

## Mitos y verdades en genética médica

*Dra. Patricia Kaminker\**

Es un hecho conocido el desarrollo exponencial que en los últimos años ha ocurrido en el campo de la Genética, en el cual se engloban la Genética Humana y en particular la Genética Médica. Sin embargo, y a pesar de ello, no escapa a aquellos que cotidianamente efectuamos su práctica clínica y ejercemos actividad docente, lo arraigado de ciertas creencias, distorsionadas por cierto, acerca de conceptos que deberían considerarse básicos en estas áreas.

Posiblemente, uno de los principales generadores de este panorama sea el hecho de que no existe aún, en nuestro ámbito, una enseñanza planificada en forma sistemática, que posea el objetivo primordial de articular la enseñanza de la genética básica con el de la práctica clínica en los diferentes niveles educativos que hacen a la formación médica.

Ello determina a menudo un verdadero "punto ciego" a la hora del enfoque del diagnóstico, tratamiento y prevención de los trastornos de causa total o parcialmente genética, de riesgosas y no siempre obvias consecuencias, que se proyecta hacia el paciente, su familia y la comunidad en su conjunto.

Los alcances de la Genética se despliegan hoy hacia todas las especialidades médicas y han facilitado la comprensión de las bases moleculares de la enfermedad, lo cual dará pie a terapéuticas más eficaces y a su prevención primaria, meta esencial de la medicina moderna.

El campo de la Pediatría es una de las áreas de mayor impacto y desarrollo potencial para capitalizar estos avances, a veces jaqueados en sus estamentos más sencillos por la desinformación.

El diccionario define como mito a "aquella narración más o menos fabulosa de algo que acontece, casi siempre imprecisa, inventada o fantaseada". La Enciclopedia Británica amplía el concepto y nos dice que el mito "...abarca una cantidad

de mensajes, desde actitudes antropológicas muy imprecisas, hasta contenidos precientíficos, tribales, folclóricos o simplemente anecdóticos, que son aceptados, no con una voluntad conciente, sino con espontaneidad acrítica..."

El objetivo del presente trabajo es repasar algunos de los mitos sobre la Genética Médica que, por estar edificados sobre aspectos primordiales que hacen al conocimiento de la especialidad, generan la necesidad de contrastarlos con aquellos que surgen de la evidencia científica.

### Un breve repaso

Se estima actualmente que la extensa molécula de ADN humana contiene alrededor de 30.000<sup>1</sup> genes codificantes. Éstos se encuentran en los cromosomas, ya que un cromosoma, tal como se lo observa durante la división celular, en metafase, representa el ADN condensado aproximadamente 10.000 veces.<sup>2,3</sup>

Cada célula contiene en su núcleo 46 cromosomas (con excepción de las gametas, que contienen 23 cromosomas cada una) organizados en 23 pares de cromosomas homólogos: 22 pares de autosomas (morfológicamente idénticos en el varón y la mujer) y un par sexual: XX para el sexo femenino y XY para el masculino.

Los genes se encuentran de a pares (alelos) debido a que una copia aporta el cromosoma materno y la otra el paterno. En el varón existen genes de copia única en el par sexual, ya que este par está conformado por cromosomas diferentes.

El sitio que ocupa cada gen dentro del cromosoma se denomina locus (loci en plural).

Recordemos que un par de cromosomas homólogos transporta al par de alelos perteneciente a un mismo locus.

Los genes son responsables, a través de un complejo sistema regulatorio, de generar distintos tipos de ARN, los cuales tendrán su traducción como polipép-

\* Servicio de Genética.  
Hospital de Pediatría  
"Dr. Pedro de  
Elizalde".

tidos, proteínas o bien, como moléculas que intervienen en la homeostasia del sistema; es decir cuándo, dónde y cómo debe aparecer el producto necesario para una determinada función.

Actualmente se sabe que un gen puede codificar para más de un producto.

De esta manera, los trastornos genéticos responden clásicamente a tres grandes categorías etiológicas:

I. **Anomalías cromosómicas** determinadas por desequilibrio cromosómico (ganancia o pérdida de cromosomas enteros o parte de ellos), como ocurre, por ejemplo, con las trisomías como el síndrome de Down (trisomía 21) o monosomías como en el síndrome de Turner (monosomía del cromosoma X).

II. **Trastornos monogénicos** (autosómicos o ligados al cromosoma X), con transmisión mendeliana de tipo dominante o recesiva, determinados por mutaciones graves en genes que pertenecen a un mismo locus (involucran un solo par de alelos), como, por ejemplo, las que ocurren en la fibrosis quística, la hemofilia y la neurofibromatosis.

III. **Herencia multifactorial o compleja**, donde el componente genético está dado por múltiples genes (poligenes-diferentes loci) cuyas variantes en sumatoria dan un fondo de predisposición o susceptibilidad genética que, en interacción con factores del medio ambiente, determinarán la ocurrencia del defecto o patología en cuestión.

A este mecanismo responden la mayoría de los defectos congénitos comunes que se observan en forma aislada como, por ejemplo, las cardiopatías congénitas, defectos de cierre del tubo neural, luxación congénita de cadera, estenosis hipertrófica del píloro, retardo mental leve, ciertas psicopatologías, asma y enfermedades comunes del adulto como hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes y cáncer, entre otras de una lista que crece incesantemente.

Cabe mencionar que comienzan a describirse también otros mecanismos etiológicos denominados de "herencia no tradicional", que incluyen la herencia mitocondrial (involucra alteraciones del genoma mitocondrial) y la denominada impronta genómica que

refiere a la expresión diferente de un gen de acuerdo a si éste ha sido heredado de la madre o del padre.

Veamos a continuación algunos de los mitos más frecuentes:

### **Mito N° 1: Las enfermedades genéticas son raras**

De acuerdo con los datos del Programa Nacional de Estadísticas de Salud incluidos en el boletín de UNICEF año 2003, las malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas ocupan la segunda causa de muerte en nuestro país en menores de un año (período 1997-2001).

De todos los neonatos, el 2-3% presenta una anomalía congénita mayor (poseen repercusión cosmética o funcional importante), 50% de las cuales son causadas en forma exclusiva o parcial por factores genéticos.<sup>4,6</sup>

1. Las anomalías cromosómicas se encuentran presentes en el 50% de los abortos espontáneos, 5% de los mortinatos y muertes neonatales y en 1 de cada 150 recién nacidos vivos (RNV). El trastorno más frecuente al nacimiento es el síndrome de Down, con una incidencia de aproximadamente 1/700 RNV.<sup>4,7</sup> El riesgo de ocurrencia aumenta con la edad materna. La mayoría son de número, de origen accidental durante la meiosis y poseen en general bajo riesgo de repetición familiar (con excepción de ciertas anomalías de la estructura cromosómica).

2. La prevalencia de trastornos monogénicos en su conjunto es de alrededor del 1%<sup>4,7</sup> y pueden presentar riesgo de recurrencia familiar elevado.

Si bien muchas de estas enfermedades son raras, algunas alcanzan prevalencias significativas como la fibrosis quística (1/2.500 en caucásicos) o la hipercolesterolemia familiar (1/500).

Se refiere que en los países desarrollados representan alrededor del 5% de los egresos hospitalarios pediátricos.<sup>8</sup>

Los errores congénitos del metabolismo en su conjunto presentan una prevalencia de 1/2.500 y representan el 10% de los trastornos monogénicos de la infancia.<sup>9</sup>

3. Los trastornos de origen multifactorial determinados por la base poligénica de susceptibilidad son, sin duda, los más frecuentes.

Presentan agregación familiar y si bien los riesgos de recurrencia son menores que los de la herencia mendeliana, la ocurrencia de un caso determina un incremento del riesgo de repetición en otros integrantes de la familia.

Obedecen a este mecanismo la mayoría de los defectos congénitos comunes aislados. En general la ocurrencia de estos defectos es de alrededor de 1/1.000.

La prevalencia global al nacimiento de trastornos multifactoriales oscila entre el 50-250 por 1.000 dependiendo de los criterios de inclusión.<sup>7</sup>

4. El 50% de las cegueras infantiles, el 50% de las sorderas y el 50% de los casos de dificultad grave de aprendizaje responden a causa genética.<sup>1</sup>

En los países desarrollados, los trastornos genéticos y las malformaciones congénitas, en conjunto, determinan alrededor del 30% de todas las admisiones de los hospitales pediátricos y el 40-50% de las muertes en la infancia.<sup>1,4</sup>

En nuestro país, un estudio efectuado en el hospital de niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" ya en el año 1976 estableció que aproximadamente el 35% de los egresos eran de causa total o parcialmente genética.<sup>10</sup>

Colectivamente, los trastornos genéticos tienen una prevalencia al nacimiento de 50/1.000 como mínimo.<sup>7</sup>

Si estas son las cifras, aun considerando un posible subregistro,<sup>7</sup> cabe preguntarse por qué todavía persiste la creencia de que los trastornos genéticos son raros y que es poco probable que el pediatra tenga que enfrentarse regularmente con estas patologías.

La explicación más probable es la falta de detección de los signos y síntomas orientadores de patología genética completa o parcial.

En otros términos, las enfermedades están pero no se las reconoce.

Si bien la presencia de malformaciones o alteraciones morfológicas francas inspiran la sospecha de un cuadro genético, en general pasan más desapercibidos aquellos trastornos funcionales, como el retardo mental, signos neurológicos diversos como hipotonía, convulsiones o pérdida de fuerza muscular, entre otros, que solos o en combinación con alteraciones morfológicas deberían rápidamente encender la luz de la sospecha ante la ausencia de otra causa obvia.<sup>11</sup>

El relevamiento de los antecedentes familiares que pueden orientar hacia un diagnóstico genético, tales como otros afectados, historia de fallas reproductivas, causa de muerte de hijos previos, consanguineidad, etc., es otro de los puntos a tener en cuenta en el momento de elaborar el enfoque diagnóstico y requiere ser efectuado en forma rigurosa.

### **Mito N° 2: ¿Cómo puede ser genético si no hay ningún antecedente en la familia?**

Existen dos elementos importantes a tener en cuenta en este punto:

1. La ocurrencia de un trastorno genético implica una alteración –mutación– de la molécula de ADN sobre la cual asientan las bases de la herencia, pero ello no implica necesariamente una transmisión heredada.
2. En ocasiones, esta transmisión no siempre resulta evidente o fácilmente detectable al momento del relevamiento de los antecedentes familiares.

Lo cierto es que las mutaciones o cambios en el ADN pueden ocurrir por primera vez y estar confinados a una gameta en particular, esa que dará origen a un afectado (mutación "de novo") sin que haya otros miembros de la familia con la patología en cuestión.

Así, frecuentemente, en las enfermedades monogénicas con transmisión mendeliana de tipo dominante (alcanza con que un solo gen del par de alelos esté mutado para que ocurran) puede aparecer un primer afectado por mutación nueva, sin que haya otros en la familia.

Esto es lo que ocurre generalmente en la acondroplasia, donde los afectados suelen nacer de padres sanos, ya que el 80% de los casos obedecen a mutaciones nuevas. Otro ejemplo es el de la neurofibromatosis de tipo 1, donde el 50% de los casos obedecen a mutaciones "de novo".

La penetrancia incompleta (portar la mutación y no expresar en absoluto la enfermedad) como ocurre en ciertos tipos de polidactilias, la edad de comienzo tardía (como en la corea de Huntington) y la expresividad variable (como en la esclerosis tuberosa) son, entre otros, factores que pueden enmascarar el carácter familiar de una patología.

Otra situación, donde con frecuencia pueden no aparecer a la vista otros afectados, es

la que ocurre en las enfermedades de etiología monogénica con transmisión autosómica recesiva, como la fibrosis quística o el albinismo, donde sólo el homocigota (ambos genes del par mutados) expresa la enfermedad pero sus familiares, portadores heterocigotas (un alelo mutado y el otro normal), serán sanos.

También puede ocurrir que un caso sugiera la falsa impresión de ser "único" por la falta de detección de otros afectados, pero en realidad puede tratarse de una genealogía poco informativa o con afectados desconocidos por quien brinda la información.

Con respecto a las anomalías cromosómicas, como ya se ha mencionado, la mayoría son de número y accidentales por errores en la gametogénesis, por lo que es raro observar más de un afectado en la familia.

Por lo tanto, hay que reconocer que no descarta en absoluto la causa genética de un cuadro el hecho de que no se detecten antecedentes familiares, ya que puede tratarse de un "real primer afectado" o bien pueden estar en juego otros factores que enmascaran la transmisión familiar del suceso.

### **Mito N° 3: Tiene estudio cromosómico normal, por lo tanto el estudio genético es normal**

Es un hecho frecuente observar que la causa genética de un trastorno fue descartada sólo porque el paciente presenta un cariotipo normal y concluir erróneamente que esto es equivalente al de un "estudio genético normal".

Lo cierto es que un cariotipo normal no debe traducirse como "estudio genético normal" ni descarta la etiología genética del caso.

Cabe recordar que el cariotipo o estudio cromosómico (campo de la citogenética) apunta a descartar que un desequilibrio cromosómico sea el responsable del cuadro que motivó la consulta.

Por lo tanto, explora sólo una de las posibles causas de la enfermedad genética, que es la causa cromosómica, ya sea esta numérica o estructural, y deja fuera de alcance el estudio de los genes en particular.

Las alteraciones numéricas son en general de fácil detección pero no siempre ocurre lo mismo con las estructurales. Al respecto debe conocerse el hecho de que un cariotipo informado como "normal" y efec-

tuado con las técnicas de rutina puede no haber detectado anomalías estructurales cromosómicas muy pequeñas, por haber quedado éstas fuera del alcance resolutivo de los métodos empleados.

De hecho, en un trabajo reciente se señala que el 12% de los pacientes estudiados en esa investigación por retardo mental y anomalías morfológicas presentó una alteración cromosómica "críptica" no detectable con las técnicas comunes.<sup>12</sup>

Existen actualmente en desarrollo numerosos métodos de estudio de los cromosomas orientados a detectar con creciente rigurosidad alteraciones cada vez más pequeñas.

Algunos de estos estudios combinan los métodos de la citogenética tradicional con técnicas de citogenética molecular como ocurre con la hibridización fluorescente in situ (FISH), que permite identificar por fluorescencia regiones cromosómicas específicas.

Un ejemplo sería pedir estudio por técnicas de FISH por sospecha de síndrome de Williams, que se produce por una microdelección (pérdida de un fragmento muy pequeño) del brazo largo del cromosoma 7 y que, de no aplicarse las técnicas citogenéticas especialmente dirigidas a esa región, el desequilibrio pasaría desapercibido con las técnicas comunes.

También debe tenerse presente que los estudios actuales no permiten aún un rastreo cromosómico completo, a niveles resolutivos muy pequeños, y que la búsqueda de este tipo de alteraciones se orienta por el momento y sólo en un número limitado de cuadros, desde la presunción clínica hacia el posible segmento cromosómico involucrado.

Un concepto fundamental es que el estudio de los cromosomas no permite detectar las anomalías o mutaciones de los genes responsables de trastornos de origen génico, por lo que el cariotipo en casos como, por ejemplo, la hemofilia o el albinismo, será normal.

Para estos cuadros, a nivel génico, los estudios de ADN efectuados desde la biología molecular (Southern blot, PCR, secuenciación, entre otros) son los que permiten detectar las mutaciones a este nivel.

Un problema a resolver, es que no hay todavía disponibles estudios por técnicas de ADN para todos los trastornos génicos descritos hasta el momento y mucho menos

existe por ahora la posibilidad de un estudio que permita la exploración de todos los genes codificantes del genoma.

Las técnicas de ADN, muy variadas y en desarrollo permanente, permiten la detección de mutaciones tan pequeñas como las que involucran a un solo par de bases y su pedido debe orientarse, por ahora, rigurosamente y en cada caso, de acuerdo con la clínica que presenta el paciente.

Así, frente a un cuadro de retardo mental frecuentemente se solicita un estudio molecular específico para el síndrome de X frágil, causado por mutación del gen FMR1 (locus en el brazo largo del cromosoma X), pero si el estudio es normal, no descarta la posibilidad de que otro gen y no el estudiado sea el responsable del cuadro.

Frente a cada caso en particular, la complejidad actual de la genética clínica obliga a elaborar una estrategia de diagnóstico apropiada. Ésta se basa fundamentalmente en la clínica del paciente, sus antecedentes personales y familiares, frecuentemente con necesidad de un enfoque multidisciplinario, búsquedas en bases de datos o fuentes bibliográficas adecuadas y estudios complementarios y genéticos específicamente orientados.

Sólo así puede lograrse la integración diagnóstica apropiada e imprescindible antes del asesoramiento genético familiar.

En suma, el término "estudio genético" no debe confundirse con el de "evaluación genética" ya que es esta última la que abarca la secuencia completa de los pasos descritos y la complejidad inherente a cada caso y ello obviamente no puede resumirse simplemente en un resultado de cariotipo o estudio molecular.

#### **Mito N° 4: ¿Para qué sirve el diagnóstico genético si estos problemas no tienen cura?**

El diagnóstico genético preciso y oportuno es esencial para el manejo de las enfermedades genéticas, pues en él se basan las medidas terapéuticas y de prevención eficaces posteriores.

Es la piedra angular del asesoramiento genético, que fuera definido ya en 1975 por la Sociedad Estadounidense de Genética Humana, como "un proceso de comunicación sobre los problemas humanos asociados a la ocurrencia o riesgo de ocurrencia de un tras-

torno genético en una familia...". Consiste en explicar al paciente o a sus padres, según el caso, las características de la enfermedad que lo afecta, sus diferentes alternativas de manejo, su pronóstico y modo de herencia, el riesgo de recurrencia familiar y las posibles opciones reproductivas.

Requiere la participación de profesionales específicamente entrenados y debe ser conferido dentro de un riguroso marco ético que contemple principios tales como: voluntariedad, equidad de posibilidad a su acceso, derecho del paciente o su familia a información brindada en forma clara, completa y objetiva. Apunta a reforzar la toma de decisiones en forma informada y autónoma, debe ser estrictamente no directivo, con respeto y protección de la privacidad y confidencialidad de la información.<sup>13,14</sup>

El manejo adecuado del problema con frecuencia atenúa los sentimientos negativos que caracterizan estas situaciones y orienta el gasto de energía en forma eficiente; de esta manera se optimizan los recursos disponibles para cada caso y se evitan los peligrosos costos, tanto desde el punto de vista afectivo como sanitario, de un curso errático basado en la desinformación del paciente o su familia.

Una familia desinformada que ha tenido un niño con síndrome de Down puede abstenerse de tener más hijos por temor a que todos sus niños padezcan el mismo problema.

Por otra parte, no es infrecuente que se derive a la familia a la consulta genética cuando ya han nacido, por ejemplo, dos o más niños afectados por un trastorno mendeliano sin que los padres conocieran previamente el riesgo de recurrencia de estas afecciones y sus opciones reproductivas.

La ausencia de un diagnóstico preciso impide la prevención secundaria, que es la que permite minimizar las manifestaciones clínicas o impedir posibles complicaciones de una enfermedad. De esta forma, por ejemplo, un niño con macrosomía, con síndrome de Beckwith podría carecer de los controles apropiados para la detección de tumor de Wilms, que es una complicación que puede presentarse en estos casos o un afectado por fenilcetonuria no recibir la dieta correcta, que evitará que la enfermedad se manifieste.

Están disponibles en la actualidad numerosas guías de manejo con los cuidados espe-

cíficos para trastornos genéticos o parcialmente genéticos, como defectos de cierre del tubo neural, fisuras labioalveolopalatinas, acondroplasia, neurofibromatosis, síndrome de Down o de Turner, entre otros.<sup>15</sup>

También es necesario recordar los beneficios de las asociaciones de padres que brindan organizaciones de apoyo para estos problemas.

Es importante poner en perspectiva que los tratamientos posibles de la enfermedad genética, aun en sus albores, abarcan un abanico de posibilidades, con punto de partida en los tratamientos convencionales y que se va extendiendo día a día conforme se desarrollan las nuevas estrategias, basadas en el conocimiento de las bases moleculares de la enfermedad y las herramientas que surgen de las nuevas tecnologías.

Los ensayos clínicos que investigan el uso novedoso de aminoglucósidos, como la gentamicina, no como antibiótico sino a nivel del gen CFTR para mejorar su expresión en cierto tipo de mutaciones responsables de fibrosis quística, pueden resultar un ejemplo ilustrativo al respecto.<sup>16,17</sup>

Como en todos los campos de la medicina, el diagnóstico preciso ha sido siempre piedra angular del desarrollo de terapéuticas más eficaces.

## CONCLUSIONES

A pesar de los grandes obstáculos que quedan aún por vencer, la paulatina mejora de los indicadores socioeconómicos en los países en vías de desarrollo se refleja en una disminución del impacto de la morbimortalidad determinado por las enfermedades infecciosas y la desnutrición, entre otras. Ello determina una epidemiología de transición, que implica un aumento relativo del impacto de los defectos congénitos.

Este impacto tiende a ser cada vez mayor en aquellos países cuya tasa de mortalidad infantil cae por debajo de 40/1.000.<sup>18</sup>

En Latinoamérica la mortalidad infantil ha ido declinando progresivamente. En nuestro país, con una tasa de mortalidad infantil en descenso, que ronda el 19/1.000 deben redoblar los esfuerzos por el reconocimiento de los aspectos vinculados a los trastornos genéticos, que comienzan con la formación médica y abarcan desde el paciente o la familia hasta las políticas sanitarias destinadas a

disminuir su impacto, enfocando su detección, tratamiento y prevención con especial énfasis en el reconocimiento de los factores de riesgo que intervienen en su producción.

Desde este enfoque, el rol del pediatra es fundamental y una formación sólida en los aspectos primordiales referentes a estos trastornos permitirá su manejo de una forma más adecuada desde la misma puerta de entrada al sistema sanitario, como lo es el nivel primario de atención de salud. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Turnpenny P, et al. The history and impact of genetics in medicine. En: Turnpenny P, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics. 12ª ed. Londres: Elsevier Ltd. 2005; 3-11.
2. Beaudet A, et al. Genetics, biochemistry, and molecular basis of variant human phenotypes. En: Scriver Ch, Beaudet A, Sly W, Valle D. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 7ª ed. Nueva York: The Mc Graw-Hill Companies 1995; (1):53-110.
3. Thompson M, et al. Estructura y función de los cromosomas y los genes. En: Thompson M, Mc Innes R, Willard H. Genética en Medicina. 4ª ed. Barcelona: Masson, S.A. 1996; 31-50.
4. Rimoin D, et al. Nature and frequency of genetic disease. En: Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 3ª ed. Nueva York: Churchill - Livingstone 1996;31-34.
5. Castilla E, et al. The surveillance of birth defects in South America: I. The search for time clusters: Epidemics. Ad. Mutagenesis 1990; 191-210.
6. World Health Organization. Genetic disorders and birth defects. Report of a joint WHO/ WAOPBD meeting. En: Services for the Prevention and Management of Genetic Disorders and Birth Defects in Developing Countries. The Hague, 5-7 January 1999. WHO/HGN/GL/WAOPBD/99.1 1999; (3):14-17.
7. World Health Organization. Frequency and impact of genetic disorders and birth defects in developing countries. Report of a joint WHO/ WAOPBD meeting. En: Services for the Prevention and Management of Genetic Disorders and Birth Defects in Developing Countries. The Hague, 5-7 January 1999. WHO/HGN/GL/WAOPBD/99.1.1999; (6):25-29.
8. Milunsky A, et al. Genetic counseling: Preconception, prenatal and perinatal. En: Milunsky A. Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis Prevention and Treatment. 4ª ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press 1998; 1-51.
9. Jorde L, et al. Genética bioquímica: trastornos del metabolismo. En: Jorde E, Carey L, Bamshad J, White J. Genética Médica. 3ª ed. Madrid. Elsevier Imprint 2005; 136-159.
10. Barreiro C, et al. Prevalence of genetic disease in a paediatric referral hospital. Excerpta Med Intl Congr Series 1976; 397:60.
11. Comité de Genética de la Sociedad Argentina de Pediatría. ¿Cuándo el pediatra debe sospechar una enfermedad o síndrome genético? Arch. argent. pediatr 1998; 96:214-215.
12. Kirchoff M, Pedersen S, Kjeldsen E, Rose H, Duno

- M, Kolvraa S, Lundsteen C. Prospective study comparing HR-CGH and subtelomeric FISH for investigation of individuals with mental retardation and dysmorphic features and an update of a study using only HR-CGH. *Am J Med Genet* 2004; 127A:111-117.
13. World Health Organization. Proposed International Guidelines and Ethical Issues in Medical Genetics and Genetic Services 1998; WHO/HGM/GL/ETH/18.1.
  14. Jorde L, et al. *Genética clínica y asesoramiento genético*. En: Jorde E, Carey L, Bamshad J, White J. *Genética Médica*. 3ª ed. Madrid. Elsevier Imprint 2005; 305-325.
  15. World Health Organization. Tables. En: *Services for the Prevention and Management of Genetic Disorders and Birth Defects in Developing Countries*. The Hague, 5-7 January 1999. WHO/HGN/GL/WAOPBD/99.1 1999; (22):97-99.
  16. Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, Blau H, Bentur L, Rivlin J, Aviram M, Bdolah-Abram T, Bebok Z, Shushi L, Kerem B, Kerem E. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* 2003; 349:1433-1441.
  17. Kerem E. Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40(3):183-196. Review
  18. World Health Organization. *Economic, Demographic and Health Characteristics of Developing Countries*. Report of a joint WHO/WAOPBD meeting. En: *Services for the Prevention and Management of Genetic Disorders and Birth Defects in Developing Countries*. The Hague, 5-7 January 1999. WHO/HGN/GL/WAOPBD/99.1 1999; (5):17-25.