



UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

“PREVALENCIA DE SÍNDROME DE DOWN Y DIAGNÓSTICO
PRENATAL DISPONIBLE POR LABORATORIO EN LA
CIUDAD DE MORELIA MICHUACÁN”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

MINDY VIEYRA CAMPOS

ASESOR:

QFB. CARLOS ALONSO MUÑOZ
CITOGENETISTA

Morelia, Mich. Abril de 2010

*Tesis realizada en el Laboratorio de Análisis Clínicos de la Facultad
de Químico Farmacobiología – UMSNH, bajo la asesoría del
QFB. Carlos Alonso Muñoz*

Y

*Apoyada por el Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología del Estado de
Michoacán.*

ABREVIATURAS

<i>SD</i>	Síndrome de Down
<i>DX</i>	Diagnóstico
<i>ADN</i>	Ácido desoxirribonucleico
<i>XX</i>	Cromosomas sexuales femeninos
<i>XY</i>	Cromosomas sexuales masculinos
<i>mRNA</i>	Ácido Ribonucleico mensajero
<i>G</i>	Guanina
<i>A</i>	Adenina
<i>C</i>	Citosina
<i>U</i>	Uracilo
<i>T</i>	Timina
<i>phe</i>	Fenilalanina
<i>leu</i>	leucina
<i>ile</i>	Isoleucina
<i>met</i>	Metionina
<i>val</i>	Valina
<i>cys</i>	Cistina
<i>ser</i>	Serina
<i>pro</i>	Prolina
<i>thr</i>	Treonina
<i>ala</i>	Alanina
<i>tyr</i>	Tirosina
<i>his</i>	Histidina
<i>lys</i>	Lisina
<i>arg</i>	Arginina
<i>gly</i>	Glicina
<i>asp</i>	Aspartina
<i>glu</i>	Glutamina
<i>G0</i>	Fase estacionaria
<i>S</i>	Síntesis
<i>G1</i>	Periodo de crecimiento celular
<i>G2</i>	Periodo de preparación y producción de enzimas celulares
<i>n</i>	23 cromosomas
<i>C</i>	Cadena de ADN
<i>MTs</i>	Microtúbulos

RESUMEN

El síndrome de Down es uno de los trastornos genéticos más conocidos a nivel mundial, causante de un grave retraso mental y algunas malformaciones físicas. El cuerpo humano esta formado por 46 pares de cromosomas, de los cuales 23 son proporcionados por la madre y 23 por el padre, los individuos que nacen con Síndrome de Down contiene un cromosoma extra, el cromosoma 21, dando un total de 47 cromosomas, la nomenclatura científica lo denomina, 47 XX + 21 o 47 XY + 21. Esta condición es originada por una no disyunción principalmente, en la meiosis I materna, la causa de la no disyunción aún no está bien descifrada pero se cree que se debe a la edad materna.

El Síndrome de Down es causado por tres tipos de alteraciones cromosómicas, la principal es la trisomía 21, en donde se presenta la adición de un cromosoma 21, la segunda es una Translocación Robertsoniana, en donde el cromosoma adicional se une a cromosomas acrocéntricos, principalmente el cromosoma 14. El tercero y poco frecuente es el Mosaicismo, en donde el individuo presenta dos tipos celulares uno con trisomía y otro normal. Hoy sabemos que tipo de alteraciones se pueden esperar cuando existe una alteración en el cromosoma 21, sin embargo, la idea de que este involucrado otro cromosoma o que existan dos tipos celulares cambia completamente, las posibilidades de que se manifieste una alteración por otra son variables. A lo largo de los años, los médicos se han acostumbrado a diagnosticar Síndrome de Down observando solo las características fenotípicas más sobresalientes en su nacimiento, no obstante hoy en día se considera como una obligación realizar un cariotipo para establecer la asesoría genética adecuada, dado que el riesgo de recurrencia depende del cariotipo del paciente.

La incidencia reportada a nivel global es de 1/600- 700 nacimientos; Con base a estos datos se decidió realizar un estudio retrospectivo en donde se busca establecer la prevalencia de este Síndrome, en la ciudad de Morelia Michoacán durante el 2008, así como el tipo de información y seguimiento que se les ofrece a los padres y futuros padres de familia dentro de los hospitales y clínicas de esta

ciudad. Al igual se decidió indagar si la población Michoacana, incluyendo médicos, saben de la existencia e importancia del diagnóstico prenatal.

Esperando una respuesta positiva se realizaron visitas a los hospitales y pequeñas encuestas aplicadas a la población, médicos especialistas (pediatras y ginecólogos), y médicos internos.

La respuesta dentro de las Instituciones fue totalmente inesperada, no contaban con un registro adecuado sobre el SD y negaban el acceso a la información, por lo que se vio la necesidad de ceder y no reportar la estadística sobre la prevalencia de SD en nuestra ciudad.

Por otro lado la reacción de las instituciones ante las peticiones tan simples despertó aun mas el interés en saber cuales eran los conocimientos que estos transmitían a la población y por consiguiente cuales eran realmente los conocimientos de los médicos sobre el diagnóstico de este síndrome.

Los resultados arrojados fueron un tanto alarmantes. Dentro de las instituciones no se cuenta con grupos de apoyo que brinden asesoría genética, y aun peor, las encuestas aplicadas a la población, médicos especialistas e internos indicaban una deficiencia en sus conocimientos sobre el tipo de técnicas genéticas-moleculares para el diagnóstico de SD. Esto indica una gran necesidad en la difusión sobre las enfermedades y síndromes originados por alguna alteración cromosómica numérica o estructural, así como de su diagnóstico prenatal, hoy día conocido como diagnóstico preventivo.

INDICE DE CONTENIDO

Resumen.....	I
Índice.....	III
Índice de figuras.....	V

I.	INTRODUCCION.....	1
1.1	Antecedentes Históricos	1
1.2	Generalidades sobre la Biología Molecular y Genética.....	2
1.2.1	Genoma Humano.....	2
1.2.2	Número de cromosomas, carácter haplóide y diplóide.....	3
1.2.3	Código Genético.....	4
1.3	Ciclo Celular.....	6
1.3.1	Meiosis.....	6
1.3.1.1	Meiosis I.....	7
1.3.1.2	Meiosis II.....	10
1.3.2	Mitosis.....	11
1.4	Enfermedades Cromosómicas o Citogenéticas.....	12
1.5	Trastornos Genéticos relacionados al Síndrome de Down.....	14
1.5.1	Trisomía.....	14
1.5.2	Translocación.....	15
1.5.3	Mosaicismo.....	16
1.6	Alteraciones Patológicas en el Síndrome de Down.....	17
1.7	Diagnóstico prenatal por Laboratorio.....	19
1.7.1	Ultrasonido.....	20
1.7.2	Métodos bioquímicos para detectar patología genética fetal.....	20
1.7.3	Amniocentesis.....	21
1.7.4	Biopsia de Vellosidades Coriónicas.....	22
1.7.5	Cordocentesis.....	23
1.7.6	Cultivo de células y Análisis de Cromosomas.....	23
1.8	Finalidad del diagnóstico Prenatal.....	25
1.9	Diagnóstico Postnatal.....	26
1.9.1	Hibridación <i>in situ</i> Fluorescente (FISH).....	26

1.9.2 Cariotipo en sangre periférica.	26
II. JUSTIFICACIÓN.....	27
III. HIPOTESIS.....	27
IV. OBJETIVOS.....	27
V. METODOLOGIA	28
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN DE CAMPO	
6.1 Prevalencia del Síndrome de Down en la ciudad de Morelia Michoacán durante el 2008.....	30
6.2 Descripción de la Información derivada en cada Hospital visitado.....	33
6.3 Opinión de los médicos sobre las técnicas Genético- Moleculares para el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down	34
6.4 Resultados y discusión de la encuesta aplicada a la Población de Morelia Michoacán.....	38
VII. CONCLUSIONES	44
VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA.....	45
IX. APENDICE	48
9.1.1 Encuestas	48
9.1.2 Glosario.....	50

INDICE DE FIGURAS

Figura 1; Niveles de condensación del ADN	3
Figura 2; Tipos Celulares, carácter Haploide y Diploide.....	4
Figura 3; Esquema del Código Genético.....	5
Figura 4; Representación esquemática del ciclo celular.....	6
Figura 5; Gametogénesis femenina y masculina.....	8
Figura 6; Representación esquemática de cada uno de los periodos de la Profase.....	9
Figura 7; Imagen representativa de los periodos significativos en cada fase de la meiosis I.....	9
Figura 8; Etapas de la Meiosis II representando importante reducción del material genético.....	10
Figura 9; Esquema representativo de la repartición del material genético.....	11
Figura 10; representativo de las etapas y sucesos más importantes de la Mitosis.....	12
Figura 11; Esquema representativo de la No disyunción en la Anafase de la Meiosis I o II.....	14
Figura 12; Imagen ilustrativa del origen de una Translocación Robertsoniana, entre el cromosoma 21 y el 14.....	16
Figura 13; Ilustración de la generación de un mosaicismo.....	16
Figura 14; Anatomía patología en el cromosoma 21.....	17
Figura 15; Anatomía patológica del cromosoma 14 y 21.....	18
Figura 16; Ecogramas en 3D de un feto a las 13 semanas de gestación (a la izquierda) y 20 semanas de gestación (a la derecha).....	21
Figura 17; Amniocentesis.....	22
Figura 18; Biopsia de vellosidades coriónicas.....	24
Figura 19; Cordocentesis.....	24
Figura 20; Resultados de encuesta, pregunta 1. Aplicada a médicos especialistas. Opinión sobre la implementación de técnicas Genético-Moleculares en el diagnóstico prenatal de SD.....	35

Figura 21; Resultados de encuesta, pregunta 2. Aplicada a médicos especialistas. ¿Conoce las técnicas Genético-moleculares aplicadas al diagnóstico prenatal de SD?	35
Figura 22; Resultados de encuesta, pregunta 3. Aplicada a médicos especialistas. ¿Alguna vez a recomendado un estudio prenatal?.....	36
Figura 23: Resultados de encuesta, pregunta 1. Aplicada a médicos internos. Opinión sobre la implementación de técnicas Genético-Moleculares en el diagnóstico prenatal de SD.....	37
Figura 24: Resultados de encuesta, pregunta 2. Aplicada a médicos internos. Usted conoce las técnicas Genéticas- moleculares para el diagnóstico prenatal de SD.....	37
Figura 25; Pruebas para dx prenatal mencionadas por MI.....	38
Figura 26: Edad de la población encuestada.....	38
Figura 27; Sexo de la persona encuestada.....	39
Figura 28: Ocupación de la persona encuestada.....	39
Figura 29; Resultados de encuesta, pregunta 1. Aplicada a la población civil de Morelia. ¿Usted sabe lo que es el SD?.....	40
Figura 30; Resultados de encuesta, pregunta 2. Aplicada a la población civil de Morelia. ¿Sabía usted que su hijo puede nacer con SD aunque en su familia no se haya presentado el caso?.....	40
Figura 31; Resultados de encuesta, pregunta 3. Aplicada a la población civil de Morelia. ¿Sabía usted que existen pruebas Genético-Moleculares que pueden diagnosticar este tipo de alteraciones antes de que nazca en niño?.....	41
Figura 32; Resultados sobre la obtención de información de estudios prenatales.....	41
Figura 33; Fuentes de investigación mencionada.....	42
Figura 34; Resultados de encuesta, pregunta 4. Aplicada a la población civil de Morelia. ¿Qué tipo de técnicas Genético- Moleculares para el diagnóstico de SD conoce?.....	42

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes Históricos

El Síndrome de Down es un conjunto de signos y síntomas que se manifiestan por el origen de una alteración en la división cromosómica de la meiosis I.¹ Hoy en día se sabe que es la alteración genética más conocida que conduce a una insuficiencia psíquica desde hace miles de años.²

El dato más antiguo que se conoce sobre el Síndrome de Down (SD), es el hallazgo de un cráneo sajón del siglo VII, en el que se describieron anomalías estructurales compatibles con un varón con dicho síndrome. También existen referencias a ciertas esculturas de la cultura Olmeca que podrían representar a personas afectadas por el SD.³

Sin embargo, no fue hasta 1838 que Etienne Esquirol realizó el primer informe documentado de un niño con SD, conocido en sus inicios como “Cretinismo” o “idiocia furfurácea”. En 1886 el médico inglés John Langdon Down (Director del Asilo para Retrasados Mentales de Earlswood en Surrey, Inglaterra), estudió a sus pacientes minuciosamente y analizó todos los datos en el reporte clínico titulado: “Observaciones en un grupo étnico de idiotas”, en el que describió las características faciales, la coordinación neuromuscular anormal, las dificultades que enfrentaban con el lenguaje oral, así como la asombrosa facilidad que tenían los pacientes para imitar las actitudes de los médicos, además de su gran sentido del humor.⁴ Down se apoyó con las teorías de Darwin y creyó que la entidad que hoy se conoce como SD era un retroceso hacia un tipo racial más primitivo, una forma de regresión al estado primario del hombre, tiempo después percibió que sus pacientes tenían un aspecto oriental, principalmente en los ojos y pensó que parecían mongoles, procedentes de la región central del reino de Mongolia y que él consideraba como una “raza primitiva y poco evolucionada”, de ahí surge el término “idiocia mongólica” o “mongolismo” .⁴

Esta idea se mantuvo hasta el año de 1932, cuando Waardenburg sugirió que la causa probable residía en un “reparto anormal” de los cromosomas, sin embargo, no pudo ser demostrada hasta 1956 cuando Tjio y Levan establecieron que el número de cromosomas en el ser humano normal es de

46. Fue entonces que en 1959 Lejeune, Gautrier y Turpin descubrieron que los pacientes con SD tenían 47 cromosomas en lugar de 46, (esto fue demostrado de manera simultánea por la inglesa Pat Jacobs, quien es olvidada a menudo en las reseñas históricas).³ Poco tiempo después se identificó que el cromosoma adicional, pequeño acrocéntrico, correspondía al par 21.

Pero fue hasta 1961 que un grupo de científicos (entre los que se incluía un familiar del Dr. Down) propusieron el cambio de denominación al actual “Síndrome de Down”, ya que los términos “mongol” o “mongolismo” resultaban ofensivos, por lo que en 1965 la OMS (Organización Mundial de la Salud) hizo efectivo el cambio de nomenclatura tras una petición formal del delegado de Mongolia y se le agregó como nomenclatura alternativa “trisomía 21”, denominación propuesta por el propio Lejeune.

Actualmente sabemos que existen tres diferentes alteraciones cromosómicas (trisomía, translocación y mosaicismo), que originan este síndrome, sin embargo, para abordar el tema, es necesario iniciar describiendo algunas generalidades de la biología molecular y genética, de esta manera nos adentraremos poco a poco en los aspectos sobresalientes de los orígenes moleculares y diagnóstico de las alteraciones ya mencionadas.

1.2 Generalidades sobre Biología Molecular y Genética

1.2.1. Genoma Humano

El DNA es la unidad fundamental de un ser vivo ya que posee toda la información necesaria para la formación de todas las proteínas que se necesitan en el crecimiento, desarrollo y producción de este. El 90% se encuentra en el núcleo de la célula y el resto en la mitocondria. Su estructura fue descrita en 1953 por James Watson y Francis Crick como una macromolécula constituida por dos cadenas antiparalelas y complementarias en forma de hélice. Cada una de las cadenas esta formada por un conjunto de nucleótidos (unidos por un enlace fosfodiéster), estos a su vez están integrados por un grupo fosfato, un azúcar (desoxirribosa) y una base nitrogenada (adenina, guanina, citosina o timina). Actualmente se conoce que esta es la forma más básica en la que se encuentra el DNA, y que para

permanecer dentro del núcleo es necesario que sufra un súper-enrollamiento o “condensación” (figura 1), formando un cromosoma.

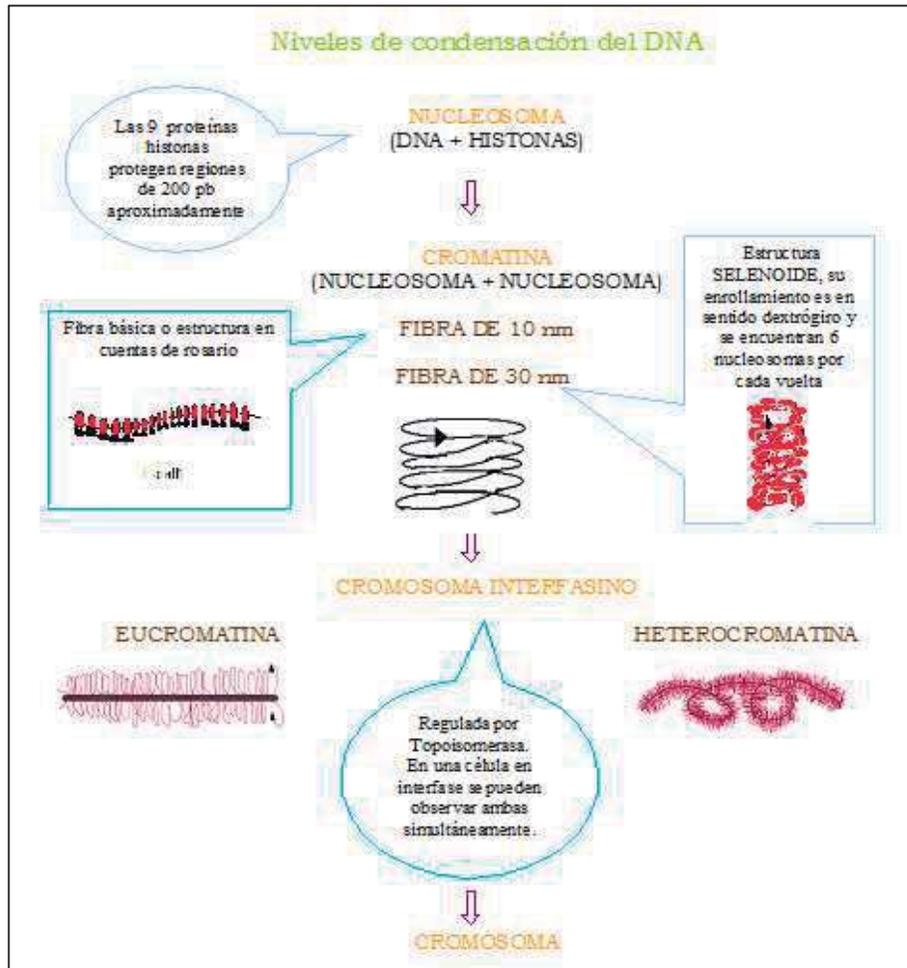


FIGURA 1. **Esquema ilustrativo de los niveles de condensación del DNA.** Se lleva a cabo con ayuda de 9 proteínas denominadas histonas, las cuales envuelven y enrollan la macromolécula línea, que ahora se denominara “nucleosoma”. Un conjunto de nucleosomas forma la “cromatina” que sigue enrollándose hasta dar origen a un “cromosoma interfásico” que pasa por dos fases la eucromatina (transcripcionalmente activa por su bajo grado de condensación) y la heterocromatina (transcripcionalmente inactiva por su alto grado de condensación), esta última se condensa aun mas para formar finalmente al “**cromosoma**”

1.2.2. Número de cromosomas “carácter haploide y diploide”

La información genética esta almacenada dentro de los cromosomas (*ver apéndice; ¿Qué es un cromosoma?*), y se hace referencia a dos tipos celulares dependiendo de su número (figura 2). Se habla de células haploides cuando el número de cromosomas que se encuentran en su núcleo son 23 y se habla de célula diploide cuando se determina que esta integrada por 23 pares de cromosomas, de los cuales 22 pares son autosomas y los restantes son cromosomas sexuales, XX para la mujer y XY para los varones.



FIGURA 2. **Tipos celulares, carácter Haploide y Diploide.** Dependiendo del número de cromosomas se pueden describir dos tipos celulares, 1) células germinales (ovulo y espermatozoide) y 2) células cigoto (todas las células necesarias para el desarrollo y crecimiento).

Los autosomas son similares en ambos sexos, mientras que los cromosomas sexuales presentan diferencias más pronunciadas (tabla 1).

1.2.3. Código Genético

Como se mencionó, la información genética se almacena en el DNA mediante un "código genético" que se basa en la secuencia de bases que conforman la cadena de DNA y que influyen directamente en la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos que codifica.

Tabla 1: Diferencias entre cromosomas sexuales

CARACTERISTICA	CROMOSOMA SEXUAL	
	MUJER	VARON
HOMOLOGIA	XX homólogos	XY muy distintos , por lo tanto, no homólogos Solo una pequeña región es homóloga
GAMETOS PRODUCIDOS	Es Homogamética: Todos sus óvulos llevan un mismo tipo de cromosoma, X	Es Heterogamético: La mitad de sus espermatozoides son portadores de X y la otra mitad de Y
PROCEDENCIA DE SUS CROMOSOMAS	Un X de la madre, un X del padre	El X siempre de la madre y el Y siempre del padre
TRANSMICIÓN DE LOS CROMOSOMAS	Cromosoma X a las hijas y a los hijos	El X solo a las hijas y el Y a los hijos

Tabla modificada de: Biología Molecular e Ingeniería Genética.⁵

Este código genético se lee en tripletes de bases nitrogenadas, que conforman un CODÓN y su complementario de igual manera integrado por un triplete de bases nitrogenadas, denominado ANTICODÓN. Debido a este tipo de lectura se han establecido las siguientes características ⁶:

- Es degenerado, debido a que un aminoácido puede ser traducido por varios tripletes.
- No es ambiguo porque a pesar de que hay más tripletes no hay confusión, ya que cada triplete codifica para un sólo aminoácido.
- Es universal porque todas las especies utilizan las mismas claves, salvo ciertas excepciones.

Teóricamente hay 4ⁿ combinaciones posibles en una secuencia de bases (para U, C, A o G). Si a éstas las agrupamos en tripletes, existen entonces 4³ o 64 combinaciones de tripletes a lo largo de la cadena de mRNA (figura 3).⁷

PRIMERA BASE	U	C	A	G	TERCERA BASE
	UUU phe	UCU ser	UAU tyr	UGU cys	U
	UUC phe	UCC ser	UAC tyr	UGC cys	C
U	UUA leu	UGA ser	UAA STOP	UGA STOP	A
	UUG leu	UCG ser	UAG STOP	UGG trp	G
	CUU leu	CCU pro	CAU his	CGU arg	U
	CUC leu	CCC pro	CAC his	CGC arg	C
C	CUA leu	CCA pro	CAA gln	CGA arg	A
	CUG leu	CCG pro	CAG gln	CGG arg	G
	AUU ile	ACU thr	AAU asn	AGU ser	U
	AUC ile	ACC thr	AAC asn	AGC ser	C
A	AUA ile	ACA thr	AAA lys	AGA arg	A
	AUG met	ACG thr	AAG lys	AGG arg	G
	GUU val	GCU ala	GAU asp	GGU gly	U
	GUC val	GCC ala	GAC asp	GGC gly	C
G	GUA val	GCA ala	GAA glu	GGA gly	A
	GUG val	GCG ala	GAG glu	GGG gly	G

De las cuales se reconocen 4 secuencias reguladoras:

Secuencia de inicio para la traducción	AUG	met
Secuencias de terminación para la traducción	UAA UGA UAG	STOP STOP STOP

Estos 64 codones constituyen el código genético

FIGURA 3: **Esquema del Código Genético.** Se pueden observar las 64 combinaciones posibles de bases nitrogenadas y los correspondientes aminoácidos que traducen.

Los **genes** son un conjunto de secuencias de DNA de todo tipo, estructurales (intrones y exones) y reguladoras, necesarias para codificar un producto génico, sea este un RNA maduro de cualquier tipo o una proteína funcional.⁸

1.3 Ciclo de la célula “División celular”

Este proceso se divide en dos etapas (figura-4):

1) *Interfase*, representa el periodo de crecimiento celular y es dividida a su vez en cuatro fases:

- **G₀**, periodo estacionario, puede ser provisional o permanente.
- **G₁**, periodo de crecimiento, aumenta actividad enzimática, el número de organelos y lo más importante inicia el proceso de descondensación del DNA, determinante para seguir al siguiente nivel o retroceder a G₀.
- **S**, replicación del DNA creando dos copias idénticas a la cadena original.
- **G₂**, periodo de preparación y producción de enzimas necesarias para iniciar la reproducción celular.

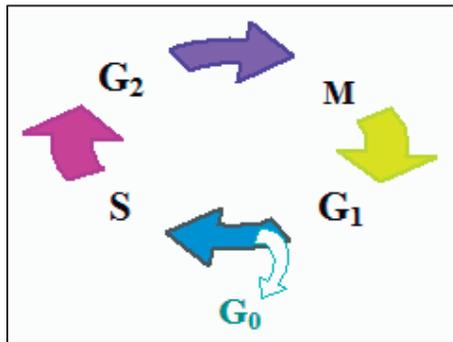


FIGURA 4: **Representación esquemática del ciclo celular.** En el esquema se puede observar la interacción entre cada etapa.

2) *División celular*, representa la etapa de reproducción de la célula. Es de dos tipos; MEIOSIS Y MITOSIS cada uno específico para un tipo de célula.

- Las células cigoto; todas las células necesarias para el desarrollo y crecimiento. Su división celular es por mitosis.
- Las células gametos; células sexuales. Su división celular es por meiosis.

1.3.1. Meiosis

Una vez que la célula ha multiplicado su información genética (DNA) se condensa para dar lugar a la división celular. Este proceso es uno de los mas

importantes dentro del ciclo celular ya que, de aquí depende la diferenciación celular que originará a las células que podrán formar un nuevo individuo, pues es durante esta doble división, con una sola duplicación del material genético, que se produce la reducción del número cromosómico (de diploide a haploide), y la recombinación del material genético procedente de cada uno de los progenitores.

La división meiótica forma parte del proceso general de formación de gametos o células sexuales haploides, a partir de las células germinales primordiales (que son diploides, al igual que las células somáticas),⁹ este proceso es denominado GAMETOGENESIS (figura 5).

La meiosis consta de dos subetapas llamadas MEIOSIS I Y MEIOSIS II, cada una de estas etapas a su vez está dividida en varias fases:

1.3.1.1. Meiosis I

Profase I, es una de las fases más complejas de todas, pues se subdivide en cinco períodos, en donde se observan dos eventos de gran importancia que intervienen en la no disyunción: *la sinapsis*, emparejamiento de cromosomas homólogos que da lugar a la recombinación del material genético y *la formación de los quiasmas*, unión del sitio en donde se llevo a cabo la recombinación del material genético. (Figura 6),

Metafase I, la membrana nuclear desaparece y los cromosomas se alinean con la ayuda del huso mitótico, en el plano ecuatorial con los centrómeros orientados hacia polos opuestos. (Figura 7)

Anafase I, las tétradas originadas de la sinapsis entre cromosomas, se dividen en dos y los centrómeros guían a cada cromosoma hacia polos opuestos de la célula, proceso denominado “disyunción”, produciendo una reducción cromosómica (Figura 7). Como consecuencia, desaparecen los quiasmas.¹⁰ Cuando no existen los procesos de intercambio y entrecruzamiento en los quiasmas, aparecen problemas en la separación de cada cromosoma (se discutirá adelante), lo que origina que el desplazamiento posterior de los cromosomas sea anómalo.

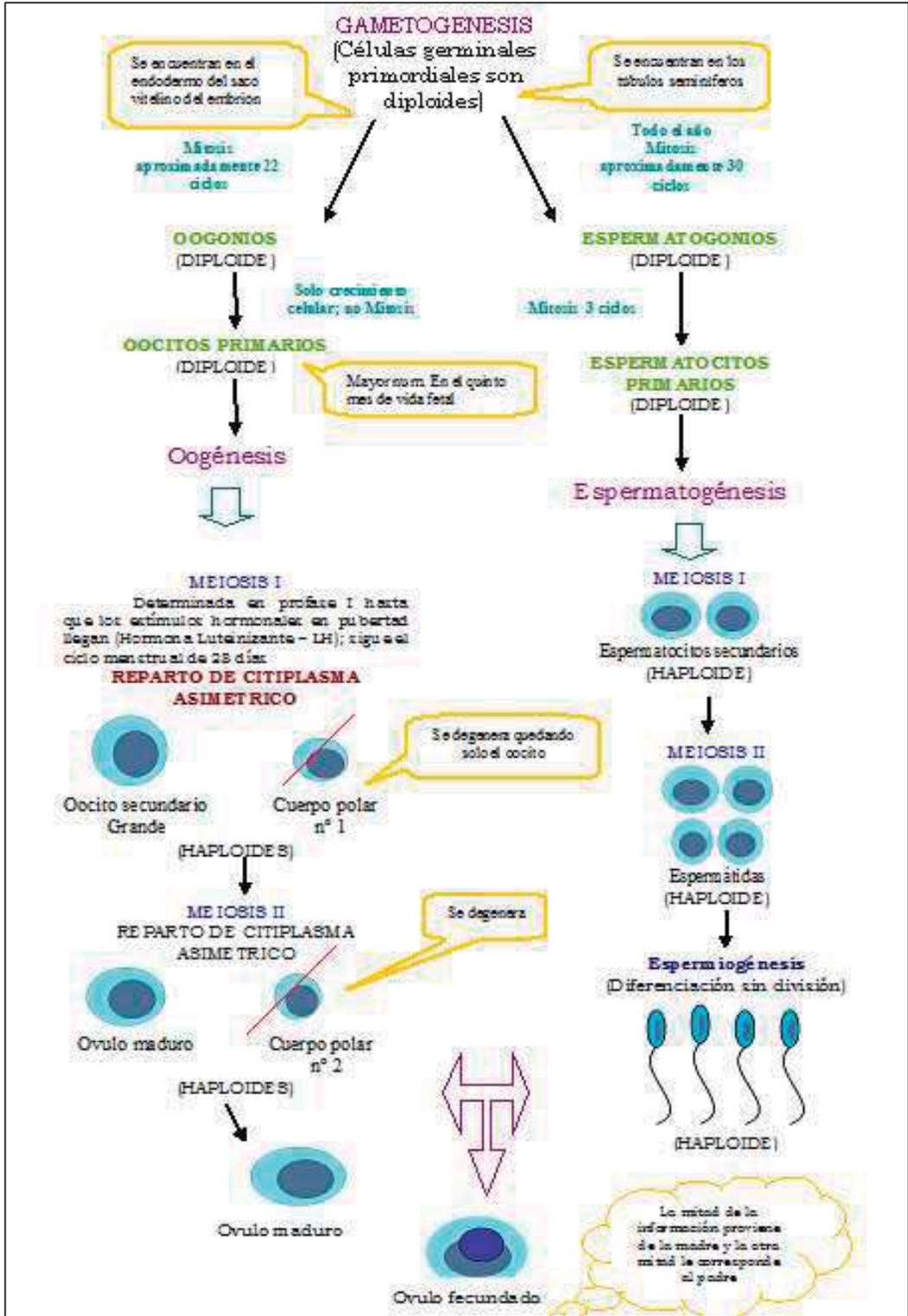


FIGURA 5. **Gametogénesis femenina (a la izquierda) y masculina (a la derecha).** Se inicia en células especializadas del ovario y del testículo, mediante una serie de divisiones mitóticas, se producen células llamadas OOGONIOS y ESPERMATOGONIOS, estos a su vez, después de una serie de divisiones mitóticas producen OOCITOS y ESPERMATOCITOS primarios. Todas estas células son diploides. Finalmente, cada ocito y espermatoцитo primario, tras una división meiótica, OOGÉNESIS y ESPERMATOGÉNESIS respectivamente, produce células de carácter haploide (óvulo y espermatozoide).

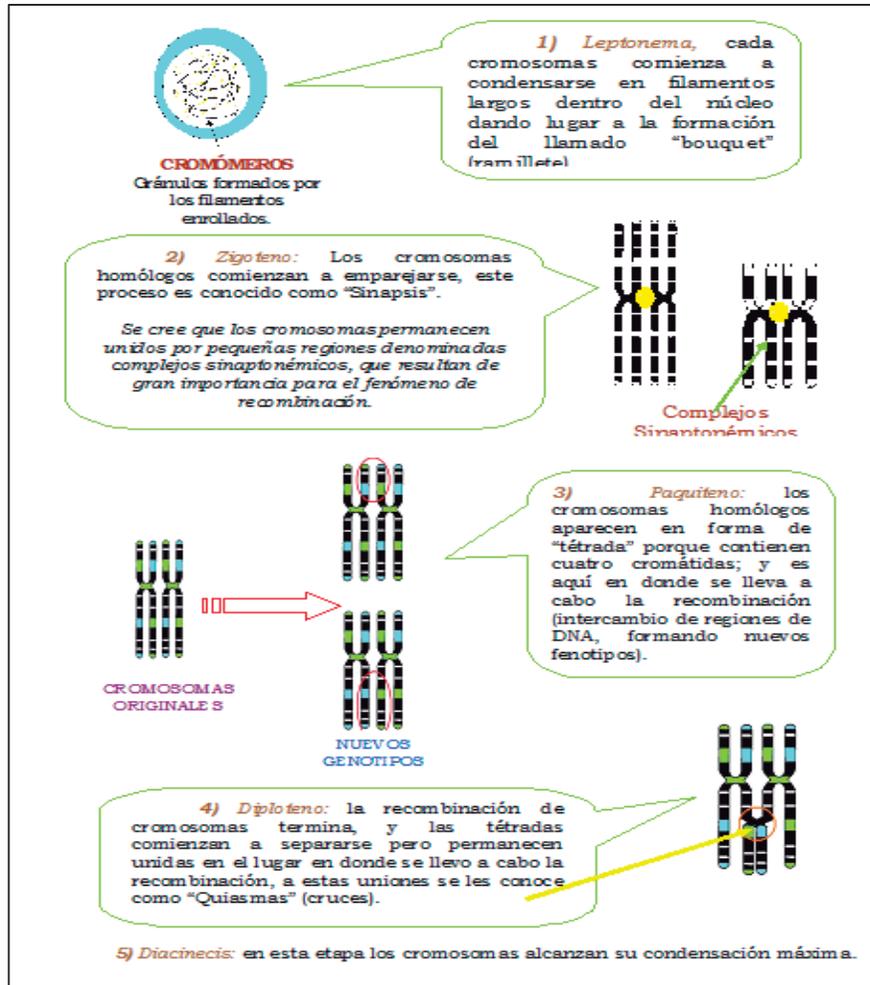


FIGURA-6: Representación esquemática de cada uno de los periodos de la Profase. En el esquema (punto 3), se puede observar uno de los procesos más importantes, la recombinación de material genético.

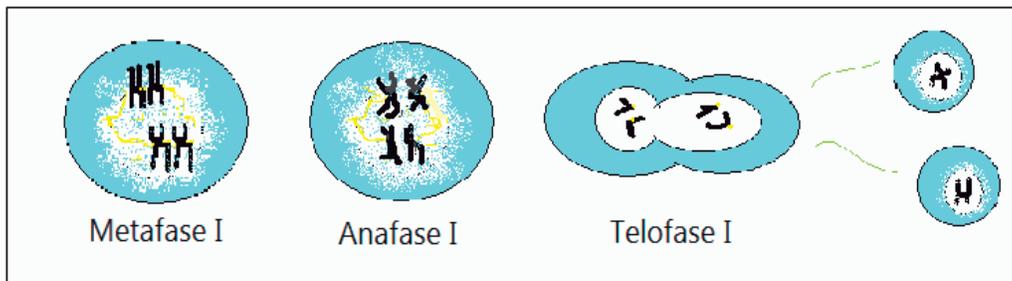


FIGURA-7: Imagen representativa de los periodos significativos en cada fase de la meiosis I. En la **Metafase I**, se puede observar la alineación en el plano ecuatorial; en la **Anafase I** se puede observar la disyunción y en la **Telofase I** se puede observar la división celular.

Telofase I, la membrana comienza a estrecharse en la parte media hasta la formación de dos células hijas diploide (Figura 7). Las dos células producidas entran directamente de G_1 a G_2 , sin pasar por la fase S, debido a esto se dice que este tipo de división celular es reductor. De G_2 entran a meiosis II para obtener finalmente cuatro células hijas haploides.

1.3.1.2. Meiosis II

En la *profase y metafase II*, la membrana nuclear se rompe permitiendo que los cromosomas (dos cromátidas), se mezcle con el citoplasma. Los centrómeros de cada cromosoma se desplazan hacia los lados opuestos de la célula, acto seguido se alinean en el plano ecuatorial.

En la *anafase y telofase II*, los centrómeros se rompen dividiendo las cromátidas y cada una de estas emigra hacia polos opuestos, posteriormente la membrana engloba cada cromátida, de tal manera que al finalizar se generan cuatro células hijas, cada una con su cromátida (Figura 8).

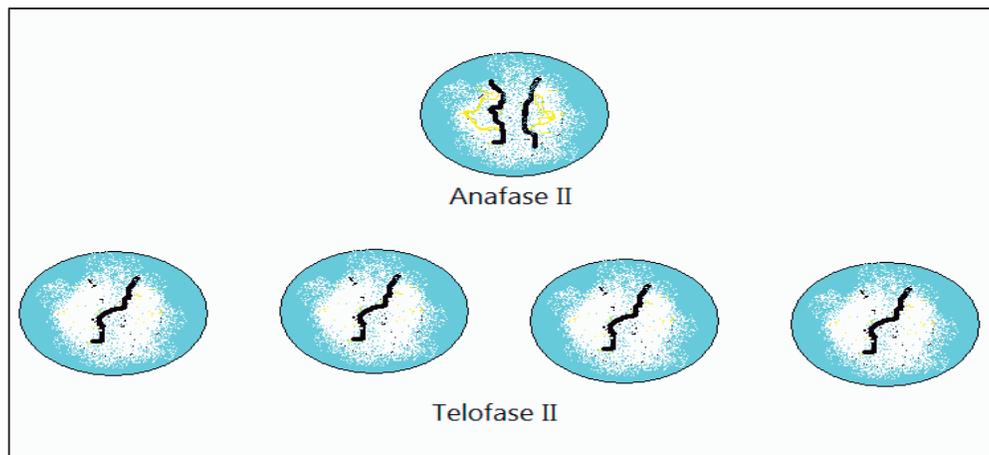


Figura 8: **Etapas de la Meiosis II representando importante reducción del material genético**, originando cuatro células diploides, siendo esta, la diferencia más importante entre la Meiosis I, Meiosis II y la Mitosis.

La repartición del material genético, es diferente en cuanto a las células femeninas y las masculinas. De las cuatro células que se generan en la meiosis femenina solo una es capaz de madurar, las tres restantes se degeneran; en cambio en los hombres las cuatro células maduran (figura 9). Las células primarias (oocito y espermatocito), cuya carga genética es de $2n=4C$, es decir, 46 cromosomas y cuatro cadenas cromatidas, se reducen a 23 cromosomas con dos cromátidas cada uno ($n=2C$) y sucesivamente en 23

cromosomas con una cromátida ($n=C$). Lo que hace evidente un proceso de reducción en el material genético, necesario para la producción de un gameto en el momento de la fecundación.

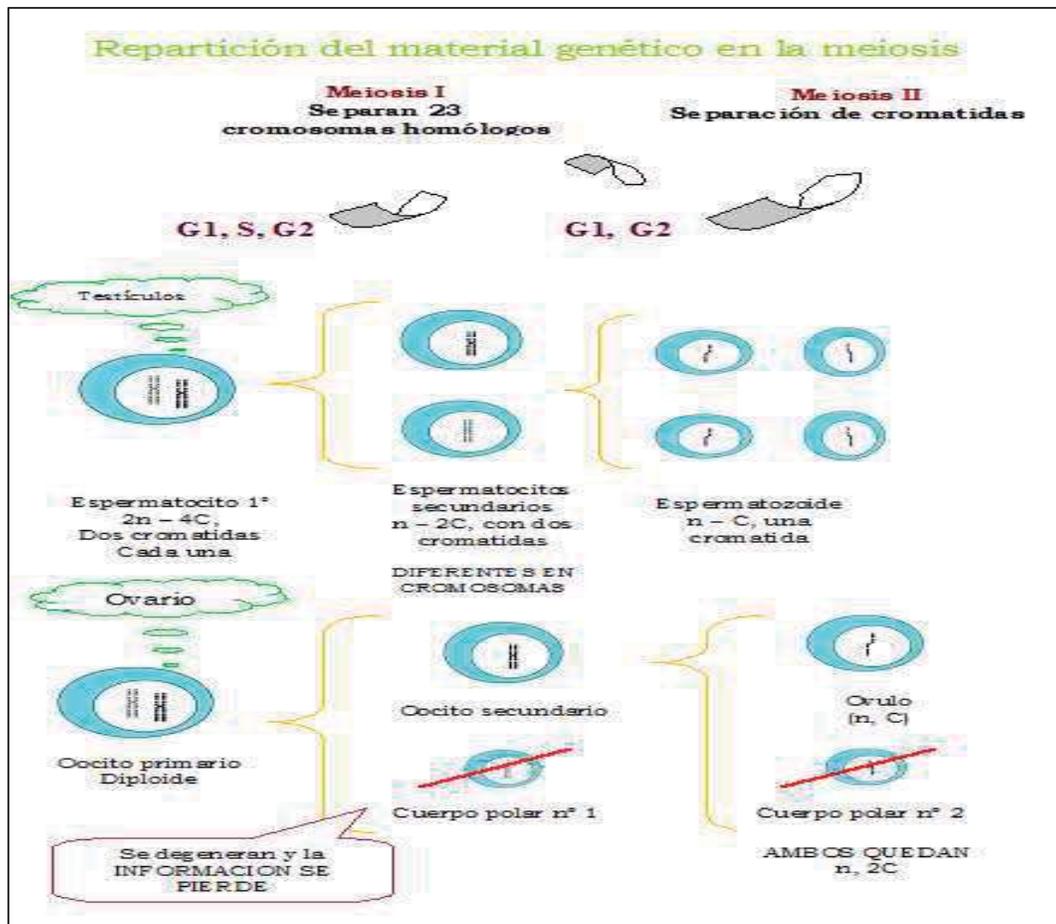


FIGURA 9; **Esquema representativo de la repartición del material genético.** La meiosis es un proceso reductor, debido a que en la segunda vuelta del ciclo celular, la célula no sintetiza su DNA, entrando directamente a la meiosis II. En el caso de la mujer tres cuartas partes de la información inicial se degenera y se obtiene una célula madura (ovulo), con la cuarta parte restante. En los hombres se mantiene la información completa inicial repartida en cuatro células maduras (espermatozoide).

1.3.2 Mitosis

Cabe mencionar que la mayoría de las alteraciones en la información genética se dan en la meiosis, por lo que se hará una breve descripción de la Mitosis (figura 10). El proceso es el mismo que se lleva a cabo en la meiosis II, con la diferencia de que en ésta etapa se originan dos células hijas diploides idénticas.

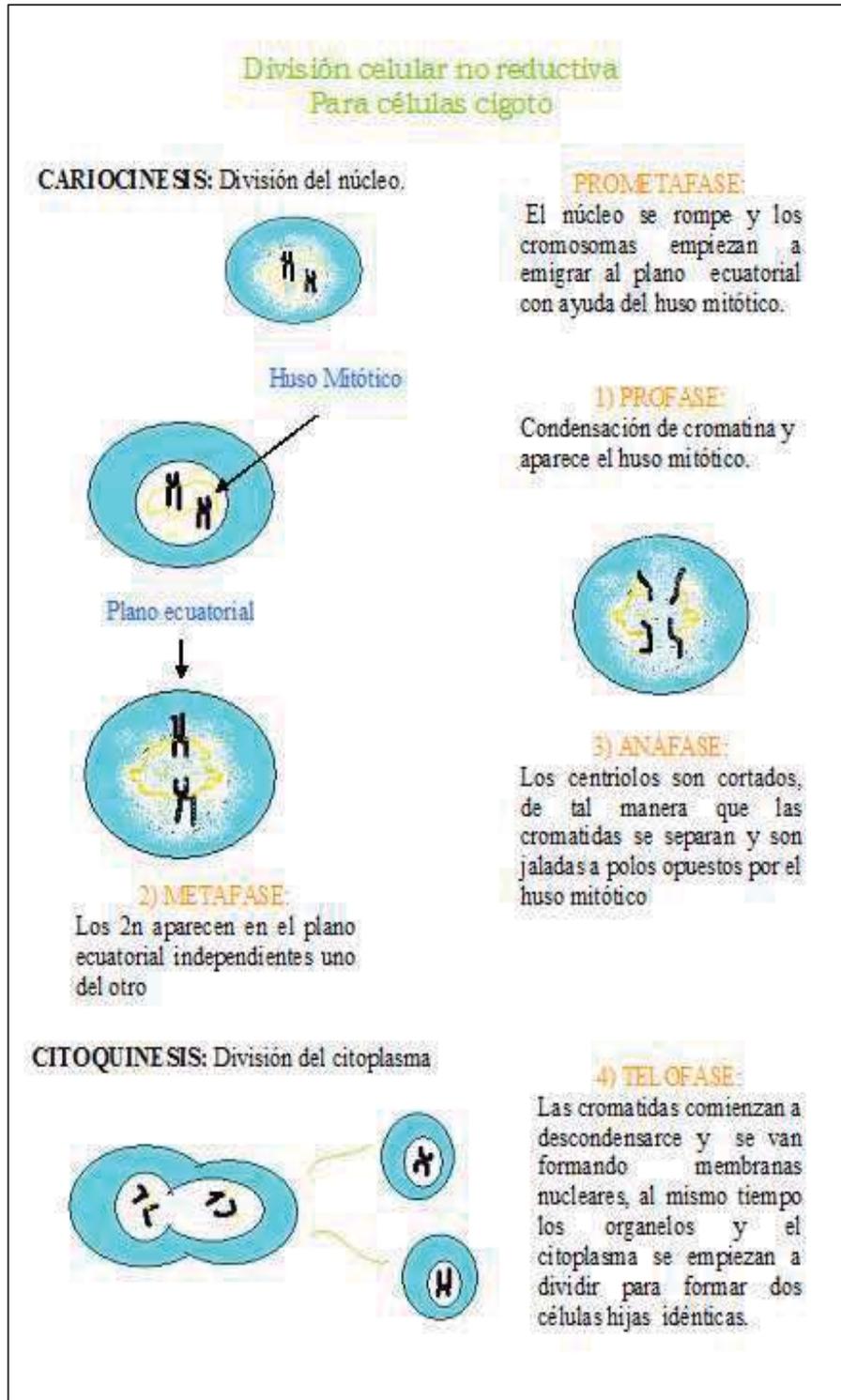


FIGURA-10; **Esquema representativo de las etapas y sucesos más importantes de la Mitosis.** En las primeras tres etapas el núcleo es fragmentado en cuatro porciones que contienen el mismo número de cromosomas veintitrés, en la Anafase el huso mitótico jala dos de los fragmentos a los extremos de la célula, a este proceso se le denomina cariocinesis, el cual da lugar al inicio de la división del citoplasma y demás organelos de la célula, la cual se lleva a cabo en la Telofase, la membrana del citoplasma se va comprimiendo de tal manera que engloba los dos fragmentos de ADN en cada uno de sus extremos para dar lugar al nacimiento de dos células diploides idénticas.

1.4 Enfermedades Cromosómicas o Citogenéticas

Este tipo de enfermedades se deben ha alteraciones esporádicas o poco frecuentes en la numeración o estructura de los cromosomas y puede afectar a cromosomas sexuales o autosomas. En ambos casos pueden ser constitutivos, afectando a todas las células del organismo (aparece durante la división meiótica de la gametogénesis o en la primera división mitótica del cigoto), o adquiridos afectando a células somáticas, pero no a todas las del organismo (aparece durante la mitosis postcigótica).¹¹

Tabla 2: Clasificación de enfermedades cromosómicas

TIPO DE ALTERACIÓN	
NUMÉRICAS (Altera el número de cromosomas)	ESTRUCTURALES (Se modifica la estructura de algún cromosoma)
<p>Euploidía</p> <p>Variación en juegos completos de cromosomas</p> <p>Nuliploidía Número de cromosomas = 0 ejemplo: eritrocitos y plaquetas.</p> <p>Haploidía Normal 23 X</p> <p>Diploidía Normal 46 XX o 46 XY</p> <p>Poloploidía presenta varias formas entre las más comunes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Triploidía 3n (69 XXY) • Tetraploidía 4n (92 XXYY). 	<p>Delección Separación de un fragmento de cromosoma, que al no ser reparado se pierde.</p> <p>Inversión Separación de un fragmento intermedio del cromosoma, que al ser reparado se coloca en su posición original pero invertido</p> <p>Cromosomas anulares Ocurre una doble separación en los extremos del cromosoma, con pérdida de éstos y unión de los extremos del fragmento restante.</p> <p>Translocación Separación de un fragmento en diferentes cromosomas, provocando un intercambio o un reordenamiento en los fragmentos.</p>
<p>Aneuploidía</p> <p>Variación en número de cromosomas</p> <p>Nulisomía (2n -2) pérdida de dos cromosomas es letal. 44 XY -21-21</p> <p>Monosomía (2n -1) pérdida de un cromosoma : 45 X o 45 XX -18</p> <p>Trisomía (2n + 1) gana un cromosoma 47 XXY o 47 XX +21</p> <p>Polisomía (2n + X) 49 XXXXX</p>	
<p>Mixoploidía</p> <p>(Mosaicismo)</p> <p>Mezcla de dos poblaciones celulares con distinta dotación cromosómica: 46 XX / 47 XX + 8</p>	

En la tabla se puede observar que las enfermedades cromosómicas se clasifican en dos grupos. De acuerdo al número de cromosomas, se denominan alteraciones numéricas y de acuerdo a la modificación en su estructura se denominan alteraciones estructurales.

El Síndrome de Down esta estrechamente relacionado con tres tipos diferentes de alteraciones en los cromosomas, en la tabla anterior se hace referencia a ellos, TRISOMIA, TRANSLOCACIÓN Y MOSAICISMO.

1.5 Trastornos Genéticos relacionados al Síndrome de Down

1.5.1. Trisomía (95% de los casos)

En este caso existe un cromosoma homólogo adicional, es decir, 3 copias de un solo cromosoma. Estrictamente hablando del Síndrome de Down, se denota como Trisomía en el cromosoma 21. La causa de este trastorno no es específica hasta ahora, sin embargo el mecanismo que más se conoce es la *no disyunción meiótica*. Esta se refiere a la falla en la separación normal de un par de cromosomas homólogos o cromátidas durante la anafase en la meiosis I o II respectivamente (figura 11).

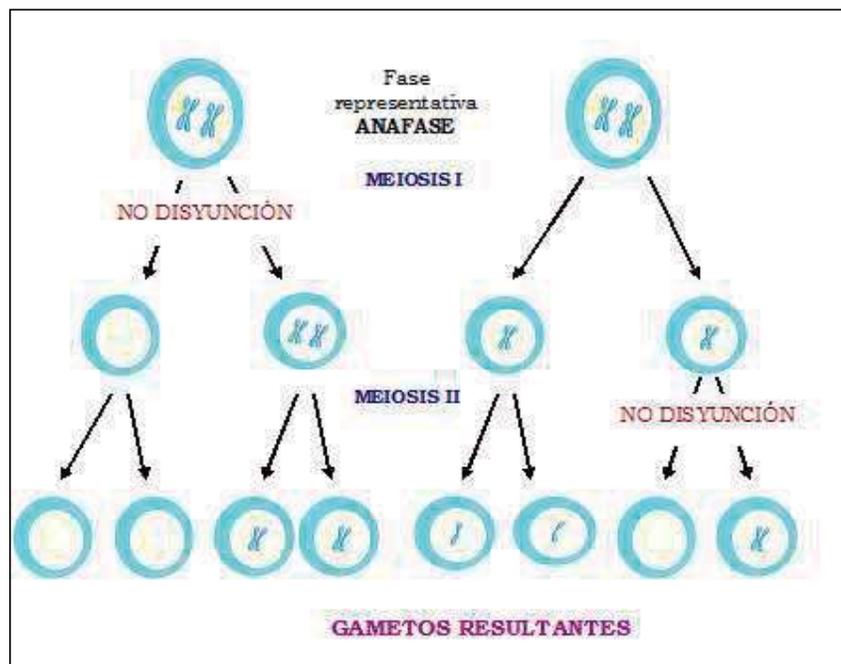


FIGURA-11; **Esquema representativo de la No disyunción en la Anafase de la Meiosis I o II.** La célula de la izquierda presenta una alteración en anafase I, la no disyunción produce una alteración en todos sus gametos resultantes mientras que a la derecha, la no disyunción se presenta en anafase II produciendo solo la alteración de dos gametos.

Aun no se conoce el mecanismo específico de falla en la disyunción, pero se ha determinado que la no disyunción en la Meiosis I es más frecuente,¹² debido a que en la anafase I se necesita de un adecuado apareamiento de cromosomas

homólogos durante la profase I y metafase I, se le atribuido a una falla en la formación y estabilidad del quiasma en la tétrada cromosómica hasta anafase I.

La no disyunción del cromosoma 21 se puede dar tanto en gametos femeninos como en masculinos, sin embargo se ha comprobado, bajo una serie de investigaciones que el 93 % de los casos se origina en los gametos maternos (óvulos).¹³ No se conoce con exactitud porque los gametos maternos son mas propensos a sufrir este tipo de alteraciones, pero la hipótesis que se a formulado plantea que la edad de la madre es un factor determinante y se ha demostrado que en mujeres adultas mayores a 35 años, es más frecuente este tipo de alteraciones. La posible explicación es el ENVEJECIMIENTO CELULAR, pues hay más probabilidad de que se cometa errores genéticos.

Tabla 3: Prevalencia del SD en la Mujer

<i>Relación entre incidencia de SD con la edad de la madre</i>	
<i>Edad de la mamá</i>	<i>Incidencia del Síndrome de Down</i>
Menor de 30	Mayor de 1 en 1,000
30	1 en 900
35	1 en 400
36	1 en 300
37	1 en 230
38	1 en 180
39	1 en 135
40	1 en 105
42	1 en 60
44	1 en 35
46	1 en 20
48	1 en 16
49	1 en 12
Source: Hook, E.G., Lindsjo, A. Down Syndrome in Live Births by Single Year Maternal Age.	

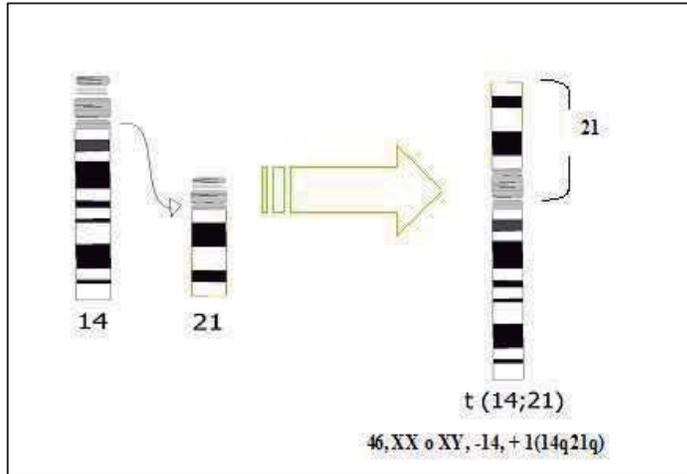
Modificada de Eunice Kennedy Shriver (2008).¹⁴

1.5.2. Translocación (4% de los casos)

Es una alteración en donde se observa un reordenamiento del material cromosómico. En este caso si hay tres cromosomas 21 pero uno de ellos se encuentra adherido a otro, la adhesión se puede observar en distintos cromosomas según el tipo de translocación que se presente.

- **TRANSLOCACIÓN ROBERTSONIANA:** Ocurre entre el cromosoma 21q y el brazo largo de otro cromosoma, generalmente es el 14 o el 22 (figura 12).

FIGURA-12: **Imagen ilustrativa del origen de una Translocación Robertsoniana, entre el cromosoma 21 y el 14.** Otros cromosomas a los que se puede adherir son el 13, 15, o sobre otro 21



Esta alteración se puede atribuir a que uno de los *padres presenta una Translocación balanceada*, la información genética de un cromosoma se reubica a otro, como no existe pérdida o ganancia en este movimiento del material, la persona no tiene complicaciones en cuestiones de salud porque si tiene los dos cromosomas, aunque en otra posición.

De nueva cuenta existe mas posibilidad de que el niño presente este tipo de alteración cromosomica si la madre es portadora se una translocación balanceada.

1.5.3. Mosaicismo (1% de los casos)

Es la generación de dos poblaciones celulares completamente diferentes, en este caso, existen células normales y células con Trisomía 21 (figura 13).



FUGURA 13; **Ilustración de la generación de un mosaicismo**, tras la primera división mitótica en el embrión. Se puede observar que se generan dos tipos celulares, unos con trisomia y otros normales.

El error en la distribución cromosómica sobreviene después de la concepción, durante una de las divisiones del embrión. La cantidad de células con afectadas depende del momento en el que se produce la alteración durante la división celular.

1.6 Alteraciones Patológicas en el Síndrome Down

El cromosoma 21 contiene aproximadamente el 1% de la información genética de un individuo en alrededor de 500 a 1000 genes, ¹⁵ la presencia de un cromosoma extra provoca un desequilibrio en la regulación y coordinación de las funciones de los genes, ya que puede aumentar la cantidad de enzimas sintetizadas e incrementar los receptores celulares, entre otros, por lo que los niños que la tienen, presentan diversas patologías (figura 14), relacionadas a la información genética que codifica el cromosoma 21. Algunas de estas patologías se presentan a lo largo de la vida del niño con SD (Tabla 4), sin embargo puede cambiar cuando se ve involucrado otro cromosoma, como es en el caso de la translocación (figura 15).

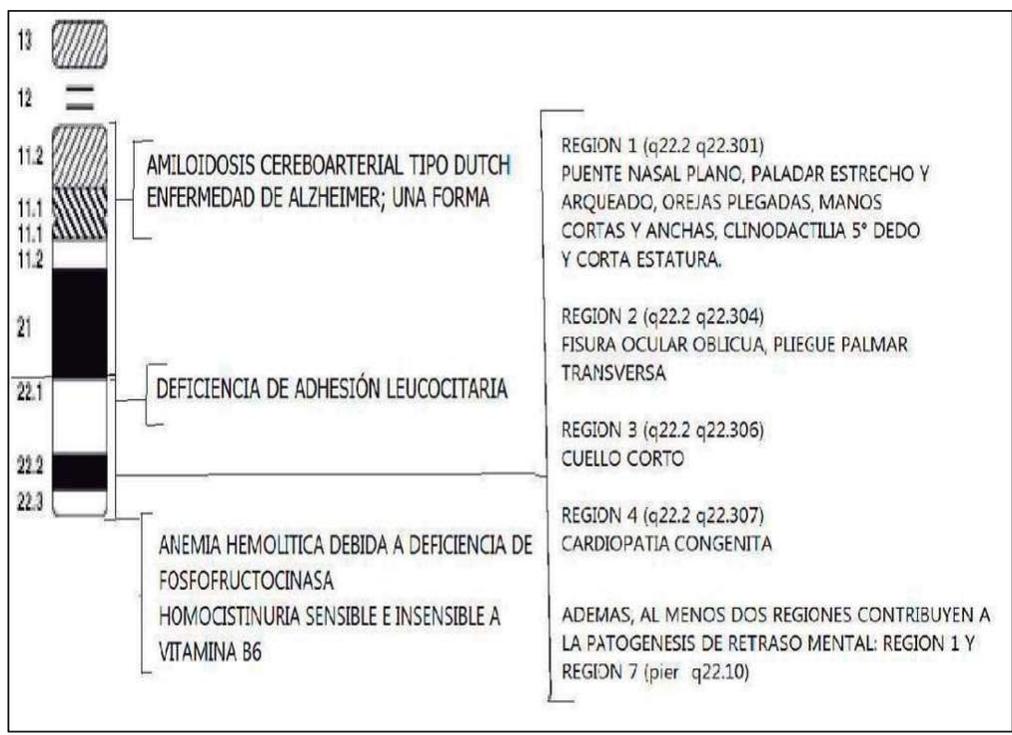


FIGURA 14: Anatomía patología en el cromosoma 21. Modificado de: Josefina Sánchez Rodríguez . ¹⁶

Este Síndrome engloba un conjunto de patologías muy variada, aun así se le atribuye más como la principal causa de discapacidad psíquica congénita. Actualmente se sabe que no existen diferencias fenotípicas entre los diferentes tipos de trastornos genéticos del SD, sin embargo no presentan la misma intensidad y probabilidad de aparecer en el nacimiento y a lo largo de su vida.

En una translocación el individuo con SD puede presentar no solo trastornos fenotípicos del cromosoma 21, sino que pueden conjugarse con el cromosoma al que estén unidos; de aquí, una de las razones por las que el diagnóstico prenatal y postnatal mediante técnicas genético- moleculares es de importancia, ya que permite identificar el tipo de alteración que se presenta y las probabilidades de exteriorizar ciertas patologías, logrando un mejor control y calidad de vida de la persona con SD.

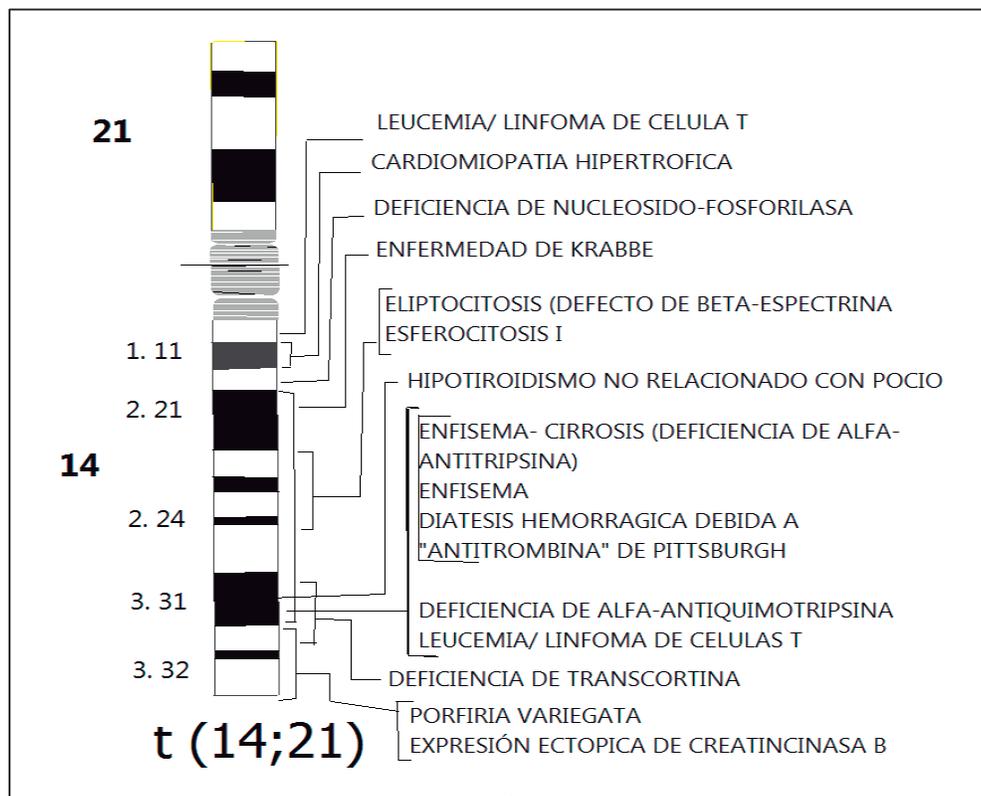


FIGURA 15: **Anatomía patológica del cromosoma 14 y 21.** SD causado debido a una translocación, en donde la carga genética es de 46, XX o XY, -14, + 1(14q21q), las patologías que se pueden presentar en los niños en este caso llegan a derivarse de ambos cromosomas.

Tabla 4: Principales patologías y porcentaje de probabilidad en el que se presentan durante el periodo de vida del recién nacido con SD.

CARACTERÍSTICAS	PORCENTAJE DE APARICIÓN	CARACTERÍSTICAS	PORCENTAJE DE APARICIÓN
Retraso mental	100%	Microdoncia total o parcial	60%
Retraso del crecimiento	100%	Puente nasal deprimido	60%
Dermatoglifos atípicos	90%	Clinodactilia del 5° dedo	52%
Diástasis de músculos abdominales	80%	Hernia umbilical	51%
Hiperlaxitud ligamentosa	80%	Cuello corto	50%
Hipotonía	80%	Manos cortas/braquidactilia	50%
Braquiocefalia/región occipital plana	75%	Cardiopatía congénita	45%
Genitales hipotróficos	75%	Pliegue palmar transversal	45%
Hendidura palpebral	75%	Macroglosia	43%
Extremidades cortas	70%	Pliegue epicántico	42%
Paladar ojival	69%	Estrabismo	40%
Oreja redonda de implantación baja	60%	Manchas de Brushfield (iris)	35%

Modificada de Series de porcentajes obtenidas en un amplio estudio realizado por el CMD (Centro Médico Down) de la Fundación Catalana del Síndrome de Down, sobre 796 personas con SD.¹⁷

A lo largo de los años, los médicos se han acostumbrado a diagnosticar este síndrome observando sólo las características fenotípicas más sobresalientes en su nacimiento (*resaltadas en negro, dentro del cuadro anterior*), no obstante hoy en día se considera como una obligación la práctica del cariotipo para realizar un adecuado diagnóstico, asesoría genética y tratamiento, debido a que el riesgo de recurrencia de patologías depende del cariotipo del paciente.¹⁸

1.7 Diagnósticos Prenatal por Laboratorio

Existen fundamentalmente dos tipos de procedimientos diagnósticos, los no invasivos como el ultrasonido (visualización del feto) y los invasivos tales como la biopsia coriónica, la amniocentesis y la cordocentesis (análisis de los tejidos fetales).¹⁸

1.7.1. Ultrasonido

Es una técnica que hace rebotar ondas sonoras sobre el feto en desarrollo, los ecos producidos por estas son analizados por computadora para producir una imagen que puede ser fija o en movimiento, esta técnica también es llamada ecografía (figura 16).

Actualmente una ecografía en 3D o 4D (tiempo real), es considerada como una importante herramienta en el diagnóstico prenatal, la ventaja que se obtiene cuando se realiza a las 11-14 semanas es que se pueden observar malformaciones fetales producidas por alteraciones cromosómicas como lo son el Síndrome de Down. En la tabla 5 se puede observar una lista de alteraciones fetales, relacionadas con el SD, que pueden ser diagnosticadas mediante ecografía.

El diagnóstico o confirmación de estas anomalías se da cuando se emplea en conjunto con la amniocentesis, Biopsia de vellosidades coriónicas y Cordocentesis.

1.7.2. Métodos Bioquímicos para detectar Patología Genética fetal

Este tipo de metodologías, solo nos indica la probabilidad de tener un hijo con Síndrome de Down. En caso de presentar un riesgo alto, se recomienda un diagnóstico complementario como lo son la amniocentesis, BVC y Cordocentesis. La prueba se puede realizar en una etapa temprana, preferentemente entre las 10 - 11 semanas de gestación, mediante un análisis sanguíneo de la madre, en donde se identifican tres marcadores, la alfafetoproteína (AFP) materna, la gonadotropina coriónica humana (hCG) y el estriol no conjugado (uE3).¹⁹

Actualmente este análisis bioquímico es combinado con la ecografía, integrando el "Screening para Síndrome de Down en el primer trimestre del embarazo", combinados ofrecen aproximadamente un 80% de confirmación, aun así, es recomendable corroborar con las pruebas ya antes mencionadas.



FIGURA 16. Ecogramas en 3D de un feto a las 13 semanas de gestación (a la izquierda) y 20 semanas de gestación (a la derecha). Imágenes cedidas por Carlos Javier Maroto en su artículo sobre Ecografía en 3D y 4D.

Tabla 5: Alteraciones relacionadas con SD observadas con la ecografía

ALTERACIONES FETALES	PERIODO DE GESTACIÓN EN EL QUE SE OBSERVA
<p>Translucencia nucal (TN) (zona negra tras el cuello fetal, tiende a ser mayor)</p>	Se observa en todos los fetos entre las 11 y 13 semanas
<p>Hueso nasal y Ángulo facial El ángulo está por encima del rango normal en el 45% de los fetos con Trisomía 21</p>	11 y 13 semanas
<p>Valoración del flujo en el ductus Venoso Se observa una Onda reversa (anormal), en El 65% de los fetos con Trisomía 21</p>	11 y 13 semanas
<p>La frecuencia cardiaca fetal (FCF) Está discretamente aumentado por encima del rango normal en un 15% de los casos</p>	Sonido cardiaco del feto entre las 11 y 13 semanas

1.7.3. Amniocentesis

Para poder recomendar la prueba se debe de tomar en cuenta la edad materna (mayor a 35 años), antecedentes de un hijo con la anomalía, presencia de una anomalía cromosomica en los padres y un historial familiar genético.

La amniocentesis consiste en la extracción del Líquido amniótico (contiene células y orina del feto) a partir de la 15 - 18 semana de gestación, mediante una punción lumbar que atraviesa la pared del útero, obteniendo de 25 a 30

ml de este Líquido (figura-17 **A**). Este tipo de muestra contiene células epiteliales (amniocitos) que aportan unos 65 ng DNA/ml.²⁰ Una vez que se obtiene el líquido, este es separado por centrifugación (figura-17 **B**). Las células obtenidas son sembradas para futuros análisis cromosómicos (una de sus desventajas se debe a este paso, ya que los resultados se obtienen después de varios días).

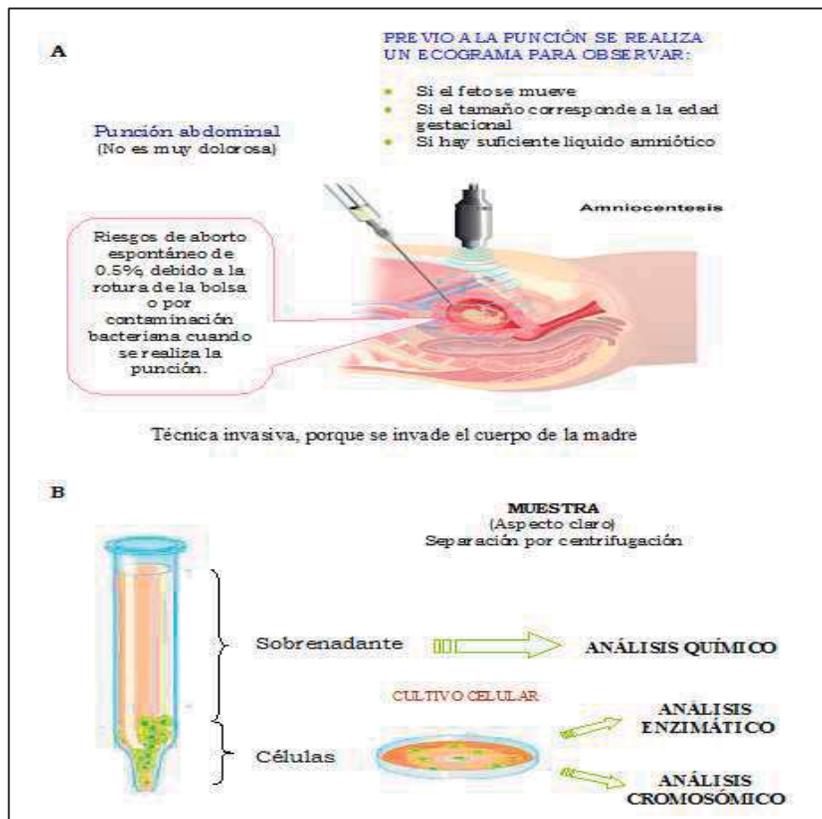


FIGURA 17.
Amniocentesis.
A) obtención del líquido amniótico mediante una punción a nivel abdominal para obtener células del feto a las 14 - 18 semanas. **B)** En el procesamiento de la muestra se obtienen cultivos celulares para poder realizar estudios a nivel cromosómico.²¹

Una vez que se haya determinado que sí es adecuada su realización, lo más importante es que la paciente tome una decisión meditada consiente de los riesgos a los que se somete.

1.7.4. Biopsia de vellosidades coriónicas

Las vellosidades coriónicas son el tejido trofoblástico fetal procedente del corion (membrana más externa del embrión, que contacta con la placenta), estas constituyen la mejor fuente de DNA fetal. Se obtienen por biopsia transabdominal a las 11-14 semanas de gestación.²⁰ lo cual ofrece una ventaja para las parejas que consideran la interrupción del embarazo.

Existen dos métodos para la toma de muestra, el método BVC transcervical y el método BVC transabdominal (figura-18). En ambas metodologías la muestra recopilada es revisada para determinar su calidad y cantidad, así como para separar el tejido de la madre y del feto, una de las ventajas que ofrece este tipo de muestra es que se pueden cultivar directamente y ofrecer un resultado más rápido, sin embargo, es totalmente una ironía, que sea a su vez la mayor desventaja pues la combinación de tejidos extraembrionarios y embrionarios hace que aumente la probabilidad de arrojar un resultado falso positivo o falso negativo.

Tras investigaciones realizadas se ha determinado que es de suma importancia considerar si el resultado es verdadero comprobándolo mediante la amniocentesis. Debido a esto solo se recomienda cuando se ha establecido que el embarazo es de alto riesgo con posibilidades de presentar algún tipo de alteración cromosómica. La biopsia de vellosidades coriónicas se realiza como método de elección siempre y cuando la mujer este bien informada sobre los riesgos y limitaciones del procedimiento.

1.7.5. Cordocentesis

Obtención de sangre fetal directamente del cordón umbilical al tercer trimestre de embarazo.²² (Figura 19). Una vez obtenida la muestra, se verifica que es del feto mediante una BH, en donde se busca macrocitosis. El tipo de muestra permite un rápido diagnóstico y sin problema de obtener falsos negativos y viceversa. Esta técnica es utilizada principalmente para detectar trastornos hemáticos en el feto.

1.7.6. Cultivo de células y Análisis cromosómico

Las células que se obtienen de metodologías como amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas, etc.; son cultivadas en placas con medios líquidos que contenían pequeñas cantidades de una serie de moléculas necesarias para la supervivencia y multiplicación celular: sales, glucosa, aminoácidos y vitaminas ²⁵, además son sometidas a una serie de reacciones, para obtener los cromosomas visibles al microscopio óptico, y poder determinar si existe una alteración cromosómica.

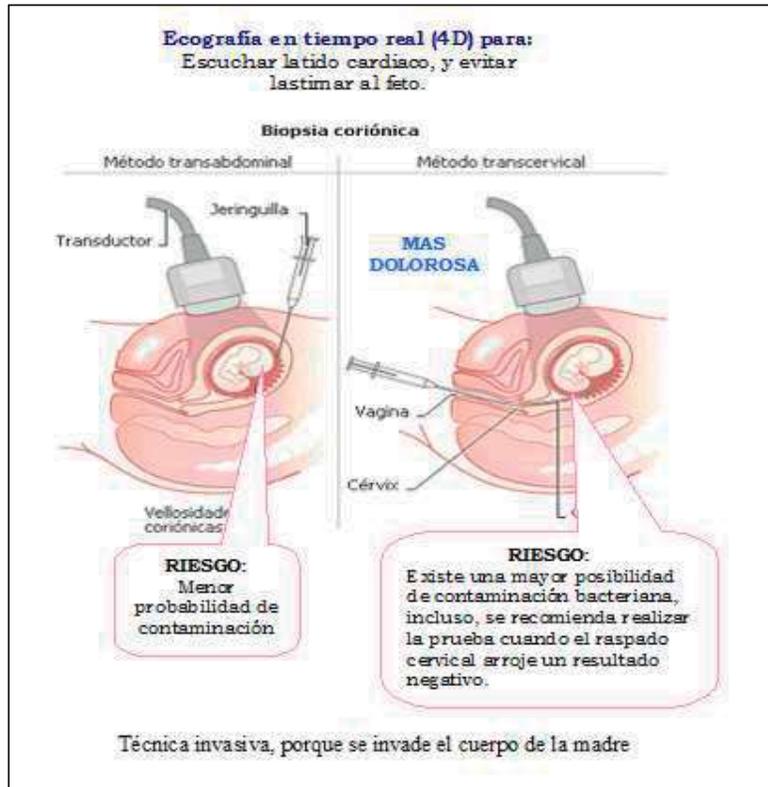


FIGURA 18. **Biopsia de vellosidades coriónicas.** Se obtiene mediante una punción transabdominal o transcervical (más dolorosa), ambas guiadas mediante ecografía. Este tipo de prueba se realiza entre la 11-14 semanas de gestación, pero en la mayoría de los casos el resultado es comprobado por amniocentesis.²³



FIGURA 19; **Cordocentesis.** Se obtiene sangre fetal mediante una punción abdominal guiada por ecografía.²⁴

Primero se emplea un inhibidor del huso acromático, como la colchicina o el colcemid, que detienen a las células en división durante la metafase, pues es en esta etapa en donde el DNA alcanza su nivel máximo de condensación, por lo que son más fáciles de ver.

En segundo lugar se emplea una solución hipotónica (con baja concentración de sal), que provoca lisis celular permitiendo una mejor separación de cromosomas individuales.

Por último, se realiza una tinción en la que el colorante empleado se absorbe de distintas formas por las diferentes partes del cromosoma, ofreciéndonos la posibilidad de identificar cromosomas y anomalías que pudieran presentar.²⁶

- Tinción con Mostaza de Quinacrina – Bandas Q
- Tinción con Giemsa – Bandas G, R (tratamiento con calor, se invierte el patrón observado en las bandas Q y G), C (tiñen la heterocromatina constitutiva, cerca de los centrómeros).
- Bandas NOR (región de organizadores nucleares), marca los satélites y tallos acrocéntricos.
- Bando de alta resolución (utilizado en cromosomas de profase o prometafase), aumenta el número de bandas observables y se utiliza cuando se busca una anomalía en específico.

1.8 Finalidad del Diagnóstico Prenatal

1. Tranquilizar a las familias en riesgo cuando el resultado es normal.
2. Aportar información sobre el riesgo a parejas que sin esa información, no iniciaría un embarazo.
3. Hacer posible que la pareja se prepare psicológicamente para el nacimiento de un bebé afectado.
4. Colaborar con el personal de asistencia sanitaria en la planificación del parto, el tratamiento y los cuidados del lactante cuando se diagnostica una enfermedad fetal.
5. Suministrar información sobre los riesgos a las parejas para quienes la interrupción del embarazo es una opción.

1.9 Diagnóstico Postnatal

Los médicos generalmente realizan un diagnóstico basándose en las características físicas que presenta el recién nacido (tabla – 5), sin embargo su comprobación se realiza con técnicas genético moleculares, como lo son el FISH y actualmente un cariotipo de sangre periférica.

1.9.1. Hibridación in situ Fluorescente (FISH)

Es una metodología de citogenética-molecular, en la que se utiliza una sonda de ADN marcada con un fluoróforo y produciendo una hibridación con ADN cromosómico en metafase, profase o interfase, se hace visible la pérdida, ganancia o reordenamiento de un cromosoma. Este tipo de técnicas se utilizan para un estudio postnatal, en donde se extrae sangre periférica del niño. ²⁷

1.9.2. Cariotipo de sangre periférica

Al igual que las células recuperadas por amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas o de cordocentesis, son cultivadas en medios específico, cosechadas y teñidas para observar las metafases que se pueden recuperar durante el proceso.

La finalidad del análisis es identificar anomalías numéricas o estructurales, mediante la morfología de los cromosomas.

II. JUSTIFICACION

En el Síndrome de Down, se comprueba la existencia de tres variaciones cromosómicas que conllevan a esta enfermedad.

Si bien es cierto que los tres tipos de alteraciones cromosómicas (Trisomía, Translocación y Mosaicismo), no presentan diferencias fenotípicas, también es cierto que cada una de alteraciones patológicas no aparece con la misma intensidad y probabilidad de manifestarse en el recién nacido y a lo largo de su vida; es por eso que esta investigación pretende incrementar los conocimientos acerca de esta enfermedad y la importancia de que los padres de familia tengan en cuenta de que existen técnicas moleculares que ayudan a su diagnóstico y sobre todo a su prevención con la aplicación del diagnóstico prenatal.

III. HIPOTESIS

“El conocimiento y aplicación de técnicas genéticas y moleculares para el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down es limitado en el sector salud y sociedad civil de la ciudad de Morelia, Michoacán”.

IV. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la prevalencia del Síndrome de Down en la Ciudad de Morelia Michoacán y demostrar que existe la necesidad de implementar técnicas Genético-Moleculares para el diagnóstico prenatal y postnatal del Síndrome de Down.

ESPECIFICOS

- a). Obtener una estadística sobre la prevalencia del Síndrome de Down durante el 2008, realizando visitas a los hospitales de la ciudad.
- b). Identificar los procedimientos que se han implementado para el diagnóstico prenatal.

c). Analizar el tipo de información que se les brinda dentro de las Instituciones de Salud, a los padres y futuros padres de Familia, sobre el conocimiento, manejo y prevención de Síndrome de Down.

d). Determinar la opinión de médicos especialistas en Ginecología obstétrica y Pediatría, así como de médicos internos, sobre las técnicas genético – moleculares que se han implementado para el diagnóstico prenatal de este Síndrome.

e). Conocer la opinión de la población Moreliana sobre el Síndrome de Down y las metodologías genético-moleculares que se han implementado para su diagnóstico prenatal. Identificar

V. METODOLOGIA

El Síndrome de Down es la alteración cromosómica más conocida a nivel mundial, datos bibliográficos determinan una incidencia de 1/700 nacimientos. Tomando esto como referencia se decidió realizar un estudio *retrospectivo* en donde se busca establecer la prevalencia de este síndrome en la ciudad de Morelia Michoacán durante el 2008. Por lo cual fue necesario realizar visitas a los Hospitales y clínicas pertenecientes a la ciudad (Tabla 6).

Además, se decidió establecer el tipo de apoyo y seguimiento que se les ofrece a los padres y futuros padres de familia, mediante un análisis *descriptivo* que se llevo a cabo con la ayuda de una serie de preguntas abiertas (*ver apéndice; encuestas*), aplicadas de igual manera a todas las instituciones mencionadas. En base a este análisis se tomo en cuenta la necesidad de investigar cual era la opinión de médicos especialistas en Pediatría y Ginecología obstétrica, así como de médicos internos, mediante una entrevista personalizada, en donde se utilizaron preguntas abiertas y cortas de si o no (*ver apéndice; encuestas*).

Otro punto importante fue analizar la opinión de la población sobre algunas generalidades en este síndrome, mediante una serie de encuestas, en donde se utilizaron preguntas cortas de si o no, así como pregunta abiertas (*ver apéndice; encuestas*).

Tabla 6: Universo de Trabajo

HOSPITAL / CLÍNICA	NACIMIENTOS TOTALES	NACIMIENTOS REPORTADOS CON SD
<i>Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)</i>	01/01/08 – 31/12/08 5,200	3
<i>Hospital Civil Dr. Miguel Silva</i>	26/12/07 – 25/12/08 6,003	0
<i>Hospital de La Mujer</i>	26/12/07 – 25/12/08 5,980	2
<i>Hospital Hispano</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.	
<i>Sanatorio de La Luz</i>	26/12/07 - 25/12/08 138	0
<i>Hospital Star Médica</i>	Se negó ha aceptar La solicitud	
<i>Clinica El Renacimiento</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.	
<i>Hospital Nueva España</i>	Comento no reportar nacimientos porque no los atienden dentro del Hospital.	
<i>FEMEDI</i>	No cuentan con departamento de estadística	
<i>Hospital Acueducto</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.	
<i>Hospital General Vasco de Quiroga (ISSTE)</i>	26/12/07 – 25/12/08 1,095	2
<i>Hospital Memorial</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.	
<i>Clinica Victoria</i>	Comento no reparar nacimientos porque no los atienden dentro del Hospital.	
<i>Clinica Morelos</i>	Comento no reparar nacimientos porque no los atienden dentro del Hospital.	
TOTAL	18, 411	7

Finalmente se considero que la forma correcta de expresar los resultados obtenidos en cada entrevista y encuesta, se vería reflejada en una grafica observando los porcentajes de frecuencia en las respuestas de cada pregunta elaborada. Por lo que se decidió utilizar programas de cómputo básicos como

Microsoft Excel y Microsoft Word. Para la elaboración de cada imagen dentro del trabajo fue necesaria la aplicación de programas como Paint.

Cabe mencionar que este proyecto es de tipo *longitudinal*, ya que el paso a seguir es buscar la implementación del diagnóstico prenatal dentro del sector salud e iniciar un programa de información preventivo para el Síndrome de Down.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN DE CAMPO

6.1 Prevalencia del Síndrome de Down en la ciudad de Morelia Michoacán durante el 2008

La incidencia global, es uno de cada 600-700 nacimientos, variando el riesgo en función de la edad de la madre.²⁸ En la Ciudad de Morelia Michoacán, se carece de un dato concreto de cuantos niños nacen al año y mucho menos cuantos de ellos nacen con Síndrome de Down. Uno de los objetivos en este trabajo es determinar estadísticamente la *prevalencia* del Síndrome de Down en esta ciudad.

Por esta razón, se realizaron múltiples visitas a los Hospitales y Clínicas pertenecientes a la ciudad, para recopilar información (*ver apéndice; Encuestas aplicadas*) sobre los nacimientos normales y con síndrome de Down que se hayan reportado durante el 2008 (tabla 7), así como indagar en el tipo de diagnóstico y seguimiento que se emplean y el tipo de información que se les proporciona a los padres y futuros padres de familia (*ver tema 5.2*).

Desafortunadamente, solo el 35.7 % de los hospitales visitados apoyo el proyecto y por consecuencia la recopilación de datos fue inconclusa, por lo que se decidió tomar como referencia al Hospital Infantil (Institución a la que eran dirigidos los padres de familia), para corroborar el número de nacimientos reportados con SD. La cifra total de niños diagnosticados con SD durante el 2008 (01/01/08 – 31/12/08), fue de 19, de los cuales 10 nacieron ese año.

Tabla 7: Datos recopilados en cada uno de los Hospitales visitados

HOSPITAL / CLÍNICA	NACIMIENTOS TOTALES	NACIMIENTOS REPORTADOS CON SD	OBSERVACIONES
<i>Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)</i>	01/01/08 – 31/12/08 5,200	3	Cuenta con un departamento de estadística adecuado.
<i>Hospital Civil Dr. Miguel Silva</i>	26/12/07 – 25/12/08 6,003	0	No cuentan con los datos Estadísticos Adecuados.
<i>Hospital de La Mujer</i>	26/12/07 – 25/12/08 5,980	2	No cuentan con los datos Estadísticos Adecuados.
<i>Hospital Hispano</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.		
<i>Sanatório de La Luz</i>	26/12/07 - 25/12/08 138	0	No cuenta com departamento de estadística, aparentemente se lleva um control estadístico por parte de lãs enfermeras.
<i>Hospital Star Médica</i>	Se negó ha aceptar La solicitud		
<i>Clinica El Renascimento</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.		
<i>Hospital Nueva España</i>	Comento no reportar nacimientos porque no los atienden dentro del Hospital.		
<i>FEMEDI</i>	No cuentan con departamento de estadística		
<i>Hospital Acueducto</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.		
<i>Hospital General Vasco de Quiroga (ISSSTE)</i>	26/12/07 – 25/12/08 1,095	2	No cuentan con los datos Estadísticos Adecuados.
<i>Hospital Memorial</i>	Por política Del Hospital este tipo de información no se autoriza.		
<i>Clinica Victoria</i>	Comento no reportar nacimientos porque no los atienden dentro del Hospital.		
<i>Clinica Morelos</i>	Comento no reportar nacimientos porque no los atienden dentro del Hospital.		
TOTAL	18, 411	7	

Observando los valores referidos, se pudo percibir que posiblemente en alguna de las instituciones que rechazaron el proyecto, reportaron nacimientos con SD. No obstante, se recordó que el hospital recibe niños de todo el estado, por lo cual, se decidió *no tomar en cuenta* estos valores dentro de la estadística.

Por lo tanto, la prevalencia se determina con los siguientes datos, aparentemente correctos.

Nacimientos totales durante el 2008 = 18,411

Nacimientos con SD durante el 2008= 7

$$\text{Prevalencia} : \frac{\text{Nacimientos totales}}{\text{Nacimientos con SD}}$$

Sustituyendo la formula;

$$\text{Prevalencia} : \frac{18,411}{7} = \mathbf{2630}$$

El resultado derivado, indica que la probabilidad de que un niño nazca con SD en la ciudad de Morelia Michoacán es aproximadamente 1/2630, es decir, el 0.07% de los nacimientos son reportados con esta alteración genética. Cabe mencionar que el valor obtenido carece de confiabilidad, debido al número de clínicas que resultaron fuera del proyecto por la poca información e interés sobre los trastornos cromosómico y que por consecuencia son transmitidos a la población civil de Morelia.

Tomando en cuenta esta observación se planteo una serie de preguntas (*ver apéndice; Encuestas aplicadas*), para conocer el tipo de información que brindaban, las Instituciones visitadas, sobre el conocimiento, manejo y diagnóstico de Síndrome de Down.

6.2 Descripción de la Información derivada en cada Hospital visitado.

Cada una de las Instituciones visitadas se enfrento ante las mismas cuestiones (*ver apéndice; Encuestas aplicadas*). A Continuación se redactara dentro de lo posible las respuestas a dichas preguntas.

- En el **Hospital de la Mujer** el tipo de diagnóstico que se emplea para determinar si es Síndrome de Down, se realiza mediante los datos clínicos que se reportan cuando el niño nace. El seguimiento aplicado es externo, mediante la recomendación de un estudio Genético-molecular para corroborar lo ya diagnosticado. Dentro del hospital no existen grupos de apoyo que brinden accesoria genética, sin embargo, se les ofrecen alternativas en organizaciones privadas con las que tienen contacto. En el caso de que los padres de familia requieran accesoria inmediata, el medico les asesora sobre las patologías que se presentan en este Síndrome.
- En el **Hospital Civil “Dr. Miguel Silva”**, el diagnóstico que se emplea es mediante las características clínicas que se reportan en el nacimiento del niño. El seguimiento aplicado es externo, mediante la recomendación de un análisis Genético- molecular cuando hay duda de su diagnóstico. Dentro del hospital no se cuenta con grupos de apoyo que brinden asesoria genética, pero si los padres de familia lo requieren, el medico les asesora sobre las patologías que se pueden presentar en el niño a lo largo de su vida.
- Hospital General Vasco de Quiroga (**ISSSTE**), el diagnóstico se realiza mediante los datos clínicos reportados, cuando el niño nace se lleva un seguimiento por algunos días cuando el niño expresa una patología temprana, si no es así se le da de alta. No cuentan con grupos de apoyo para asesoria genética, pero si los padres de familia lo requieren, el medico los asesora sobre las patologías que se pueden presentar a corto y a largo plazo.
- En el Instituto Mexicano del Seguro Social (**IMSS**), primero se hace un pre-diagnostico mediante las características clínicas que presenta el niño, después el medico pide un estudio Genético-Molecular, realizado en instituciones privadas, sin embargo todo se maneja dentro del hospital. No cuentan con grupos de apoyo que

brinden asesoría genética, pero si se les ofrece apoyo psicológico y si los familiares lo requieren, el médico los asesora sobre las patologías que se presentaran más adelante.

- En el **Sanatorio la Luz**, el diagnóstico se da por las características clínicas que se reportan en el nacimiento, no se lleva ningún tipo de seguimiento dentro y fuera del hospital, el médico les informa sobre las patologías que puede presentar el niño y les ofrece alternativas en organizaciones privadas con las que se tiene contacto.

Durante la recopilación de información se pudo percibir que en todos los hospitales anteriormente mencionados, el diagnóstico establecido, ya sea por clínica o con Metodologías Genéticas-moleculares, se realiza después de que el niño nace. *En ninguno de estos Hospitales mencionaron el diagnóstico prenatal como una alternativa.* Una posible respuesta se da a continuación.

Una de las encuestas que se aplicaron durante este periodo, fue dirigida a los médicos que trabajan dentro de las instituciones visitadas (*ver apéndice; Encuestas aplicadas*). Se logró obtener un total de 20 entrevistas de médicos especialistas en Ginecología y Pediatría, Los resultados obtenidos fueron interesantes.

6.3 Opinión de los médicos sobre las técnicas Genético - Moleculares para el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down

El 100% de los médicos encuestados (figura 20), expresaron una respuesta positiva para este tipo de diagnóstico, mencionando que eran importantes, oportunas y hasta cierto punto necesario por su aplicación, no solo en SD, sino para diagnosticar otro tipo de alteraciones cromosómicas (como Sx de Turner), morbilidad fetal y alteraciones congénitas metabólicas (como Acidemia, Galactosemia, Enfermedad de Tay-Sachs, etc.).

Debido a la respuesta favorable que se obtuvo, se decidió analizar qué tipo de pruebas o técnicas Genético- moleculares conocían (figura 21). El 85% de los médicos conocían perfectamente las técnicas genético moleculares, incluso algunos mencionaban el Screening para Síndrome de Down en el primer

trimestre del embarazo, solo el 15 % mencionó conocer las pruebas, pero que no recordaba el nombre de cada una de ellas.

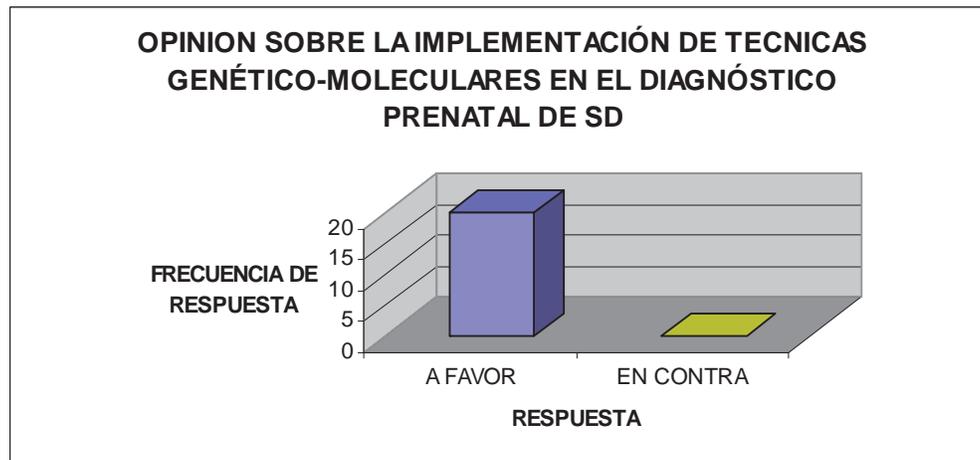


FIGURA 20; **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 1. Aplicada a Médicos Especialistas.** El 100% de la población médica encuestada respondió de forma positiva

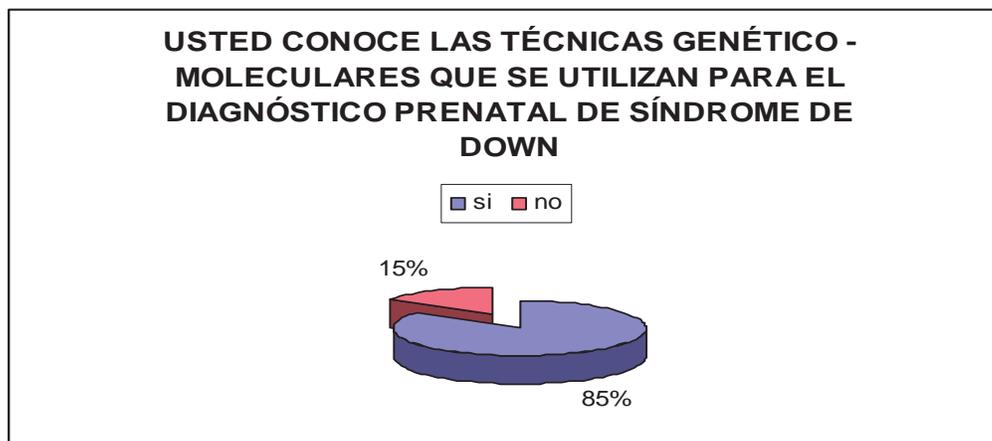


FIGURA 21; **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 2. Aplicada a Médicos Especialistas.** El 85% de la población médica encuestada conoce este tipo de técnicas, mientras que el 15% no las conoce.

Las respuestas seguían siendo favorables, así que se decidió indagar si es que consideraban este tipo de Pruebas para establecer su diagnostico (figura 22). El 67% de la población medica encuestada, menciona que no ha recomendado este tipo de técnicas porque las considera muy invasivas o no se les había presentado la oportunidad, mientras que el 33% restante recomienda este tipo de pruebas a las pacientes que consideran en zona de riesgo, es decir mujeres adultas.

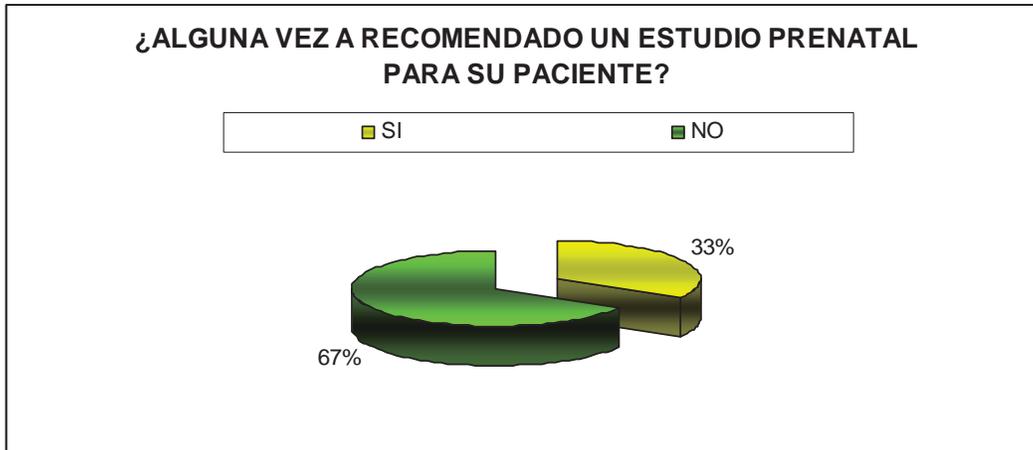


FIGURA 22: **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 3. Aplicada a Médicos Especialistas.** El 67% de la población medica encuestada, menciona que no ha recomendado este tipo de técnicas; tan solo el 33% los médicos encuestados si las ha recomendado.

Aquí fue donde se percató, que los médicos tienen los conocimientos sobre este tipo de técnicas, sin embargo el 67% de ellos no las recomienda. Esto resulta un poco contradictorio a lo que mencionaban en la primera pregunta planteada; porque decir que son de importancia y necesarias cuando en realidad no las aplican en su área laboral. De cierta manera, ellos son los que pueden asesorar a los familiares sobre una alternativa de diagnóstico prenatal para el SD ya que tienen mayor posibilidad de comunicación con los padres y futuros padres de familia.

Otra opción sería recurrir a los futuros médicos... ¿Qué esperar de ellos cuando los médicos que les transmiten sus conocimientos pasan de largo este tipo de diagnósticos?, se decidió realizar la misma serie de preguntas a 60 médicos internos, esperando una respuesta positiva. No obstante los resultados fueron completamente desalentadores, pues sólo el 33% (Figura 23), afirmo que serian de gran utilidad, mientras que el 67% desconoce totalmente su utilidad en el diagnóstico prenatal y postnatal. Analizando los valores obtenidos quedaba una pregunta importante ¿Qué tanto conocen del diagnóstico prenatal como para no mencionarlo en ninguno de los Hospitales encuestados?, lo interesante aquí fue descubrir que del 33% de los médicos que asumieron un punto de vista positivo, solo el 17% tiene una idea de lo que es un diagnóstico prenatal (figura 24), mientras que el 83% no tiene ni la menor idea de lo que se le preguntaba.

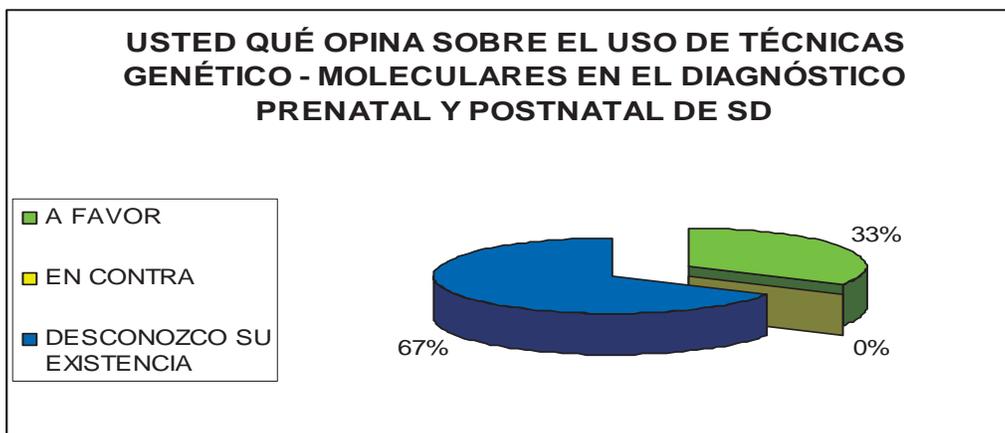


FIGURA 23: **RESULTADO DE ENCUESTA, PREGUNTA 1.** Aplicada a **Médicos Internos**, el 67% de ellos no conoce este tipo de técnicas genético-moleculares aplicadas al dx prenatal y postnatal del Síndrome de Down. El 33% responde de manera positiva.

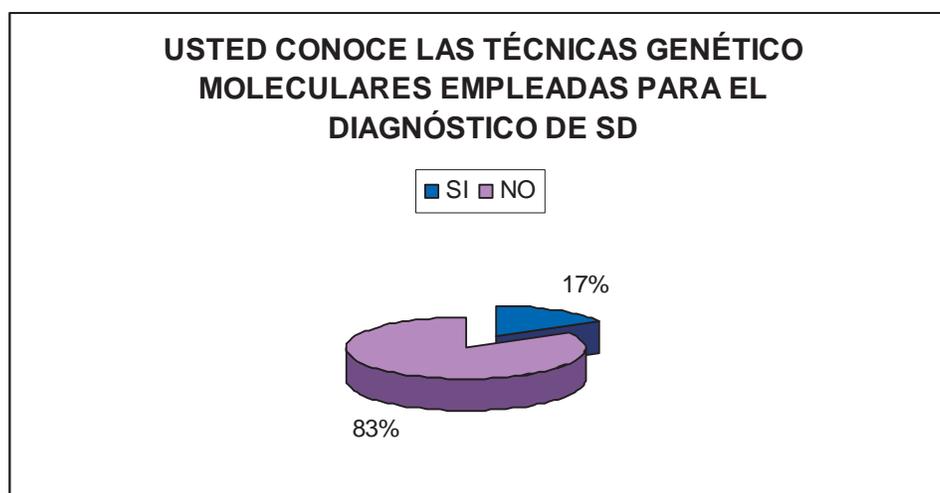


FIGURA 24: **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 2.** Aplicada a **Médicos Internos**. El 83% de ellos no conoce este tipo de pruebas, tan solo el 17% cuenta con los conocimientos.

Al indagar un poco más, se pudo observar que la prueba más mencionada para este tipo de diagnóstico es el Ultrasonido (figura 25), pocas veces mencionándolo junto con la amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas.

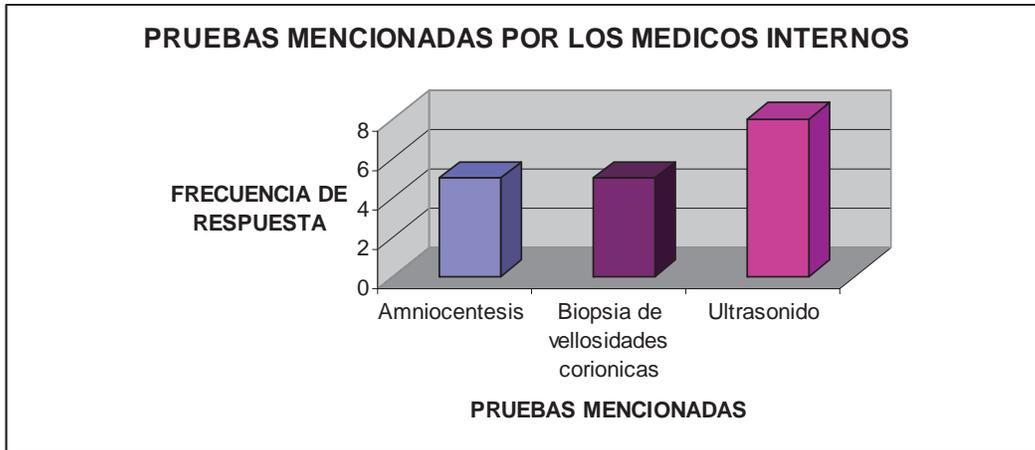


FIGURA 25: **Pruebas para dx prenatal mencionadas por MI.** La prueba más conocida por los Médicos Internos en este tipo de dx es el Ultrasonido.

En realidad en cualquiera de los casos, la pregunta es ¿Como obtener la información adecuada si nos exponemos ante este tipo de situaciones?, tanto Médicos Especialistas como Médicos Internos, no aceptan este tipo de técnicas. Tomando en cuenta esta observación se aplicaron encuestas a la población civil de Morelia para determinar cuales eran sus conocimientos sobre el tema.

6.4 Resultados y Discusión de la encuesta aplicada a la Población civil de Morelia Michoacán.

Debido a la falta de aceptación por los Médicos se considero observar la respuesta de la población, por lo que se encuestó a 220 personas en edad reproductiva (figura 26), en su mayoría población de entre 21 y 30 años considerada en etapa inicial de riesgo, en edad materna.

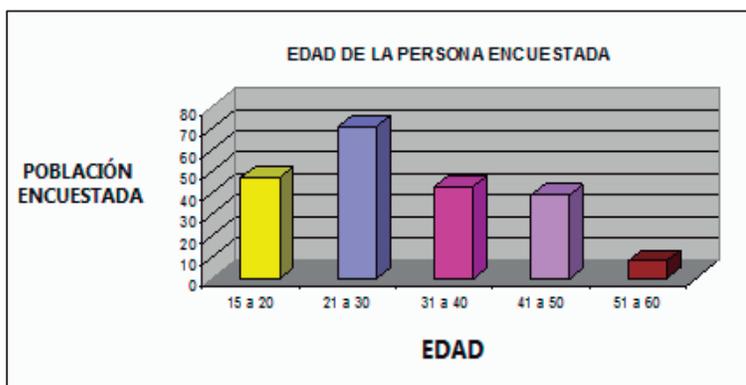


FIGURA 26; **Edad de la población encuestada.** La población encuestada se encuentra dentro de la edad reproductiva. En su mayoría personas de 21 a 30 años.

En una familia existen dos pilares y la responsabilidad es de ambos, por lo que se decidió encuestar tanto a hombres como a mujeres (figura 27), de igual manera se busco obtener información sin considerar su área laboral (figura 28), esperando que esto no interfiera en los resultados.

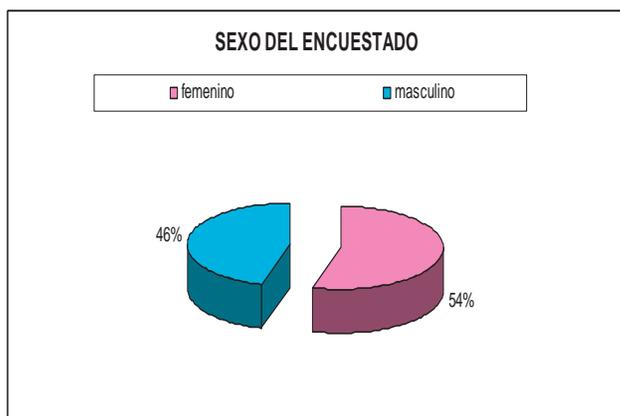
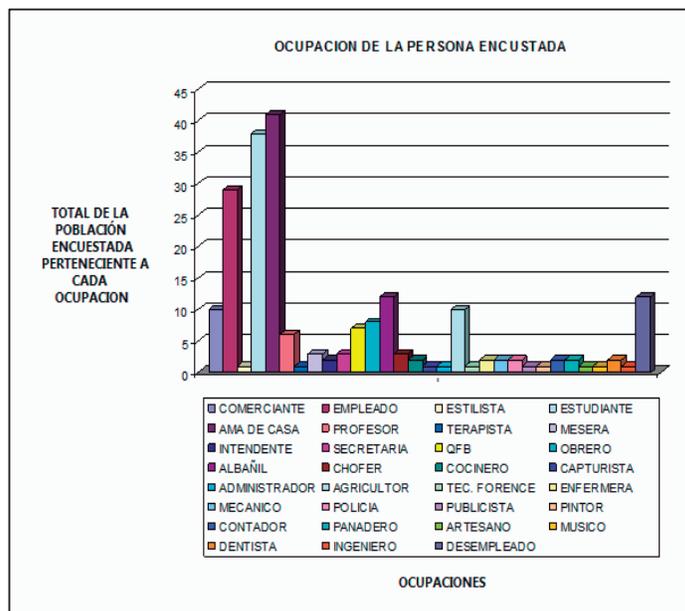


FIGURA 27; **Sexo de la persona encuestada.** El 54% de la población encuestada es femenina y el 46% corresponde al masculino

FIGURA 28: **Ocupación de la persona encuestada.** En su mayoría fueron Amas de casa y estudiantes.



Observando las graficas, es destacable que el tipo de población es completamente variable y adecuado para obtener un mejor resultado durante la encuesta.

Analizando las preguntas que se realizaron, se puede percibir, que en realidad la mayor parte de la población no comprende completamente cuando se les esta hablando de Síndrome de Down. Solo el 39% de la población

Michoacana (figura 29), entiende completamente lo que es el Síndrome de Down, el resto de la población no lo identificaba o tenía nociones de lo que es este tipo de alteración.

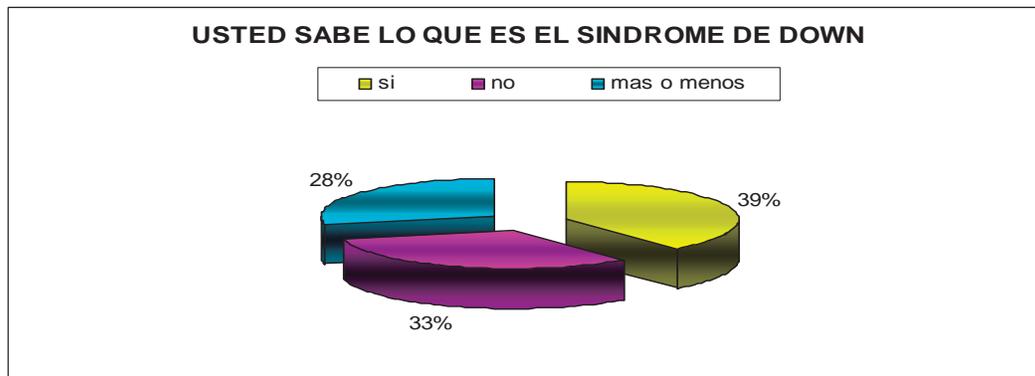


FIGURA 29. **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 1.** Aplicada a la población civil de Morelia. El 39% de la población michoacana dice saber lo que es el Síndrome de Down, mientras que el 28% no tiene idea de lo que es y un 33% comenta tener una idea y que lo identifica al verlo.

Como ya se había comentado el SD es una alteración cromosómica, principalmente Trisomía, la cual no es hereditaria, todo mundo está expuesto a presentar una trisomía por lo que la siguiente pregunta se realizó para confirmar si la población sabe esto. Analizando la encuesta se nota que el 70% de la población (figura 30), cuenta con este conocimiento, sin embargo se duda un poco por el hecho de que solo el 39% de la población sabe lo que es el Síndrome de Down.

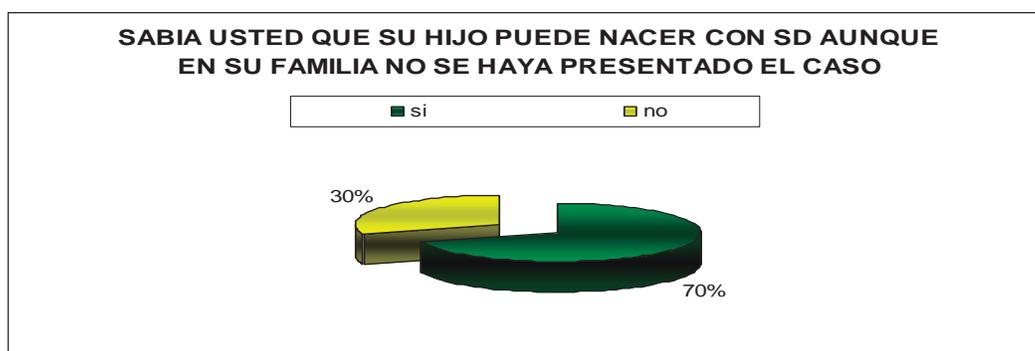


FIGURA 30; **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 3.** Aplicada a la población civil de Morelia. El 70% de la población respondió afirmando su conocimiento, mientras que el 30% no lo sabía.

Actualmente se sabe que en muchos países como España, Cuba, USA, etc., aplican pruebas prenatales (amniocentesis, ultrasonido, marcadores bioquímicos, etc.), como diagnóstico preventivo para muchas alteraciones cromosómicas y metabólicas que pueda presentar el niño antes de nacer y

después de su nacimiento. Se cree que hoy en día la población Michoacana no sabe ni siquiera que existen este tipo de pruebas. Analizando la encuesta, el 56% de la población, señaló que si sabía sobre la existencia de pruebas genético- moleculares para el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down (figura 31). No obstante queda una duda, ¿Cómo es que las conocen si los médicos prácticamente no las practican?, además de que cada Hospital que se visito negaba la existencia de grupos de apoyo en estos casos.

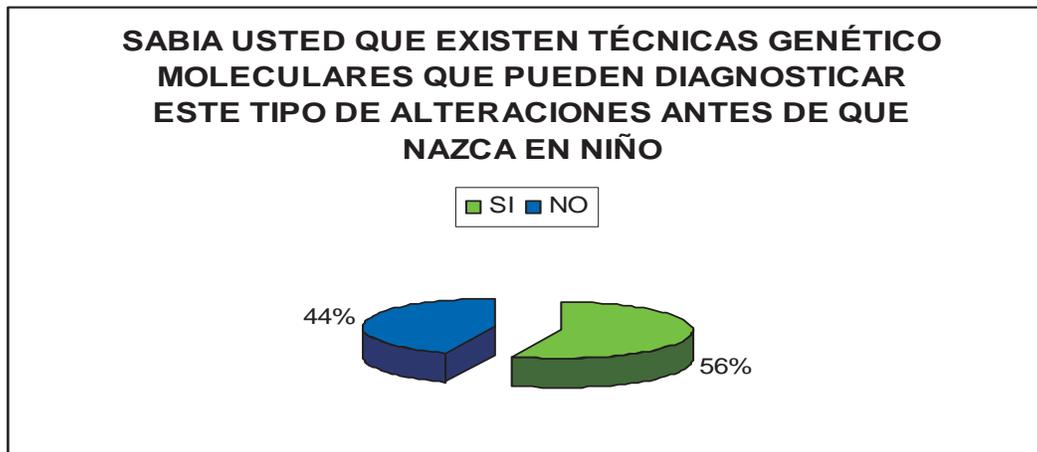


FIGURA 31; **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 3.** Aplicada a la población civil de Morelia. El 56% de la población menciona conocer este tipo de pruebas y el 44% menciona que aun no las conocía.

Debido a esto, se decidió indagar un poco más preguntando quien les había informado sobre la existencia de estas técnicas. Las respuestas, resultan muy interesantes, como podemos ver en la figura 32, los porcentajes más altos (41%), corresponde a las personas que saben de este tipo de técnicas por platicas con sus Médicos, un punto interesante y generando un poco de duda por la forma en la que contestaron los Médicos al ser encuestados.

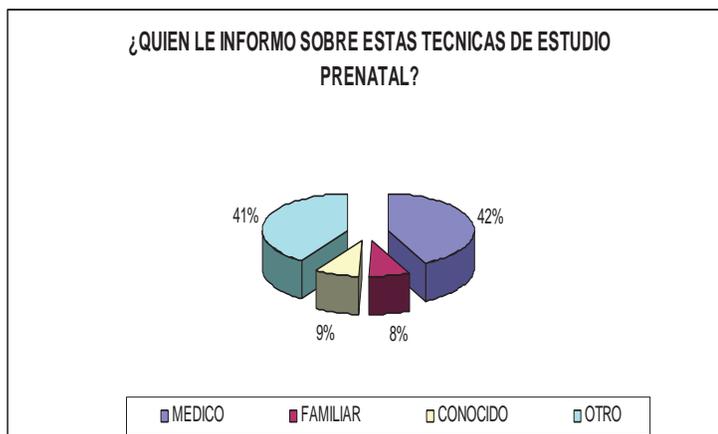


FIGURA 32: **Resultados sobre la obtención de información de estudios prenatales.** Aplicada a la población civil de Morelia. El 41% menciona obtener los conocimientos de su Medico, mientras que el 42% menciona obtenerla de otros medios.

El porcentaje más alto (42%) corresponde a las personas que obtuvieron sus conocimientos por otro tipo de fuente (figura 33).

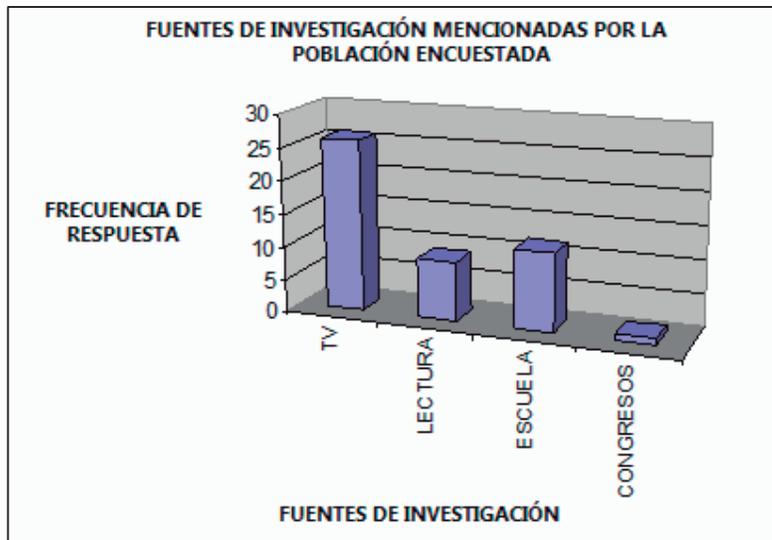


FIGURA 33: **Fuentes de investigación mencionadas.** La respuesta más sobresaliente es la televisión y la escuela en menor proporción seguida de la lectura en revistas, periódicos y libros.

La mayoría expresaban haber extraído ese conocimiento de la televisión, una fuente muy dudosa para obtener dicha información. En la figura 34 observaremos que tipo de técnicas Genético-moleculares, en el diagnóstico prenatal, conoce la población gracias a los Médicos y la televisión.

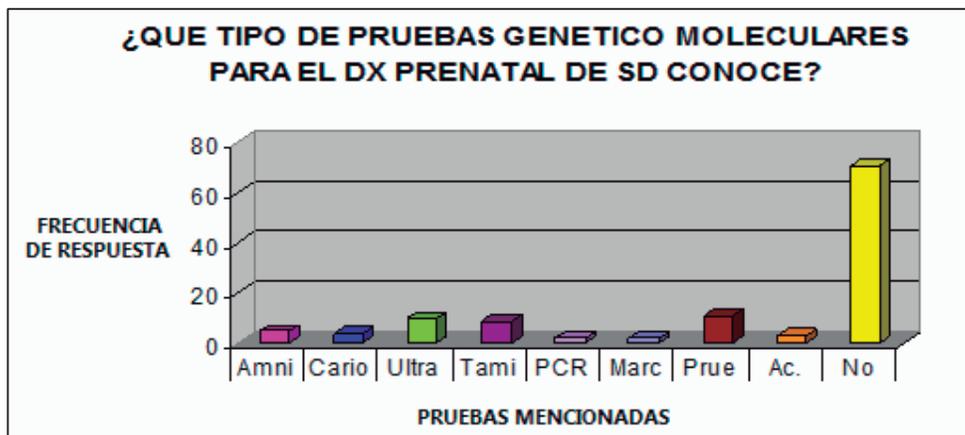


FIGURA 34: **RESULTADOS DE ENCUESTA, PREGUNTA 4. Aplicada a la población civil de Morelia.** El 61% de la población menciona, no recordarlas, el 9.4% menciona pruebas clínicas (no relacionadas) y el 4.2% acertó al mencionar Amniocentesis, el 3.4% acertó al mencionar Cariotipo, los demás no tenían idea de lo que mencionaban.

Lo más curioso, es que el 61% de la población no las recuerda, pero insisten en conocerlas, el 9.4% menciona pruebas clínicas, no relacionadas; el 8.5% menciona el Ultrasonido, el 7.6% menciona el Tamiz, el cual no aplica al diagnóstico prenatal; el 4.2% acertó al mencionar Amniocentesis, el 3.4% acertó al mencionar Cariotipo, el 2.5% menciona el Acido Fólico, no es una prueba y no está relacionado al SD; el 1.7% menciona PCR Y otro porcentaje igual menciona Marcadores cromosómicos aplicados al diagnóstico postnatal.

En realidad, esta pregunta se aplicó para confirmar lo que supuestamente conocían, pero analizando a detalle junto con las anteriores, de cierta manera muy pocos son los que realmente conocen lo que es un diagnóstico prenatal Genético- molecular.

Estos resultados me indican que la población si tiene una fuente de información, pero muy limitada y poco adecuada. Por lo que debería ser necesario desarrollar un módulo de información que ofrezca asesoría genética en cada Hospital perteneciente a Morelia Michoacán. Establecer una mejor comunicación entre Médico y Químico, no olvidando nuestro papel, hasta cierto punto el químico también es responsable de que el médico no tome en cuenta este tipo de estudios, pues no tenemos una comunicación adecuada y frecuentemente olvidamos establecer la importancia que tienen las pruebas en el diagnóstico prenatal.

VII. CONCLUSIONES

La recopilación de información estadística dentro de los Hospitales y Clínicas pertenecientes a la Ciudad de Morelia Michoacán, resulto inconclusa, solo el 35.7 % de los hospitales visitados cedió información. Esto nos indican que un 64.3 % de las Instituciones visitadas no cuentan con la información sobre los casos con Síndrome de Down, por lo que la prevalencia calculada con los datos que se obtuvieron por parte de las instituciones encuestadas no se podría considerar como valor estadístico confiable.

Dentro de las instituciones encuestadas, no existen grupos de apoyo que brinden asesoría genética a la población en general.

Adicionalmente, se encontró que la población no cuenta con la información adecuada acerca de la prevalencia y técnicas genético moleculares para el diagnóstico de Síndrome de Down.

Finalmente es imperativo que la comunidad médica tome acciones proactivas y de participación en su actualización académica para implementar programas que mejoren la información existente acerca de este problema de salud pública en esta ciudad.

El futuro esta aquí y ahora, diagnostico preventivo... un embarazo seguro.

VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFIA

1. REYES, G; MOYA, Jordana. *¿Qué es el Síndrome de Down?*, 2008. Fundación Iberoamericana Down 21. En línea [http://www.down21.org/salud/biologia/que_es_sd.htm] Consulta: 20 Agosto 2008
2. PESCE, Mónica A. *HISTORIA DEL SINDROME DE DOWN*. En línea. [<http://www.psicopedagogia.com/articulos/?articulo=375>].Consulta: 23 Agosto 2008
3. GUIZAR, Jesús J. “Alteraciones cromosómicas de los autosomas”. En su: *Genética Clínica, Diagnostico y Manejo de las enfermedades hereditarias*. Segunda edición. México DF. Ed. El manual moderno 1994. Pág. 218
4. LÓPEZ MORALES, Patricia M; LÓPEZ PÉREZ, Rubén; Et al. *Reseña Histórica del Síndrome de Down*. 2000 Revista ADM. En línea. [<http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2000/od005g.pdf>]. Consulta: 25 de agosto de 2008
5. LUQUE CABRERA, José; HERRAÉZ SÁNCHEZ, Ángel. “Condensación del DNA y cromosomas”, Dotación genética en eucariotas. En su: *Biología Molecular e Ingeniería Genética, Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud*. España Elsevier, S.A. pp. 94
6. A. MORENO, Pedro. *Dogma central de la Biología Molecular (Francis Crick 1970)*. Universidad del Valle Cali, COLOMBIA. En línea. [<http://Bio%202%20UD%2020%20Traduccion%20y%20codigo%20genetico.pdf>]. Consulta: 17 Enero 2009,
7. W. THOMPSON, Margaret; R. MCLNNES, Roderick, et al. “Estructura y Función de los Cromosomas y los Genes”. En su: *Genética en Medicina*. Cuarta edición. Barcelona Masson S.A. 1996. Pág. 46
8. LUQUE CABRERA, José; HERRAÉZ SÁNCHEZ, Ángel. “Transcripción”. En su: *Biología Molecular e Ingeniería Genética, Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud*. España Elsevier, S.A. pp. 245
9. LUQUE CABRERA, José; HERRAÉZ SÁNCHEZ, Ángel. “Ciclo Celular”. En su: *Biología Molecular e Ingeniería Genética, Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud*. España Elsevier, S.A. pp. 99 – 103.

10. J.L. SÁNCHEZ, Guillen. *la información celular*. Meiosis. En línea. [http://web.educastur.princast.es/proyectos/biogeo_ov/2BCH/PDFs/20Meiosis.pdf] Consulta: 13 enero 2009
11. LUQUE CABRERA, José; HERRAÉZ SÁNCHEZ, Ángel. “Enfermedades Cromosómicas o Citogenéticas”. En su: *Biología Molecular e Ingeniería Genética, Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud*. España Elsevier, S.A. pp. 401, 402.
12. J.F. GRIFFITHS, Anthony; M. GELBART, William, et al. “Alteraciones Cromosómicas”. En su: *Genética Moderna*. Madrid McGRAW-HILL Interamericana 2000. Pág. 243
13. REYES, G; MOYA, Jordana. *El proceso de la Meiosis y la Formación de Trisomía por No Disyunción*. 2008. Fundación Iberoamericana Down21. En línea. [http://www.down21.org/salud/biologia/formacion_gametos2.htm]. Consulta: 25 Agosto 2008
14. KENNEDY, Shriver; Eunice. Tabla sobre la “Relación entre la Incidencia de Síndrome de Down y la edad materna”. *National institute of child health and human development, Facts about Down syndrome*. (2008) [<http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/downsyndrome.cfm&usg>] Consulta: 5 de mayo 2009.
15. ARTIGAS LÓPEZ, Mercé. *Trisomía 21*. Síndrome de Down. En línea. [<http://www.aeped.es/protocolos/genetica/6-down.pdf>] Consulta: 27 Junio 2009.
16. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ, Josefina. “Fenogénesis del síndrome de Down”. *Modelo de intervención didáctico para favorecer el desarrollo de los niños y niñas con síndrome de Down*. 2005. En línea. [<http://www.educar-argentina.com.ar/AGO2005/educ104.htm>] Consulta: 28 junio 2009.
17. M. CORRETGER; Josep, et al. “Series de porcentajes obtenidas en un amplio estudio realizado por el CMD (Centro Médico Down) de la Fundación Catalana del Síndrome de Down, sobre 796 personas con SD”. (2005). *Síndrome de Down: Aspectos médicos actuales*. Ed. Masson, para la Fundación Catalana del Síndrome de Down. ISBN 84-458-1504-0. Pág. 24-32.
18. J. VÁZQUEZ, Jesús Guízar. “Diagnostico prenatal”. En su: *Genética Clínica, Diagnostico y Manejo de Enfermedades Hereditarias*, Segunda edición. México DF, El Manual moderno, 1994. Pp. 633-635

19. DR. TORMOS, Enrique. *Diagnostico prenatal, Indicaciones y Técnicas*. En línea. [<http://www.enriquetormos.es/diagnosticoprenatal.pdf>] consulta: 24 junio 2009.
20. B. JORDE, Lynn; C. CAREY, John; et al. “Detección Selectiva Genética, Diagnóstico Genético y Terapia Genética”. En su: *Genética Medica*, Segunda edición. Madrid Harcourt Internacional 2000. pp. 277-278
21. Organización Bebes Latinos. (2005). Imagen de Amniocentesis. En línea. [<http://www.bebeslatinos.com/embarazo/1a-amniocentesis/>]. Consulta: 31 de Enero de 2010.
22. LUQUE CABRERA, José; HERRAÉZ SÁNCHEZ, Ángel. “Preparación de Muestra, extracción y Análisis de Ácidos Nucleicos”. En su: *Biología Molecular e Ingeniería Genética, Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en Ciencias de la Salud*. España Elsevier S.A. Pág. 120.
23. R. CHIO. “Pruebas prenatales. Biopsia coriónica”. (2008). En Línea. [<http://www.bebesymas.com/embarazo/pruebas-prenatales-v-biopsia-corionica>]. Consulta: 31 de Enero de 2010.
24. FETALMED. El portal dedicado a la medicina fetal latinoamericana. “Estudios genéticos en el embarazo- procedimientos invasivos”. En línea. [<http://www.fetalmed.cl/index.estudiogenetico.html>]. Consulta: 31/Enero/2010.
25. LIC. SEGRETÍN, María Eugenia. *Los cultivos celulares y sus aplicaciones I (cultivos de células animales)*. En línea. [<http://www.argenbio.org/adu/uploads/pdf/Cultivos%20celulares%20I%20Euge.pdf>] Consulta: 27 junio 2009,
26. B. JORDE, Lynn; C. CAREY, John; et al. “Citogenética Clínica: Bases cromosómicas de la enfermedad humana”. En su: *Genética Medica*, Segunda edición. Madrid Harcourt Internacional 2000. pp. 108 – 112
27. TÓTH, András; P, Erika; et al. *Hibridación in situ con fluorescencia de células coriónicas en interfase para el screening prenatal del síndrome de Down* (2000). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (Ed. Española) 2001. En línea. [<http://www.medynet.com/elmedico/publicaciones/europeangynecol4/336-340.pdf>]. Consulta: 25 junio 2009.
28. ORIENTARED. *Síndrome de Down (Trisomía 21)*. En línea. [<http://www.orientared.com/car/down.pdf>]. Consulta: 15 julio 2009.

IX. APENDICE

La siguiente información complementa algunos textos mencionados anteriormente.

9.1. Encuestas Aplicadas.

Para lograr mis objetivos formule cuatro preguntas que resolverán mi hipótesis

1. ¿CUAL ES LA INCIDENCIA DEL SINDROME DE DOWN EN LA CIUDAD DE MORELIA MICHOACAN?
2. ¿QUÉ SABE LA POBLACIÓN MICHOACANA SOBRE EL SD?
3. ¿QUE SABE LA POBLACIÓN MICHOACANA SOBRE PRUEBAS GENETICO-MOLECULARES PARA EL DX DE SD?
4. ¿QUE OPINAN LOS MEDICOS SOBRE EL USO DE PRUEBAS GENETICO-MOLECULARES PARA EL DIAGNOSTICO PRENATAL Y POSTNATAL DEL SD?

Con la finalidad de responder a cada una de mis preguntas, se realizara una investigación de campo en donde se aplicara una serie de encuestas; la primera serie de encuestas serán dirigidas a los hospitales pertenecientes a la Ciudad de Morelia Michoacán.

ENCUESTA SOBRE EL SINDROME DE DOWN DIRIGIDA HACIA LOS HOSPITALES PERTENECIENTES DE LA CIUDAD

1. ¿Cuántos niños nacieron durante el último año (2008)?
2. ¿Cuántos niños nacieron diagnosticados con Síndrome de Down?
3. ¿Se diagnostico por clínica, cariotipo o alguna otra metodología?
4. ¿Llevan algún seguimiento para los niños con Síndrome de Down?
5. ¿Brindam asesoría genética para padres?
 - a. ¿Disponibilidad?
 - b. ¿Grupos e apoyo?
 - c. ¿Organizaciones públicas o privadas?

En el Hospital Infantil no se reportan nacimientos, entonces la secuencia de preguntas cambia. Modificare las preguntas uno y dos, remplazándolas por: ¿Cuántos niños fueron diagnosticados con Síndrome de Down durante el periodo 2008?

La segunda serie de encuestas será dirigida a la Población Michoacana con la finalidad de responder a la cuestión de, ¿Qué es lo que la población

michoacana conoce sobre el Síndrome de Down y sobre la existencia de pruebas Genético-moleculares para su diagnostico?

ENCUESTA DE CONOCIMIENTOS SOBRE EL "SINDROME DE DOWN" EN LA POBLACION DE MORELIA MICHOACAN

EDAD: _____

OCUPACION: _____

SEXO: _____

1. Usted sabe lo que es el Síndrome de Down.

SI **NO**

2. Sabía usted que su hijo puede nacer con Síndrome de Down aunque en su familia no se haya dado el caso aun.

SI **NO**

3. Sabía usted que existen pruebas Genético-Moleculares que pueden diagnosticar este tipo de alteración cromosomica antes de que nazca el niño.

SI **NO**

En caso de contestar si.

❖ ¿Quién se lo comento?

- Medico
- Familiar
- Conocido
- Otro

❖ ¿Qué tipo de pruebas conoce?

Por ultimo, la tercera serie de encuestas será dirigida a los Médicos Especialistas y Médicos Internos, para saber ¿Qué es lo que opinan de las pruebas Genético-moleculares para el diagnostico prenatal y postnatal del Síndrome de Down?

ENCUESTA ACERCA DE LA OPINION Y CONOCIMIENTOS SOBRE TECNICAS GENETICO-MOLECULARES EN EL DIAGNOSTICO DE "SINDROME DE DOWN" POR LOS MEDICOS DE MORELIA MICHOACAN.

Especialidad: _____

1. Usted que opina del uso de Técnicas Genético-Moleculares en el diagnostico prenatal y postnatal de Síndrome de Down.

2. Usted conoce las Técnicas Genético-Moleculares para el diagnostico de Síndrome de Down.

En caso de ser si su respuesta; ¿Me podría mencionar algunas?

3. ¿Alguna vez ha recomendado este tipo de pruebas a sus pacientes?

GLOSARIO

Alfafetoproteína. Proteína que normalmente sólo se produce en el feto durante su desarrollo

Anticodón. Es una secuencia de tres bases nitrogenadas que codifica para un aminoácido en específico.

Amniocentesis. Es la técnica más utilizada en la obtención de células vivas fetales, para diagnósticos prenatales.

Amniocitos. Células epiteliales eliminadas por el feto y que se encuentran suspendidas en el líquido amniótico.

Autosomas. Son cromosomas de tipo no sexual.

Cariotipo. Es el ordenamiento de los cromosomas de una célula de acuerdo a su morfología (tamaño, bandas, centrómero).

Codón. Es un triplete de tres bases nitrogenadas que codifica para un anticodón en específico

Colchicina. Fármaco antimitótico que detiene o inhibe la división celular en metafase o en anafase

Corión. Es una envoltura externa que recubre el embrión humano y que colabora en la formación de la placenta

Citoquinesis. Es una etapa del ciclo celular que se refiere a la división de organelos y citoplasma de una célula.

Clinodactilia. Son las desviaciones de los dedos en el plano transversal

Complejo Sináptico, ve ha Sinapsis.

Condensación Del DNA. Es el enrollamiento que sufre el ADN por las proteínas histonas.

Cromatina. Es la suma de nucleosomas que se han formado a lo largo de la doble cadena de DNA. No todos los pares de bases se empaquetan, algunos quedan formando el DNA espaciador.

Cromosoma Interfasico. Estructura que forma enrollamientos superiores y causa un grado de condensación variable, ya que se puede observar la presencia simultánea de Eucromatina y Heterocromatina en una célula en interfase.

DNA. Es una macromolécula, considerada como unidad fundamental de la vida por contener en ella toda la información genética de un ser vivo.

Descondensación. Se refiere al desdoblamiento que sufre el ADN para poder ser sintetizado.

Dextrogiro. Es el nombre con el que se refiere el giro en sentido derecho de la cadena de DNA.

Dermatoglifos. Patrones que forman los pliegues de la piel de los dedos, palmas de las manos y plantas de los pies.

Diastasis. Separación entre dos huesos contiguos

Ecografía, Véase en Ultrasonido

Ecograma. Imagen que se obtiene de una ecografía

Estriol. Hormona producida por la placenta y el hígado y las glándulas suprarrenales del feto.

Eucromatina. Fibra de DNA de aproximadamente 300 nm. Debido a su menor grado de condensación esta fibra es transcripcionalmente activa.

Euploidia. Significa que las células poseen juegos completos de cromosomas; lo normal en la especie humana es que haya 2 juegos completos ($2 \times 23 = 46$).

Exón. Secuencia de DNA que no codifica información para la producción de una proteína

Fenotipo. Aspecto externo de los individuos resultante de la herencia y de su expresión durante el desarrollo en condiciones ambientales determinadas.

Fibra De 10 NM. También se conoce como fibra básica de cromatina, es la representación total de la doble cadena de DNA cuando la cromatina se ha formado. "estructura en forma de cuentas de rosario".

Fibra De 30 NM. También recibe el nombre de Seleniide y se cree que esta fibra es la unidad fundamental de la organización de la cromatina.

FISH. Hibridación *in situ* Fluorescente, técnica de citogenética molecular que se utiliza para analizar a los cromosomas.

Gen. Es aquella región de genoma que contiene la información necesaria para sintetizar una molécula de polipéptido

Gen Promotor. Es una secuencia de DNA que no codifica pero que interacciona con factores de transcripción, que regulan positiva o negativamente este proceso

Genotipo. Es la constitución genética de un organismo (características intrínsecas)

Gonadotrofina Coriónica Humana. Hormona producida por la placenta al principio del embarazo

Heterocromatina. Es una fibra idéntica en estructura con la eucromatina, solo que en este caso es de aproximadamente 1000 nm por lo que es más

condensada que la eucromatina y debido a esto es transcripcionalmente inactiva.

Hiperlaxitud. Se refiere a la mayor flexibilidad en las articulaciones, músculos, cartílagos y tendones de las personas

Homólogos. Cromosomas que poseen genes correspondientes y se asocian en pares durante la primera etapa de la meiosis, cada miembro de cada par deriva de un progenitor distinto.

Huso Mitótico. Son microtúbulos en forma de fibras que se unen al centrómero del cromosoma, brindándole la capacidad de movimiento.

Intrón. Secuencia del DNA que codifica información para la producción de una proteína

Líquido Amniótico. Es un fluido acuoso que rodea y amortigua al feto en desarrollo

Locus. Es el espacio o lugar en donde se posiciona un gen, es decir, un alelo.

Meiosis. Es un mecanismo de división celular que permite la obtención a partir de una célula sexual diploide (2n), cuatro células haploides (n) con diferentes combinaciones de genes.

Mutación. Alteración o cambio en la información genética.

No Disyunción. Es el fenómeno por el cual no se separa alguna de las parejas de cromosomas que vemos en la anafase de la meiosis I para ir cada componente de la pareja a la célula hija correspondiente

Nucleótido. Es la estructura más básica del DNA, integrada por una base nitrogenada, un grupo fosfato y un azúcar (desoxirribosa)

Nucleosoma. Es el primer paso a la condensación del DNA ya que es la unión de los pares de bases del DNA con las histonas. Las proteínas histonas empaquetan un total aproximado de 200 pares de bases (pb).

Quiasmas. Sitios en las secuencias de DNA en donde se llevan a cabo procesos de ruptura y ensamblaje de DNA, durante la recombinación genética.

RNA. Es una macromolécula, que se encarga de dirigir la producción de una proteína

Sinapsis. Es el entrecruzamiento entre los cromosomas homólogos paterno y materno en el plano ecuatorial

Tinción Giemsa. Método habitual para el examen de frotis sanguíneos, cortes histológicos y otro tipo de muestras biológicas

Translocación. Reordenamiento del material genético, ocurre cuando un fragmento del cromosoma se rompe y se une a otro.

Translocación Balanceada. Ocurre cuando el cromosoma se reubica información genética, pero no se presenta una pérdida o ganancia del material genético, por lo tanto la persona goza de buena salud.

Translocación Robertsoniana. Ocurre cuando un cromosoma completo se une a otro.

Ultrasonido. Es una técnica que utiliza ondas sonoras para mostrar imágenes del bebé (feto) dentro del útero materno. Se utiliza para obtener información de alteraciones en el control prenatal del feto.

Quinacrina. Este colorante derivado de la acridina, tiene efectos hemáticos.