

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.68878>

Determinación de endogamia mediante método de isonimia en la población de Runta, Boyacá, Colombia

Determination of inbreeding by isonymy in the population of Runta, Boyacá, Colombia

Recibido: 17/11/2017. Aceptado: 02/03/2018.

Rafael Adrián Pacheco-Orozco¹ • Leandra Johana Torres² • Harvy Mauricio Velasco^{2,3}

¹ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Grupo de Investigación Genética Clínica - Bogotá D.C. - Colombia.

² Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Instituto de Genética - Bogotá D.C. - Colombia.

³ Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina - Departamento de Morfología - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: Harvy Mauricio Velasco. Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. Carrera 30 No. 45-03, edificio: 426, oficina: 217. Teléfono: +57 1 3165000, ext.: 11620. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: hmvelascop@unal.edu.co.

| Resumen |

Introducción. Dado el hallazgo de enfermedades raras de herencia recesiva en un número mayor de pacientes al esperado, estudios recientes han sugerido la presencia de un aislado poblacional en la vereda de Runta, en el departamento de Boyacá, Colombia. Esto indica la probabilidad de una tasa de consanguinidad aumentada en dicha población.

Objetivos. Determinar los parámetros de endogamia mediante isonimia para analizar la estructura poblacional de la vereda Runta y ayudar a elucidar las causas de la aparición de estas enfermedades.

Materiales y métodos. Se establecieron seis parámetros indicativos de estructura poblacional basados en los apellidos registrados en la base de datos del Sistema de Identificación y Selección de Potenciales Beneficiarios de Programas Sociales de los habitantes de Runta.

Resultados. Se obtuvo coeficiente de endogamia (θ_{ii}) de 0.0083, alfa de Fisher (α) de 30.0447 y estimativos A, B y C de 0.0379, 0.3413 y 0.4669, respectivamente. La mayoría de los individuos se encontraron agrupados en los apellidos más frecuentes de la población. Los parámetros de isonimia en Runta son similares a los de comunidades aisladas descritas en la literatura.

Conclusión. Los resultados soportan la hipótesis previa de que se está ante un aislado genético en una población muy cercana a la capital del departamento de Boyacá.

Palabras clave: Isonimia; Endogamia; Mucopolisacaridosis III (DeCS).

.....
Pacheco-Orozco RA, Torres LJ, Velasco HM. Determinación de endogamia mediante método de isonimia en la población de Runta, Boyacá, Colombia. Rev. Fac. Med. 2019;67(2):241-5. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.68878>.

| Abstract |

Introduction: Recent studies have suggested the presence of a genetic isolate in the village of Runta, located in the department of Boyacá, Colombia, given the finding of a larger number of patients with rare diseases than expected for this population. This finding indicates the probability of an increased rate of inbreeding in this community.

Objectives: To determine inbreeding parameters using isonymy to analyze the population structure of this village and to help elucidate the causes of these diseases.

Materials and methods: Six parameters indicative of population structure were established based on the surnames registered in the database of the Potential Beneficiaries of Social Programs Identification and Selection System of the inhabitants of Runta.

Results: Results showed an inbreeding coefficient (θ_{ii}) of 0.0083, Fisher's alpha (α) of 30.0447 and A, B and C estimates of 0.0379, 0.3413 and 0.4669, respectively. Most individuals had the most popular surnames of the village, while isonymy parameters in Runta were found to be similar to those of isolated communities previously described in the literature.

Conclusion: These results support the hypothesis that there is indeed a genetic isolate located near the capital of the department of Boyacá.

Keywords: Names; Inbreeding; Mucopolysaccharidosis III (MeSH).

.....
Pacheco-Orozco RA, Torres LJ, Velasco HM. [Determination of inbreeding by isonymy in the population of Runta, Boyacá, Colombia]. Rev. Fac. Med. 2019;67(2):241-5. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.68878>.

Introducción

La isonimia (*iso*: igual; *nimia*: nombres) se refiere al uso de los apellidos de las personas en determinada población para calcular parámetros como el grado de endogamia, el aislamiento genético y los perfiles de migración (1,2). El uso de los apellidos de las personas para determinar las dinámicas poblacionales data de 1875 con la teoría de Darwin (1).

Los apellidos se comportan como un locus con múltiples alelos y su distribución en una población se ajusta a la de alelos selectivamente neutros bajo las fuerzas de migración y fluctuación génica (1).

El método clásico de Crow & Mange (3) asume que los apellidos son monofiléticos, es decir tienen un solo origen; que las uniones no al azar son simétricas con respecto al sexo, y que no ocurre ilegitimidad, adopción o alteraciones en la escritura de los apellidos. Lo anterior muchas veces no se cumple, sin embargo el valor relativo de estos estimativos es informativo (4). De igual manera, mediante la comparación del uso de apellidos con el de otras herramientas para determinar endogamia, como haplotipos del cromosoma Y o estudio de genealogías, se ha demostrado que la isonimia da resultados confiables e indicativos de endogamia en una población (5). En Colombia se ha utilizado este tipo de acercamiento, por ejemplo para estudiar la estructura genética de la población de Granada, Antioquia (6); para determinar el origen de la mutación G736A del gen Parkin en la población de Peque, Antioquia (7), y como parte del estudio de una cohorte de pacientes con fibrosis quística en Antioquia (8).

La consanguinidad se refiere a la unión entre individuos con un ancestro común identificable y, por lo general, en el sentido estricto va hasta la relación entre dos primos en segundo grado (cuyo ancestro en común es su bisabuelo) (9). La prevalencia de matrimonios consanguíneos en una población depende tanto de la demografía de la misma, como de las costumbres sociales y religiosas (10), la etnicidad, el área de residencia, el grado de aislamiento de la población, el nivel

educativo, el estado socioeconómico y el grado de consanguinidad entre los padres (11). En términos generales, se puede decir que la prevalencia de consanguinidad en los países de Asia y África es muy alta, mientras que en países europeos, americanos y Australia es baja (11).

La principal importancia de la endogamia desde la salud pública es el incremento en el riesgo de desórdenes genéticos, el cual puede ser proporcional al coeficiente de endogamia. Este último es definido como la probabilidad de que cualquier alelo autosómico de la descendencia sea homocigoto *by descent* (12), es decir, aquellos genes que son idénticos porque provienen de un ancestro común (10).

El estudio de los aislados genéticos es de gran valor, pues la deriva genética y la endogamia en estas poblaciones favorecen la agregación de un número relativamente pequeño de alelos y *loci* patológicos, que son idénticos *by descent* y con menor heterogeneidad genética y ambiental en el aislado, lo que facilita la identificación de los *loci* patológicos en la muestra examinada (13).

El Grupo de Investigación Genética Clínica de la Universidad Nacional de Colombia ha descubierto en una vereda (término utilizado para llamar a la sección administrativa de un municipio o parroquia (14)) cercana a Tunja, capital de Boyacá, Colombia, un aumento en la frecuencia de pacientes con enfermedades raras que superan lo esperado para la población según las incidencias reportadas en la literatura (15). Se cree que esto está relacionado con la consanguinidad que se ha observado en dicha población.

Runta es una de las 10 veredas del municipio de Tunja y tiene una extensión de 16km² y una población a inicios del milenio de 2 570 habitantes. Según el plan de ordenamiento territorial del año 2000, el 67% de la población residente en la vereda es migrante, en su mayoría provenientes de otras veredas del sector, mientras que el 33% de la población es nativa. Las principales actividades de los habitantes de Runta son la agricultura, la ganadería y la minería (16) (Figura 1).



Figura 1. Localización geopolítica de Runta.

Fuente: Elaboración con base en (17).

Para dar más fuerza a la hipótesis de que esta población es un aislado genético y que este comportamiento endogámico ha favorecido la aparición de condiciones raras de carácter recesivo, la presente investigación tiene como objetivo hacer un acercamiento

a la determinación de las variables de endogamia y consanguinidad en esta vereda por medio de una estrategia de fácil aplicación en el campo de la salud pública y de gran costo-efectividad: la isonimia.

Materiales y métodos

Para la realización de este trabajo se utilizó la base de datos de habitantes de la vereda Runta tomada de la encuesta del Sistema de Identificación y Selección de Potenciales Beneficiarios de Programas Sociales (Sisbén), a corte de abril de 2017 con autorización para su uso por parte de dicho organismo.

Los parámetros determinados fueron isonimia no sesgada debido a matrimonios al azar, coeficiente de endogamia, α de Fisher y estimadores A, B y C.

Relethford (2) y Morton (18) describieron que la isonimia no sesgada debido a matrimonios al azar se puede calcular según la fórmula $[Iii = \sum k (nik(nik-1)) / (Ni(Ni-1))]$, donde nik es el número de personas con apellido i en la población k , y Ni es el tamaño de la población. El estimado de endogamia por isonimia al azar se determina como $Iii/4$ según Crow & Mange (3).

El determinante α de Fisher (19) estima el número de apellidos que, teniendo la misma frecuencia, resultarían en igual isonimia que la observada y debe ser interpretado como el índice de diversidad de la población. Al trabajar con apellidos de la población, el α de Fisher debe interpretarse como la abundancia de estos. Lo anterior corresponde a lo descrito por Rodríguez-Laralde *et al.* (20) como el inverso de Iii (3). Los estimadores B y C, que representan la cantidad de población dentro de los primeros 7 y 15 apellidos, respectivamente, se refieren al aislamiento y al grado de sedentarismo relativo de una población (Rodríguez-Laralde & Barraí cited by 7). Además, el estimador A cuantifica el porcentaje de la población incluida en los apellidos únicos (Pinto-Cisternas *et al.* cited by 6).

Estos datos se compararon con los obtenidos por estudios similares (6,7,21) realizados en otras regiones del país, principalmente en el departamento de Antioquia, y con los resultados de investigaciones internacionales a nivel de países y zonas aisladas geográfica y genéticamente.

La presente investigación está de acuerdo y cumple con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (22), además se considera una investigación sin riesgo según la Resolución 8430 del Ministerio de Salud de Colombia (23), pues emplea métodos de recolección retrospectivos y no se realiza intervención alguna sobre las variables fisiológicas, biológicas, psicológicas ni sociales de los sujetos. Asimismo, cuenta con aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia mediante el acta de evaluación No. 014-223-17 del 28 de septiembre de 2017.

Resultados

Se tomaron 2 821 registros individuales en el documento facilitado por el Sisbén, dentro de los cuales 3 no tenían información de apellidos asociados, por lo que se contó con una población de 2 818 individuos. Se tuvo disponible la información de tanto apellidos maternos como paternos, sin embargo solo se utilizó el primer apellido para realizar los cálculos. Los datos se codificaron utilizando tres letras para representar cada apellido.

En la Tabla 1 se presenta la frecuencia y número de sujetos según apellido. La isonimia calculada según la ecuación descrita por Morton (18) y utilizada también por Relethford (2) es de 0.03328, lo que da un coeficiente de endogamia ($Iii/4$) de 0.0083 para un α de Fisher de 30.0447. Por su parte, el estimador A (frecuencia de apellidos únicos) fue 0.0379, el estimador B (7 apellidos más frecuentes) fue 0.3413 y el estimador C (15 apellidos más frecuentes) fue 0.4669.

Tabla 1. Distribución de los 15 apellidos más frecuentes en Runta.

Apellidos *	n	Frecuencia
I	408	0.1447
II	183	0.0649
III	118	0.0418
IV	71	0.0251
V	64	0.0227
VI	63	0.0223
VII	55	0.0195
VIII	53	0.0188
IX	50	0.0177
X	48	0.0170
XI	45	0.0159
XII	42	0.0149
XIII	40	0.0141
XIV	38	0.0134
XV	38	0.0134

* Los apellidos fueron reemplazados por números romanos para mantener la confidencialidad de los habitantes del municipio de Runta.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

El nivel de aislamiento de una población es una función de dos parámetros: la tasa de migración y el número de habitantes o tamaño efectivo de la población. Entre más pequeña sea la población, mayor es la posibilidad de que un matrimonio sea consanguíneo. Asimismo, a mayor tasa de inmigración aumenta la exogamia y disminuye la probabilidad de matrimonio consanguíneo. Sin embargo, la proporción de *loci* homocigotos también depende del tiempo durante el cual una población ha estado bajo aislamiento. Un tamaño poblacional pequeño junto con una baja tasa de inmigración elimina algunos alelos y fija otros, lo que cambia las frecuencias génicas con el paso de las generaciones, reduciendo la variabilidad y aumentando el riesgo de homocigosidad y condiciones de herencia recesiva (24).

A la vereda de Runta se puede llegar con facilidad por tierra; se encuentra a cerca de 10 minutos del centro de Tunja y a unos 90 minutos de Bogotá D.C. (la capital del país), por lo que geográficamente no se encuentra aislada; sin embargo, los patrones de aparición de enfermedades genéticas recesivas y el comportamiento autorreconocido por los habitantes de la región (mediante entrevistas no estructuradas) evidencian que durante las últimas décadas ha ocurrido un patrón de tendencia a la unión entre personas provenientes de la misma vereda.

Velasco *et al.* (25), mediante un acercamiento a la medicina genética comunitaria en Boyacá, encontraron una alta incidencia de consanguinidad (15.7%) reportada por pacientes encuestados con sospecha de enfermedades genéticas. Además de esto, en el mismo estudio se describieron incidencias mayores a las reportadas en la literatura para mucopolisacaridosis IIIC (síndrome de Sanfilippo) y para síndrome de Ellis-van Creveld, ambas enfermedades con herencia autosómica recesiva.

Un estudio en fase de publicación identificó la mutación causante del síndrome de Sanfilippo en esta población: la variante c. 1360 C>T

en el gen HGSNAT y determinó la presencia de un probable efecto fundador (15). Además, en este mismo análisis se observó que la frecuencia de portadores para esta mutación en Runta fue del 34%, es decir un tercio de los habitantes de la vereda comparten la mutación, lo que indica que esta se ha expandido dentro de la población.

Los resultados obtenidos en el presente estudio plantean diversas interpretaciones: el coeficiente de endogamia de 0.0083 es indicativo de una población altamente aislada y el α de Fisher, o número efectivo de apellidos, es bajo (30.0447), lo que apunta hacia un alto nivel de endogamia y a una importante deriva genética.

Los estimadores B y C tienen un valor alto, lo que indica que la mayor parte de la población se concentra en los apellidos más frecuentes, revelando baja emigración y preferencia de pareja por personas dentro de la misma población. Por su parte, el estimador A muestra que la proporción de apellidos únicos es muy baja, lo que habla de la baja inmigración reciente hacia la población e indica aislamiento relativo.

En Colombia se ha usado esta metodología para valorar la estructura poblacional principalmente de municipios en el departamento de Antioquia. El valor del coeficiente de endogamia fue descrito como de 0.0135 en promedio para la población de Granada, Antioquia —situada a 75km de Medellín y en donde desde su fundación se formó un asentamiento humano con rasgos caucasoides que ha demostrado el cumplimiento de las condiciones propias de un aislado genético— tomando diferentes periodos de tiempo desde 1814 hasta 1993 (6). En Peque, Antioquia, a partir de la información del censo del año 2006, se encontró un θ_{ii} de 0.0088 (7), muy similar al encontrado en Runta. En ambos municipios se concluyó que se trataba de poblaciones genéticamente aisladas y que en ellas prevalecían los cruces endogámicos. Por su parte, Bedoya *et al.* (21) analizaron los parámetros de isonimia en varias poblaciones del noroeste de Antioquia, encontrando valores de θ_{ii} de 0.0053, 0.0034, 0.0050, 0.0100 y 0.0025 en las poblaciones de Marinilla, Aranzazu, Carmen, Santuario y Rionegro, respectivamente. Esta investigación llegó a la conclusión de que varios de estos municipios poseen características genéticas semejantes y que las enfermedades genéticas allí observadas deben tener la misma etiología, secundaria a un efecto fundador.

Los resultados de la presente investigación evidencian un patrón de isonimia similar al de los municipios antes descritos: 1) un coeficiente de endogamia cercano al de Peque y mayor al de Marinilla y Aranzazu, 2) los apellidos más comunes agrupan cerca de un tercio de la población, 3) una tasa de apellidos únicos menor que en Granada pero mayor que en Peque y 4) un α de Fisher solo comparable con el estudio de Granada, siendo el aquí encontrado mayor por 12 puntos. En la Tabla 2 se presentan estos resultados.

Tabla 2. Comparación de cálculos de isonimia con los reportados en la literatura.

	Runta	Granada	Peque	Marinilla	Aranzazu
l _{ii}	0.03328	-	-	-	-
θ_{ii}	0.0083	0.0135	0.0088	0.0053	0.0034
α	30.0447	18.83	-	-	-
A	0.0379	0.0753	0.0080	-	-
B	0.3413	0.4707	0.4090	0.333	0.251
C	0.4669	-	0.6150	0.481	0.402

l_{ii}: isonimia no sesgada por matrimonios al azar; θ_{ii} : coeficiente de endogamia; α : α de Fisher; A: estimativo A; B: estimativo B; C: estimativo C.

Fuente: Elaboración con base en Pineda-Santís *et al.* (6), Arias *et al.* (7) y Bedoya *et al.* (21).

En estudios a escala de países, el grupo liderado por Barraí *et al.* (26) describió que el valor del α de Fisher es mucho mayor en poblaciones europeas: los valores para Francia, Alemania e Italia oscilan entre 1 200 y 1 600, mientras que en países latinoamericanos este valor es mucho menor, rondando 100-400, lo que indica una menor riqueza relativa de apellidos en estas poblaciones. Esto contrasta con los resultados mucho menores de la presente investigación, lo que sugiere la tendencia a unión entre personas con el mismo apellido; sin embargo, hay que tener en cuenta que el tamaño de la muestra analizada condiciona el resultado.

Conocer el grado de endogamia de una comunidad es útil para la generación de estrategias de salud pública dirigidas a la prevención de enfermedades recesivas y anomalías congénitas; esto debe hacerse por medio de un efectivo asesoramiento genético de las familias en riesgo y la opción de realizar un tamizaje temprano, y no por medio de la prohibición de las uniones consanguíneas, pues tal hecho significaría desconocer su importancia social y el contexto cultural de la población (27,28).

Uno de los limitantes del presente estudio es el hecho de haber tomado una muestra transversal, lo que no permite analizar datos de épocas anteriores que podrían dilucidar la dinámica del comportamiento de la endogamia en la comunidad.

Los estudios de isonimia permiten una mejor interpretación cuanto mayor sea el número de individuos analizados, así sería informativo realizar este tipo de acercamientos en poblaciones de mayor tamaño donde se puedan realizar comparaciones entre subregiones para poder obtener más información sobre la estructura poblacional colombiana. De igual forma, con un mayor número de registros disponibles para analizar y teniendo la información de apellidos paterno y materno se pueden calcular los diferentes componentes del estadístico F, que dan incluso mayor claridad sobre la distribución de la endogamia.

Los resultados de este estudio, sumados a los hallazgos previos del aumento en la tasa de aparición de enfermedades genéticas recesivas, indican que la población de Runta puede presentar una importante deriva genética y fijación de apellidos, facilitada por la alta tasa de endogamia y preferencia de unión entre parientes y el bajo flujo poblacional, por lo que se está comportando como un aislado genético.

Conclusión

La metodología de la isonimia ha sido muy usada para el estudio de las estructuras poblacionales de muchos lugares. En la población analizada se encontraron altos valores de estimadores B y C y un estimador A bajo, indicando bajo flujo génico y tendencia a la fijación, con un número efectivo de apellidos (α) bajo y un coeficiente de endogamia similar al encontrado en otras poblaciones endogámicas en Colombia. Los hallazgos aquí descritos revelan la similitud de la estructura poblacional de la vereda de Runta con la de otros grupos aislados reportados en la literatura. Estos hallazgos, sumados a la presencia de diferentes desórdenes de carácter autosómico recesivo en la población, dan fuerza a la teoría de que se está ante un aislado genético, lo que tendría importantes implicaciones para el estudio de enfermedades en esta población y para el diseño de intervenciones dirigidas a disminuir los riesgos genéticos de sus habitantes.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la oficina del Sistema de Identificación y Selección de Beneficiarios para Programas Sociales (Sisbén) en Tunja por facilitar el material de información demográfica.

Referencias

1. **Costa-Junqueira MA, Martínez-Campos M, Dipierri JE, Bejarano I, Alfaro E.** Evolución de la consanguinidad y parentesco por isonimia en la Punta de Atacama. *Rev. Esp. Antrop. Biol.* 2000;21:21-8.
2. **Relethford JH.** Estimation of kinship and genetic distance by surnames. *Hum Biol.* 1988;60(3):475-92.
3. **Crow JF, Mange AP.** Measurement of inbreeding from the frequency of marriages between persons of the same surname. *Eugen Q.* 1965;12(4):199-203. <http://doi.org/bt58z4>.
4. **Rodríguez-Larralde A, Morales J, Barraí I.** Surname Frequency and the Isonymy Structure of Venezuela. *Am J Hum Biol.* 2000;12(3):352-62. <http://doi.org/bnngpq>.
5. **Esparza M, Martínez-Abadías N, Sjøvold T, González-José R, Hernández M.** Comparison between Inbreeding Analyses Methodologies. *Coll Antropol.* 2015;39(4):843-6.
6. **Pineda-Santís H, Arcos-Burgos M, Bravo-Aguilar ML.** Aproximación a la estructura genética de la población de Granada, Antioquia (Colombia), a través de isonimia. *Actualidades Biológicas.* 1999;21(70):29-36.
7. **Arias W, Rojas W, Moreno S, Lopera F, Ruiz-Linares A, Bedoya G.** Origen de la mutación G736A del gen Parkin en la población de Peque (noroccidente de Antioquia). *Revista Colombiana de Antropología.* 2012;48(1):81-95.
8. **Rodríguez-Acevedo A, Morales O, Durango H, Pineda-Trujillo N.** Análisis de isonimia en una muestra de padres de pacientes antioqueños con fibrosis quística. *Biomédica.* 2012;31:139-44. <http://doi.org/cx4p>.
9. **Alkuraya FS.** Impact of new genomic tools on the practice of clinical genetics in consanguineous populations: the Saudi experience. *Clin Genet.* 2013;84:203-8. <http://doi.org/f464vs>.
10. **Khlat M, Khoury M.** Inbreeding and Diseases: Demographic, Genetic, and Epidemiologic Perspectives. *Epidemiol Rev.* 1991;13:28-41. <http://doi.org/cx4q>.
11. **Fareed M, Afzal M.** Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Ann Hum Biol.* 2016;44(2):99-107. <http://doi.org/cx4r>.
12. **Denic S, Nagelkerke N, Agarwal MM.** On Some Novel Aspects of Consanguineous Marriages. *Public Health Genomics.* 2011;14(3):162-8. <http://doi.org/bk7p48>.
13. **Bulayev OA, Pavlova TA, Bulayeva KB.** The Effect of Inbreeding on Aggregation of Complex Diseases in Genetic Isolates. *Russ J Genet.* 2009;45(8):961-8. <http://doi.org/bxv5wm>.
14. **Diccionario de la lengua española.** 23rd ed. Madrid: Real Academia Española. 2014 [cited 2018 Abr 26]. Vereda. Available from: <https://goo.gl/bvMKqY>.
15. **Torres-Ramírez LJ.** Análisis del efecto fundador de una mutación nonsense del gen HGSNAT en la población de Runta, Boyacá. [Tesis de maestría]. Bogotá D.C.: Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia; 2017 [cited 2017 Oct 12]. Available from: <https://goo.gl/eb5YXF>.
16. **Colombia.** Alcaldía municipal de Tunja Boyacá. Plan de ordenamiento territorial Tunja Boyacá 2001-2009. Tunja; 2001.
17. **F3rn4ndo.** MunsBoyaca Tunja [image]. Wikimedia Commons; 2007 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <https://goo.gl/bdGkzj>.
18. **Morton NE.** Kinship bioassay. In: Morton NE, editor. Genetic structure of populations. Honolulu: University Press of Hawaii; 1973. p. 158-163.
19. **Fisher RA, Corbet AS, Williams CB.** The relation between the number of species and the number of individuals in a random sample of an animal population. Part 3. *J Anim Ecol.* 1943;12(1):42-58.
20. **Rodríguez-Larralde A, Barraí I, Alfonso JC.** Isonymy structure of four Venezuelan states. *Ann Hum Biol.* 1993;20(2):131-45.
21. **Bedoya G, García J, Montoya P, Rojas W, Amézquita ME, Soto I, et al.** Análisis de isonimia entre poblaciones del noroeste de Colombia. *Biomédica.* 2006;26(4):538-45. <http://doi.org/cx4t>.
22. **Asociación Médica Mundial.** Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.^a Asamblea General de la AMM; 2013 [cited 2018 Dec 19]. Available from: <http://goo.gl/o2808h>.
23. **Colombia.** Ministerio de Salud. Resolución 8430 (octubre 4): Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá D.C.; octubre 4 de 1993.
24. **Herrera-Paz EF.** Aislamientos genéticos y costumbres endogámicas en tres municipios rurales de Honduras. *Rev Med Inst Mex Seg Soc.* 2016;54(4):504-13.
25. **Velasco HM, Martín AM, Galvis J, Buelvas L, Sánchez Y, Umaña LA, et al.** Genética clínica comunitaria: exploración de patología genética en Boyacá, Colombia. *Rev. salud pública.* 2017;19(1):61-70. <http://doi.org/cx4s>.
26. **Barraí I, Rodríguez-Larralde A, Dipierri J, Alfaro E, Acevedo N, Mamolini E, et al.** Surnames in Chile: A study of the population of Chile through isonymy. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2012;147(3):380-8. <http://doi.org/fzdsw>.
27. **Modell B, Darr A.** Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nat Rev Genet.* 2002;3(3):225-9. <http://doi.org/bf88k4>.
28. **Meyer BF.** Strategies for the prevention of hereditary diseases in a highly consanguineous population. *Ann Hum Biol.* 2005;32(2):174-9. <http://doi.org/bmmchx>.