



Revista Argentina de Antropología

Biológica

ISSN: 1514-7991

raab@fcnym.unlp.edu.ar

Asociación de Antropología Biológica

Argentina

Argentina

Villalba, María I.; Campaña, Hebe; Scala, Sandra C.; Pawluk, Mariela S.; López- Camelo, Jorge S.

RIESGO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN GRUPOS ÉTNICOS DE SUDAMÉRICA

Revista Argentina de Antropología Biológica, vol. 17, núm. 1, enero-junio, 2015, pp. 19-27

Asociación de Antropología Biológica Argentina

Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=382239060004>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

RIESGO DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN GRUPOS ÉTNICOS DE SUDAMÉRICA

María I. Villalba^{1*}, Hebe Campaña¹, Sandra C. Scala¹, Mariela S. Pawluk¹ y Jorge S. López-Camelo^{1,2}

¹Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE). La Plata. Argentina

²Dirección de Investigación. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

PALABRAS CLAVE defectos congénitos; ancestros; epidemiología; etnia

RESUMEN El objetivo del trabajo fue estimar el riesgo de defectos congénitos según condición étnica de los padres del recién nacido. Fueron seleccionados 20.940 neonatos con 10 anomalías congénitas específicas y un grupo similar de controles, clasificados según su condición étnica. Se estimaron los riesgos de las 10 anomalías congénitas aisladas mediante métodos de regresión logística, ajustando los riesgos por índices de propensión (Propensity Score) utilizando la prueba de Mantel-Haenszel. Los resultados del presente trabajo mostraron que en europeos latinos existe un mayor riesgo de tener un recién nacido con espina bífida.

KEY WORDS birth defects; ancestry; epidemiology; ethnicity

ABSTRACT The objective of this study was to estimate the risk of congenital anomalies according to the ethnicity of the newborn's parents. A sample of 20,940 newborns with 10 specific congenital anomalies was selected, together with a similar group of controls, and separated by ethnic group. The risks for the 10 isolated congenital anomalies were estimated by logistic regression methods, adjusting for Propensity Score using the Mantel-Haenszel test. The results of the present study showed that Latin Europeans have a high risk for spina bifida, syndactily 2-3 of toes,

da, sindactilia 2-3 del pie e hipospadias; en judíos el riesgo mayor es para hipospadias; en nativos para microtia, labio leporino, polidactilia preaxial y atresia anal; en afrodescendientes para polidactilia postaxial e hipospadias y en árabes para espina bífida. En conclusión, en Sudamérica algunos grupos étnicos muestran un riesgo incrementado para ciertas anomalías congénitas, independientemente de la edad de los padres, el nivel socioeconómico y el número de embarazos, sugiriendo susceptibilidad de ciertos grupos étnicos para determinados defectos congénitos. Rev Arg Antrop Biol 17(1):19-27, 2015.

and hypospadias; Jews for hypospadias; natives (American) for microtia, oral clefts, preaxial polydactyly and anal atresia; African descendants for postaxial polydactyly and hypospadias, and Arabs for spina bifida. In conclusion, in South America some ethnic groups have an increased risk for some congenital defects, which are not attributable to parental age, socioeconomic status or the number of pregnancies, suggesting that certain ethnic groups are more susceptible to specific birth defects. Rev Arg Antrop Biol 17(1):19-27, 2015.

Las anomalías congénitas según la Organización Mundial de la Salud son defectos del desarrollo (morfológicos, estructurales, funcionales o moleculares) presentes al nacer, es decir que ocurren durante el periodo prenatal (Castilla y Orioli, 2004). Cada año 3 millones de niños nacen con algún defecto congénito, que generan alrededor de 500 mil muertes en el mundo (Bonino et al., 2006).

La prevalencia de ciertos defectos congénitos varía de acuerdo con el “background genético”, por lo que la frecuencia de los mismos podría fluctuar de un grupo étnico a otro. Por ejemplo, se ha demostrado que la descendencia de europeos no latinos está asociada con sindactilia entre el segundo y tercer ortejo del pie (Castilla et al., 1980). La mayor frecuencia de una anomalía en un grupo étnico específico también podría estar relacionada con el ambiente de residencia, el nivel socioeconómico, la

falta de acceso a los cuidados prenatales y/u otros factores de riesgo potencialmente teratogénicos (Wasserman et al., 1998; Farley et al., 2002; Shi et al., 2008; Wehby et al., 2011).

Luego de la conquista española y de las distintas corrientes migratorias en Latinoamérica, sobre el conjunto de genes amerindios se fueron introduciendo genes europeos y africanos, lo que generó una

Financiamiento: Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT, Argentina): Subsidio PICT 2008-0429, Subsidio PICT 2010-2798; INAGEMP/CNPq (Brasil): Subsidio 402045/2010-6.

*Correspondencia a: María I. Villalba. Dirección de Investigación. CEMIC. Av. E. Galván 4102. C1431FWO Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. E-mail: villalbaine@gmail.com

Recibido 14 Abril 2014; aceptado 6 Junio 2014

doi:10.17139/raab.2015.0017.01.04

amplia diversidad étnica cuya presencia y porcentaje varía de un país a otro (Dipierri et al., 1998; Wang et al., 2007, 2008). La relación entre grupos étnicos y defectos congénitos podría involucrar genes específicos relacionados con ambos factores, por lo tanto la identificación de grupos étnicos con mayor riesgo para presentar anomalías congénitas, podría dar pistas en la búsqueda de genes candidatos involucrados en la etiopatogenia del defecto congénito.

La hipótesis del trabajo se fundamentó en que si la relación entre la procedencia étnica de los progenitores y la presencia de malformación en el neonato fuese plausible, se debería observar mayor riesgo cuando el antecedente étnico de los padres del recién nacido es único, que cuando los padres provienen de diversos grupos poblacionales. El presente trabajo tuvo como objetivo identificar grupos étnicos con mayor susceptibilidad genética a ciertas anomalías, estimando el riesgo de 10 defectos específicos según grupos étnicos residentes en Sudamérica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El abordaje del estudio fue caso-control. Los datos utilizados corresponden al ECLAMC (acrónimo en español de “Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas”) (Castilla y Orioli, 2004), programa enfocado en la investigación clínica y epidemiológica de las anomalías del desarrollo.

El ECLAMC registra anomalías al nacimiento de acuerdo a un manual de procedimientos en recién nacidos con peso mayor a 500g. Se define como “control” el próximo nacimiento sin malformaciones congénitas del mismo sexo ocurrido en el mismo hospital, obteniéndose así un grupo de controles apareados por sexo, fecha y lugar de nacimiento.

El material corresponde a los nacimientos examinados durante el periodo 1967-2011 en 205 hospitales de la red ECLAMC de Uruguay (12), Chile (20), Argentina (91), Brasil (38), Bolivia (6), Perú, (2) Paraguay (3), Ecuador (12), Venezuela (7) y Colombia (14).

Durante el periodo fueron examinados 6.014.749 nacimientos registrándose un total de 123.253 niños malformados y el mismo número de controles. Del total de malformados fueron seleccionados 20.940 casos que presentaron como único defecto anencefalia, espina bífida,

microtia, labio leporino, sindactilia (2-3 del pie), polidactilia preaxial, polidactilia postaxial, gastosquisis, atresia anal e hipospadias severa, los que fueron escogidos por su importancia clínica y biológica.

Por cada recién nacido, se registraron una o más de las siguientes categorías étnicas establecidas según el origen étnico-geográfico de los progenitores: Nativo, Europeo Latino, Europeo No Latino, Afrodescendiente, Oriental, Judío, Árabe y Otros, que fueron analizados como antecedentes étnicos únicos o mestizos (más de un origen étnico de los padres del neonato).

La clasificación de los recién nacidos en cada grupo étnico fue obtenida de la definición operativa que usa el ECLAMC desde sus comienzos:

- Europeos latinos: incluye a españoles, portugueses, italianos, franceses y rumanos.
- Europeos no latinos: incluye a germanos, sajones, eslavos y a los de cualquier otro grupo europeo que no sea “latino” tales como gitano o vascos.
- Judíos: incluye a sefardíes y asquenazis, refiriéndose a su sentido étnico y no al religioso.
- Nativos: incluye a aquellos casos en que hasta donde llega la memoria familiar tienen su origen en Latinoamérica. Incluye a los orígenes indoamericanos y criollos.
- Árabes: incluye a árabes y siriolibaneses.
- Afrodescendientes: incluye a africanos y descendientes de los mismos.
- Asiáticos: incluye a individuos de origen japonés, chino, coreano, vietnamita, etc.
- Otros: individuos no comprendidos en las anteriores categorías.

Para cada recién nacido se registraron todos los antecedentes étnicos que reportaran la madre y/o el padre. Por lo tanto un recién nacido y la malformación que presentó fueron contados tantas veces como antecedentes étnicos hayan reportado los padres, es decir las condiciones étnicas no fueron mutuamente excluyentes.

Las variables de confusión para el ajuste de los riesgos fueron: edad materna (menor de 20 años y mayor de 34 años) y paterna (menor de 20 años y mayor de 39 años), escolaridad materna y paterna baja (primaria incompleta), orden de gravidez [primigrávida y multigrávida (≥ 3 embarazos)] y ocupación paterna baja (desocupado u obrero no calificado).

Para analizar los riesgos se utilizó el programa estadístico STATA 12.0. Mediante el método de índices de propensión (*Propensity Score*) fueron controlados los factores de confusión en la asociación Etnia-Malformación. Este método genera bloques unificados (estratos) en donde las frecuencias de los factores de confusión (edad materna, paterna, ocupación paterna y orden de gravidez) son similares para los casos y los controles. Finalmente, el riesgo ajustado para cada asociación Etnia-Malformación se realizó a través del análisis estratificando por cada bloque con el método de Mantel-Haenszel. Debido al alto número de comparaciones (8 malformaciones x 8 grupos étnicos) se utilizó la corrección de Bonferroni: para un valor inicial de $p < 0,05$, el valor de p corregido fue de $p < 0,005$. El tamaño de muestra utilizado en el grupo caso-control permitió detectar un riesgo mínimo de 2 veces mayor para un grupo étnico cuya frecuencia en Sudamérica fue menor al 1%.

RESULTADOS

En la muestra utilizada la etnia más frecuente fue la Nativa (64%), seguida por la europea latina (12-13%) y la afrodescendiente (4-5%). Estas frecuencias varían según las regiones de Sudamérica. La Tabla 1 presenta la frecuencia de los grupos étnicos en cada país, en categorías no mutuamente excluyentes es decir, un recién nacido fue contado tantas veces como categorías étnicas reportaron los padres.

Condiciones socioeconómicas desfavorables, evaluadas por la educación de los padres y la ocupación paterna, se asociaron significativamente con alguna malformación: baja ocupación paterna en anencefalia, espina bífida, gastosquisis y polidactilia postaxial; multigravidez en anencefalia, espina bífida, microtia, labio leporino, polidactilia postaxial, atresia anal; baja escolaridad paterna para anencefalia, labio leporino y polidactilia postaxial; bajo nivel de escolaridad materna en labio leporino y polidactilia postaxial; edad paterna avanzada para labio leporino y atresia anal; edad materna avanzada para atresia anal; edad paterna joven para gastosquisis; edad materna joven para labio leporino y gastosquisis; primigravidez para anencefalia, gastosquisis e hipospadias (Tabla 2).

TABLA 1. Frecuencia de grupo étnico por país

Grupo étnico	Uruguay (n:3.240)	Uruguay %	Chile (n:20.908)	Chile %	Argentina (n:35.462)	Argentina %	Brasil (n:36.807)	Brasil %	Bolivia (n:2.940)	Bolivia %	Perú (n:332)	Perú %	Paraguay (n:231)	Paraguay %	Ecuador (n:5.505)	Ecuador %	Venezuela (n:13.898)	Venezuela %	Colombia (n:3.930)	Colombia %	Total (n:123.253)	Total %	
Europeo no latino	8,49	5,08	7,52	14,64	0,14	2,71	5,19	0,37	0,67	0,67	0,37	0,67	0,81	0,81	0,81	0,81	0,81	0,81	0,81	0,81	0,81	7,76	
Europeo latino	67,47	24,40	46,23	59,02	34,19	53,31	9,09	51,91	29,72	29,72	29,72	29,72	9,27	9,27	9,27	9,27	9,27	9,27	9,27	9,27	9,27	9,27	43,78
Judio	0,80	0,38	0,58	0,27	0,13	0,30	0,00	0,00	0,02	0,02	0,02	0,02	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,35
Nativo	46,51	93,81	88,25	49,47	99,32	91,26	86,15	73,90	73,90	73,90	73,90	73,90	91,10	91,10	91,10	91,10	91,10	91,10	91,10	91,10	91,10	91,10	76,65
Afrodescendiente	9,45	0,13	0,44	50,80	0,27	0,90	0,00	0,00	2,67	2,67	2,67	2,67	36,20	36,20	36,20	36,20	36,20	36,20	36,20	36,20	36,20	36,20	4,22
Oriental	0,28	0,25	0,29	1,14	0,00	1,51	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,50
Árabe	1,14	0,86	2,63	0,70	0,10	0,30	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	0,44	1,21
Otros	1,33	0,33	0,59	1,40	0,00	0,00	0,87	0,00	0,12	0,12	0,12	0,12	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,76	0,84

Nota: los recién nacidos son contados tantas veces como grupos étnicos hayan sido descriptos.

TABLA 2. Factores de riesgo para las anomalías congénitas seleccionadas

Variable	Casos		Controles (n=123.253)		Odds Ratio	<i>p</i>
	Expuestos	%	Expuestos	%		
Anencefalia (n=1.980)						
Ocupación paterna baja	824	41,62	49.019	36,53	1,31 [1,19-1,44]	<0,001
Mutigravidex ≥3	524	26,46	27.551	20,53	1,30 [1,17-1,44]	<0,001
Primigravidex	650	32,83	46.045	34,32	0,85 [0,78-0,94]	0,001
Escolaridad paterna baja	563	28,43	33.972	25,32	1,16 [1,05-1,28]	0,004
Escolaridad materna baja	559	28,23	33.943	25,30	1,15 [1,04-1,27]	0,006
Espina Bífida (n=2.097)						
Mutigravidex ≥3	530	25,27	27.551	20,53	1,24 [1,12-1,37]	<0,001
Ocupación paterna baja	874	41,68	49.019	36,53	1,18 [1,08-1,30]	<0,001
Edad materna ≥35 años	256	12,21	13.819	10,30	1,14 [1,00-1,31]	0,045
Microtia (n=1.455)						
Mutigravidex ≥3	368	25,29	27.551	20,53	1,25 [1,11-1,41]	<0,001
Labio Leporino (n=3.922)						
Mutigravidex ≥3	1.131	28,84	27.551	20,53	1,47 [1,37-1,58]	<0,001
Edad paterna ≥40	482	12,29	12.623	9,41	1,28 [1,16-1,42]	<0,001
Escolaridad paterna baja	1.139	29,04	33.972	25,32	1,14 [1,06-1,22]	<0,001
Escolaridad materna baja	1.138	29,02	33.943	25,30	1,14 [1,06-1,22]	<0,001
Edad materna ≤19 años	486	12,39	13.819	10,30	1,16 [1,06-1,28]	0,002
Sindactilia (n=382)						
Edad materna ≥35 años	54	14,14	13.817	10,30	1,35 [1,00-1,81]	0,039
Polidactilia Postaxial (n=6.652)						
Escolaridad paterna baja	2.059	30,95	33.972	25,32	1,25 [1,18-1,32]	<0,001
Escolaridad materna baja	2.057	30,92	33.943	25,30	1,25 [1,18-1,32]	<0,001
Ocupación paterna baja	2.819	42,38	49.019	36,53	1,20 [1,14-1,26]	<0,001
Mutigravidex ≥3	1.649	24,79	27.551	20,53	1,21 [1,14-1,28]	<0,001
Edad paterna ≥40	714	10,73	12.623	9,41	1,10 [1,02-1,20]	0,017
Gastrosquisis (n=1.111)						
Edad materna ≤ 19 años	539	48,51	25.997	19,38	3,67 [3,26-4,14]	<0,001
Primigravidex	656	59,05	46.045	34,32	2,53 [2,24-2,86]	<0,001
Edad paterna ≤ 19 años	171	15,39	8.084	6,02	2,75 [2,32-3,25]	<0,001
Ocupación paterna baja	468	42,12	49.019	36,53	1,22 [1,08-1,38]	0,002
Atresia anal (n=743)						
Edad paterna ≥40	103	13,86	12.623	9,41	1,51 [1,21-1,86]	<0,001
Edad materna ≥35 años	113	15,21	13.819	10,30	1,48 [1,20-1,81]	<0,001
Mutigravidex ≥ 3	196	26,38	27.551	20,53	1,30 [1,10-1,54]	0,002
Hipospadias (n=1.560)						
Primigravidex	645	41,35	46.045	34,32	1,24 [1,12-1,38]	<0,001

Sobre un total de 64 comparaciones posibles, 22 asociaciones Etnia-Malformación resultaron significativas luego de ajustar los riesgos por los factores de confusión (Tabla 3).

En europeos latinos se observaron riesgos aumentados para sindactilia e hipospadias. Un mayor riesgo de hipospadias fue observado en el grupo étnico judío; microtia, labio leporino, polidactilia preaxial y atresia anal presentaron un

mayor riesgo en nativos; polidactilia postaxial e hipospadias mostraron un mayor riesgo en ancestros afroamericanos. Para espina bífida se observó un mayor riesgo en europeos latinos y árabes con un nivel de significancia menor al 5% (Tabla 3).

En todas las asociaciones Etnia-Malformación los riesgos fueron mayores cuando los progenitores reportaron un único grupo étnico que cuando reportaron más de uno (Tabla 3).

TABLA 3. Anomalías congénitas. Odds ratio ajustados e intervalos de confianza según antecedente étnico

Anomalía congénita		Odds Ratio	IC 95%	Chi ²	p
Europeo latino					
Espina bífida	(a)	1,18	1,01 - 1,38	4,26	0,039
	(b)	1,11	1,01 - 1,22	4,70	0,030
Sindactilia	(a)	1,67	1,21 - 2,30	9,98	0,002
	(b)	1,24	0,99 - 1,56	3,53	0,060
Hipospadias	(a)	1,71	1,47 - 2,00	47,22	<0,001
	(b)	1,04	0,93 - 1,16	0,41	0,520
Judíos					
Hipospadias	(a)	5,44	1,96 - 15,09	13,39	<0,001
	(b)	1,27	0,57 - 2,85	0,33	0,563
Nativo					
Microtia	(a)	2,20	1,87 - 2,59	95,35	<0,001
	(b)	1,58	1,33 - 1,88	27,03	<0,001
Labio leporino	(a)	1,51	1,38 - 1,65	79,25	<0,001
	(b)	1,25	1,13 - 1,37	20,30	<0,001
Polidactilia preaxial	(a)	1,74	1,46 - 2,07	38,97	<0,001
	(b)	1,31	1,09 - 1,59	8,13	0,004
Atresia anal	(a)	1,62	1,31 - 2,00	20,64	<0,001
	(b)	1,46	1,17 - 1,82	11,23	0,001
Afrodescendiente					
Polidactilia postaxial	(a)	3,05	2,76 - 3,36	540,67	<0,001
	(b)	1,96	1,85 - 2,08	515,27	<0,001
Hipospadias	(a)	1,71	1,35 - 2,16	20,44	<0,001
	(b)	1,09	0,95 - 1,25	1,56	0,212
Turco					
Espina bífida	(a)	2,60	0,96 - 7,08	3,78	0,052
	(b)	1,60	1,14 - 2,24	7,46	0,006

(a)antecedente étnico único, (b)antecedente étnico mestizo.

DISCUSIÓN

Marcadores genéticos específicos *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) para tres grupos poblacionales principales (caucásico, asiático y africano) han sido identificados y publicados en el marco del proyecto Hap-map (<http://www.hapmap.org>). Algunos de estos marcadores podrían estar involucrados en el aumento de la susceptibilidad genética de un defecto congénito determinado de reconocida herencia multifactorial. La identificación a través de estudios epidemiológicos de grupos étnicos con mayor riesgo para un defecto congénito, permitirá una mayor efectividad en la identificación de estos marcadores en los estudios de asociación genética.

Los estudios Etnia-Malformación fueron desarrollados durante muchas décadas, intentando identificar grupos étnicos con mayor riesgo de un defecto congénito específico (Castilla et al., 1980; Martínez-Frías, 1998; Vieira et al., 2002; Canfield et al., 2006), lo que ha permitido sugerir la existencia de genes de susceptibilidad involucrados en la etiopatogenia de las malformaciones congénitas. Algunos de estos genes fueron identificados más tarde por estudios de genética molecular. Las exposiciones ambientales, la susceptibilidad genética o las posibles interacciones, contribuyen a la variación regional de la frecuencia de los defectos congénitos (Khoury et al., 1983; Shaw et al., 1997; Croen et al., 1998).

Siendo que la mayoría de las anomalías congénitas son de herencia multifactorial, con genes y ambiente contribuyendo en forma aditiva al fenotipo, si genes específicos de un grupo étnico están involucrados en la etiología del defecto, por una mayor homogeneidad del pool genético, es de esperar que recién nacidos provenientes de padres de condición étnica única presenten mayor riesgo que recién nacidos con progenitores provenientes de diferentes grupos poblacionales.

Yang et al. (2004), utilizando información derivada del Programa de Monitoreo de Defectos Congénitos en California (“*California Birth Defects Monitoring Program*”) sugirieron que el riesgo de determinadas malformaciones congénitas en esa población fue moderado entre los nacimientos mestizos (progenitores de diferente grupo poblacional) en relación a aquellos naci-

mientos donde la ancestría de ambos padres era de procedencia europea.

Sobre un total de 64 asociaciones posibles Etnia-Malformación, 8 fueron observadas con un nivel de significancia menor al 5/1000 (luego del ajuste de Bonferroni) y dos con valor de $p < 0,05$. La mayoría de las asociaciones no fueron significativas o fueron descartadas después de ajustar por los factores de confusión. De estas 8 asociaciones Etnia-Malformación, 7 ya habían sido reportadas por el ECLAMC en estudios previos con muestras de distinto tamaño obtenidas en distintos períodos de tiempo, involucrando diferentes países sudamericanos, confirmando la reproducibilidad y consistencia de los resultados.

En la frecuencia de labio leporino, fueron reportadas diferencias étnicas, siendo elevada en asiáticos y en indoamericanos (Vieira et al., 2002), intermedia en caucásicos y baja en ancestros africanos. En poblaciones de Estados Unidos, se reportó una disminución del riesgo de labio leporino en nacimientos donde uno o ambos padres fueron afrodescendientes, respecto de aquellos en que ambos padres fueron de origen europeo (Khoury et al., 1983; Croen et al., 1998; Yang et al., 2004). Al respecto, Leck y Lancashire (1995) reportaron en Inglaterra un riesgo menor en caribeños que en europeos.

Genes candidatos han sido asociados a la etiología de las fisuras orales y concretamente relacionados con ancestros específicos. En este sentido se ha sugerido que el gen IRF6 confiere un mayor riesgo para labio leporino en recién nacidos de origen amerindio (Maya) (Rojas-Martínez et al., 2010), con un riesgo atribuible aproximadamente menor al 10% del total de casos. En Sudamérica, con muestras del ECLAMC, fueron reportados agregados geográficos con alta frecuencia del defecto en la región andina: Quito, La Paz y Patagonia, poblaciones con alto componente amerindio (Poletta et al., 2007).

El riesgo elevado de microtia en Nativos ha sido mencionado previamente. En el intento por comprender la etiología de la microtia han sido implicados factores genéticos como ambientales entre ellos, enfermedades maternas durante el primer trimestre del embarazo (Alasti et al., 2009) y exposición a retinoides, alcoholos y ta-lidomida (Yamauchi et al., 2012). Altas frecuen-

cias de microtia fueron observadas en regiones geográficas situadas por encima de los 2000m de altitud sobre el nivel del mar: Bogotá (Colombia), La Paz (Bolivia) y Quito (Ecuador) (Castilla et al., 1999; González-Andrade et al., 2010). La dificultad analítica para estimar los efectos de la altitud o de la ancestría nativa en la etiología de la microtia se debe a que ambas variables están altamente correlacionadas. A favor de un efecto de los antecedentes étnicos de los progenitores, Yamauchi et al. (2012) mostraron una alta frecuencia de microtia en asiáticos, que no pudo ser analizada en el presente estudio debido al escaso número de individuos asiáticos en la población.

Un mayor riesgo de sindactilia entre el segundo y tercer ortejo fue mencionado en europeos no latinos (Castilla et al., 1980) y confirmado en el presente trabajo. En Sudamérica, también con datos del ECLAMC, fue reportado un mayor riesgo de polidactilia postaxial en individuos de ancestros africano (Castilla et al., 1997). Asimismo, Anthony et al. (2005) en Holanda reportaron un aumento del riesgo para polidactilia en afrodescendientes.

Eassa y colaboradores (2012) informaron en Montreal (Canadá) una alta prevalencia de hipospadias en italianos y judíos y Elliott et al. (2011) sugirieron que la prevalencia de estas malformaciones en California es mayor en caucásicos, seguida por afrodescendientes, asiáticos e hispanos. Mientras que Gallentine et al. (2001) no observaron diferencias significativas según los grupos étnicos de los progenitores. A partir de una revisión de factores de riesgo ambientales y genéticos en estudios sobre etiología de hipospadias, van der Zaden et al. (2012) argumentaron que las mutaciones individuales causan la minoría de los casos y que aunque la mayoría de los factores de riesgo siguen siendo desconocidos, han sido identificados un gran número de genes contribuyentes a la etiología.

En el presente estudio fue observado un mayor riesgo de espina bífida en recién nacidos de padres con ancestros europeos y árabes en el límite marginal de la significancia estadística, resultado similar a lo observado por Canfield et al. (2009) en una muestra norteamericana. El riesgo en niños de progenitores árabes fue mayor en recién nacidos donde ambos padres eran árabes y menor en casos mestizos. Esta obser-

vación podría sugerir susceptibilidad genética del grupo étnico para la anomalía espina bífida, no reportada hasta ahora. En este sentido, Al-Ani et al. (2010) mostraron que la prevalencia de defectos en el tubo neural es mayor en Irak comparada con países desarrollados y en vía de desarrollo. Factores de riesgo, como el escaso consumo periconceptual de ácido fólico y el alto grado de consanguinidad podrían incrementar la frecuencia de los defectos del tubo neural en los países árabes (Murshid, 2000; Safdar et al., 2007).

Anencefalia y gastosquisis fueron los defectos congénitos que no mostraron asociación con ningún grupo étnico. Es reconocida la baja heredabilidad de estos dos defectos con herencia multifactorial. Factores de riesgo ambientales fueron descriptos para gastosquisis tales como madre adolescente (Fillingham et al., 2008; Rasmussen et al., 2008); nivel socioeconómico bajo (Fillingham et al., 2008); exposición a fármacos durante el embarazo, tabaquismo materno, consumo de alcohol (Werler et al., 2002), drogas ilegales (Fillingham et al., 2008) y exposición laboral a químicos (Rasmussen et al., 2008).

El ECLAMC define al grupo étnico nativo como individuos que hasta donde recuerda la memoria familiar no presentan ancestros diferentes a los indoamericanos o criollos en la genealogía del recién nacido. De modo histórico, serían muy probablemente los descendientes europeos en la época de la colonización durante la cual existió una gran posibilidad de mezcla con los grupos indígenas locales. Esta mezcla entre poblaciones europeas e indígenas varía de una región a otra en Sudamérica (Salzano y Sans, 2014), resultando en la participación de dos o tres poblaciones parentales diferentes en regiones en las que existió una fuerte migración de africanos tales como el noreste de Brasil, costa de Colombia y Centro-Norte de Venezuela (Salzano y Sans, 2014). Esto implica que el grupo nativo no tendría el mismo peso en todas las poblaciones estudiadas por el ECLAMC, constituyendo un grupo bastante heterogéneo con marcadas variaciones regionales.

Fortalezas

- Étnicamente la población sudamericana es muy diversa lo que favorece la realización de estudios epidemiológicos que evalúan el impac-

to de ancestrías y enfermedades. El programa ECLAMC cuenta con alta calidad diagnóstica y la calidad de la información es garantizada por el estricto control y las normas estandarizadas en la recolección de los datos.

- El programa cuenta con normas operativas descriptas en un Manual Operacional para todos los hospitales participantes. Estas normas se han mantenido desde su creación, lo que permite comparar frecuencias en el tiempo y entre los hospitales participantes de la red. El presente estudio presenta un tamaño muestral muy adecuado para detectar riesgos moderados, esperados en este tipo de estudios.

- La disminución del riesgo observada en recién nacidos de ancestros mestizos respecto a aquellos donde los progenitores forman parte del mismo grupo étnico, apoyaría la existencia de un componente genético en la etiología de las malformaciones y su herencia multifactorial.

Debilidades

- La condición étnica nativa no presenta el mismo “background genético” en las poblaciones sudamericanas estudiadas por el ECLAMC, constituyendo un grupo heterogéneo con marcadas variaciones regionales.

- El efecto residual de otros factores de confusión no considerados en el presente estudio no pueden ser descartados.

- A pesar de que la etnia es una variable conspicua para algunos fenotipos, los ancestros étnicos son reportados por los progenitores del recién nacido, por lo cual errores de clasificación referentes a la exposición no pueden ser descartados.

CONCLUSIONES

Fueron analizados los riesgos para 10 anomalías congénitas en 8 grupos étnicos de Sudamérica. Ocho de estas anomalías presentaron riesgos moderados en 5 grupos étnicos. Fueron confirmados hallazgos reportados en la literatura y sugerido un mayor riesgo de espina bífida en progenitores de condición étnica árabe utilizando metodología para controlar factores de confusión frecuentemente asociados a los defectos congénitos. Estos hallazgos, son importantes tanto para entender la etiopatogenia de las anomalías congénitas como para aumentar la sensibilidad y es-

pecificidad en los estudios de búsqueda de genes candidatos y defectos congénitos.

LITERATURA CITADA

- Al-Ani ZR, Al-Hiali SJ, Al-Mehimdi SM. 2010. Neural tube defects among neonates delivered in Al-Ramadi maternity and children's hospital, western Iraq. Saudi Med J 31(2):163-169.
- Alasti F, Van Camp G. 2009. Genetics of microtia and associated syndromes. J Med Genet 46:361-369. doi:10.1136/jmg.2008.062158
- Anthony S, Katerman H, Brand R, Den Ouden AL, Dorrepaal CA, van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE. 2005. Ethnic differences in congenital malformations in the Netherlands: analyses of a 5-year birth cohort. Paediatr Perinat Epidemiol 19:135-144. doi:10.1111/j.1365-3016.2005.00632.x
- Bonino A, Gomez P, Cetraro L, Etcheverry G, Perez W. 2006. Malformaciones congénitas: incidencia y presentación clínica. Arch Pediatr Urug 77(3):225-228.
- Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA, Kirby RS. 2006. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999-2001. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 76:747-756. doi:10.1002/bdra.20294
- Canfield MA, Marengo L, Ramadhani TA, Suarez L, Brender JD, Scheuerle A. 2009. The prevalence and predictors of anencephaly and spina bifida in Texas. Pediatr Perinat Epidemiol 23(1):41-50. doi:10.1111/j.1365-3016.2008.00975.x
- Castilla EE, Paz JE, Orioli-Parreiras IM. 1980. Syndactyly: frequency of specific types. Am J Med Genet 5(4):357-364. doi:10.1002/ajmg.1320050406
- Castilla EE, da Graca Dutra M, Lugarinho da Fonseca R, Paz JE. 1997. Hand and foot postaxial polydactyly: two different traits. Am J Med Genet 73:48-54. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19971128)73:1<48::AID-AJMG10>3.0.CO;2-R
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. 1999. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. Am J Med Genet 86:9-14. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19990903)86:1<9::AID-AJMG3>3.0.CO;2-X
- Castilla EE, Orioli IM. 2004. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. Community Genet 7:76-94. doi:10.1159/000080776
- Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR. 1998. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. Am J Med Genet 79:42-47. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19980827)79:1<42::AID-AJMG11>3.0.CO;2-M
- Dipierrri JE, Alfaro E, Martinez-Marignac VJ, Bailliet G, Bravi CM, Cejas S, Bianchi NO. 1998. Paternal directional mating in two Amerindian subpopulations located at different altitudes in northwestern Argentina. Hum Biol 70(6):1001-1010.
- Eassa W, Brzezinski A, Capolicchio JP, Jednak R, El-Sherbiny M. 2012. How do asymptomatic toilet-trained children void following tubularized incised-plate hypospadias repair? Can Urol Assoc J 6:238-242. doi:10.5489/cuaj.12029
- Elliott CS, Halpern MS, Paik J, Maldonado Y, Shortliffe LD. 2011. Epidemiologic trends in penile anomalies and hypospadias in the state of California, 1985-2006. J Pediatr Urol 7(3):294-298. doi:10.1016/j.jpurol.2011.03.006

- Farley TF, Hambidge SJ, Daley MF. 2002. Association of low maternal education with neural tube defects in Colorado, 1989-1998. *Public Health* 116:89-94. doi:10.1038/sj.ph.1900821
- Fillingham A, Rankin J. 2008. Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis. *Prenat Diagn* 28:1232-1237. doi:10.1002/pd.2153
- Gallentine ML, Morey AF, Thompson IM. 2001. Hypospadias: a contemporary epidemiologic assessment. *Urology* 57(4):788-790. doi:10.1016/S0090-4295(00)01105-5
- González-Andrade F, Lopez-Pulles R, Espín VH, Paz-y-Miño C. 2010. High altitude and microtia in Ecuadorian patients. *J Neonatal Perinatal Med* 3:109-116. doi:10.3233/NPM-2010-0102
- Khoury MJ, Erickson JD, James LM. 1983. Maternal factors in cleft lip with or without palate: evidence from interracial crosses in the United States. *Teratology* 27:351-357. doi:10.1002/tera.1420270309
- Leck I, Lancashire RJ. 1995. Birth prevalence of malformations in members of different ethnic groups and in the offspring of matings between them, in Birmingham, England. *J Epidemiol Community Health* 49:171-179. doi:10.1136/jech.49.2.171
- Martínez-Frías ML. 1998. Análisis del riesgo que para defectos congénitos tienen diferentes grupos étnicos de nuestro país. *An Esp Pediatr* 48:395-400.
- Murshid WR. 2000. Spina bifida in Saudi Arabia: is consanguinity among the parents a risk factor? *Pediatr Neurosurg* 32(1):10-12. doi:10.1159/000028890
- Poletta FA, Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS. 2007. Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *Am J Med Genet A* 143:3216-3227. doi:10.1002/ajmg.a.32076
- Rasmussen SA, Frías JL. 2008. Non-genetic risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 148C:199-212. doi:10.1002/ajmg.c.30175
- Rojas-Martínez A, Reutter H, Chacon-Camacho O, Leon-Cachon RB, Munoz-Jimenez SG, Nowak S, Becker J, Herberz R, Ludwig KU, Paredes-Zenteno M, Arizpe-Cantú A, Raeder S, Herms S, Ortiz-Lopez R, Knapp M, Hoffmann P, Nöthen MM, Mangold E. 2010. Genetic risk factors for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in a Mesoamerican population: evidence for IRF6 and variants at 8q24 and 10q25. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88(7):535-537. doi:10.1002/bdra.20689
- Safdar OY, Al-Dabbagh AA, Abuelieneen WA, Kari JA. 2007. Decline in the incidence of neural tube defects after the national fortification of flour (1997-2005). *Saudi Med J* 28(8):1227-1229.
- Salzano FM, Sans M. 2014. Interethnic admixture and the evolution of Latin American populations. *Genet Mol Biol* 37:151-170. doi:10.1590/S1415-47572014000200003
- Shaw GM, Velie EM, Wasserman CR. 1997. Risk for neural tube defect-affected pregnancies among women of Mexican descent and white women in California. *Am J Public Health* 87:1467-1471. doi:10.2105/AJPH.87.9.1467
- Shi M, Wehby GL, Murray JC. 2008. Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 84:16-29. doi:10.1002/bdrc.20117
- van der Zanden LF, van Rooij IA, Feitz WF, Franke B, Knoers NV, Roeleveld N. 2012. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update* 18(3):260-283. doi:10.1093/humupd/dms002
- Vieira AR, Karras JC, Orioli IM, Castilla EE, Murray JC. 2002. Genetics origins in a South American clefting population. *Clin Genet* 62(6):458-463. doi:10.1034/j.1399-0004.2002.620606.x
- Wang S, Lewis CM Jr, Jakobsson M, Ramachandran S, Ray N. 2007. Genetic variation and population structure in native Americans. *PLoS Genet* 3(11):185. doi:10.1371/journal.pgen.0030185
- Wang S, Ray N, Rojas W, Parra MV, Bedoya G. 2008. Geographic patterns of genome admixture in Latin American Mestizos. *PLoS Genet* 4(3):1000037. doi:10.1371/journal.pgen.1000037
- Wasserman CR, Shaw GM, Selvin S, Gould JB, Syme SL. 1998. Socioeconomic status, neighborhood, social conditions and neural tube defects. *Am J Public Health* 88:1674-1680. doi:10.2105/AJPH.88.11.1674
- Wehby GL, Murray JC, McCarthy AM, Castilla EE. 2011. Racial gaps in child health insurance coverage in four South American countries: the role of wealth, human capital, and other household characteristics. *Health Serv Res* 46:2119-2138. doi:10.1111/j.1475-6773.2010.01225.x
- Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. 2002. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 155:26-31. doi:10.1093/aje/155.1.26
- Yamauchi M, Yotsuyanagi T, Ikeda K, Yoshikawa M, Urushidate S, Mikami M, Kamo K. 2012. Clinical and genetic analysis of microtia in Japan. *J Plast Surg Hand Surg* 46:330-334. doi:10.3109/2000656X.2012.700018
- Yang J, Carmichael SL, Kaidarová Z, Shaw GM. 2004. Risks of selected congenital malformations among offspring of mixed race-ethnicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 70:820-824. doi:10.1002/bdra.20054