

Epidemiología de las malformaciones congénitas en Ciudad Bolívar, Venezuela. Análisis del factor consanguinidad.

Humberto Moreno-Fuenmayor⁽¹⁾, *June Champin*⁽²⁾, *María Alvarez-Arratia*⁽²⁾, *Otto Sánchez*⁽²⁾.

¹ Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 10117, Maracaibo 4002-A, Venezuela. ² Unidad de Genética Médica y Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Palabras claves: consanguinidad, endogamia, malformaciones congénitas, polimalformados, síndrome de Down, coeficientes de consanguinidad.

Resumen. Se determinaron y compararon los estimadores de consanguinidad de una muestra de nacidos vivos y mortinatos malformados, así como de un número apareado de controles no malformados, nacidos en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar, desde abril de 1978 hasta junio de 1990. La muestra fue conformada por 2.406 niños controles nacidos vivos (No), 2.403 malformados vivos (Ma) y 50 mortinatos malformados. La muestra de malformados vivos se dividió en 1.934 monomalformados (Mo), 315 polimalformados (Po), 77 síndrome de Down (Do) y 77 pacientes con malformaciones del sistema nervioso central (SNC). Se obtuvieron diferencias significativas en las frecuencias de uniones consanguíneas en los padres de Ma, Po y Do cuando se compararon con el grupo No. Los coeficientes de consanguinidad (F) más frecuentes se concentran principalmente en los $F = 1/16$, $F = 1/64$ y $F = 1/32$, en ese orden. La mayor proporción de uniones entre primos hermanos se encontró en los grupos Po y Do. En el análisis de subtipos de uniones de primos hermanos hubo una ausencia de uniones tipo I (primos paralelos paternos), y una mayor frecuencia de tipo II (primos paralelos maternos), lo cual pudiera señalar actitudes costumbristas de apareamiento en esta población. Los valores de F promedio en No, son similares a otras poblaciones venezolanas y latinoamericanas. Estudios como este proveen los estimadores básicos para el entendimiento de la genética poblacional de Venezuela.

Recibido: 15-07-92. Aceptado: 30-03-93.

INTRODUCCION

Los efectos deletéreos de la consanguinidad sobre la salud genética de la población son conocidos (10). Tales efectos han sido medidos en relación a la frecuencia de mortalidad pre-reproductiva e incidencia de abortos en productos de familias consanguíneas (1, 2, 3, 15, 17, 22). La presencia de malformados o individuos con enfermedades recesivas también se ha relacionado con un aumento de la frecuencia de uniones consanguíneas (6, 8, 11, 14, 21, 22). La medida de la consanguinidad en diferentes poblaciones, se ha derivado de estudios como los anteriormente citados; algunos de ellos han sido realizados en Sur América (5, 8, 12, 16, 20, 25, 29), y específicamente en Venezuela se han realizado algunos estudios sectoriales sobre consanguinidad poblacional, observándose que la misma varía de una región a otra (9, 22, 30, 33).

El objetivo de este estudio es establecer y comparar los estimadores de consanguinidad (frecuencia de uniones consanguíneas y coeficientes de consanguinidad) entre los nacidos vivos sanos y nacidos vivos malformados, detectados por el programa de vigilancia epidemiológica sobre malformaciones congénitas, que se realiza en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar (HRPCB), con la finalidad de determinar una posible contribución de la consanguinidad en la frecuencia de aparición de malformados y de comenzar a precisar en nuestra región, los estimadores de consanguinidad poblacional.

MATERIAL Y METODO

La metodología de este estudio ha sido previamente detallada (31). Brevemente, para este trabajo, el universo estudiado está constituido por todos los niños nacidos en el HRPCB desde abril de 1978 hasta junio de 1990, ambos inclusive. El estudio incluye todos los niños vivos malformados y mortinatos malformados (MM), estos últimos desde enero de 1980 hasta junio de 1990. Por cada niño malformado nacido vivo se tomó como control el siguiente vivo normal y del mismo sexo que el malformado. No se tomaron controles para los MM.

La información sobre consanguinidad se obtuvo en la generalidad de los casos a través de interrogatorio directo a la madre del recién nacido; en ocasionales circunstancias el interrogatorio fue hecho a familiares, usualmente la abuela del niño. Se trató de ser lo mas extenso posible en la construcción del árbol genealógico respectivo, en cada caso.

Para los propósitos de este estudio se analizaron los siguientes grupos:

- A) Controles normales (No).
- B) Malformados (Ma). (Incluye todos los malformados).
- C) Malformados con una sola malformación (Monomalformados = Mo).
- D) Malformados con dos o más malformaciones (Polimalformados = Po).
- E) Pacientes con malformaciones del sistema nervioso central (SNC).
- F) Pacientes con síndrome de Down (Do).

G) Mortinatos malformados (MM).

H) Setenta y seis familias con incidencia de defectos de naturaleza autosómica recesiva.

La clasificación de los pacientes en cada uno de los grupos mencionados se realizó tomando en cuenta el o los códigos de malformaciones definidos en el Manual de Clasificación Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción de la Organización Mundial de la Salud, 8a. edición, modificada para uso del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) (25). Los casos de síndrome de Down considerados fueron clasificados como tales, en la mayoría de los casos, solamente por diagnóstico clínico.

En cada uno de los grupos antes mencionados, se calculó la frecuencia de uniones consanguíneas (f_c) y su respectivo coeficiente de consanguinidad (F) (10, 36). El cálculo de F se realizó después de la exclusión de aquellas uniones consanguíneas en las que se conocía la presencia de consanguinidad, pero no se obtuvieron datos definidos del nivel exacto de parentesco. Además se calculó el coeficiente de consanguinidad promedio de una muestra de 76 familias segregantes para defectos con herencia recesiva autosómica, lo cual nos permita comparar los estimadores de consanguinidad en este grupo con incidencia de patología probadamente recesivos y el resto de los grupos bajo estudio.

Se analizaron los subtipos de matrimonios de primos primeros clasificados de acuerdo a Hajnal (18) en subtipos I: primos paralelos pa-

ternos; II: primos paralelos maternos; III: primos cruzados patrilineales; IV: primos cruzados matrilineales.

La significación estadística para comparar las diferencias observadas en los resultados se estableció mediante las pruebas clásicas (32), como se indica en cada caso. Los Ji cuadrados se calcularon en la forma usual y aplicando la corrección de Yates.

RESULTADOS

En los períodos especificados nacieron un total de 67.785 nativos, de los cuales 32.981 fueron de sexo femenino (f) y 34.796 de sexo masculino (m), y 8 eran de sexo ambiguo. En 90 recién nacidos vivos no malformados del grupo control, no se pudo obtener información sobre el sexo. La relación sexual (m/f) para los casos con información definida fue de 1,055.

Se observa un total de 2.409 malformados; 1.354 eran masculinos y 1.047 femeninos, dando una relación sexual de 1,293. Se identificó la presencia de ambigüedad sexual en 8 de los malformados nacidos vivos.

Las diferencias entre normales y malformados para la razón sexual son significativas ($p < 0.01$; prueba de la diferencia de las proporciones (31)).

De los 2.409 malformados se encontraron 6 con datos no bien especificados sobre consanguinidad parental; cuatro de ellos en el grupo de monomalformados y dos en el grupo de polimalformados. Además, en el grupo de 2.409 controles, tres presentaron iguales circunstancias, por lo que fueron excluidos del estu-

dio. Por estas razones los totales de casos con información adecuada en cada grupo fueron de: 2.406 controles (No), 1.934 monomalfomados (Mo), 315 polimalfomados (Po), 77 con síndrome de Down (Do) y 77 con malformaciones del sistema nervioso central (SNC).

Los mortinatos fueron 1.045, de los cuales 50 eran malformados (4,78%), proporción diferente de la observada en nativos, la cual fue de 3,55 % ($\chi^2 = 4,52$ (Yates = 4,17), $0,05 > p > 0,01$). No se observaron parejas consanguíneas entre los progenitores de mortinatos malformados. En dos parejas se refirió consanguinidad pero dado que no se obtuvieron datos precisos al respecto no fueron considerados para el estudio. No poseemos datos para progenitores de mortinatos no malformados.

Al contrastar la *fc* de los diferentes grupos controles (Tabla I), se observan diferencias significativas en los grupos Ma, Po y Do.

La *fc* entre los progenitores del grupo No fue de 1,08 % significativamente menor al 2,2% encontrando entre los Ma en general. Entre estos últimos, la *fc* fue significativamente mayor en los grupos Po (4,13 %) y Do (6,49 %) que en el grupo No. Las frecuencias en el grupo Mo (1,76 %) y SNC (1,30 %) no difieren significativamente del grupo control (Tabla I).

Los F promedio, se calcularon para cada clase y se encontraron marcadamente elevados en los grupos Po y Do (Tabla II).

En las 76 familias segregantes para trastornos mendelianos con herencia recesiva, el F promedio fue de 109×10^{-4} , marcadamente superior al mas alto de los coeficientes de consanguinidad promedio encontrados en las muestras de malformados.

La contribución mas importante a este estimador de consanguinidad, deriva de las uniones $F = 1/16$ (40,5 %), $F = 1/64$ (32,9 %) y $F = 1/32$ (20,2 %), en ese orden de frecuencia

TABLA I.
FRECUENCIA DE UNIONES CONSANGUINEAS

	Grupos						
	No	Ma	Mo	Po	Do	SNC	T
T	2406	2403	1934	315	77	77	4809
NC	2383	2350	1899	303	72	76	4733
C	23	53	35	12	5	1	76
%	0,95	2,20	1,81	3,81	6,49	1,30	1,58

No vs Ma (1 g.l.) = 12,07 (Yates 11,28) $p < 0,001$

No vs Po (1 g.l.) = 17,86 (Yates 15,68) $p < 0,001$

No vs Do (1 g.l.) = 20,52 (Yates 15,86) $p < 0,001$

T = Total; NC = no consanguíneos; C = consanguíneos % = % de C

}] Ji Cuadrado

TABLA II
CONSANGUINIDAD POR NIVELES DE PARENTESCO

Grupo #	1/4	17/256	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	Fx10 ⁻⁴
No 2406	0	0	11	1	11	0	0	3,70
Ma 2403	1	1	21	12	15	1	2	9,70
Mo 1934	1	0	14	8	10	1	1	7,98
Po 315	0	1	5	3	3	0	0	24,47
Do 77	0	0	2	0	2	0	1	20,80
SNC 77	0	0	0	1	0	0	0	4,06
T 4809	1	1	32	13	26	1	2	2,57

T = Total

F = Coeficiente de Consanguinidad

(Tabla II). El F = 1/4 observado en el grupo Mo fue una malformación del SNC, observada en un producto de unión incestuosa padre-hija.

Estos resultados nos permitieron hacer un estudio de las uniones de primos hermanos (Tabla III), donde encontramos que la mayor proporción de este tipo de uniones están presentes en Do y Po en ese orden. La ausencia de uniones consanguíneas en SNC y de uniones tipo

I (primos paralelos paternos) en el total de parejas consanguíneas es llamativa.

DISCUSION

La etiología de las malformaciones congénitas es múltiple. Cerca del 40 % de ellas tienen origen conocido, de éstas, alrededor del 6,5 % es de origen viral, parasitario, bacteriano, por diabetes o drogas; el resto de este grupo es de origen genético, incluyendo aquí las de origen mul-

TABLA III
TIPOS DE UNIONES DE PRIMOS HERMANOS

Grupo	I	II	III	IV	Total	%
No	0	5	1	5	11	0,46
Mo	0	7	6	1	14	0,72
Po	0	3	1	1	5	1,59
Do	0	0	1	1	2	2,60
Total	0	15	9	8	32	0,66

tifactorial (7). Un 60 % de las malformaciones no tienen un origen determinado (19) pero aún dentro de este último grupo podrían considerarse importantes factores genéticos. Así, resulta evidente la desviación de la relación sexual, ya que nacen mas varones afectados, tal como se observa en nuestros resultados; esto se ha explicado clásicamente, por la carga genética que impone el estado hemigótico en el varón.

Si bien no existe una fórmula adecuada para medir la forma en que pudieran contribuir genes recesivos en la etiología de ciertas malformaciones congénitas, esta pudiera estimarse en base a la tendencia del valor de los coeficientes de consanguinidad hacia el valor observado en los casos cuando la etiología de los defectos considerados es probadamente recesiva (Grupo H, $F = 109 \times 10^{-4}$); cuanto mayor sea la tendencia hacia ese valor, intuimos una mayor contribución de genes recesivos en la etiología del trastorno considerado. Reconocemos que existen serias limitaciones para este tipo de enfoque, tales como los bajos coeficientes de consanguinidad usuales en poblaciones humanas, la necesidad de un gran número de individuos en la población a estudiar, la restricción de utilizar métodos no experimentales y en general el uso de metodologías de carácter retrospectivo. Aún así, en este trabajo parece evidente la contribución de la consanguinidad en algunos grupos especiales de malformaciones, específicamente Po y Do. Así, nuestros datos demuestran que el F promedio de los Po y Do, tiende al valor observado en familias segregantes para

defectos recesivos (Grupo H) aunque solo sean la cuarta o quinta parte de éste (Tabla II).

El grupo de los Po constituye una sub-muestra de características muy especiales, entre las cuales destacan, su alta morbi-mortalidad, relativamente elevada frecuencia, bajo peso al nacer y la presencia de numerosos síndromes reconocidamente autosómicos recesivos (34). El F promedio relativamente alto, encontrado en el grupo Po, nos indica de nuevo la importancia que este factor tiene en la génesis de síndromes polimalformativos y la necesidad clínica de ahondar en este aspecto cuando se enfoca el estudio de estos casos.

Se ha señalado la importancia de la consanguinidad en la aparición del síndrome de Down (2) y se piensa que por lo menos parcialmente (35), existe la participación de genes autosómicos recesivos en el control de la disyunción cromosómica y en la concepción de individuos con este síndrome. Los resultados presentados en este estudio en relación al F promedio del grupo Do, comparativamente similar al grupo Po (Tabla II), donde la contribución de genes recesivos en la aparición de las malformaciones ha sido confirmada, permite sugerir que los grupos son equivalentes en el sentido de la heterogeneidad etiológica. Se intuye pues, que un porcentaje importante pero desconocido de casos de Do en su base causal, el defecto de disyunción cromosómica, tendría etiología autosómica recesiva. Desde otro ángulo, el defecto de disyunción cromosómica puede obedecer a otro variable número de causas hasta aho-

ra no conocidas y quizás de mayor peso. Si bien nuestra muestra es más pequeña, estos resultados son equivalentes a los ya previamente reportados por nosotros (23), los cuales han sido más recientemente corroborados por otros, en la misma muestra por nosotros estudiada (28).

Pero varios autores han reportado ausencia de asociación entre consanguinidad y síndrome de Down (4, 13, 26, 27). Además, en otras poblaciones latinoamericanas se encuentran sólo un 1,26 % de parejas consanguíneas en una muestra de 949 niños afectados con síndrome de Down (8). Es posible que factores relativos a la no identificación de apareamientos consanguíneos en ciertas regiones y/o más probablemente heterogeneidad etiológica, pudieran entre otros estar influenciando estas diferencias.

En este trabajo, el F promedio para el grupo No, no difiere significativamente del reportado para otras poblaciones venezolanas (22, 23, 28), ni difiere de las reportadas para otros países del continente (16), salvo la posible excepción de Argentina, que muestra cifras comparativamente más bajas (25).

Las cifras para estimadores de consanguinidad aquí reportadas, pudieran estar subestimadas, en vista de que las únicas uniones consanguíneas reportadas son las de primos hermanos y primos segundos y la isonimia no se consideró ni incluyó en el cálculo del F promedio. La falta de reporte de consanguinidad más allá de primos segundos, es probablemente un fenómeno universal y depende probablemente de va-

rios factores supuestos a ser explorados: a) alta frecuencia de ilegitimidad; b) migración y desconexión de las familias a través del tiempo; c) generalizada indiferencia hacia la exploración de nuestras raíces más allá de los abuelos. Esta última probablemente una consecuencia costumbrista derivada del mestizaje; un estudio socio-cultural que demuestre esta presunción, se hace necesario. Por otro lado, los defectos observados de etiología recesiva, pudieran tener origen geográfico preferencial, por el denominado efecto fundador y el coeficiente promedio de consanguinidad, puede encontrarse elevado solo sectorialmente.

La unión de primos paralelos maternos (tipo II), fue marcadamente mayor que las uniones tipo III ($0,10 > p > 0,05$) y significativamente mayor que las uniones tipo IV ($p < 0,05$) (prueba de la diferencia de las proporciones (32))(Tabla III). Este hallazgo favorece la presunción de que por razones sociales se comparte frecuentemente la casa materna, quizás relacionada a razones económicas o a un alto índice de ilegitimidad. La importancia genética de este tipo de unión es el hecho de que favorece la prevalencia o aparición de defectos ligados al cromosoma X en varones. La ausencia de uniones tipo I, es quizás indicativo de la mayor tendencia migratoria del varón, que forma familias cada vez más alejadas de la casa materna, por lo cual las uniones consanguíneas entre sus descendientes serían menos frecuentes.

Al estudiar la distribución de los tipos de apareamientos consanguíneos en los diferentes grupos (Ta-

bla II), encontramos que la mayor proporción de consanguinidad cercana ($F = 1/16$ y $F = 1/32$) se encuentra en Po y Do, lo cual se correlaciona con los hallazgos arriba discutidos.

Es de esperar que la consanguinidad contribuya también en la aparición de mortinatos en una forma por lo menos similar a la de polimalformados (21). El poco efecto observado en este estudio pudiera estar relacionado a un subregistro de mortinatos en nuestra casuística, ya que éste se hace sólo a nivel de neonatología y el reporte de mortinatos, que obedece al interés particular del obstetra o el patólogo, puede no documentarse adecuadamente.

Este reporte muestra la importancia del factor consanguinidad en la etiología de las malformaciones congénitas, especialmente en los grupos Po y Do, sugiere correlaciones entre comportamiento social y tipos de uniones consanguíneas y sienta las bases para la estimación de frecuencia de uniones consanguíneas y coeficientes de consanguinidad en la población de Ciudad Bolívar.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido financiado por el Consejo de Investigaciones de la Universidad de Oriente (subvenciones 2-009- 00143/79-89 y 02-009-00313/87-89), la Fundación de Estudios Genéticos Guayana y la Asociación para el Estudio de las Enfermedades Genéticas y del Nacimiento (ASOGEN).

ABSTRACT

Epidemiology of the congenital malformations in Ciudad Bolívar, Venezuela. Influence of consanguinity. Moreno-Fuenmayor H. (Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 10117, Maracaibo 4002- A, Venezuela), Champin J., Alvarez-Arratia M., Sánchez O. *Invest Clin* 34(1): 5 - 14, 1993.

The proportion of consanguineous matings and average inbreeding coefficients were established and compared in a sample of families with incidence of malformed newborns or stillborns as well as in paired normal controls. All children were born at the Ruiz y Páez Hospital in Ciudad Bolívar between april 1978 and june 1990. The samples included 2406 normal newborns (No), 2403 malformed newborns (Ma) and 50 malformed stillborns. The second sample was subdivided into 1934 with a single malformation (Mo), 315 with polimalformations (Po), 77 cases with Down syndrome (Do) and 77 with malformations of the central nervous system (SNC). Statistically significant differences were found in the frequency of consanguineous matings for the Ma, Po and Do groups when compared to the No group. A higher proportion of first cousins matings among parents of the Po and Do groups was found at $F = 1/16$, $F = 1/64$ and $1/32$, in that order. A statistically significant absence of type I first cousins matings and a non significant predominance of type II first cousins matings were found, which might be pointing out to particular ways of mating behavior in this population, related to

socio-cultural custom. Average F values for the No group were found to be similar to others reported for venezuelan and latinoamerican populations. Studies like this, help in providing basic parameters for the venezuelan population genetics.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- AL-AWADI S.A., NAGUIB K.K., MOUSSA M.A., FAGAR T.I., TEEBI A.S., EL-KHALIFA M.Y.: The effect of consanguineous marriages on reproductive wastage. *Clin Genet* 29:384-388, 1986.
- 2- ALFI O.S., CHANG R., AZEN S.P.: Evidence for genetic control of non-disjunction in man. *Am J Hum Genet* 32:477-483, 1980.
- 3- BENNALLEGUE A., KEDJI F.: Consanguinite et sante publique. Etude algerienne. *Arch Fr Pediatr* 41(6):435-440, 1984.
- 4- BASARAN N., CENANI A., SYLI B.S., OZKINAY C., ARTAN S., SEVEN H., BASARAN A., DINCER S.: Consanguineous marriages among parents of Down patients. *Clin Genet* 42(1):13-15, 1992.
- 5- BLANCO R., CHAKRABORTY R.: Consanguinity and Demography in some Chilean populations. *Hum Hered* 25:477-487, 1975.
- 6- BITTLES A.H., RADHA-RAMADEVI A., SAVITHRI H.S., SRIDHAR R., RAO N.A.: Inbreeding and postnatal mortality in South India: effects on the gene pool. *J Genet* 64(2 y 3):135-142, 1985.
- 7- CARTER C.O.: Genetics of common single malformations. *Brit Med Bull* 32:21-26, 1976.
- 8- CASTILLA E., ORIOLI I.M.: Malformations and Inbreeding. *Bol Genet Inst Fitotec Castelar* 11:19-24, 1982.
- 9- CASTRO-GUERRA D., PINTO-CISTERNAS J., RODRIGUEZ-LARRALDE A.: Inbreeding as measured by isonimy in two venezuelan populations and its relationship to other variables. *Hum Biol* 62(2):269-278, 1990.
- 10- CAVALLI-SFORZA L., BODMER W.F.: *The Genetics of Human Populations. Inbreeding*, pp 341-386, Cap. 7. W.H. Freeman and Co., San Francisco, 1971.
- 11- CHAKRABORTY R., CHAKRAVARTI A.: On Consanguineous marriages and the genetic load. *Hum Genet* 36:47-54, 1977.
- 12- CHAMPIN J., ROTHHAMMER F., BLANCO R., PALOMINO H.: Consanguinidad en poblaciones chilenas. *Rev Médica de Chile* 104(4):202-206, 1976.
- 13- DEVOTO M., PROSPERI I., BRICARELLI F.D., COVIELLO D.A., CROCI G., ZELANTE L., FERRANTI G., TENCONI R., STEMO C., ROMEO G.: Frequency of consanguineous marriages among parents of Down patients. *Human Genet* 70:256-258, 1985.
- 14- EL-SHAFEI A., RAO P.S.S., SANDHU A.K.: Congenital malformations and consanguinity. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 26:168-172, 1986.
- 15- FREIRE-MAIA N.: Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages. *Am J Med Genet* 35:115-117, 1989.
- 16- FREIRE-MAIA N.: Inbreeding levels in American and Canadian populations: A comparison with Latin America. *Eugen Quart* 15(1):22-32, 1968.
- 17- FREIRE-MAIA N., ELISBAO T.: Inbreeding effect on morbidity: III. A review of the world literature. *Am J Med Genet* 18:391-400, 1984.

- 18- HAJNAL J.: Concepts of random mating and the frequency of consanguineous marriages. *Proc Royal Soc* 159:125-177, 1963.
- 19- KALTER H., WARKANY J.: Congenital Malformations. Etiological factors and their role and preventions. *New Engl J Med* 308:424-431, 1983.
- 20- LAZO B., CAMPUSANO C., FIGUEROA H., PINTO-CISTERNAS J., ZAMBRA E.: Inbreeding and immigration in urban and rural zones of Chile with an endogamy index. *Soc Biol* 25:228-234, 1978.
- 21- MAGNUS P., BERG K., BJERKEDAL T.: Association of parental consanguinity with decreased birth weight and increased rate of early death and congenital malformations. *Clin Genet* 28(4):335-342, 1985.
- 22- MORENO-FUENMAYOR H.: Herencia y patología: Consanguinidad en familias y patología clínica en una muestra de genealogías. *Invest Clin* 25(3):177-188, 1984.
- 23- MORENO-FUENMAYOR H.: Síndrome de Down: Herencia, selección prenatal y aborto espontáneo. *Rev Acad Med Zulia* 19(1,2):934-945, 1986.
- 24- O'BRIEN E., JORDE L.B., RONNLOF B., FELLMAN J.O., ERIKSSON A.W.: Inbreeding and genetic disease in Sottunga, Finland. *Am J Phys Anthropol* 75(4):477-486, 1988.
- 25- ORIOLI I.M., CASTILLA E., CARVALHO W.P.: Inbreeding in a South American newborns series. *Acta Anthropogenetica* 6(1):45-55, 1982.
- 26- PENROSE L.S.: Chromosomes and natural selection. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 11:303-307, 1962.
- 27- PENROSE L.S., SMITH G.F.: Down's anomaly. London. Churchill, 1966.
- 28- PINEDA L., CHACON I., VILLALOBOS M.: Evidencia genealógica de control genético en el síndrome de Down. *Acta Cient Venez* 42(3):134-137, 1991.
- 29- PINTO-CISTERNAS J., LAZO B., CAMPUSANO C., BALLESTEROS S.: Some determinants of mating structure in a rural zone of Chile, 1810-1959. *Soc Biol* 24:234-244, 1977.
- 30- PINTO-CISTERNAS J., CASTELLI M.C., PINEDA L.: La consanguinidad en la parroquia Los Teques, Venezuela, desde 1790 a 1869. *Acta Cient Venez* 32(3):262-268, 1981.
- 31- RAO P.S.S., INBARAJ S.G.: Inbreeding effects on human reproduction in Tamil Nadu of South India. *Ann Hum Genet Lond* 41:87-98, 1977.
- 32- REMINGTON R.D., SCHORK M.A.: Statistics with Applications to the Biological and Health Sciences. Prentice-Hall, 1970.
- 33- RODRIGUEZ-LARRALDE A.: Relationship between 17 Venezuelan counties estimated through communality of surnames. *Hum Biol* 61(1):31-44, 1989.
- 34- SANCHEZ O., SALAZAR A., BRITO A., RAMIREZ N., ALVAREZ-ARRATIA M.C.: Epidemiología de malformaciones congénitas en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar: Una experiencia de 10 años. *Invest Clin* 30(3):159-172, 1989.
- 35- YOKOYAMA S., REICH T., MORGAN K.: Inbreeding and the genetic control of non-disjunction. *Hum Genet* 59:125-128, 1981.
- 36- WRIGHT S.: Coefficients of inbreeding and relationship. *Amer Nat* 56:330-338, 1922.