

Análisis de varios marcadores genéticos clásicos en la población de Costa Rica

Bernal Morera^{1-2*}, Rafael Marín-Rojas³ y Ramiro Barrantes⁴

1 Unitat de Biologia Evolutiva, Departamento de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, 08003 Barcelona, España. Fax: +34-93.542.28.02.

2 Genómica Int., San José, Costa Rica.

3 Laboratorio Clínico Clodomiro Picado, Hospital San Juan de Dios, CCSS, San José, Costa Rica.

4 Escuela de Biología e INISA, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

* Correspondencia: Bernal Morera. c. Instituto Clodomiro Picado, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
Corel: rbt@cariari.ucr.ac.cr bmorera@costarricense.cr

Recibido 29-V-2001. Corregido 07-IX-2001. Aceptado 30-X-2001.

Abstract: A study of several loci blood groups (ABO, Diego, Duffy, Kell, Kidd, Lewis, Lutheran, MNSs, P, Rhesus and Secretor), and Hp serum protein was carried out on a sample of 2 196 unrelated Costa Rican individuals of both sexes. Data was classified and analyzed according to geographic regions. Gene frequencies and the goodness of fit to Hardy-Weinberg equilibrium were estimated by the maximum likelihood method. A geographic structuring was observed in the Costa Rican population. All the regions of Costa Rica show higher heterozygosity values than the ones observed in the indigenous Costa Rican groups, but similar or slightly higher than the ones observed in the Spanish populations. The genetic distance analysis evidenced that the regions of Costa Rica group close to each other in intermediate positions between the Amerindians and the Spanish, fact that is coherent with the statement that attributes a intermediate origin to the general population of Costa Rica. The data contradicts the idea that the Central region has a radically different population than the rest of the country. The outcome of these markers revealed poor values of exclusion probability in forensic and paternity cases, which confirms the importance of their replacement for DNA markers in the outlines of human identification of judicial investigation systems. These results are similar to other studies made in Latin American populations.

Key words: Blood groups, haptoglobin, forensic, genetic polymorphism, Costa Rica.

En los últimos años la genética humana ha experimentado un desarrollo notable en Costa Rica, el cual coincide en parte con los cambios en el perfil nacional de salud que ha mostrado la emergencia de enfermedades hereditarias causadas en parte por la disminución de otras dolencias y que ha motivado detallados estudios poblacionales (Zumbado y Barrantes 1991) y familiares (ver revisión en Barrantes 1998). Sin embargo, los estudios sistemáticos de antropología genética se han concentrado fundamentalmente en las poblaciones amerindias (Barrantes *et al.* 1985, Barrantes *et al.* 1990, Barrantes 1993, Santos *et al.* 1994). Por esta razón, se hace necesario profundizar en el

conocimiento de la estructura genética de la población general de Costa Rica, la cual –de acuerdo con fuentes documentales e históricas– está constituida por la amalgama de, esencialmente, mediterráneos europeos, indígenas americanos y africanos occidentales (Acuña León y Chavarría López 1991, Morera y Barrantes 1995, Meléndez Obando 1997). Tal como ha ocurrido en el resto de América Latina, estos tres grupos étnicos contribuyeron en diferentes proporciones según el área geográfica y –algunas veces– según la clase social, por lo que las poblaciones criollas o mestizas están lejos de ser homogéneas (Roberts 1978). A partir del siglo XVI, se han integrado además

al proceso de mestizaje otras minorías étnicas de origen diverso tales como otros centroamericanos, chinos, coreanos, italianos, judíos, otros latinoamericanos, etc.

A pesar de que el estudio de la variabilidad humana es clave para entender la estructura genética de las poblaciones y por sus aplicaciones en casos como el consejo genético y las ciencias forenses, no se conoce bien la distribución de los marcadores genéticos en la población general costarricense. La mayoría de los estudios, realizados con un enfoque clínico, se han limitado a *loci* individuales, a saber ABO y Rh (Picado y Trejos 1942, Echandi 1953, Monge *et al.* 1964, Brenes 1978, Roberts 1978, Lizano y Sandí 1980, Rodríguez y Villegas 1981, Marín-Rojas *et al.* 1986a, b, Echandi Cruz y Valverde Chaves 1992), hapto-globinas (Marín-Rojas *et al.* 1979) y hemoglobinas (Elizondo y Zomer 1970, Sáenz *et al.* 1980). Publicaciones posteriores sobre los sistemas Secretor (León *et al.* 1994), MNSs (Marín-Rojas y León 1996), Diego (Marín-Rojas y Duarte Sibaja 1997) y Kidd (Morales-Cordero y Marín-Rojas 1997) mantuvieron el método de *locus* único. Tal enfoque presenta el inconveniente de que cada marcador podría estar mostrando su propia historia o incluso los eventuales sesgos de muestreo, en vez de permitirnos reconstruir el perfil genético de la población en general (Cavalli-Sforza y Bodmer 1981). Por otra parte, Rojas *et al.* (1999) investigaron 12 marcadores de ADN –principalmente dinucleótidos– en el Valle Central de Costa Rica; sin embargo, el escaso tamaño de la muestra analizada ($n = 40$) y la forma no aleatoria –basada en apellidos– descrita por dichos autores para la selección de la mayoría de sus sujetos de estudio sugieren cautela a la hora de interpretar la representatividad de sus resultados.

En consecuencia, se carece aún de un análisis genético poblacional, integral y pormenorizado que incluya a todo el país. En el presente trabajo se examinan las frecuencias génicas de varios marcadores clásicos en una muestra representativa de la población costarricense y se exploran sus variaciones en términos de ubicación geográfica. Además, se estima el de-

sempño de estos marcadores con propósitos de identificación humana para casos forenses y de paternidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Regionalización: Se dividió el país en cinco regiones: Atlántica, Central, Chorotega, Norte y Sur; para lo que se utilizaron los límites políticos de los cantones contenidos principalmente en cada región, atendiendo razones históricas y geográficas (Fig. 1).

Recolección de los datos: Los datos provienen de 2 196 individuos adultos de todo el país, de ambos sexos y no emparentados, que fueron examinados para la resolución de disputas de paternidad en el Departamento de Ciencias Forenses, Organismo de Investigación Judicial, del Poder Judicial de Costa Rica. Se determinaron los polimorfismos de los grupos sanguíneos ABO (ABO), Diego (DI), Duffy (FY), Kell (KEL), Kidd (JK), Lewis (LE), Lutheran (LU), MNSs (MNS), sistema P (P), Rhesus (RH) y Secretor (SE) y de la



Fig. 1. Regiones geográficas de Costa Rica, atendiendo a los límites de la división territorial política.

Fig. 1. Geographic regions of Costa Rica, divided according to county.

proteína sérica haptoglobina (HP). Los fenotipos fueron determinados con reactivos comerciales el mismo día de toma de la muestra, de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, tal y como es descrito por Marín-Rojas (1979). Dado que no todos los sistemas fueron examinados en todos los individuos, el tamaño de la muestra varía entre sistemas. En aquellos *loci* en que el tamaño de la muestra no supera los 50 individuos, las respectivas frecuencias génicas fueron calculadas pero excluidas de los subsecuentes análisis.

Análisis estadístico: Las frecuencias génicas fueron calculadas mediante el estimado de máxima verosimilitud y su bondad de ajuste al equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) fue probada mediante un chi-cuadrado (χ^2) para cada sistema por región y para la muestra completa, por lo que se hicieron 73 pruebas. Para el análisis de los datos se utilizó el programa Arlequin (Schneider *et al.* 1997). En el cálculo regional de frecuencias génicas, los individuos fueron agrupados según su cantón de nacimiento, utilizando como fuente de información su cédula de identidad. Los datos fueron organizados según las regiones y sistemas genéticos.

Distancias genéticas y árboles: Se computaron las distancias de Reynolds *et al.* (1983) basadas en F_{ST} entre cada par de poblaciones. Se buscó un balance entre el número de unidades poblacionales y el número de sistemas génicos que han sido caracterizados en ellas, por lo que se escogieron dos niveles de análisis para estimar las distancias genéticas. En un primer enfoque se maximizó la información genética disponible para cada población: las frecuencias estimadas a partir de 11 *loci* (ABO, DI, FY, HP, JK, KEL, LE, MNS, P, RH y SE) con 32 alelos fueron utilizadas para calcular las distancias genéticas entre las cinco poblaciones regionales de Costa Rica. En un segundo enfoque, se maximizó el número de poblaciones a ser comparadas, restringiéndose a los datos disponibles de nueve *loci* (ABO, FY, HP, JK, KEL, LE, MNS, P y RH) con 26

alelos, lo que permitió estimar una matriz de distancias genéticas entre las citadas poblaciones regionales y los pueblos amerindios costarricenses (Bribri del Atlántico, Boruca, Cabécar del Atlántico y Guaymí (Barrantes 1993)) y dos poblaciones de España relacionadas históricamente con Costa Rica (Madrid y Vizcaya del País Vasco (Calafell 1995)). Los valores faltantes para los loci JK y P en la comunidad de Madrid fueron completados con las respectivas frecuencias alélicas de españoles en general (Calafell 1995).

Se generaron árboles filogenéticos a partir de las matrices de distancias por medio del algoritmo de "neighbor-joining" (Saitou y Nei 1987). Las ramas en que se obtuvieron valores negativos se llevaron a cero. Los árboles se dibujaron por medio del programa Tree View (Page 1998).

Se realizó un análisis de "bootstrap" con 1 000 repeticiones corridas al azar con reemplazo del conjunto de datos. La desviación estándar de estas distancias de "bootstrap" se utilizó para estimar la robustez del árbol. Cada presencia de una agrupación particular en el árbol se cuantificó como un porcentaje respecto a los 1 000 árboles. Los porcentajes sobre el 50 % se anotaron como indicadores de robustez estadística de una agrupación. Estos análisis se realizaron con los programas Gendist, Neighbor, Seqboot y Consense del paquete PHYLIP 3.5 (Felsenstein 1989).

Análisis estadístico forense: A partir de los resultados obtenidos con los marcadores genéticos se estimó la heterocigosidad esperada (H_e) para cada *locus* y la heterocigosidad promedio (H) para cada región. Se siguieron los mismos criterios comentados arriba, un primer análisis a partir de los 11 *loci* que incluyen la información total disponible y un segundo análisis restringido a los nueve *loci* que permiten comparar con las poblaciones referentes de España y las indígenas de Costa Rica. Por otra parte, se calculó la probabilidad acumulada de discriminación forense (PD) y el poder de exclusión (PE) de paternidad (Gaensslen 1983, Weir 1996).

RESULTADOS

Las frecuencias fenotípicas y genotípicas de los diferentes sistemas polimórficos aparecen listadas para la población total de Costa Rica en el Cuadro 1 y para las diferentes regiones geográficas en estudio en los Cuadros 2-6. El sistema FY presenta desviaciones respecto al equilibrio de Hardy-Weinberg en la sumatoria nacional y en las poblaciones regionales Atlántica, Central y Norte (Cuadros 1, 2, 3 y 5).

Las distancias genéticas entre las poblaciones regionales de Costa Rica aparecen en el Cuadro 7, en tanto que el árbol sin raíz generado a partir de dicha matriz de datos se presenta en la Fig. 2. Se observa la existencia de una cierta estructura genética en Costa Rica, la cual no concuerda del todo con la localización geográfica de las regiones. Así, mientras que las regiones vecinas Norte y Central forman un grupo robusto (encontrado en 85 % de las repeticiones de "bootstrap"), las regiones costeras Atlántica, Chorotega y Sur ramifican juntas, a pesar de su separación geográfica, lo que confirma la presencia de una estructuración interna.

La matriz de distancias genéticas entre las poblaciones regionales y los grupos étnicos amerindios de Costa Rica y las dos comunidades de España aparece en el Cuadro 8. El respectivo árbol filogenético sin raíz se presenta en la Fig. 3. Se evidencia que, tras la reducción en el número de *loci* analizados, dichas unidades poblacionales regionales mantienen la misma topología en el árbol que en el análisis anterior. En este nuevo entramado, las regiones de Costa Rica de origen hispanomestizo se agrupan próximas entre sí, en posiciones intermedias entre las poblaciones de España y las amerindias. Por un lado, el grupo constituido por las poblaciones españolas es muy robusto (99 %); y por el otro, la agrupación formada por los pueblos indígenas costarricenses también es muy robusta (96 %), aun cuando su estructura interna parece no estar claramente definida.

Los resultados de heterocigosidad esperada para cada *locus* se presentan en los Cuadros 1-6. La heterocigosidad promedio de regiones

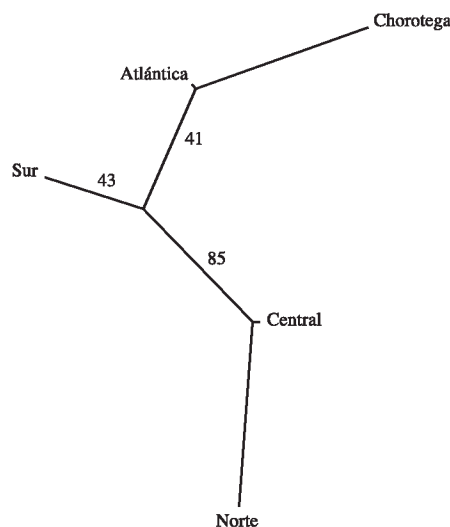


Fig. 2. Árbol de "neighbor-joining" basado en las distancias genéticas de Reynolds entre las poblaciones regionales de Costa Rica. Los números representan los porcentajes de un cierto nodo en 1 000 repeticiones mediante "bootstrap".

Fig. 2. Neighbor-joining tree based on Reynolds's genetic distances between the regional populations of Costa Rica. Numbers represent the percentage of a certain node in 1000 bootstrapped trees.

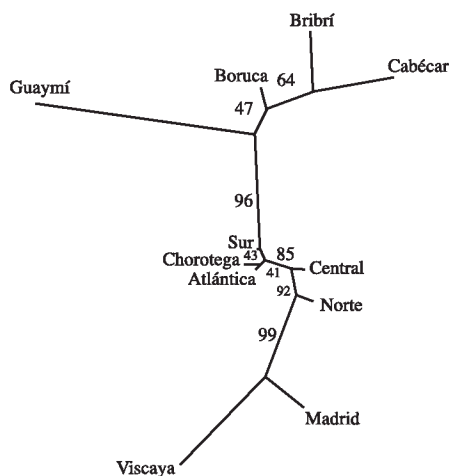


Fig. 3. Árbol de "neighbor-joining" basado en las distancias genéticas de Reynolds entre las poblaciones de Costa Rica y España. Los números representan los porcentajes de un cierto nodo en 1 000 repeticiones mediante "bootstrap".

Fig. 3. Neighbor-joining tree based on Reynolds's genetic distances between the populations of Costa Rica and Spain. Numbers represent the percentage of a certain node in 1 000 bootstrapped trees.

CUADRO 1

*Frecuencias génicas y fenotípicas de marcadores clásicos en la población de Costa Rica*TABLE 1
Gene frequencies of classic markers in the Costa Rican population

Loci	Fenotipo	Observado	Alelo	Frecuencia ± E.E.	χ^2 (HW)	He
ABO	A1	636	ABO*1(A1)	.17344 ± .00602	.	.4348
	A2	72	ABO*2(A2)	.02235 ± .00259		
	B	267	ABO*4(B)	.07689 ± .00411		
	AB	56	ABO*0(O)	.72732 ± .00716		
	O	1 154				
DI	DI*a(+)	6	DI*1(a)	.00886 ± .00354	.	.0175
	DI*a(-)	334	DI*2(-)	.99114 ± .00354		
FY	FY*a	532	FY*1(A)	.42025 ± .00832	(**)	.5841
	FY*ab	934	FY*2(B)	.47898 ± .00861		
	FY*b	673	FY*X(-)	.10077 ± .00719		
	FY*	33				
KEL	KEL*K	2	KEL*1(K)	.01704 ± .00197	.	.0331
	KEL*Kk	67	KEL*2(k)	.98296 ± .00197		
	KEL*k	2 014				
JK	JK*a(+)	1 497	JK*1(A)	.51884 ± .00993	.	.4995
	JK*a(-)	451	JK*2(B)	.48116 ± .00993		
LE	LE(+)	514	LE*1(Le)	.44652 ± .01530	.	.4950
	le(-)	227	LE*2(le)	.55348 ± .01530		
LU	LU*a	5	LU*1(a)	.04833 ± .02084	.	.1089
	LU*a(-)	48	LU*2(-)	.95167 ± .02084		
MNS	MS	157	MNS*1,3(MS)	.26156 ± .00731	.	.7158
	Ms	246	MNS*1,4(Ms)	.32953 ± .00764		
	NS	21	MNS*2,3(NS)	.09498 ± .00534		
	Ns	233	MNS*2,4(Ns)	.31392 ± .00745		
	MSs	354				
	NSs	108				
	MNS	136				
	MNs	457				
	MNSs	456				
P	P1(+)	1 507	P*P1(P+)	.50351 ± .00970	.	.5002
	P2+p	493	P*P2(p-)	.49649 ± .00970		
RH	CDEe	20	RH*CDE(RZ)	.01005 ± .00184	.	.7091
	CDe	406	RH*CDe(R1)	.42009 ± .00790		
	CcDE	10	RH*cDE(R2)	.22552 ± .00647		
	CcDEe	413	RH*cDe(R0)	.10251 ± .00817		
	CcDe	622	RH*cde(r)	.23059 ± .00934		
	cDE	124	RH*Cde(r')	.00844 ± .00282		
	cDEe	332	RH*cde(r'')	.00281 ± .00153		
	cDe	122				
	cdEe	3				
	cde	112				
	Ccde	9				
SE	Se(+)	1 760	SE*1(Se)	.61515 ± .01015	.	.4737
	se(-)	306	SE*2(se)	.38485 ± .01015		
HP	Hp*1-1	362	HP*1(1)	.45283 ± .00834	.	.4958
	Hp*1-2	966	HP*2(2)	.54717 ± .00834		
	Hp*2-2	538				

Nmax = 2 185, Nmin = 53; E.E., error estándar; H.W., equilibrio de Hardy-Weinberg; He, heterocigosidad esperada; (**)
 $\chi^2 = 13.447$, g.l. = 1, $p < 0.05$

CUADRO 2

*Frecuencias génicas y fenotípicas de grupos sanguíneos en la región Atlántica de Costa Rica*TABLE 2
Gene frequencies of classic markers in the Atlantic region of Costa Rica

Loci	Fenotipo	Observado	Alelo	Frecuencia +/- E.E.	χ^2 (HW)	He
ABO	A1	32	ABO*1(A1)	.14450 +/- .02373	.	.3777
	A2	3	ABO*2(A2)	.01641 +/- .00940		
	B	15	ABO*4(B)	.06497 +/- .01625		
	AB	0	ABO*0(O)	.77412 +/- .02986		
	O	70				
DI	DI*a(+)	0	DI*1(a)	.00000 +/- .00000	.	.0000
	DI*a(-)	24	DI*2(-)	1.00000 +/- .00000		
FY	FY*a	32	FY*1(A)	.44910 +/- .03878	(**)	.6242
	FY*ab	57	FY*2(B)	.39293 +/- .03744		
	FY*b	24	FY*X(-)	.15797 +/- .02598		
	FY*					
KEL	KEL*K	0	KEL*1(K)	.02137 +/- .00953	.	.0504
	KEL*Kk	5	KEL*2(k)	.97863 +/- .00953		
	KEL*k	112				
JK	JK*a(+)	84	JK*1(A)	.53637 +/- .04283	.	.5026
	JK*a(-)	23	JK*2(B)	.46363 +/- .04283		
LE	LE(+)	21	LE*1(Le)	.43204 +/- .07391	.	.5032
	le(-)	10	LE*2(le)	.56796 +/- .07391		
MNS	MS	9	MNS*1,3(MS)	.31592 +/- .03646	.	.7256
	Ms	8	MNS*1,4(Ms)	.29333 +/- .03420		
	NS	1	MNS*2,3(NS)	.10005 +/- .02348		
	Ns	13	MNS*2,4(Ns)	.29071 +/- .02968		
	MSs	27				
	NSs	4				
	MNS	12				
	MNs	21				
	MNSs	24				
P	P1(+)	76	P*P1(P+)	.47446 +/- .04149	.	.5037
	P2+p	29	P*P2(p-)	.52554 +/- .04149		
RH	CDEe	1	RH*CDE(RZ)	.00346 +/- .00000	.	.7154
	CDe	23	RH*CDe(R1)	.41737 +/- .04520		
	CeDE	1	RH*cDE(R2)	.23404 +/- .03880		
	CcDEe	21	RH*cDe(R0)	.14587 +/- .03270		
	CcDe	31	RH*cde(r)	.19925 +/- .03670		
	cDE	5	RH*Cde(r')	.00000 +/- .00000		
	cDEe	23	RH*cdE(r'')	.00000 +/- .00000		
	cDe	10				
	cdEe	0				
	cde	5				
	Cede	0				
	SE	Se(+)	101	SE*1(Se)		
se(-)		17	SE*2(se)	.37956 +/- .04255		
HP	Hp*1-1	16	HP*1(1)	.43055 +/- .03658	.	.4936
	Hp*1-2	61	HP*2(2)	.56945 +/- .03658		
	Hp*2-2	31				

Nmax = 120, Nmin = 24; E.E., error estándar; H.W., equilibrio de Hardy-Weinberg; He, heterocigosidad esperada; (**)
 $\chi^2 = 15.148$, g.l. = 1, $p < 0.05$

CUADRO 3

*Frecuencias génicas y fenotípicas de marcadores clásicos en la región Central de Costa Rica*TABLE 3
Gene frequencies of classic markers in the Central region of Costa Rica

Loci	Fenotipo	Observado	Alelo	Frecuencia +/- E.E.	χ^2 (HW)	He
ABO	A1	359	ABO*1(A1)	.19582 +/- .00890	.	.4612
	A2	30	ABO*2(A2)	.01898 +/- .00343		
	B	142	ABO*4(B)	.08252 +/- .00596		
	AB	34	ABO*0(O)	.70269 +/- .01038		
	O	548				
DI	DI*a(+)	3	DI*1(a)	.00724 +/- .00416	.	.0191
	DI*a(-)	205	DI*2(-)	.99276 +/- .00416		
FY	FY*a	253	FY*1(A)	.41736 +/- .01155	(**)	.5696
	FY*ab	493	FY*2(B)	.50024 +/- .01206		
	FY*b	353	FY*X(-)	.08240 +/- .00978		
	FY*	12				
KEL	KEL*K	1	KEL*1(K)	.01853 +/- .00282	.	.0355
	KEL*Kk	39	KEL*2(k)	.98147 +/- .00282		
	KEL*k	1 066				
JK	JK*a(+)	752	JK*1(A)	.49605 +/- .01360	.	.5005
	JK*a(-)	256	JK*2(B)	.50395 +/- .01360		
LE	LE(+)	263	LE*1(Le)	.45695 +/- .02174	.	.4974
	le(-)	110	LE*2(le)	.54305 +/- .02174		
MNS	MS	81	MNS*1,3(MS)	.26578 +/- .01028	.	.7185
	Ms	120	MNS*1,4(Ms)	.31432 +/- .01044		
	NS	12	MNS*2,3(NS)	.09920 +/- .00757		
	Ns	128	MNS*2,4(Ns)	.32070 +/- .01037		
	MSs	178				
	NSs	61				
	MNS	69				
	MNs	214				
	MNSs	248				
	P	P1(+)	773	P*P1(P+)		
P2+p		250	P*P2(p-)	.49435 +/- .01359		
RH	CDÉe	12	RH*CDE(RZ)	.01022 +/- .00256	.	.6987
	CDe	209	RH*CDe(R1)	.42492 +/- .01093		
	CcDE	4	RH*cDE(R2)	.22605 +/- .00895		
	CcDEe	206	RH*cDe(R0)	.07556 +/- .01014		
	CcDe	328	RH*cde(r)	.25333 +/- .01262		
	cDE	70	RH*Cde(r')	.00652 +/- .00326		
	cDEe	166	RH*cde(r'')	.00345 +/- .00239		
	cDe	46				
	cdEe	2				
	cde	67				
Ccde	4					
SE	Se(+)	933	SE*1(Se)	.61335 +/- .01392	.	.4747
	se(-)	164	SE*2(se)	.38665 +/- .01392		
HP	Hp*1-1	211	HP*1(1)	.46048 +/- .01113	.	.4974
	Hp*1-2	520	HP*2(2)	.53952 +/- .01113		
	Hp*2-2	293				

Nmax = 1 114, Nmin = 208; E.E., error estándar; H.W., equilibrio de Hardy-Weinberg; He, heterocigosidad esperada; (**)
 $\chi^2 = 6.267$, g.l. = 1, $p < 0.05$

CUADRO 4

*Frecuencias génicas y fenotípicas de de marcadores clásicos en la región Chorotega de Costa Rica*TABLE 4
Gene frequencies of classic markers in the Chorotega region of Costa Rica

Loci	Fenotipo	Observado	Alelo	Frecuencia +/- E.E.	χ^2 (HW)	He
ABO	A1	111	ABO*1(A1)	.13197 +/- .01125	.	.3812
	A2	16	ABO*2(A2)	.02106 +/- .00519		
	B	62	ABO*4(B)	.07580 +/- .00865		
	AB	9	ABO*0(O)	.77117 +/- .01414		
	O	289				
DI	DI*a(+)	1	DI*1(a)	.00930 +/- .00918	.	.0370
	DI*a(-)	53	DI*2(-)	.99070 +/- .00918		
FY	FY*a	146	FY*1(A)	.43036 +/- .01792	.	.6066
	FY*ab	185	FY*2(B)	.42142 +/- .01781		
	FY*b	141	FY*X(-)	.14822 +/- .01662		
	FY*	13				
KEL	KEL*K	1	KEL*1(K)	.02206 +/- .00492	.	.0433
	KEL*Kk	16	KEL*2(k)	.97794 +/- .00492		
	KEL*k	391				
JK	JK*a(+)	311	JK*1(A)	.53885 +/- .02232	.	.4982
	JK*a(-)	84	JK*2(B)	.46115 +/- .02232		
LE	LE(+)	111	LE*1(Le)	.46720 +/- .03398	.	.5007
	le(-)	44	LE*2(le)	.53280 +/- .03398		
MNS	MS	29	MNS*1,3(MS)	.22719 +/- .01478	.	.7122
	Ms	63	MNS*1,4(Ms)	.36099 +/- .01680		
	NS	5	MNS*2,3(NS)	.09854 +/- .01154		
	Ns	48	MNS*2,4(Ns)	.31329 +/- .01620		
	MSs	70				
	NSs	24				
	MNS	31				
	MNSs	122				
	MNSs	90				
	Nsw	1				
P	P1(+)	315	P*P1(P+)	.46548 +/- .02011	.	.4987
	P2+p	126	P*P2(p-)	.53452 +/- .02011		
RH	CDEe	4	RH*CDE(RZ)	.00000 +/- .00000	.	.7224
	CDe	75	RH*CDe(R1)	.39808 +/- .02222		
	CcDE	3	RH*cDE(R2)	.24021 +/- .01940		
	CcDEe	94	RH*cDe(R0)	.15347 +/- .01630		
	CcDe	139	RH*cde(r)	.19807 +/- .01810		
	cDE	24	RH*Cde(r')	.01017 +/- .00460		
	cDEe	81	RH*cDE(r'')	.00000 +/- .00000		
	cDe	43				
	cdEe	0				
	cde	20				
Cede	2					
SE	Se(+)	352	SE*1(Se)	.64123 +/- .02322	.	.4613
	se(-)	52	SE*2(se)	.35877 +/- .02322		
HP	Hp*1-1	64	HP*1(1)	.43199 +/- .01871	.	.4921
	Hp*1-2	196	HP*2(2)	.56801 +/- .01871		
	Hp*2-2	115				

Nmax = 487, Nmin = 54; E.E., error estándar; H.W., equilibrio de Hardy-Weinberg; He, heterocigosidad esperada

CUADRO 5

*Frecuencias génicas y fenotípicas de grupos sanguíneos en la región Norte de Costa Rica*TABLE 5
Gene frequencies of classic markers in the Northern region of Costa Rica

Loci	Fenotipo	Observado	Alelo	Frecuencia +/- E.E.	χ^2 (HW)	He
ABO	A1	61	ABO*1(A1)	.20302 +/- .01125	.	.4734
	A2	7	ABO*2(A2)	.02625 +/- .00519		
	B	20	ABO*4(B)	.07525 +/- .00865		
	AB	7	ABO*0(O)	.69548 +/- .01414		
	O	91				
DI	DI*a(+)	1	DI*1(a)	.02410 +/- .00000	.	.0952
	DI*a(-)	20	DI*2(-)	.97590 +/- .00000		
FY	FY*a	43	FY*1(A)	.43280 +/- .01792	(**)	.4943
	FY*ab	75	FY*2(B)	.56720 +/- .01781		
	FY*b	68	FY*X(-)	.00000 +/- .01662		
	FY*	0				
KEL	KEL*K	0	KEL*1(K)	.00815 +/- .00492	.	.0109
	KEL*Kk	3	KEL*2(k)	.99185 +/- .00492		
	KEL*k	181				
JK	JK*a(+)	150	JK*1(A)	.58069 +/- .02232	.	.4891
	JK*a(-)	32	JK*2(B)	.41931 +/- .02232		
LE	LE(+)	54	LE*1(Le)	.45346 +/- .03398	.	.5024
	le(-)	23	LE*2(le)	.54654 +/- .03398		
MNS	MS	11	MNS*1,3(MS)	.27050 +/- .01478	.	.7153
	Ms	25	MNS*1,4(Ms)	.35852 +/- .01680		
	NS	1	MNS*2,3(NS)	.08971 +/- .01154		
	Ns	16	MNS*2,4(Ns)	.28127 +/- .01620		
	MSs	36				
	NSs	7				
	MNS	11				
	MNs	34				
	MNSs	45				
P	P1(+)	139	P*P1(P+)	.53192 +/- .02011	.	.5005
	P2+p	39	P*P2(p-)	.46808 +/- .02011		
RH	CDEe	2	RH*CDE(RZ)	.02101 +/- .01060	.	.7039
	CDe	40	RH*CDe(R1)	.42854 +/- .03630		
	CcDE	0	RH*cDE(R2)	.19942 +/- .02920		
	CcDEe	32	RH*cDe(R0)	.07441 +/- .01930		
	CcDe	54	RH*cde(r)	.26649 +/- .03250		
	cDE	9	RH*Cde(r')	.01013 +/- .00750		
	cDEe	30	RH*cde(r'')	.00000 +/- .00000		
	cDe	7				
	cdEe	0				
	cde	11				
Ccde	1					
SE	Se(+)	152	SE*1(Se)	.58298 +/- .02322	.	.4894
	se(-)	32	SE*2(se)	.41702 +/- .02322		
HP	Hp*1-1	36	HP*1(1)	.46307 +/- .02712	.	.5001
	Hp*1-2	91	HP*2(2)	.53693 +/- .02712		
	Hp*2-2	49				

Nmax = 186, Nmin = 21; E.E., error estándar; H.W., equilibrio de Hardy-Weinberg; He, heterocigosidad esperada; (**)
 $\chi^2 = 5.940$, g.l. = 1, $p < 0.05$

CUADRO 6

*Frecuencias génicas y fenotípicas de grupos sanguíneos en la región Sur de Costa Rica*TABLE 6
Gene frequencies of classic markers in the Southern region of Costa Rica

Loci	Fenotipo	Observado	Alelo	Frecuencia +/- E.E.	χ^2 (HW)	He
ABO	A1	51	ABO*1(A1)	.15048 +/- .01894	.	.3722
	A2	6	ABO*2(A2)	.01958 +/- .00790		
	B	16	ABO*4(B)	.05023 +/- .01123		
	AB	3	ABO*0(O)	.77971 +/- .02204		
	O	116				
DI	DI*a(+)	0	DI*1(a)	.00000 +/- .00000	.	.0000
	DI*a(-)	29	DI*2(-)	1.00000 +/- .00000		
FY	FY*a	49	FY*1(A)	.42420 +/- .02808	.	.5726
	FY*ab	80	FY*2(B)	.49587 +/- .02937		
	FY*b	64	FY*X(-)	.07993 +/- .02884		
	FY*	1				
KEL	KEL*K	0	KEL*1(K)	.00777 +/- .00446	.	.0104
	KEL*Kk	3	KEL*2(k)	.99223 +/- .00446		
	KEL*k		190			
JK	JK*a(+)	146	JK*1(A)	.55525 +/- .03319	.	.4967
	JK*a(-)	36	JK*2(B)	.44475 +/- .03319		
LE	LE(+)	42	LE*1(Le)	.35450 +/- .04496	.	.4679
	le(-)	30	LE*2(le)	.64550 +/- .04496		
MNS	MS	15	MNS*1,3(MS)	.25470 +/- .02301	.	.7071
	Ms	20	MNS*1,4(Ms)	.33551 +/- .02620		
	NS	2	MNS*2,3(NS)	.07262 +/- .01491		
	Ns	22	MNS*2,4(Ns)	.33716 +/- .02560		
	MSs	32				
	NSs	8				
	MNS	8				
	MNs	50				
	MNSs	37				
	P	P1(+)	147	P*P1(P+)		
P2+p		32	P*P2(p-)	.42281 +/- .03385		
RH	CDEe	1	RH*CDE(RZ)	.01068 +/- .00622	.	.7071
	CDe	43	RH*CDe(R1)	.45384 +/- .02982		
	CcDE	2	RH*cDE(R2)	.21824 +/- .02401		
	CcDEe	43	RH*cDe(R0)	.10119 +/- .02908		
	CcDe	54	RH*cde(r)	.18010 +/- .03198		
	cDE	12	RH*Cde(r')	.02259 +/- .01626		
	cDEe	21	RH*cde(r'')	.01335 +/- .01337		
	cDe	9				
	cdEe	1				
	cde	6				
	Ccde	2				
SE	Se(+)	165	SE*1(Se)	.63726 +/- .03380	.	.4650
	se(-)	25	SE*2(se)	.36274 +/- .03380		
HP	Hp*1-1	34	HP*1(1)	.45605 +/- .02730	.	.4989
	Hp*1-2	98	HP*2(2)	.54395 +/- .02730		
	Hp*2-2	50				

Nmax = 194, Nmin = 29; E.E., error estándar; H.W., equilibrio de Hardy-Weinberg; He, heterocigosidad esperada

y poblaciones de comparación aparecen en el Cuadro 9. Todas las regiones de Costa Rica presentan valores de H semejantes entre sí, los cuales son a su vez equivalentes o ligeramente mayores a los observados en las poblaciones españolas. Por el contrario, tales valores de diversidad genética son claramente mayores que los observados en las poblaciones indígenas costarricenses.

El cálculo de PE a partir de todos estos marcadores arrojó una probabilidad de exclusión de paternidad del 70 %. Por otra parte, los grupos sanguíneos ABO y SE conjuntamente dieron un valor de 13.3 % de probabilidad de exclusión forense (PD).

DISCUSIÓN

El conocimiento de la distribución de estos marcadores genéticos tiene gran relevancia antropológica y, debido a la gran cantidad de información acumulada (Cavalli-Sforza *et al.* 1994), posiblemente son tan útiles como los marcadores de ADN para la reconstrucción de los eventos histórico-evolutivos de las poblaciones de origen mezclado reciente. En este contexto, el presente estudio constituye el primer perfil genético completo y detallado de la población de Costa Rica.

Las frecuencias génicas observadas para los *loci* ABO, HP y RH en el ámbito nacional no difieren significativamente de los resultados de las publicaciones previas sobre la población costarricense ya antes mencionadas. Son relevantes los resultados obtenidos con el *locus* FY, el cual muestra un desequilibrio de HW en las regiones Central y Atlántica. Dicho sistema Duffy es uno de los mejores *loci* para distinguir el origen africano reciente, ya que el alelo Fy*X tiene una frecuencia del 98.7 % en africanos occidentales y falta en los otros grupos étnicos; a la inversa, el alelo Fy*1 es bastante frecuente en europeos y amerindios pero prácticamente está ausente en africanos (Vogel y Motulsky 1986). Podría suponerse que el desequilibrio observado es un reflejo de la expansión de la población

afrocaribeña desde la región Atlántica al Valle Central. Dichas poblaciones se han mantenido como comunidades reproductoras separadas (Madrigal *et al.* 2001) y solo recientemente han iniciado un proceso de mezcla racial e integración cultural (Meléndez y Duncan 1989). Un apoyo para esa sugerencia se obtiene al reanalizar los datos de Elizondo y Zomer (1970), en los cuales también se puede observar que tal desequilibrio de HW existe en el sistema de la β -hemoglobina en la región Atlántica. Este no es el caso de la región Chorotega, en donde las raíces parcialmente africanas de la población se remontan hasta la segunda mitad del siglo XVI (Sáenz *et al.* 1980). A diferencia de las regiones Atlántica y Central, el desequilibrio de HW observado en la región Norte podría atribuirse a un efecto del pequeño tamaño de muestra.

Los cálculos de heterocigosidad por *locus* y por región no apoyan la idea de que el Valle Central de Costa Rica tenga una población genéticamente homogénea como se ha sugerido en el pasado (Uhrhammer *et al.* 1995, Freimer *et al.* 1996, Mc Innes *et al.* 1996, Reus y Freimer 1997, Telatar *et al.* 1998, Service *et al.* 2001). Este aspecto tiene profundas implicaciones sobre la búsqueda de genes implicados en enfermedades complejas en esta población, motivo por el cual está siendo objeto de una investigación más detallada (Morera *et al.* en preparación).

Los análisis de distancias genéticas mostraron la presencia de una estructuración geográfica en la población costarricense. Se utilizó el algoritmo de "neighbor-joining" para acceder las relaciones entre las distintas poblaciones de Costa Rica y sus referentes de España, precisamente porque conduce a árboles sin raíz. Esto evita la interpretación equívoca del árbol como una serie de sucesivas fisiones a partir de un punto inicial (Calafell 1995), ya que en las poblaciones mezcladas el modelo de fisiones no se cumple y, en vez de eso, las distancias corresponden a una cualificación directa de las proporciones de mezcla (Cavalli-Sforza y Bodmer 1981). Por tanto, las posiciones relativas de las poblaciones regionales de

CUADRO 7

Matriz de distancias genéticas para las poblaciones comparadas en la Fig. 2

TABLE 7

Genetic distance matrix for the populations compared in Fig. 2

	Atlántica	Central	Chorotega	Norte	Sur
Atlántica	.0000				
Central	.0047	.0000			
Chorotega	.0050	.0105	.0000		
Norte	.0102	.0035	.0159	.0000	
Sur	.0069	.0059	.0108	.0070	.0000

CUADRO 8

Matriz de distancias genéticas para las poblaciones comparadas en la Fig. 3

TABLE 8

Genetic distance matrix for the populations compared in Fig. 3

	Central	Chorotega	Norte	Sur	Atlántica	Madrid	Vizcaya	Boruca	Guaymí	Bribri	Cabécar
Central	.0000										
Chorotega	.0114	.0000									
Norte	.0036	.0169	.0000								
Sur	.0060	.0119	.0065	.0000							
Atlántica	.0053	.0055	.0111	.0075	.0000						
Madrid	.0125	.0323	.0109	.0243	.0275	.0000					
Vizcaya	.0483	.0656	.0435	.0681	.0681	.0190	.0000				
Boruca	.0545	.0517	.0564	.0478	.0535	.0670	.1157	.0000			
Guaymí	.0880	.0921	.1017	.0861	.0924	.1193	.1835	.0619	.0000		
Bribri	.0743	.0584	.0666	.0585	.0657	.0994	.1487	.0412	.1214	.0000	
Cabécar	.0840	.0787	.0843	.0723	.0777	.1147	.1695	.0334	.0840	.0370	.0000

CUADRO 9

Heterocigosidad promedio esperada en las poblaciones estudiadas de Costa Rica y España

TABLE 9

Mean expected heterozygosity in the studied populations from Costa Rica and Spain

POBLACIÓN	H ^a	H ^b
Atlántica	.4996	.4520
Central	.4977	.4521
Chorotega	.4950	.4503
Norte	.4877	.4522
Sur	.4805	.4354
Costa Rica (Total)	.4964	.4508
Boruca	.4037	-
Bribri	.3812	-
Cabécar	.3757	-
Guaymí	.3507	-
Madrid	.4913	-
Vizcaya	.4498	-

H = Heterocigosidad promedio esperada, ^a basada en 9 loci, ^b basada en 11 loci

Costa Rica en los árboles filogenéticos están necesariamente influidas por el proceso de mezcla que, en primera instancia, originó dichas poblaciones. Así, la posición de la región Central en la topología interna del árbol de Costa Rica (Fig. 2 y 3) contradice la idea de que esta población es radicalmente diferente a las demás regiones del país, ni mucho más próxima a España, como se ha supuesto algunas veces (Saborío 1992, Freimer *et al.* 1996). Las regiones Atlántica y Chorotega tienden a ramificar juntas, a pesar de su completa separación geográfica, lo que concuerda con la existencia de mayores frecuencias de alelos de origen africano (FY y HB) en ambas regiones costeras. En el contexto más amplio (Fig. 3), la posición de las poblaciones regionales, intermedia entre las de España y de los pueblos indígenas costarricenses, es coherente con el planteamiento que atribuye un origen mestizo a la población general de Costa Rica (Morera y Barrantes 1995).

Por otra parte, las normas de la Sociedad Internacional de Genética Forense exigen la existencia y publicación de datos poblacionales que sustenten los análisis bioestadísticos en los casos en que no se encuentre una exclusión, tanto en las investigaciones biológicas de paternidad como en los análisis de vestigios biológicos de interés criminalístico (Carracedo *et al.* 1997). Esto requiere del conocimiento preciso de la estructura genética poblacional. Por lo tanto, desde una perspectiva práctica, vale rescatar que los datos aquí presentados sirvieron de base para la introducción de los análisis probabilísticos en los dictámenes de paternidad para los tribunales costarricenses. A pesar de que el cálculo de PE muestra que los marcadores en conjunto tan solo brindan un 70 % de probabilidad de exclusión de paternidad, estos resultados son semejantes a los encontrados en otras poblaciones latinoamericanas como la de Nuevo León, México (Cerdeña-Flores *et al.* 1999). Entretanto, la probabilidad de exclusión forense es más pequeña aún (13.3 %) ya que solo los marcadores ABO y SE son útiles en casos forenses, debido a que los demás grupos san-

guíneos son rápidamente degradados al ser expuestos a los factores ambientales. Para los propósitos de identificación humana, los pobres valores de exclusión que aportan estos marcadores, confirman la importancia de su sustitución definitiva por los marcadores de ADN que son más resistentes a la exposición ambiental de las evidencias biológicas (Morera y Jiménez-Arce 1998) y mucho más informativos (Rojas *et al.* 1999). De momento, esta información ha sido de gran utilidad práctica en el planeamiento del muestreo aleatorio que sustenta los estudios presentes y futuros de los marcadores hipervariables de ADN nuclear, orientados a la estimación de parámetros probabilísticos forenses en la población en Costa Rica (Morales *et al.* 2001).

Si bien la tendencia mundial apunta hacia la consolidación definitiva de la tecnología del ADN con fines forenses, en varios países latinoamericanos aún se continúa utilizando los marcadores clásicos. El caso de Costa Rica ejemplifica la reticencia y lentitud del sistema judicial para efectuar dicho cambio e ilustra sobre las grandes dificultades que presentan los círculos académico-legales, para comprender la diferencia cualitativa que existe entre la prueba de ADN y la "prueba heredobiológica" de los grupos sanguíneos (Trejos Salas 1999). Con estos antecedentes y dado que el texto de la ley (Anónimo 1996, Anónimo 2001) no impide que los exámenes de paternidad ni los dictámenes forenses incluyan marcadores clásicos, ni tampoco obliga a sobrepasar un umbral estadístico mínimo en el poder de exclusión como si ocurre en otras legislaciones (*i.e.* 99.73 % en España), este trabajo podrá ser de utilidad al valorar la conveniencia de mantener tales marcadores dentro de los esquemas rutinarios de identificación humana en los sistemas de investigación judicial.

AGRADECIMIENTOS

Estamos en deuda con Ana Isabel Morales por su valiosa ayuda. B.M. recibió una beca de la Agencia Española de Cooperación Internacional

(AECI). Esta investigación fue financiada por la Universidad de Costa Rica (Proyecto No. 111-90-068).

RESUMEN

Se realizó un estudio de varios *loci* de grupos sanguíneos (ABO, Diego, Duffy, Kell, Kidd, Lewis, Lutheran, MNSs, P, Rhesus y Secretor) y de la proteína sérica haptoglobina en una muestra de 2 196 costarricenses no emparentados y de ambos sexos. Los datos fueron clasificados y analizados de acuerdo con la región geográfica de origen de los individuos. Se estimaron las frecuencias génicas y su bondad de ajuste al equilibrio de Hardy-Weinberg mediante el método de máxima verosimilitud. Se observó la existencia de una estructuración geográfica en la población de Costa Rica. Todas las regiones de Costa Rica presentan valores de heterocigosidad mucho mayores a los observados en los pueblos indígenas costarricenses, pero semejantes o ligeramente mayores a los encontrados en poblaciones de España. El análisis de distancias génicas evidenció que las regiones de Costa Rica se agrupan próximas entre sí, en posiciones intermedias entre las amerindias y las de España, hecho que es coherente con el planteamiento que atribuye un origen mestizo a la población general de Costa Rica. Además, los datos contradicen la idea de que la región Central tiene una población radicalmente diferente a las demás regiones del país. Estos marcadores revelan pobres valores de probabilidad de exclusión forense y de paternidad, lo que confirma la importancia de su reemplazo por marcadores de ADN en los esquemas de identificación humana de los sistemas de investigación judicial. Tales resultados son similares a los encontrados en otras poblaciones latinoamericanas.

REFERENCIAS

- Anónimo. 1996. Código civil y de familia. Leyes, decretos, etc. República de Costa Rica. Porvenir, San José, Costa Rica. 208 p.
- Anónimo. 2001. Ley de paternidad responsable. No 8101. República de Costa Rica. Nacional, San José, Costa Rica. 16 p.
- Acuña León, M.A. & D. Chavarría López. 1991. Endogamia y exogamia en la sociedad colonial cartaginesa (1738-1821). *Rev. Hist.* 23: 107-144.
- Barrantes, R. 1993. Evolución en el trópico: Los amerindios de Costa Rica y Panamá. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 223 p.
- Barrantes, R. 1998. Desarrollo y perspectivas de la genética humana en Costa Rica. *Acta Pediatr. Costarricense* 12: 87-94.
- Barrantes, R., J. Azofeifa & L. Mata. 1985. Grupos sanguíneos ABO y Rh y proteínas séricas en una población amerindia, Matambú, Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 33: 13-16.
- Barrantes, R., P. E. Smouse, H. W. Mohrenweiser, H. Gershowitz, J. Azofeifa, T.D. Arias & J.V. Neel. 1990. Microevolution in lower Central America: Genetic characterization of the Chibcha-speaking groups of Costa Rican and Panama, and a consensus taxonomy based on genetic and linguistic affinity. *Amer. J. Human Genet.* 46: 63-84.
- Brenes, R. 1978. Incidencia de grupos sanguíneos y factor Rho en Costa Rica. *Acta Méd. Costarricense* 21: 289-293.
- Calafell, F. 1995. Análisis de la diversidad genética de las poblaciones humanas de la península ibérica. Tesis doctoral, Universitat de Barcelona, Barcelona, España.
- Cavalli-Sforza L., P. Menozzi & A. Piazza. 1994. The history and geography of human genes. Princeton University, New Jersey 518 p.
- Cavalli-Sforza, L.L. & W.F. Bodmer. 1981. Genética de las poblaciones humanas. Omega, Barcelona, España. 942 p.
- Carracedo, A., M. S. Rodríguez-Calvo, C. Pestoni, M.V. Lareu, S. Bellas, A. Salas & F. Barros. 1997. Forensic DNA analysis in Europe: Current situation and standardization efforts. *Forensic Sci. Int.* 86: 87-102.
- Cerda-Flores, R.M., S.A. Barton, L.F. Marty-González, F. Rivas & R. Chakraborty. 1999. Estimation of nonpaternity in the Mexican population of Nuevo León: A validation study with blood group markers. *Am. J. Physic. Anthropol.* 109: 281-293.
- Echandi, C.A. 1953. Grupos sanguíneos en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 1: 15-16.
- Echandi Cruz, L. & G. Valverde Chaves. 1992. Distribución de grupos sanguíneos del sistema ABO según grupos de edades y del sistema Rho. *Rev. Méd. Costa Rica LIX (520):* 105-108.
- Elizondo, J. & M. Zomer. 1970. Hemoglobinas anormales en la población asegurada de Costa Rica. *Acta Méd. Costarricense* 13: 249-255.
- Felsenstein, J. 1989. PHYLIP: Phylogeny inference package (version 3.2). *Cladistics* 5: 164-166.

- Freimer, N.B., V.I. Reus, M. Escamilla, M. Spesny, L. Smith, S. Service, A. Gallegos, L. Meza, S. Batki, S. Vinogradov, P. Leon & L.A. Sandkuijl. 1996. An approach to investigating linkage for bipolar disorder using large Costa Rican pedigrees. *Amer. J. Med. Genet.* 67: 254-263.
- Gaensslen, P.E. 1983. *Surcebook in forensic serology, immunology and biochemistry*. NIJ. U.S. Department of Justice, Washington D.C., 692 p.
- León, A.R., R.A. Marín-Rojas, C. Bonilla & G. Chacón. 1994. Distribución de los fenotipos y genotipos del sistema secretor en la población de Costa Rica. *Rev. Costarricense Cien. Méd.* 15(1/2): 41-45.
- Lizano, X.M. & L. Sandí. 1980. Incidencia de grupos sanguíneos y factor rho en la región de Turrialba. *Rev. Méd. Costa Rica* 472: 95-97.
- Madrigal, L., B. Ware, R. Miller, G. Saenz, M. Chavez & D. Dykes. Ethnicity, gene flow, and population subdivision in Limón, Costa Rica. *Amer. J. Phys. Anthropol.* 114: 99-108.
- Marín-Rojas, R.A. 1979. *Inmunoematología. Manual de laboratorio*. Depto. Publicaciones, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. 32 p.
- Marín-Rojas, R.A., M.A. Serrato, M. Sáenz & E.M. Solano. 1979. Distribución de los tipos de haptoglobinas en la población de Costa Rica. *Sangre* 24: 24-26.
- Marín-Rojas, R.A., E.M. Solano, M. Espinoza, E. Sáenz, S. Willis & G. Chacón. 1986a. Distribución de fenotipos y genotipos del sistema ABO en la población de Costa Rica. *Rev. Costarricense Cien. Méd.* 7(1): 55-58.
- Marín-Rojas, R.A., E.M. Solano & M. Espinoza. 1986b. Distribución de fenotipos y genotipos del sistema Rh-Hr en la población de Costa Rica. *Rev. Costarricense Cien. Méd.* 7(1): 59-63.
- Marín-Rojas, R. & R. León Sánchez. 1996. Distribución de los fenotipos y genotipos del sistema MNSs en la población de Costa Rica. *Rev. Costarricense Cien. Méd.* 17(4): 24-29.
- Marín-Rojas, R.A. & M.O. Duarte Sibaja. 1997. Fenotipos, genotipos y genes del sistema Diego en Costa Rica. *Rev. Costarricense Cien. Méd.* 18(3): 43-45.
- McInnes, L.A., M.A. Escamilla, S.K. Service, V.I. Reus, P. León, S. Silva, E. Rojas, M. Spesny, S. Baharloo, K. Blankenship, A. Peterson, D. Tyler, N. Shimayoshi, C. Tobey, S. Batki, S. Vinogradov, L. Meza, A. Gallegos, E. Fournier, L.B. Smith, S.H. Barondes, L.A. Sandkuijl & N.B. Freimer. 1996. A complete genome screen for genes predisposing to severe bipolar disorder in two Costa Rican pedigrees. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 93: 13060-13065.
- Meléndez, C. & Q. Duncan. 1989. *El negro en Costa Rica*. Costa Rica, San José, Costa Rica. 58-82 p.
- Meléndez Obando, M. 1997. Las familias, p. 81-214. *In* T. Lobo & M. Meléndez Obando (eds.). *Negros y blancos: Todo mezclado*. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.
- Monge, R., C. Vargas, R. Loría & E. Chaves. 1964. Incompatibilidades materno - fetales en los sistemas ABO y Rh-Hr. *Rev. Méd. Costa Rica* 363: 317-326.
- Morales-Cordero, A.I. & R.A. Marín-Rojas 1997. Sistema Kidd: Distribución de los fenotipos y genotipos en la población de Costa Rica. *Rev. Costarricense Cien. Méd.* 18(1): 59-62.
- Morales-Cordero, A.I., B. Morera, G. Jiménez-Arce, G. Sánchez-Rivera, F. Calafell & R. Barrantes. 2001. Genetic profile of the markers LDLR, GYPA, HBGG, D7S8, Gc, HLA-DQA1, and D7S80 in the general and minority populations of Costa Rica. *Forensic Sci. Int.* 124: 1-4.
- Morera, B. & R. Barrantes. 1995. Genes e historia: El mestizaje en Costa Rica. *Rev. Hist.* 32: 43-64.
- Morera, B. & G. Jiménez-Arce. 1998. Identificación de restos óseos mediante análisis de ADN. *Med. Legal Costa Rica* 15(1/2): 6-7.
- Picado, C. & A. Trejos. 1942. *Biología hematológica elemental comparada*. Nacional, San José, Costa Rica. 142 p.
- Reynolds, J., B.S. Weir & C.C. Cockerham. 1983. Estimation of the coancestry coefficient: Basis for a short-term genetic distance. *Genetics* 105: 767-779.
- Reus, V.I. & N.B. Freimer. 1997. Understanding the genetic basis of mood disorders: Where do we stand? *Amer. J. Hum. Genet.* 60: 1283-1288.
- Roberts, P.O. 1978. The composition of the Costa Rican population: Some evidence from history, genetics, and morphology. Ph.D. Thesis, Department of Anthropology, University of Colorado, U.S.A. 147 p.
- Rodríguez, S. & J. Villegas. 1981. Genotipos del sistema Rh-Hr e incidencia de los grupos sanguíneos ABO en una muestra de la población del cantón de Nicoya. *Rev. Costarricense Cien. Méd.* 2: 69-72.
- Rojas, E., J. Lobo & P. León. 1999. Análisis de doce marcadores polimórficos en el ADN de una muestra

- poblacional del Valle Central costarricense. *Acta Méd. Costarricense* 41(3): 17.
- Saborío, M. 1992. Experience in providing genetic services in Costa Rica. *Birth Defects Original Article Series* 28(3): 96-102.
- Sáenz, G.F., J. Elizondo, G. Arroyo, J. Valenciano, L.F. Rojas, J. Jiménez, G. Montero & J.E. Sánchez. 1980. Hemoglobinopatías en 12.000 escolares. *Acta Méd. Costarricense* 23: 89-99.
- Saitou, N. & M. Nei. 1987. The neighbor-joining method: A new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evolut.* 4: 406-425.
- Santos, M., R.H. Ward & R. Barrantes. 1994. mtDNA variation in the Chibcha Amerindian Huetar from Costa Rica. *Hum. Biol.* 66: 963-977.
- Schneider, S., J.M. Kueffer, D. Roessli & L. Excoffier. 1997. Arlequin vers. 1.1: A software for population genetic data analysis. *Genetics and Biometry Laboratory, University of Geneva, Switzerland.*
- Service, S.K., R.A. Ophoff & N.B. Freimer. 2001. The genome-wide distribution of background linkage disequilibrium in a population isolate. *Hum. Mol. Genet.* 10: 545-551.
- Telatar, M., S. Wang, S. Castellvi-Bel, L.Q. Tai, S. Sheikhavandi, J.R. Regueiro, O. Porras & R.A. Gatti. 1998. A model for ATM heterozygote identification in a large population: Four founder-effect ATM mutations identify most of Costa Rican patients with ataxia telangiectasia. *Mol. Genet. Metab.* 64: 36-43.
- Trejos Salas, G. 1999. Derecho de familia costarricense. T II. Juricentro, San José, Costa Rica. 90-93 p.
- Uhrhammer, N., E. Lange, O. Porras, A. Naeim, X. Chen, S. Sheikhavandi, S. Chiplunkar, L. Yang, S. Dandekar, T. Liang, N. Patel, S. Terakoa, N. Udari, N. Calvo, P. Concannon, K. Lange & R.A. Gatti. 1995. Sublocalization of an ataxia-telangiectasia gene distal to D11S384 by ancestral haplotyping in Costa Rican families. *Amer. J. Hum. Genet.* 57: 103-111.
- Vogel, F. & A.G. Motulsky. 1986. *Human genetics.* Springer, Berlin, Germany. 807 p.
- Weir, B. 1996. *Genetic data analysis. II.* Sinauer, Massachusetts. 202-228 p.
- Zumbado, A.L. & R. Barrantes. 1991. La consanguinidad en las provincias centrales de Costa Rica. *Acta Méd. Costarricense* 34: 75-82.

REFERENCIAS DE INTERNET

- Page, R.D.M. 1998. Tree View (Win 32) 1.5.2. (Consultado: 2 de setiembre, 2001. <http://taxonomy.zoology.gla.ac.uk/rod.html>).