, Bentancor N, Weimer T (2006) Population Structure and Admixture in Cerro Largo, Uruguay, Based on Blood Markers and Mitochondrial DNA Polymorphisms. *American Journal of Human Biology* (18): 513–524.

Scott-Emuakpor A and Madueke E (1976) The study of genetic variation in Nigeria. II. The genetics of polydactyly. *Human Heredity* 26(3):198-202.

Shaw G, Carmichael S, Kaidarova Z and Harris J (2004) Epidemiologic Characteristics of Anotia and Microtia in California, 1989–1997. *Birth Defects Research* (70A): 472–475.

Valenzuela C (2011) Human Sociogenetics. *Biological Research* 44(4): 393-404.

Vanderas A (1987) Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: A review. *Cleft Palate Journal* 24(3): 216-225.

Vieira A, Karras J, Orioli I, Castilla E, et al. (2002) Genetic origins in a South American clefting population. *Clinical Genetics* 62(6): 458-463.

WHO (World Health Organization). www.who.int

Wrinkler C, Nelson G and Smith M (2010) Admixture Mapping Comes from Age. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* (11): 65-89.