

# Espectro de malformaciones congénitas observadas en recién nacidos de progenitores consanguíneos

D. Pinto Escalante, I. Castillo Zapata, D. Ruiz Allec y J.M. Ceballos Quintal

Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán. Laboratorio de Genética. Mérida. Yucatán. México.

## Introducción

Las uniones consanguíneas ocurren en todas las poblaciones, las de primos segundos o con parentesco más cercano son las que se han observado con influencia genética. Entre las posibles consecuencias clínicas, se estima que se incrementa al doble el riesgo de tener descendencia con malformaciones congénitas (MC).

## Material y métodos

De un registro hospitalario de recién nacidos (RN) con MC, se seleccionó a los que tuvieron antecedente de consanguinidad, y dos grupos controles, uno sano y otro malformado sin antecedentes de consanguinidad, correspondiente a los nacimientos siguientes al malformado consanguíneo del mismo sexo. Se analizaron variables familiares, sociodemográficas y antropométricas, así como la gravedad de las MC entre los dos grupos malformados. Los RN con MC se agruparon en cinco categorías: MC múltiples mayores (MC Múlt+), MC múltiples menores (MC Múlt-), MC aisladas mayores (MC Ais+), MC aisladas menores (MC Ais-), y patologías específicas. Adicionalmente, se analizó a la subpoblación indígena maya.

## Resultados

De 1.117 RN con MC, se encontró antecedente de consanguinidad en 21, y 8 entre los controles sanos, *odds ratio* 2,4 (1,05-5,95). El grado de parentesco más frecuente fue el de primos segundos, con mayor frecuencia de consanguinidad en el grupo étnico maya. Se encontró mayor número de afectados malformados múltiples entre las uniones consanguíneas, que entre las no consanguíneas. No hubo relación entre la gravedad de las MC y el parentesco.

## Conclusiones

La prevalencia de consanguinidad de 1,9 y 0,8% encontradas entre RN malformados y controles es similar a la de otras poblaciones latinas. El grupo étnico maya presentó mayor prevalencia, y las MC múltiples mayores fue-

ron más frecuentes entre los malformados consanguíneos que entre los no consanguíneos.

## Palabras clave:

*Consanguinidad. Malformaciones congénitas. México.*

## SPECTRUM OF CONGENITAL MALFORMATIONS OBSERVED IN NEONATES OF CONSANGUINEOUS PARENTS

### Introduction

Consanguineous unions occur in all populations around the world. Couples related as second cousins or closer have been observed with deleterious effect. Among the clinical effects of parental consanguinity, the incidence of offspring with congenital malformations (CM) increases approximately two-fold.

### Materials and methods

A hospital database of neonates with CM was searched to select neonates with parental consanguinity and two control groups. One control group consisted of healthy neonates and the other control group consisted of neonates with CM but without parental consanguinity. Both control groups consisted of the first neonate of the same sex to be born after a consanguineous neonate with CM. Family, sociodemographic and anthropometric variables, as well as the severity of the malformations, were compared between the two groups with CM. Neonates with CM were grouped into five categories: Major multiple CM, minor multiple CM, isolated major CM, isolated minor CM, and specific diseases. The indigenous Mayan subpopulation was also analyzed.

### Results

Among 1117 neonates with CM, parental consanguinity was found in 21. Parental consanguinity was also found

**Correspondencia:** Dra. D. Pinto Escalante.  
Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi.  
Universidad Autónoma de Yucatán. Laboratorio de Genética.  
59 # 490 □ Av. Itzáes. 97000 Mérida. Yucatán. México.  
Correo electrónico: pescalan@tunku.uady.mx

Recibido en septiembre de 2004.  
Aceptado para su publicación en octubre de 2005.

**in 8 neonates in the group of healthy controls (OR 2.4 [1.05-5.95]). The most common form of consanguinity was between second cousins and was more frequent in the Mayan subpopulation. Major multiple CM were more frequent among consanguineous than among nonconsanguineous couples. No association was found between the severity of CM and the degree of relationship.**

### Conclusions

**The prevalence of consanguinity found in neonates with CM and healthy controls (1.9% and 0.8%) was similar to that found in other Latin populations. A higher prevalence was found in the Mayan population. Major multiple CM were more frequent among the neonates of consanguineous than among nonconsanguineous couples.**

### Key words:

*Consanguinity. Congenital malformations. Mexico.*

## INTRODUCCIÓN

Las uniones consanguíneas (UC), esto es, los apareamientos que resultan de individuos que comparten un ancestro, ocurren en todas las poblaciones, pero con diferente magnitud. La descendencia de estas uniones tiene material genético que resulta idéntico, el que se recibió del ancestro común. La proporción de éste tiene relación con el grado de parentesco de los progenitores. Así, cuanto más cercano sea el parentesco, mayor cantidad de su genoma será igual<sup>1</sup>.

La importancia del estudio de las UC queda clara cuando se comprende que en el genoma de todos los individuos existen genes con mutaciones que no se expresan, por tener un comportamiento recesivo. Las UC incrementan la posibilidad de que se encuentre en los descendientes genes homocigotos y se manifieste una patología con un modo de herencia mendeliana recesiva. De manera similar, para las características con herencia multifactorial (como las enfermedades comunes del adulto, en las que tiene importancia la carga genética que se recibe de los progenitores), es posible que se incremente la susceptibilidad para expresar una patología o malformación con esta forma de herencia cuando se tienen progenitores consanguíneos, aunque su aportación sea incierta<sup>2</sup>.

Las relaciones consanguíneas entre primos segundos o menor son las que se han observado con influencia genética. Con grados de parentesco más lejanos, generalmente no se encuentran diferencias significativas con lo que ocurre en la población general<sup>3</sup>.

Entre las poblaciones con mayor frecuencia de UC se encuentran Pakistán y la India, donde se estima que, en algunas comunidades, hasta el 70% de la población es consanguínea. Estas uniones se favorecen por razones religiosas, económicas y/o culturales. De manera global, la forma más común de UC ocurre entre primos hermanos. La prevalencia mundial de las UC, considerando uniones entre primos segundos o más cercanas, se ha dividido en cuatro áreas principales de acuerdo con su magnitud: re-

giones con menos del 1% de población consanguínea (Norteamérica, la mayor parte de Europa y Asia), aquellas con consanguinidad entre 1 y 10% (península Ibérica, Japón y Sudamérica), donde del 20 al 50% de la población es consanguínea (Norte de África, y gran parte del oeste, centro y sur de Asia) y con prevalencia desconocida, para el resto de la población. México se incluye en este grupo<sup>3</sup>.

Para México, los datos existentes corresponden a Stevenson et al<sup>4</sup>, quienes estudiaron a pacientes de una clínica obstétrica de la Ciudad de México para encontrar el 0,3% de UC. En 1968, Freie-Maias utilizó registros de dispensas matrimoniales de todo el país del período 1956-1957. Sus hallazgos indicaron prevalencia de matrimonios consanguíneos en nuestro país de 1,3%<sup>5</sup>. Con esta fuente de información para la búsqueda de consanguinidad se limita la detección de las UC a aquellas que requieren dispensa religiosa. Así mismo, las posibles consecuencias de las UC no se han descrito en nuestra población. Los efectos pueden diferir entre poblaciones de alta y baja consanguinidad y por la carga genética de la población estudiada. Es probable que la frecuencia y las causas que motivan estas uniones en nuestro país sean heterogéneas para regiones particulares, dada la diversidad cultural encontrada en nuestra población.

Las consecuencias clínicas de las UC se han analizado en diversos aspectos: como causa de infertilidad, de pérdidas gestacionales, de productos de bajo peso y de deficiencia mental, con resultados controversiales para la producción de abortos<sup>6,7</sup> y bajo peso<sup>7,8</sup>. Se han estudiado de manera particular las malformaciones congénitas (MC), entre los efectos descritos con mayor frecuencia. En este aspecto, se estima que el riesgo de tener descendencia con alguna malformación es de aproximadamente el doble que para las parejas no consanguíneas<sup>9-14</sup>.

El propósito de este estudio es describir la prevalencia de UC en recién nacidos malformados y saber si existe diferencia en la gravedad de las MC entre progenitores consanguíneos y no consanguíneos. Igualmente, se describen las variables familiares, sociodemográficas y antropométricas entre recién nacidos malformados con y sin antecedentes de consanguinidad, y de recién nacidos sanos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El universo de estudio fue un registro de recién nacidos malformados (RN Malf) de un hospital de Mérida, Yucatán, México, en el período de octubre de 1987 a marzo de 2003. Este registro forma parte del programa nacional de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE), que incluye a recién nacidos (RN) con MC diagnosticadas al nacimiento. En éste, se captan a los RN mayores de 20 semanas de gestación o 500 g de peso (RN Malf), vivos (RNV) y muertos (RNM), y un control no malformado del mismo hospital, el nacimiento inmediato del mismo sexo, excepto para los RNM. De cada uno se obtiene información en un for-

mato prediseñado para tal fin, en el que se registran datos del recién nacido y sus familiares. Cuando se identificó consanguinidad, se determinó el grado de parentesco por medio de la genealogía. Este estudio fue aprobado por los comités de investigación y ética del sitio de adscripción de los autores. Los padres fueron informados de la finalidad del estudio, y dieron su consentimiento para realizar el examen físico a los RN y que colaboran para el interrogatorio.

Para este trabajo, se seleccionó como muestra de estudio a los RN Malf con el antecedente de consanguinidad parental (ACNs), considerados como casos, cada uno con su control respectivo, incluyendo un control para los RNM, obtenido del registro como el siguiente RN sano no malformado, del mismo sexo. A este grupo control se le denominó control 1. Otro grupo control se integró con el siguiente RN Malf del mismo sexo sin antecedentes de consanguinidad parental, denominado control 2. De cada grupo se analizaron las variables familiares y sociodemográficas de los progenitores: grado de parentesco, isonimia, origen de los apellidos (maya u otro), antecedentes de malformaciones, escolaridad, ocupación, edad, lugar de origen y características de la localidad: urbana/rural, y las antropométricas de los RN. Se consideró localidad urbana la formada por al menos 5.000 habitantes y rural si era menor a esta cifra, de acuerdo con los registros de población.

El estudio de apellidos idénticos es útil para obtener la prevalencia de consanguinidad cuando no se puede realizar interrogatorio directo<sup>15</sup>. Nosotros analizamos la prevalencia de isonimia en cada uno de los grupos formados, con el fin de conocer la concordancia con el interrogatorio y saber la proporción de la subpoblación indígena maya que es consanguínea. La distinción de los apellidos mayas se realizó basándose en los apellidos patronímicos descritos en el diccionario Cordemex<sup>16</sup>.

Entre el grupo de casos y el grupo control 2 se analizó la variabilidad de las manifestaciones clínicas, considerando el número y la gravedad de las MC encontradas. Para esta comparación, los RN Malf se agruparon en cinco categorías, de acuerdo con la forma de presentación de la malformación: malformaciones congénitas múltiples mayores (MC Múlt+), malformaciones congénitas múltiples menores (MC Múlt-), malformaciones congénitas aisladas mayores (MC Ais+), malformaciones congénitas aisladas menores (MC Ais-), y patologías con diagnóstico específico, independientemente de su etiología. En el grupo de MC Múlt+ se incluyeron a los que tuvieron al menos una malformación congénita mayor y otras mayores o menores adicionales.

El análisis estadístico incluyó *odds ratio* (OR) entre la prevalencia de consanguinidad de los RN Malf y los RN controles sanos de todos los casos registrados en el período de estudio. El programa estadístico utilizado fue Epi Info 2000.

## RESULTADOS

Se encontró 1.117 RN Malf entre 33.194 RN examinados en el período de estudio, entre los que hubo 106 RNM. El antecedente de consanguinidad se encontró en 21 RN Malf, y 8 controles, con prevalencia de 1,9 y 0,8%, respectivamente. Se obtuvo una OR de 2,4 (1,05-5,95) ( $p = 0,04$ ). De los RN Malf, dos fueron recién nacidos muertos, con una prevalencia de mortalidad de óbitos consanguíneos de 18,8/1.000 y tasa de mortalidad fetal en malformados consanguíneos de 1,79/1.000. El grado de parentesco identificado en el grupo de casos fue de primos segundos en 15 familias, cuatro entre primos hermanos, y uno, respectivamente, entre tía y sobrino y entre abuelo y nieta.

Las variables sociodemográficas fueron muy similares en todos los grupos. Predominó la escolaridad básica en ambos progenitores para todos los grupos, ocupación de labores del hogar en las mujeres y labores del campo o como obreros de la construcción en los padres, y la edad promedio de 23-25 años para todos los progenitores. Tampoco hubo diferencias significativas en las medidas antropométricas de talla, peso y perímetro cefálico de los tres grupos. Los resultados del análisis de apellidos, localidad y antecedentes familiares se presentan en la tabla 1. La isonimia, apellidos idénticos, se presentó sólo en el grupo con antecedentes de consanguinidad, el 50% correspondía a apellidos de origen maya. En el análisis de la gravedad de las MC se identificaron seis afectados en el grupo de casos y tres en el control 2, clasificados entre las MC Múlt+, y uno en cada grupo de las MC Múlt- (tabla 2). Se encontraron 2 y 4 malformados, respectivamente, en el grupo de MC Ais+, 9 y 11 en las MC Ais- y, por último, 3 y 2 en el grupo de patologías específicas (tabla 3). En la tabla 2 se encuentran las MC encontradas

TABLA 1. Variables familiares y sociodemográficas

Variable	Casos	Control 1	Control 2
Isonimia (%)	67	0	0
Apellidos isonímicos isonímicos mayas (%)	50	-	-
Origen rural (%)	77	61,54	23,8
Progenitores del mismo sitio (%)	93	68,42	52,4
Pérdidas (%)	9,6	0	4,8
Antecedentes de MC (%)	33,3	23,80	23,8
Talla (cm)	45,13 (± 7,76)	50,29 (± 1,90)	47,89 (± 3,23)
Peso (kg)	2,57 (± 1,12)	3,09 (± 0,44)	2,58 (± 0,74)
Perímetro cefálico (cm)	32,25 (± 4,37)	34,42 (± 1,22)	33,53 (± 4,65)

MC: malformaciones congénitas.

TABLA 2. Grado de parentesco y malformaciones encontradas en los malformados múltiples

Malformación	Caso	Control 2	Categoría	Total casos/controles
Cardiopatía congénita, cordón umbilical de 2 vasos	1 <sup>a</sup>	0	MC Múlt+	6/3
Hidranencefalia, hidropesía fetal	1 <sup>a</sup>	0	MC Múlt+	6/3
Labio y paladar hendidos, pie varo bilateral, camptodactilia, braquidactilia	1 <sup>a</sup>	0	MC Múlt+	6/3
Ano imperforado, hidrocefalia	1 <sup>b</sup>	0	MC Múlt+	6/3
Pie varo bilateral, braquisindactilia, pliegue palmar único, clinodactilia, braquidactilia, puente nasal deprimido, teletelia, implantación baja de pabellones auriculares	1 <sup>b</sup>	0	MC Múlt+	6/3
Microftalmía, clinodactilia, pabellón auricular rotado	1 <sup>c</sup>	0	MC Múlt+	6/3
Cardiopatía congénita, agenesia de radio	0	1	MC Múlt+	6/3
Ano imperforado, hipospadias, labio y paladar hendidos, fistula rectouretral	0	1	MC Múlt+	6/3
Anasara, micrognatia	0	1	MC Múlt+	6/3
Pliegue palmar único, clinodactilia, apéndice cutáneo preauricular, puente nasal deprimido	1 <sup>b</sup>	0	MC Múlt-	1/1
Paladar ojival, puente nasal amplio y deprimido	0	1	MC Múlt-	1/1

<sup>a</sup>Primos segundos.<sup>b</sup>Primos hermanos.<sup>c</sup>Tía-sobrino.

MC Múlt+: malformaciones congénitas múltiples mayores; MC Múlt-: malformaciones congénitas múltiples menores.

TABLA 3. Grado de parentesco encontrados en los grupos con malformaciones aisladas y patologías específicas

Malformación	Caso	Control 2	Categoría	Total casos/controles
Hidrocefalia	1 <sup>a</sup>	1	MC Ais+	2/4
Anencefalia	1 <sup>a</sup>	1	MC Ais+	2/4
Pie varo bilateral	0	1	MC Ais+	2/4
Mielomeningocele	0	1	MC Ais+	2/4
Foseta preauricular	2 <sup>a</sup> , 1 <sup>d</sup>	7	MC Ais-	9/11
Apéndice cutáneo preauricular	3 <sup>a</sup>	2	MC Ais-	9/11
Hemangioma	1 <sup>b</sup>	0	MC Ais-	9/11
Nevo	1 <sup>a</sup>	1	MC Ais-	9/11
Mancha café con leche	1 <sup>a</sup>	1	MC Ais-	9/11
Hidropesía fetal	1 <sup>a</sup>	0	Patologías	3/2
Síndrome de DiGeorge	1 <sup>a</sup>	0	Patologías	3/2
Monosomía 22 en mosaico	1 <sup>a</sup>	0	Patologías	3/2
Displasia esquelética	0	1	Patologías	3/2
Síndrome de Down	0	1	Patologías	3/2

<sup>a</sup>Primos segundos.<sup>b</sup>Primos hermanos.<sup>d</sup>Abuelo-nieta.

MC Ais+: malformaciones congénitas aisladas mayores;

MC Ais-: malformaciones congénitas aisladas menores.

en los afectados con malformaciones múltiples del grupo de casos y el grupo control 2, clasificados de acuerdo con la forma de presentación clínica y el grado de parentesco de los casos. El grado de parentesco en los

grupos con malformaciones aisladas y patologías específicas se presentan en la tabla 3. El tipo de UC correspondiente a cada malformado de los casos consanguíneos se puede observar en las tablas 2 y 3. Las UC predominaron en el grupo con MC Múlt+, sin encontrarse preferencia por alguna MC mayor.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con el análisis de la prevalencia mundial de consanguinidad, realizado por Bittles en 2001<sup>3</sup>, en México se desconoce la prevalencia de las UC, y para la población de Latinoamérica la refiere de entre el 1 y el 10%. La población que estudiamos corresponde a una población Latinoamericana, por lo que era de esperarse que en nuestra población de recién nacidos sanos atendidos en el hospital de estudio se encontrara una prevalencia similar (0,8%) a la descrita para esta población. Además, resulta análoga a la encontrada en un análisis realizado del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, en el que se obtuvo prevalencia del 0,96%<sup>11</sup>. Para el grupo de RN Malf, la prevalencia de consanguinidad encontrada en este trabajo fue de 1,9%. En esta población, la OR obtenida para tener descendencia malformada cuando existe el antecedente de consanguinidad fue de 2,4 (1,05-5,95), que queda comprendido en el riesgo esperado con este antecedente<sup>9-14,17</sup>.

Encontramos apellidos idénticos únicamente entre los progenitores del grupo con malformaciones congénitas, en el 67% de las parejas. Se observó que más del 90% de las parejas provenían del mismo sitio y el 70% de los que presentaron isonimia nacieron en la misma comunidad, en todos los casos de tipo rural (< 5.000 habitantes).

En relación con la subpoblación indígena, resulta interesante que los apellidos mayas isonímicos correspondieron al 50% de los que presentaron isonimia. La frecuencia de los apellidos mayas en la población general es relativamente baja, aun en poblaciones pequeñas<sup>18,19</sup>. Lo esperado es que la frecuencia de isonimia de apellidos mayas se encuentre en proporción similar a la frecuencia de éstos en la población general. Su frecuencia mayor entre los apellidos isonímicos podría deberse a que existe mayor preferencia de uniones entre la población de origen maya, aunque también pueden intervenir motivos sociales y/o culturales. Otra razón podría ser aislamiento relativo de este grupo étnico, ya sea por falta de comunicación de la comunidad o porque no haya igualdad de oportunidades para mezclarse con otros grupos sociales<sup>20</sup>. Por tanto, la isonimia podría considerarse un factor de riesgo para la consanguinidad, aunque la pareja desconozca tener algún ancestro común, en particular si ambos progenitores son de la misma comunidad y esta es pequeña o existe sospecha de aislamiento social del grupo del que provenga la pareja consanguínea. Otros factores identificados de riesgo para que se realicen UC son la residencia rural y el nivel socioeconómico y escolar bajo<sup>21</sup>. Todos estos factores estuvieron presentes en la población estudiada.

Todos los tipos de uniones consanguíneas encontradas quedaron comprendidas entre las que se consideran de riesgo para tener descendencia genéticamente afectada, o sea, entre primos segundos o con parentescos más cercanos. A diferencia de la predominancia de uniones entre primos hermanos en la población mundial<sup>1</sup>, en nuestra población predominó la unión entre primos segundos, seguidas de primos hermanos en segundo grado y primos hermanos. Se encontraron dos relaciones de segundo grado, una entre abuelo y nieta y otra entre tía y sobrino, que se consideran incestuosas. Este tipo de relaciones se suelen ocultar al estar legalmente prohibidas. En la población suramericana se encontró que casi la mitad de las UC ocurrieron entre primos hermanos<sup>12</sup>. En todos los casos, a las parejas con una UC reconocida se les debe proporcionar asesoría genética, en particular si la detección ha sido a través del nacimiento de descendencia afectada.

El antecedente de malformaciones congénitas fue más frecuente en el grupo de casos que en los dos grupos control (tabla 1), pero sin diferencia significativa. Así mismo, para las pérdidas gestacionales se observaron diferencias en frecuencias: mayor en el grupo de malformados consanguíneos, intermedia entre los malformados sin consanguinidad y menor entre los controles sanos (tabla 1). Sin embargo, quizá por el número reducido de casos, no fue significativa la diferencia.

Comparado con los otros grupos formados, el doble de frecuencia de casos con antecedentes de consanguinidad en el grupo con MC Múlt+ permite identificar que este antecedente incrementa la posibilidad de que la descendencia

malformada tenga un cuadro clínico más grave que cuando no hay una UC. El espectro de MC de este grupo fue muy variable, al igual que los grados de consanguinidad. Para los otros grupos formados, con MC menos graves, la frecuencia entre los dos grupos fue igual o predominó el número de afectados entre los RN sin antecedentes de consanguinidad. No se encontró relación entre mayor severidad de las MC con grados de parentesco más cercanos.

El efecto que pueden tener las uniones consanguíneas para los descendientes, y el hecho de que éstas aparentemente sean más frecuentes entre la población indígena, son una llamada de atención para la búsqueda de los factores socioculturales y/o demográficos que predispongan para este tipo de uniones, lo que permitiría promover acciones preventivas específicas para esta población en riesgo. Cuando ocurre una unión consanguínea, lo ideal es obtener una historia familiar antes de que la pareja tenga descendencia, aunque no existan problemas reconocidos, con el fin de identificar a las familias con mayor riesgo y proporcionarles asesoría genética. Para dar cuidado primario a la salud en este aspecto, en la formación del médico se debe incluir, como parte del entrenamiento, un método aceptado para obtener una historia familiar basada en la genética y una guía clara de cuándo enviar a las parejas consanguíneas para asesoría especializada. Debe considerarse poder dar la información requerida a la población con expresiones apropiadas para su nivel de conocimientos y en su propio idioma o dialecto.

Adicionalmente, encontrar en nuestra población genealogías de varias generaciones, típicas, confinadas, bien documentadas y extensas, con varios casos de enfermedades raras que tienen fenotipo homogéneo y medio ambiente similar, hace posible realizar estudio de ligamiento y desequilibrio de ligamiento para mapear características complejas (herencia multifactorial). En otras poblaciones, estas características han permitido identificar localizaciones cromosómicas de genes que predisponen a manifestar enfermedades complejas: asma, esquizofrenia, trastornos bipolares, hipertensión, esclerosis múltiple, etc. La posibilidad de que el grupo étnico maya se encuentre en aislamiento resulta interesante para estudios de genética de población. El efecto de fundador en poblaciones con consanguinidad produce incremento de patologías recesivas. Al interés inicial histórico, antropológico y de genética de población, se ha agregado ahora el de mapeo genético que ha hecho posible la identificación de genes de enfermedades raras con modo de herencia mendeliano recesivo al estudiar comunidades aisladas<sup>22</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zavala C. Interacción genético ambiental en las enfermedades hereditarias. En: Guízar-Vázquez JJ, editor. Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. 3.ª ed. México: El Manual Moderno; 2001. p. 251-8.

2. Bittles AH. A background summary of consanguineous marriage. 2001. Disponible en: [www.consang.net/summary/01AHBWeb3.pdf](http://www.consang.net/summary/01AHBWeb3.pdf)
3. Bittles AH. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet.* 2001;60:89-98.
4. Stevenson AC, Johnston HA, Stewart MI, Golding DR. Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. *Bull World Health Organ.* 1966;34 Suppl:9-127.
5. Freire-Maia N. Inbreeding levels in America and Canadian populations: A comparison with latin America. *Eugen Quarter.* 1968;15:22-36.
6. Donbak L. Consanguinity in Kahramanmaras city, Turkey, and its medical impact. *Saudi Med J.* 2004;25:1991-4.
7. Khoury SA, Massad DF. Consanguinity, fertility, reproductive wastage, infant mortality and congenital malformations in Jordan. *Saudi Med J.* 2000;21:150-4.
8. Bromiker R, Glam-Baruch M, Gofin R, Hammerman C, Amitai Y. Association of parental consanguinity with congenital malformations among Arab newborns in Jerusalem. *Clin Genet.* 2004;66:63-6.
9. Schull WJ. Empirical risks in consanguineous marriages: Sex ratio, malformation and viability. *Am J Hum Genet.* 1958;10:294-343.
10. Frases FC, Biddle CJ. Estimating the risks for offspring of first cousins mating. An approach. *Am J Hum Genet.* 1976;28:522-6.
11. Liacovich R, Rittler M, Castilla EE. Consanguinity in South America: Demographic aspects. *Hum Hered.* 2001;51:27-34.
12. Rittler M, Liacovich R, López-Camelo J, Castilla EE. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. *AJMG.* 2001;102:36-43.
13. Dawodu A, Al-Gazali L, Varady E, Varghese M, Nath K, Rajan V. Genetic contribution to high neonatally lethal malformation rate in the United Arab Emirates. *Community Genet.* 2005;8:31-4.
14. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Parental consanguinity as a cause for increased incidence of birth defects in a study of 238,942 consecutive births. *Ann Genet.* 1999;42:133-9.
15. Lasker GW. The occurrence of identical (isonymous) surnames in various relationships in pedigrees: A preliminary analysis of the relation of surname combinations to inbreeding. *Am J Hum Genet.* 1968;20:250-7.
16. Barrera Vásquez A, editor. *Diccionario Maya Cordemex.* Mérida Yucatán. México: Ediciones Cordemex; 1980.
17. Jaber L, Halpern GJ, Shohat M. The impact of consanguinity worldwide. *Community Genet.* 1998;1:12-7.
18. Pinto Escalante D, Ceballos Quintal JM, Solís Baeza F, Castillo Zapata I, Canto Herrera J. Coeficiente de consanguinidad de una población del estado de Yucatán. *Rev Biomed.* 1992;3:57-61.
19. Pinto Escalante D, Ceballos Quintal JM. Estudio comparativo de consanguinidad entre una población suburbana y una urbana de Yucatán, México. *Rev Biomed.* 1994;5:70-6.
20. McCullough JM, Giles E, Thompson RA. Evidence of assortative mating and selection in surnames: A case from Yucatan, Mexico. *Hum Biol.* 1985;57:375-86.
21. Modell B, Darr A. Genetic counseling and customary consanguineous marriage. *Nature Rev.* 2002;3:225-9.
22. Arcos Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet.* 2002;61:233-47.