






REVISIÓN DE LA LITERATURA

Avances y Perspectivas de las Patologías Genéticas en el siglo XXI

Paula Andrea Rodríguez Ocampo¹ , David Luna Salazar¹, Karen Dayana Saavedra Pérez¹, Daniela Lynett Flórez¹ , Luis Gustavo Celis Regalado¹ 

1) Semillero de Terapia Celular y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

Recibido: 14 de agosto de 2024 / Aceptado: 20 de noviembre de 2024 / Publicado: 30 de noviembre de 2024

© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: El descubrimiento del ácido desoxirribonucleico en 1953 marca la diferencia entre la genética clásica que se basaba en la observación clínica para realizar diagnósticos y realizar modificaciones genómicas de forma empírica, lo que desencadenó una serie de aberraciones genéticas que comprometen la dignidad del ser humano y la nueva genética, una era que permitió comprender el punto de partida en los mecanismos de regulación y expresión génica y su papel a la hora de codificar el ADN lo que ha permitido el estudio de enfermedades de origen genético o hereditario y dar un tratamiento orientado. La nueva genética trae consigo novedosas herramientas para objetivar las alteraciones que se presentan ya sea a nivel de los genes, los cromosomas o trastornos multifactoriales y poder realizar su identificación y clasificación de forma pertinente, simplificando la comprensión de estas patologías. **Objetivo:** Este artículo tiene como objetivo mantener a la comunidad científica actualizada sobre las distintas patologías genéticas y su clasificación teniendo en cuenta la nomenclatura y puntos clave de cada una. **Metodología:** Se realizó una revisión de artículos científicos en bases de datos como Pubmed, Web of Science, Dynamed y Uptodate, con términos de búsqueda para inteligencia artificial en medicina, investigación clínica, marco legal, principios bioéticos, análisis automatizado, entre otros. No se aplicaron restricciones de idioma. Se utilizaron encabezados de temas médicos (MeSH). Adicionalmente se realizaron búsquedas manuales en listas de referencias, artículos de revisión y literatura gris en busca de artículos relevantes no capturados en la exploración electrónica. **Conclusión:** La genética humana y sus patologías son de interés constante, ya que mediante su conocimiento se explican diferentes variantes del ADN del proceso de codificación y replicación, conocer las últimas definiciones que abarcan el tema es de gran importancia para su comprensión.

Autor corresponsal

Daniela Lynett Flórez

Email

danielalyfl@unisabana.edu.co

Palabras clave

malformaciones, genopatías, cromosopatías, desórdenes multifactoriales.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución

Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC).

DOI

10.37980/im.journal.ggcl.20242423

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la medicina, uno de los descubrimientos de mayor relevancia ha sido el del ácido desoxirribonucleico (ADN) a manos de Watson y Crick en 1953. Este hallazgo marcó un antes y un después en la genética humana; tanto es así que se describen dos periodos históricos: una era clásica y una nueva genética [1].

La genética clásica se distingue por ser la gran era de la observación clínica, mediante la cual se establecieron los fenotipos en los pacientes con el fin de reconocer ciertas características en el examen físico y orientar así un diagnóstico [2]. Además, se introdujeron nuevos términos a la comunidad médica, como la eugenesia, que pretende realizar una manipulación intencionada del genoma para eliminar los defectos en el mismo. Esto trajo repercusiones y nuevas discusiones sobre la ética y la dignidad humana, poniendo en entredicho el valor humano al

marginal y segregar a aquellos que, por azar natural, eran diferentes. Sin embargo, hasta este punto de la historia de la humanidad y de la medicina, no se entendían a profundidad los mecanismos de expresión genética, motivo por el cual, muchas corrientes de pensamiento adoptan posiciones extremas respecto a cómo debía ser fenotípicamente el humano [3].

Por otro lado, la Nueva Genética es considerada la gran época del genoma humano, distinguiéndose por dilucidar los mecanismos de expresión génica y los genes que codifican el ADN. Esto ha permitido el desarrollo de proyectos como el mapeo del genoma humano, favoreciendo el avance en la comprensión genética y facilitando el estudio de enfermedades hereditarias y complejas. Además, ha posibilitado el desarrollo de tratamientos personalizados y el inicio de la terapia génica. Asimismo, ha propiciado el uso de nuevas técnicas de biología molecular como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), desarrollada en 1983 por Karry Mullis, que ha sido fundamental para la investigación clínica al detectar pequeñas bases nitrogenadas en secuencias específicas de ADN. De igual manera, han sido importantes las técnicas de enzimas de restricción y la hibridación molecular [4].

Gracias a estos avances a lo largo de la historia, ha surgido un sinnúmero de conocimientos que han permitido evaluar fenómenos clínicos a nivel molecular. Esta revisión de la literatura tiene como objetivo mantener a la comunidad científica actualizada sobre las distintas patologías genéticas y su clasificación teniendo en cuenta la nomenclatura y puntos clave de cada una [3].

Patologías Genéticas

Las Patologías Genéticas se clasifican en tres grupos según Thompson & Thompson [2] y la doctora Pilar Carvallo [5] que son:

1. Genopatías o Trastornos monogénicos: sólo un gen involucrado en la enfermedad por cada paciente.

2. Cromosopatías o Trastornos cromosómicos: se refiere a alteraciones en el número de cromosomas.

3. Trastornos multifactoriales: o bien a translocaciones cromosómicas.

3. Trastornos multifactoriales: existe más de un gen involucrado en la enfermedad, además de factores ambientales.

De esta forma, los trastornos monogénicos se subclasifica en [5]:

a. Autosómicos dominantes: tiene 3 grandes características:

- I. Todos los individuos afectados tienen un progenitor afectado.
- II. Sólo es necesario que uno de los dos alelos para un mismo gen, esté alterado para que se presente la enfermedad.
- III. Ambos sexos están afectados en proporciones similares.

b. Autosómico recesivos: sus tres características principales son [5]:

- I. Usualmente no hay historia familiar previa.
- II. La mayor probabilidad de encontrar un segundo afectado es un hermano del paciente en estudio.
- III. Ambos alelos de un mismo gen deben estar alterados para que se presente la enfermedad. Por esa razón ambos progenitores deben ser portadores de la alteración en uno de sus alelos (Aumento probabilidad en matrimonios consanguíneos).

c. Ligada al X: puede ser dominante o recesiva. Este tipo de herencia está asociada a genes que se encuentran en el cromosoma X. Ya que las mujeres presentan dos cromosomas X y los hombres sólo uno, la forma en que se hereda este cromosoma afecta de diferente manera a hombres y mujeres, predominantemente en hombres [5].

Tabla 1. Clasificación de Patologías Genéticas.

	Autosómicos dominantes	<p>I. Todos los individuos afectados tienen un progenitor afectado.</p> <p>II. Sólo es necesario que uno de los dos alelos para un mismo gen, esté alterado para que se presente la enfermedad.</p> <p>III. Ambos sexos están afectados en proporciones similares.</p>
Genopatías o Trastornos monogénicos		
(Sólo un gen involucrado en la enfermedad por cada paciente)	Autosómico recesivos	<p>I. Usualmente no hay historia familiar previa.</p> <p>II. La mayor probabilidad de encontrar un segundo afectado es un hermano del paciente en estudio.</p> <p>III. Ambos alelos de un mismo gen deben estar alterados para que se presente la enfermedad. Por esa razón ambos progenitores deben ser portadores de la alteración en uno de sus alelos. (Aumento probabilidad en matrimonios consanguíneos).</p>
	Ligada al X	<p>Puede ser dominante o recesiva. Este tipo de herencia está asociada a genes que se encuentran en el cromosoma X. Ya que las mujeres presentan dos cromosomas X y los hombres sólo uno, la forma en que se hereda este cromosoma afecta de diferente manera a hombres y mujeres, predominantemente en hombres.</p>
Cromosomopatías O Trastornos cromosómicos	Se refiere a alteraciones en el número de cromosomas o bien a translocaciones cromosómicas.	
Trastornos multifactoriales	Existe más de un gen involucrado en la enfermedad, además de factores ambientales.	

Clasificación general de las patologías genéticas, tabla original.

Otros autores como Ángel Herraiz [6], las clasifican en:

1. Trastornos según el tipo de célula

(Germinal o Somática).

2. Trastornos según la magnitud (Grandes mutaciones, Mutaciones medianas y Mutaciones puntuales).

3. Según el mecanismo: Mutaciones endógenas

(Errores en la replicación, Diseminación oxidativa de bases, Mutágenos endógenos) y Mutaciones exógenas (agentes físicos, agentes químicos o por agentes biológicos).

Pero para efectos de este trabajo mantendremos la clasificación clásica mencionada al inicio.

Genopatías

Las enfermedades genéticas ocurren cuando hay una alteración en un gen del ADN, cuyo funcionamiento adecuado es necesario para mantener el desarrollo normal de un individuo. De este modo, cuando ocurren estos cambios en la cantidad y/o función de los genes, ocurren mutaciones o variaciones genéticas, las cuales difieren según el tipo de secuencia alterada y por consiguiente, la gravedad de las mismas [7].

Estas genopatías tienen un componente identificable que es el responsable de su variación y para poder identificarlo, los métodos de estudio han avanzado de tal forma que, permiten analizar la estructura del genoma para emitir el diagnóstico a nivel molecular [8]. Estos fenómenos ocurren en principio, a nivel molecular y son observables. Una mutación implica cambios moleculares que no sobrepasan los 10 megabase (MB), los cambios que sobrepasan este valor de megabase, son anomalías cromosómicas (las cuales sí son observables) [8].

Para objetivar los hallazgos genómicos, los autores han variado en sus definiciones, algunos clasificándolas como cromosómicas [9] y bajo ese mismo concepto [10], subclasificarse en:

- Mutaciones por supresión.
- Mutaciones por inserción.
- Mutaciones por inversión (pericéntricas o paracéntricas).
- Mutaciones por transposición (para referirse a translocaciones dentro de un mismo cromosoma).
- Mutaciones por translocación recíproca.
- Mutaciones por polisomías.
- Mutaciones por aneuploidías.

Sin embargo, esta clasificación tiene varios puntos en los que se asemeja a la clasificación de aberraciones cromosómicas, por lo tanto, como punto clave de esta monografía, mantendremos el concepto original de mutaciones por cambios moleculares [9].

Las mutaciones pueden clasificarse de acuerdo con su estructura, función, causa que la origina, célula en que se da, desde el punto de vista evolutivo, de la extensión del cambio genético y de la patología molecular.

Desde el punto de vista de la Patología Molecular las mutaciones se clasifican en [9,11]: Mutaciones puntuales, Mutaciones por transposición, Mutaciones por falla en Splicing, mutaciones por delección o inserción, Fusión de genes, Repetición de tripletes (Ver tabla 2).

Para que se produzcan estos cambios genómicos tienen que haber ciertos efectos sobre la función de las proteínas y se pueden alterar cualquiera de los siguientes pasos: transcripción, traducción, plegado de polipéptidos, modificación postraduccional, ensamblaje de monómeros en una proteína polimérica, localización subcelular del polipéptido o del holómero, cofactor o grupo protésico que se une al polipéptido, función de una proteína correctamente plegada, ensamblada y localizada producida en cantidades normales [11].

Las consecuencias de las mutaciones pueden originar, alteraciones a nivel de las enzimas como ocurre en los Errores Innatos o Congénitos del Metabolismo o defectos en las proteínas estructurales tales como:

- Intracelulares - > filamentos intermedios - queratinas
- Extracelulares - > colágeno
- Formadoras de receptores nucleares y canales (RFTQ)
- Transportadoras - > hemoglobina

Cromosomopatías

Desde 1956, cuando se desarrollaron técnicas innovadoras para el estudio de los cromosomas se evidenciaron los

Tabla 2. Clasificación de Las Mutaciones.

Mutaciones puntuales	Son producto de la adición, sustitución o eliminación de un par de bases nitrogenadas, que conduce a la síntesis de proteínas de manera inadecuada, con secuencias anormales que no se sintetizan [12].
Mutaciones por transposición	Son producto de la inserción de elementos móviles llamados transposones, los cuales son capaces de insertarse en el mismo u otro cromosoma, induciendo así, mutaciones que activan o inactivan genes [13]. a) Generación de repeticiones directas. b) Deleciones e inversiones por recombinación entre elementos repetidos en el genoma. c) Roturas cromosómicas al escindirse.
Mutaciones por falla en el corte y empalme	Es el resultado de una falla de procesamiento, lo que da origen a proteínas anormales [13]. Pueden ser: a) Secuencias GT en 5' o AG en 3' b) Creación y eliminación de sitios de corte c) Creación de codones de terminación o inclusión de aminoácidos adicionales después de la traducción [14].
Mutaciones por delección o inserción	Tienen como resultado la formación de proteínas anormales o no producidas. Pueden ser desde 1 pg hasta 1 Mb.
Fusión de genes	Es producto de la fusión de mRNA que produce proteínas anormales, las cuales, al fusionarse, dan origen a proteínas no funcionales [7].
Repetición de tripletes	Debido a la inserción de codones que pueden terminar la transcripción o dar una proteína no formada. Esta puede ser moderadamente expresada (CAG en la Corea de Huntington) o mayormente expresada (CGG) en Síndrome de X-frágil. Las expansiones de triplete pueden ser [13]: • Tipo I Expansión de Poliglutamina Afectan regiones codificantes Enfermedades degenerativas (Huntington) • Tipo II Expansión ocurre en regiones no codificantes (regiones 5' y 3' no traducidas, intrones). X-frágil (expansión en 5' del gen FMR1) [13].

Clasificación general de las mutaciones, tabla original.

trastornos asociados a la alteración de la información cromosómica [15,16], Tumpenny, Ellard y Cleaver clasifican las aberraciones cromosómicas en cromosopatías numéricas, estructurales, mixploídías las cuales se expondrán a continuación [4].

Aberraciones cromosómicas estructurales

Estas alteraciones son el resultado de una unión desordenada posterior a la ruptura del cromosoma [17], esta alteración puede ser equilibrada cuando la información cromosómica no sufre pérdida o ganancia alguna de la información genética, por lo cual en la mayoría de casos son alteraciones inofensivas [18]. Por el contrario, las aberraciones cromosómicas estructurales no balanceadas implican una alteración importante en el material genético y por consecuencia implicaciones clínicas mayores [4,17].

Respecto a la clasificación de las alteraciones cromosómicas de tipo estructural, han surgido varias sub - clasificaciones, entre esas podemos encontrar la clasificación de Yilmaz, Beck y Lee en el libro "Genetics and genomics en medicine " donde agrupan las distintas alteraciones en categorías, siendo así [18]:

- **Segregación cromosómica anormal:** aneuploidía y disomía uniparental.

- **Síndromes cromosómicos recurrentes:** duplicación, deleción, alteración en el número de copias.

- **Anomalías cromosómicas no recurrentes:** Síndromes de deleción, disrupción génica .

- **Anomalías familiares desequilibradas:** translocaciones e inversiones.

- **Síndromes relacionados a la impronta genómica.**

A pesar de ser esta una de las clasificaciones más recientes y completas, existe otra clasificación expuesta por Tumpenny, Ellard y Cleaver 2021 y es la siguiente [4] :

- **Translocaciones:** Este tipo de alteraciones ocurren cuando hay una ruptura en un segmento de cromosoma y

este se transfiere a otro [19], hay distintos tipos que se pueden presentar cuando ocurre una translocación, entre esas variaciones encontramos:

- **Translocación robertsoniana:** Es aquella alteración de dos cromosomas acrocéntricos los cuales se fusionan en el centrómero para formar un solo cromosoma [20].

- **Translocación recíproca:** Ocurre cuando se rompen dos cromosomas diferentes y estos intercambian un segmento de tamaño similar entre sí [4].

- **Deleciones:** Es un tipo de mutación que implica la pérdida de uno o más nucleótidos de un segmento de ADN [21].

- **Inserciones:** Consiste en la adición de uno o más nucleótidos de un segmento de ADN, dentro del cual incluye [22, 23]:

- **Inversiones:** Ocurre cuando en un mismo cromosoma se presentan dos rupturas de dos segmentos diferente y estos se invierten [24], las hay de dos tipos:

- **Mutaciones pericéntricas:** Cuando la inversión involucra al centrómero.

- **Mutaciones pericéntricas:** Cuando la inversión ocurre en el mismo brazo.

- **Cromosoma en anillo:** Esta alteración implica una ruptura en cada brazo de un cromosoma dejando los extremos centrales libres, lo cuales formarán un anillo y las porciones distales se pierden [25].

- **Isocromosomas:** Se identifica un isocromosoma porque evidencia la pérdida de un brazo con posterior duplicación del brazo existente, su relevancia clínica es porque en un 15% de los casos da lugar al Síndrome de Turner [4].

Aberraciones de número

Las alteraciones genéticas en relación al número de cromosomas hay que recordar que el número normal de cromosomas humanos es de 23 pares, y este número puede variar en relación a las alteraciones genéticas que se pre-

senten, las aberraciones cromosómicas numéricas han tenido múltiples clasificaciones a lo largo de la historia, sin embargo, no hay gran diferencia entre cada autor por lo cual realizamos un consenso.

- **Aneuploidía:** Se denomina así a la condición donde se presentan más o menos cromosomas a lo fisiológicamente esperado y se debe a una inadecuada separación cromosómica durante la mitosis o la meiosis [15,26]. En el grupo de las aneuploidías hay algunas trisomías bastante conocidas ya que se relacionan a la etapa neonatal, estas son la trisomía 13, trisomía 18 y trisomía 21, conocidas también como el Síndrome de Patau, síndrome de Edwards y Síndrome de Down respectivamente [27], estos síndromes son fácilmente identificables debido a su fenotipo característico, hay otras trisomías como la 16, sin embargo, suelen asociarse a pérdidas tempranas del embarazo [4].

También se presentan trisomías de los cromosomas sexuales presentando así el síndrome de triple X (XXX), síndrome de Klinefelter (XXY), Síndrome de Jacob (XYY) [28] entre otras menos comunes.

Así mismo las aneuploidías se presentan en casos donde hace falta un cromosoma, esta presentación se llama monosomía, en la mayoría de casos suele ser incompatible con la vida [4], sin embargo, entre más las presentaciones frecuentes se encuentra el síndrome de Turner (X0) el cual se asocia a un alto número de abortos tempranos pero así mismo es compatible con la vida una vez se concibe [26].

- **Poliploidías:** Se da cuando se presentan dos o más copias de un cromosoma lo que altera en múltiples la carga genética, suelen ser incompatibles con la vida [4,26].

- **Mixoploidias:** Existen dos tipos tales como: el mosaicismo y el quimerismo.

El mosaicismo son las alteraciones cromosómicas donde en un tejido de un individuo se presentan dos líneas celulares distintas, pero con un mismo origen cigótico, por lo cual se puede decir que tiene el mismo origen genético

[29], por el contrario, el quimerismo se presenta cuando en un tejido se presentan dos líneas celulares diferentes con distinto origen genético [18].

A su vez, las quimeras se subdividen en la siguiente clasificación:

- **Dispermias:** Ocurre cuando dos óvulos son fecundados por dos espermatozoides con diferente material genético, por consiguiente, los cigotos resultantes se fusionarán para formar un embrión quimérico [4,18].

- **Sanguíneas:** Se da cuando dos gemelos que no son genéticamente idénticos intercambian células in útero a través de la placenta, normalmente esto produce una serie de alteraciones sexuales [4].

Desórdenes Multifactoriales

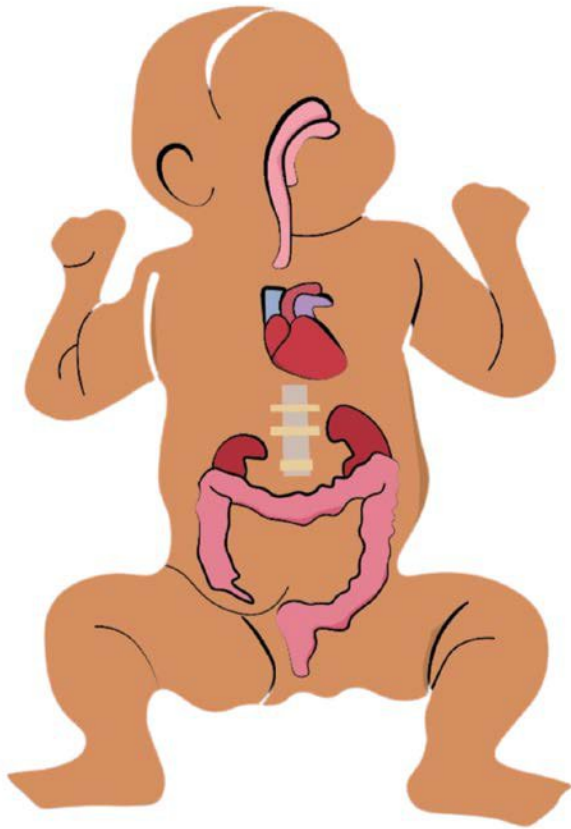
Son producto de la interacción del genoma con el medio ambiente, estos factores medio ambientales se denominan agentes teratógenos [30], son el resultado de los efectos combinados de múltiples variantes genéticas y factores de riesgo ambientales, acompañado de los factores de riesgo genéticos y ambientales que alteran la susceptibilidad a la enfermedad [31].

Por lo mencionado, estos trastornos se consideran de origen multifactorial, en esta sección es importante recalcar que la agrupación familiar genera un patrón de herencia que se denomina "complejo " debido a la contribución de sucesos fortuitos y a que los efectos combinados de múltiples factores de riesgo ambientales y genéticos no son fáciles de predecir y pueden dar lugar a una amplia variedad de patrones de segregación de la enfermedad en las familias [2].

Según criterios patogénicos, los desórdenes multifactoriales, pueden clasificarse de diversas formas, para efectos de este trabajo hablaremos de: Asociaciones, Secuencias, Interrupciones, Disostosis, Osteocondrodisplasias y Síndromes [31].

1. Asociaciones:

Los factores genéticos o ambientales no aleatorios y es-

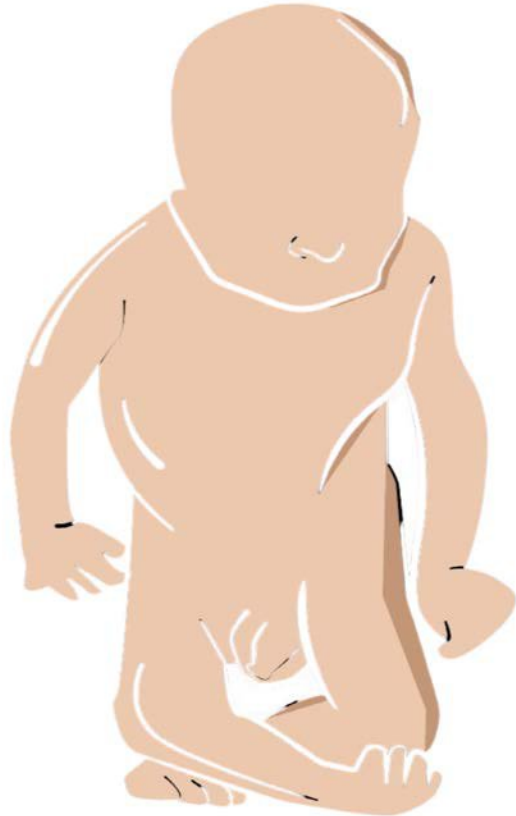
Figura 1: Asociación VACTERL.

Esquema de la asociación VACTERL, un acrónimo que describe las partes del cuerpo afectadas o que no se formaron adecuadamente (vértebras, ano, corazón, tráquea, esófago, tracto urinario, radio) figura original.

tadísticamente significativos, en los cuales se generan múltiples anomalías, las cuales no se ha descrito una etiología específica [32].

Asimismo, pueden interferir en los procesos blastogénéticos, es decir los eventos que ocurren durante embriogénesis temprana, especialmente durante las etapas de división celular y formación de capas germinales. De esta forma, cuando el embrión es un único campo de desarrollo, se producen defectos en órganos y segmentos corporales aparentemente no relacionados entre sí, algunas asociaciones pueden compartir un solapamiento fenotípico en relación con mecanismos etiológicos y patogénicos comunes [31].

Un buen ejemplo, son los recién nacidos con asociación "VACTERLS " que se caracteriza por la presencia de al

Figura 2. Secuencia de Potter.

Representación de la secuencia de Potter, facies y características principales, agenesia renal bilateral, reducción de la excreción de orina fetal, oligohidramnios. imagen original.

menos tres de los siguientes signos del acrónimo en inglés (defectos vertebrales, atresia anorrectal, anomalías cardíacas, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, anomalías a largo plazo renales, defectos de las extremidades y arteria umbilical única) [33,34].

Esta asociación suele ser esporádica con un bajo riesgo de recurrencia, se cree que la etiología es multifactorial, basada en un genoma genéticamente susceptible sobre el que actúan desencadenantes ambientales, incluidos los teratógenos y es más frecuente en hijos de madres diabéticas, esta se clasifica como una asociación, pues no existe evidencia de que las malformaciones estén relacionadas desde el punto de vista patogénico, pero estas malformaciones aparecen juntas con una incidencia superior a la esperada por la casualidad [33,34].

Tabla 3. Principales alteraciones determinadas por agentes biológicos y químicos.

Agente	Fenotipo
Citomegalovirus	Microcefalia, calcificaciones intracraneales, retraso psicomotor, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia.
Rubeola	Microcefalia, retraso psicomotor, catarata congénita, hipoacusia neurosensorial, defectos cardíacos, alteraciones hematológicas.
Varicela zoster	Retraso mental, atrofia cortical, convulsiones, coriorretinitis, cicatrices cutáneas.
Treponema pallidum	Pénfigo palmoplantar, exantema con cicatrices cutáneas, anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, miocarditis, coriorretinitis, rinitis mucohemática, alteraciones esqueléticas.
Toxoplasma gondii	Hidropesía, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis, cataratas, convulsiones, hepatoesplenomegalia, erupciones cutáneas.
Medicamentos anticonvulsivos	Labio y paladar hendido, defectos del tubo neural, defectos cardíacos congénitos.
Alcohol	RCIU, cara peculiar (microcefalia, fisuras palpebrales cortas, nariz pequeña con narinas antevertidas, filtro nasal hipoplásico, microretrognatia).
Cocaína	Prematuridad, RCIU, microcefalia, malformaciones urogenitales y esqueléticas.
Heroína	RCIU, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas.
Diabetes materna	Macrosomía, hipoglucemia, hipocalcemia, hipertrofia del tabique ventricular, disgenesia caudal, cualquier tipo de malformaciones congénitas (esqueléticas, cardíacas, renales, intestinales, del sistema nervioso central.)

Principales alteraciones determinadas por agentes biológicos y químicos, información recopilada de The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, congenital malformations [31,38].

2. Secuencias:

Se definen como un patrón de múltiples anomalías derivadas de una única anomalía seguida de una cascada de efectos secundarios [32], pueden depender tanto de factores genéticos como ambientales y se caracterizan porque múltiples órganos y sistemas pueden estar involucrados concomitantemente [31,35].

Un ejemplo de secuencias comunes observadas en el período neonatal, es la secuencia de oligohidramnios o secuencia de Potter, la cual es secundaria a la presencia de malformaciones o alteraciones a nivel del sistema genitourinario, entre las cuales podemos encontrar agenesia renal bilateral, riñones poliústicos graves e incluso obstrucción del tracto urinario, lo cual conlleva a la presencia de oligohidramnios que trae como resultado deformidades en cara y extremidades por compresión de la misma, hipoplasia pulmonar, neumotórax y/o restricción del crecimiento [32,36].

Otros ejemplos de secuencias, incluyen cardiopatías congénitas, atresia esofágica y duodenal, ano imperforado, sirenomelia, uñas hipoplásicas y secuencia de Pierre Robin [32,37].

3. Interrupciones:

Es un defecto estructural resultante de un insulto extrínseco a un proceso de desarrollo originalmente normal [32]. Esto se da debido a factores exógenos que actúan durante la vida intrauterina como cualquier sustancia introducida en el organismo humano (drogas, alcohol, tabaco) o producida por el metabolismo materno en situaciones específicas, las cuales pueden atravesar la placenta, llegar al feto, afectar el desarrollo embrionario y así en consecuencia se generan defectos morfogénicos en las regiones del cuerpo relacionadas [31,38].

En la tabla 3 se ejemplifican las principales alteraciones determinadas por agentes biológicos y químicos:

4. Síndromes:

Se define como un patrón reconocible de anomalías que se considera que tienen una causa específica [32], dentro de los síndromes, encontramos las aberraciones numéricas, que suelen tener origen precigótico; si surgen de

errores poscigóticos, están presentes sólo en un porcentaje de las células (mosaicos), otro grupo son las aberraciones estructurales, que ocurren de novo a partir de reordenamientos meióticos o pueden heredarse de uno de los padres, conllevando una translocación cromosómica equilibrada, en cuanto a las anomalías cromosómicas, es una subclasificación de la cual se habla en la sección II de este texto [31].

5. Disostosis:

Son un grupo heterogéneo de defectos congénitos con afectación esquelética, debido a mutaciones de genes implicados en el desarrollo óseo, ya que la mayoría de las condiciones están determinadas por mutaciones en los genes del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), por otro lado su clasificación se basa en criterios fenotípicos o genéticos [39,31].

Las disostosis se pueden dividir en:

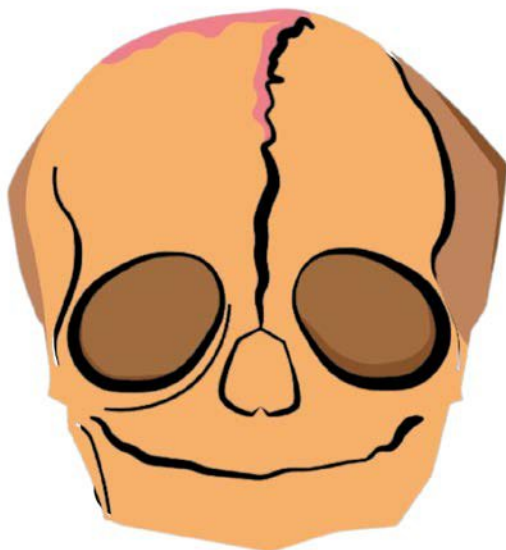
- Disostosis craneofaciales: Son aquellas disostosis que dependen del cierre precoz de las suturas craneales que limita el crecimiento craneal, produciendo una deformación del cráneo dependiendo de la afectación de las suturas (tipo, momento, extensión y simetría) [31,40].

- Klippel - Feil, un defecto del desarrollo de la columna, con posibles alteraciones a nivel cervical, torácico y lumbar (cuello corto, pterigión, cifosis y escoliosis); y disostosis de las extremidades, defectos digitales de uno o más huesos contiguos [31,40].

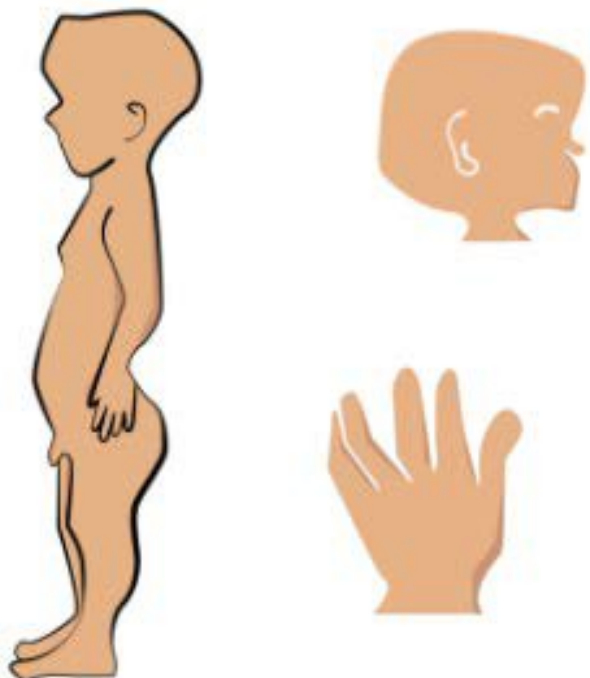
6. Displasia:

Es una anomalía en la organización o diferenciación de las células dentro de un tipo de tejido específico que resulta en cambios estructurales clínicamente aparentes [31], en este apartado, nos concentramos en las osteocondrodisplasias, pues son un grupo amplio y heterogéneo de afecciones determinadas genéticamente, que impactan el desarrollo de tejidos óseos y cartilagosos [31].

Entre las osteocondrodisplasias más comunes, encontramos la Acondroplasia, que se caracteriza por presentar megalencefalia, protuberancia frontal, puente nasal depri-

Figura 3. Disostosis craneofacial.

Cierre prematuro de las suturas craneales que se presenta en las disostosis craneofaciales. Imagen original.

Figura 4. Paciente con Acondroplasia.

Alteraciones presentes en la Acondroplasia: frente prominente, depresión del puente nasal, hiperlordosis lumbar, extremidades cortas, Genu Varo, dedos en tridente. Figura original.

mido, hipoplasia de los huesos faciales, prognatismo, tórax estrecho, enanismo rizomélico de extremidades cortas, braquidactilia, manos en tridente e hipotonía, determinada por la mutación AD Gly380Arg. en el gen FGFR3, con una alta tasa de mutación de novo relacionada con la edad paterna avanzada [31].

Por otro lado, un caso adicional de displasia es la Osteogénesis Imperfecta, un grupo de afecciones genéticamente (genes de colágeno tipo 1) y fenotípicamente (cuatro variantes clínicas diferentes) heterogéneas, caracterizado por frecuentes fracturas óseas [31].

Malformaciones

Las malformaciones genéticas son defectos durante la morfogénesis. Debido a que su etiología y presentación son muy variables, se han descrito numerosos defectos congénitos, los cuales se han clasificado considerando su etiología, patogenia, presentación y severidad [41, 42].

En cuanto a la gravedad debemos distinguir entre una malformación mayor y menor. El defecto mayor habla de una anomalía estructural grave, que altera la morfología de un órgano y/o tejido, originando una patología médica o estética que requiere de tratamiento médico - quirúrgico, con el fin de restituir la funcionalidad o en algunos casos, salvar la vida del individuo. Por otro lado, los defectos menores, son alteraciones morfológicas que afectan en menor medida la calidad de vida del individuo y que no requieren intervenciones de carácter vital para corregirlas [41].

Además, estos defectos mayores pueden clasificarse para establecer el tipo morfológico y su periodo embrionario en el cual manifiesta la alteración y consigo establecer su mecanismo y predecir la variabilidad de la manifestación en los individuos (Tabla 4).

Los defectos tempranos que suceden durante la embriogénesis y se caracterizan por ser alteraciones que comprenden la universalidad de un órgano o tejido, impidiendo su desarrollo completo o parcial [43,44]. Estas malformaciones congénitas tienen una prevalencia 104.5/100.000, siendo más prevalente en sexo masculino, en recién nacidos con bajo peso al nacer y con edad ges-

Tabla 4. Clasificación de Las Malformaciones Genéticas.

Defecto congénito	Periodo	Mecanismo	Variabilidad
Malformaciones	Temprano: embriogénesis	Defecto intrínseco o desconocido	Moderada
Disrupción	Intermedio: organogénesis	Ruptura o interferencia del desarrollo	Extrema
Deformación	Tardío: fenogénesis	Fuerzas mecánicas anormales	Moderada

Malformaciones congénitas: clasificación y bases morfogénicas, tabla original.

tacional de 37 semanas. Prevalece en la población gestante con edad materna avanzada. En cuanto a la mortalidad, depende del tipo de defecto asociado, sin embargo, la cifra asciende hasta 23.4%, aunque datos de EURO-CAT estima la mortalidad hasta del 29% [45,46].

Las disrupciones son defectos orgánicos que no corresponden a alteraciones netamente embriológicas, sino que, debido a interferencias en el desarrollo normal de un tejido, que puede ser causado por un agente interno o externo.

Las deformaciones son anomalías estructurales que ocurren en el periodo fetal y que se deben a la interacción del tejido con fuerzas mecánicas anormales que alteran la morfología [47].

Perspectivas al futuro

La investigación sobre patologías genéticas avanza rápidamente gracias a los avances tecnológicos actuales, enfrentándonos a nuevos desafíos y preguntas sin resolver, lo que genera nuevas oportunidades para investigaciones futuras [48]. Un ejemplo claro es la tecnología CRISPR - Cas9, la cual fue merecedora de un premio Nobel de química en 2020, al abrir una gran puerta que permite la edición genética de células eucariotas [49].

Actualmente el sistema CRISPR - Cas9 se usa ampliamente en la medicina en áreas como bioquímica, donde se estudia su capacidad de bloquear la angiogénesis in vitro [50].

Por otro lado, en el área de la oncología, estará enfocado en la creación de virus oncolíticos [51], y en el tratamiento de patologías como el sarcoma de kaposi [52], asimismo se ha discutido que a futuro permitirá realizar modificaciones específicas en genes con una mayor precisión y menor probabilidad de efectos secundarios no deseados.

Siguiendo la línea de la terapia génica basada en las modificaciones del genoma, la terapia génica de vectores virales y no virales se fundamenta en la administración de ácidos nucleicos mediante vectores para el tratamiento de enfermedades mono y multigénicas, los virus más usados han sido el retrovirus y el lentivirus, esta técnica se ha popularizado en el estudio de enfermedades como Hemofilia B, fibrosis quística y en la enfermedad de Parkinson [53].

Del mismo modo, la medicina personalizada también jugará un papel clave en la investigación de las patologías genéticas, esto se debe al uso difundido de las técnicas de secuenciación genómica, cada vez es más factible identificar variaciones genéticas específicas de cada individuo, lo cual permitirá diseñar tratamientos más personalizados que puedan tener una mayor efectividad y menos efectos adversos [54].

Asimismo, la farmacogenómica, es el área enfocada al estudio de la respuesta a los medicamentos y esta como se ve influenciada por las variaciones genéticas de los individuos, lo cual será fundamental para desarrollar tratamientos adaptados a la genética de cada paciente y maximizar así los resultados terapéuticos, mediante la predicción de

la efectividad y las dosis específicas del tratamiento según las características genéticas del paciente [55].

Finalmente, la integración de la inteligencia artificial en la investigación genética abrirá una puerta sin precedentes para analizar grandes volúmenes de datos genómicos e identificar patrones no perceptibles al ojo humano [56]. Además, estas herramientas podrían ser decisivas en la identificación de nuevas mutaciones patogénicas y en la predicción de la respuesta de los pacientes a diferentes terapias, facilitando el diseño de tratamientos más efectivos y específicos para cada paciente.

Conclusiones

Las Patologías Genéticas se clasifican de acuerdo al nivel en que afecten el material genético, a nivel de gen (genopatías), del cromosoma (cromosomopatías) y si son producto de la interacción del genoma con el medio ambiente (desórdenes multifactoriales).

Las mutaciones son fenómenos que implican cambios moleculares y dependiendo en qué gen este el daño se pueden producir proteínas alteradas que generan alteraciones funcionales en el organismo.

Las anomalías cromosómicas pueden afectar la estructura o el número de los cromosomas y pueden conducir a alteraciones importantes como deleciones, translocaciones, aneuploidías y poliploidías que son la causa de distintos síndromes genéticos.

Los desórdenes multifactoriales son producto de la interacción de los agentes teratógenos con elementos del genoma materno o del embrión que conducen a defectos en la formación de los tejidos y órganos.

El origen de muchas malformaciones sigue siendo desconocido, pero factores como el alcohol o la edad materna constituyen factores de riesgo importantes en su aparición.

Las patologías genéticas son un tópico de gran importancia que debe ser adquirido por los médicos generales y especialistas en cualquier campo de la medicina, con el fin

de dar un adecuado abordaje multidisciplinario y brindar asesoramiento enfocado en la patología que se enfrente el cuerpo médico.

En Colombia las patologías genéticas constituyen una causa importante de mortalidad infantil y resulta difícil comprender porque no están incluidas en el Plan Obligatorio de Salud, dejando sin este servicio a una fracción importante de la población colombiana de bajos recursos, por lo cual estas revisiones literarias permiten enfatizar en este tipo de alteraciones, sus complicaciones y alteraciones en la calidad de vida del paciente y su red de apoyo, por ello es de gran importancia que el sistema de salud implemente su cubrimiento interdisciplinario a el grupo familiar e individuo en tratamiento [57,58,59].

En conclusión, las futuras investigaciones en patologías genéticas no solo buscarán encontrar curas para enfermedades actualmente incurables, sino que también contribuirán a mejorar la precisión y seguridad de las terapias, así como también expandir el conocimiento sobre la compleja interacción entre genes, entorno y enfermedad.

REFERENCIAS

- [1] Turnpenny, Ellard, Cleaver. Emery'S elements of medical genetics and genomics Elsevier E-book on vidualsource (retail access card). 16a ed. Londres, Inglaterra: Elsevier Science; 2021.
- [2] Cohn R, Scherer S, Hamosh, Nussbaum R. Thompson & Thompson Genetics in Medicine, Eighth Edition [Internet]. Elsevier; 2023. Available from: <https://www.clinicalkey.es/#!/browse/book/3-s2.0-C2009059798X>
- [3] Copelli, B. S. Genética Desde la herencia a la manipulación de los genes [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Fundación de Historia Natural Félix de Azara; 2023. Available from: <https://www.fundacionazara.org.ar/img/libros/genetica.pdf>
- [4] Padrón López, R. M., Hernández Marín, A., & Leshner Gordillo, J. M. (2022). Historia Y Aplicaciones De La Reacción En Cadena De La Polimerasa En El Diagnóstico Clínico. *Kuxulkab'*, 28(61), 23-32. <https://doi.org/10.19136/kuxulkab.a28n61.4593>

- [5] Carvallo P. CONCEPTOS SOBRE GENÉTICA HUMANA PARA LA COMPRESIÓN E INTERPRETACIÓN DE LAS MUTACIONES EN CÁNCER Y OTRAS PATOLOGÍAS HEREDITARIAS. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2017;28(4):531–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.06.003>
- [6] Herraes SA. *Biología molecular e ingeniería genética : Conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud: Conceptos, Técnicas Y Aplicaciones En Ciencias de la Salud*. Elsevier; 2012.
- [7] Human genome news. MUTACIÓN CON CAMBIO DE SENTIDO. National Human Genome Research Institute [Internet] 2023. Available from: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion-con-cambio-de-sentido>
- [8] Suárez-Obando F, Ordóñez-Vásquez A, Ordóñez LFS, Prieto JC. Métodos diagnósticos moleculares en enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas de origen genético. 2024; Disponible en: <https://revistapediatria.org/rp/article/view/497/395>
- [9] Asociación Catalana de Trastornos Metabólicos, Hospital de Sant Joan de Deu. Tipos de mutaciones. *Guía Metabólica* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://metabolicas.sjdhospitalbarcelona.org/noticia/tipos-mutaciones>
- [10] Translocación. National Human Genome Research Institute [Internet]. 2024; Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Translocacion>
- [11] Celis, L. G. *Biología Celular y Molecular*. Universidad de La Sabana, Chía 2024.
- [12] Tomanek I, Guet CC. Adaptation dynamics between copy-number and point mutations. *eLife* [Internet]. 2022; Disponible en: <https://elifesciences.org/articles/82240>
- [13] Balbuena DM. Sistemas de transferencia de genes para la transfección efectiva de células madre mesenquimales. Universidad de Coruña [Internet]. 2020; Disponible en: https://ruc.udc.es/dspace/bitstream/handle/2183/26359/MirandaBalbuena_Diego_TFG_2020.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- [14] Calvo CV, Montaner HB, Navarro. AP. Mutaciones por falla en Splicing. Universidad Abierta de Catalunya [Internet]. 2021; Disponible en: <https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/126946/6/cvazquezcalvTFM0121memoria.pdf>
- [15] Natividad C. Principles and advances in human genetics: A primer on genetic disorders. Oakville, ON, Canadá: Arcler Education; 2020.a. Mosesso P, Cinelli S. In Vitro Cytogenetic Assays: Chromosomal Aberrations and Micronucleus Tests. *Methods in Molecular Biology* [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 22];79–104. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007%2F978-1-4939-9646-9_4
- [16] Viotti M. Preimplantation genetic testing for chromosomal abnormalities: Aneuploidy, mosaicism, and structural rearrangements. *Genes (Basel)* [Internet]. 2020 [cited 2024 Aug 14];11(6):602. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/11/6/602>
- [17] Lammers J, Reignier A, Spingart C, Moradkhani K, Barrière P, Fréour T. Morphokinetic parameters in chromosomal translocation carriers undergoing preimplantation genetic testing. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019 Feb;38(2):177–83.
- [18] Cohn R, Scherer S, Hamosh A, editores. *Thompson & Thompson genetics and genomics in medicine*. 9a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2023.
- [19] Ramsden DA, Nussenzweig A. Mechanisms driving chromosomal translocations: lost in time and space. *Oncogene* [Internet]. 2021 Jun 8;40(25):4263–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8238880/>
- [20] Kolgeci S, Kolgeci J, Azemi M, Daka A, ShalaBeqiraj R, Kurtishi I, et al. Dermatoglyphics and Reproductive Risk in a Family with Robertsonian Translocation 14q;21q. *Acta Informatica Medica*. 2015;23(3):179.
- [21] Diccionario de genética del NCI. (2012, julio 20). Cancer.gov. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/delecion>

- [22] Tatiana Mozer Joaquim, Scott David Roy, Gondim C, Henrique C, Squire JA, Yoshimoto M, et al. Xp22.33p22.13 Duplication in a Male Patient Carrying a Recombinant X Chromosome Derived from an Inherited Intrachromosomal Insertion. *Cytogenetic and genome research*. 2023 Jan 1;163(1-2):24–31.m. Orengo DJ, Puerma E, Cereijo U, Aguadé
- [23] Inserción. (s/f). *Genome.gov*. Recuperado el 14 de agosto de 2024, de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Insercion>
- [24] The molecular genealogy of sequential overlapping inversions implies both homologous chromosomes of a heterokaryotype in an inversion origin. *Scientific Reports*. 2019 Nov 18;9(1).
- [25] Coppola A, Morrogh D, Farrell F, Balestrini S, Hernandez-Hernandez L, Krithika S, et al. Ring Chromosome 17 Not Involving the Miller-Dieker Region: A Case with Drug-Resistant Epilepsy. *Molecular Syndromology*. 2017 Sep 15;9(1):38–44.
- [26] Abarca-Ramírez, M., Morales-Montero, F., Vidas-Smith, R. y Castro-Volio I. (2022). Identificación de aberraciones cromosómicas en una población infantil costarricense con discapacidad intelectual idiopática. *Población y Salud en Mesoamérica*, 19(2). Doi: 10.15517/psm.v0i19.48088
- [27] Ankathil R, Zakaria WNA, Rostenberghe HV, Ibrahim NR, Ramli N, Ismail SM, et al. Karyotype patterns, clinical features, and parental ages of three predominant live born autosomal trisomies of Northeast Malaysia. *The Malaysian Journal of Pathology* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Apr 22];44(2):235–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36043586/>
- [28] Wang Y, Li S, Wang W, Dong Y, Zhang M, Wang X, et al. Cell-free DNA screening for sex chromosome aneuploidies by non-invasive prenatal testing in maternal plasma. *Molecular Cytogenetics*. 2020 Mar 12;13(1).
- [29] West JD, Everett CA. Preimplantation chromosomal mosaics, chimaeras and confined placental mosaicism. *Reproduction and Fertility*. 2022 Apr 1;3(2):R66–90.
- [30] Salamanca 1990, Nussbaum, McInnes y Willard 2001, Mojica y Ramos 2001
- [31] Lara SYC, Nápoles AU, Félix FMR, Savignón CM. Consideraciones actuales sobre los teratógenos y sus efectos durante el embarazo. *INFOMED* [Internet]. 2022;26:381–402. Available from: <https://www.redalyc.org/journal/3684/368470822016/html/>
- [32] Gomella T, Eyal F, Bany-Mohammed F. Gomella's neonatology, eighth edition. 8th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education; 2020.
- [33] Richards E. Asociación VACTERL [Internet]. Orphan Anesthesia. 2014. Disponible en: <https://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/vacterl-association/1617-asociacion-vacterl/file.html>
- [34] Valencia NAT, Pardo M, Llanos J, Alarcón Y. Asociación VACTERL de presentación inusual: reporte de caso. *ResearchGate* [Internet]. 2020; Available from: https://www.researchgate.net/publication/344967060_Asociacion_VACTERL_de_presentacion_inusual_reporte_de_caso
- [35] Elias D, Campaña H, Poletta F, Heisecke S, Gili J, Ratowiecki J, et al. A graph theory approach to analyze birth defect associations. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(5):e0233529. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0233529>
- [36] Cedeño GP. Estudio de caso clínico de recién nacido con síndrome de Potter [Internet]. [La Habana]: Universidad de Las Ciencias Médicas de La Habana; 2017. Available from: <https://repositorio.uleam.edu.ec/bitstream/123456789/1584/1/ULEAM-MED-0005.pdf>
- [37] Bhandari, J., Thada, P. K., & Sergent, S. R. (2023). Potter Syndrome. StatPearls Publishing.
- [38] Lee K-S, Choi Y-J, Cho J, Lee H, Lee H, Park SJ, et al. Environmental and genetic risk factors of congenital anomalies: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2021;36(28). Available from: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e183>
- [39] Schmetz A, Amiel J, Wiczorek D. Genetics of craniofacial malformations. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021;26(6):101290. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2021.101290>

- [40] Displasia cleidocraneal. (s/f). National Organization for Rare Disorders. Recuperado el 14 de agosto de 2024, de <https://rarediseases.org/es/rare-diseases/cleidocranial-dysplasia/>
- [41] Pederiva F, Rothenberg SS, Hall N, Ijsselstijn H, Wong KKY, von der Thüsen J, et al. Congenital lung malformations. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 14];9(1):1–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00470-1>
- [42] Rampal V, Giuliano F. Forefoot malformations, deformities and other congenital defects in children. *Orthop Traumatol Surg Res* [Internet]. 2020;106(1):S115–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otsr.2019.03.021>
- [43] Pardo, F. J. Anatomía Patológica. Mosby/Doyma Libros, S. A. Madrid 1997.
- [44] Leibovitz Z, Lerman-Sagie T, Haddad L. Fetal brain development: Regulating processes and related malformations. *Life (Basel)* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 14];12(6):809. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/6/809>
- [45] Metropolitan area Milan [Internet]. Europa.eu. 2024 [cited 2024 Aug 14]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-members/registries/Metropolitan-Area-Milan_en
- [46] OMS. Trastornos congénitos [Internet]. Organización Mundial de La Salud. 2023 [cited 2024 Aug 14]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
- [47] Solovova OA, Chernykh VB. Genetics of oocyte maturation defects and early embryo development arrest. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 14];13(11):1920. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/13/11/1920>
- [48] Blanca Estrán Buyo Patricia Iniesta Casas Pilar Ruiz-Tagle Oriol Ana Cornide Carrallo. (2018, febrero). Las Malformaciones Congénitas. Influencia De Los Factores Socioambientales En Las Diferentes Comunidades Autónomas. Colegio Orvalle. https://www.unav.edu/documents/4889803/17397978/67_Orvalle_Enfermedades+con+génitas.pdf
- [49] Briceño-Balcázar I. Polimorfismo genético en poblaciones colombianas y su importancia en salud pública. *Scielo* [Internet]. 2018; Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572018000300295
- [50] Pilar Ramírez Rey, A. (2009-2010). Frecuencia De Las Patologías En El Servicio De Consulta Externa De Genética En Un Hospital Pediátrico De Referencia. Bogotá, Colombia (2009-2010). Universidad Nacional De Colombia.