

ACTUALIZACIÓN DE SÍNDROME DE DOWN EN EL INSTITUTO DE GENÉTICA

REVIEW ABOUT DOWN SYNDROME IN THE GENETICS INSTITUTE

Instituto de Genética
Autor responsable: Dra. Ximena Aguilar Mercado
E mail: agmerx@hotmail.com • agmerx@bolivia.com

Dr. Gonzalo Taboada L*
Dra. Ximena Aguilar **
Dra. Erika Lafuente***
Tec. M. Luisa Navarro****
Dra. Wendy Cabrera*****
Univ. Richard Ariñez*****
Univ. Javier Mercado*****
Univ. Rafael Montaña*****
Univ. Franz Colque*****

RESUMEN.-

El presente documento contiene información sobre los aspectos más relevantes que engloban a la cromosopatía más frecuente, el Síndrome de Down (SD). Enfatizamos en la importancia de corroborar el diagnóstico clínico con el diagnóstico citogenético. Con el fin de tener una idea más concreta de la realidad actual en cuanto al SD en nuestro medio, se mencionan los resultados parciales del estudio de prevalencia de enfermedades genéticas en el Instituto de Genética (IG), obtenidos de expedientes de los paciente correspondientes al periodo de enero de 1998 a diciembre de 2001, con cariotipo compatible con SD, periodo durante el cual se atendieron 89 casos de SD. La edad de derivación para el diagnóstico citogenético se realizó antes de primer año de vida en un 75%. El número de casos fue similar para ambos sexos, el 85.9% de los casos corresponden a la ciudad de La Paz y el 58% de los casos corresponden a madres mayores de 34 años. El porcentaje de presentación de las características fenotípicas es variable en el SD. La alteración cromosómica más frecuente es la trisomía libre (96.6%).

Los datos nacionales permitieron argumentar el porqué se debe realizar el diagnóstico precoz, la importancia del manejo integral y multidisciplinario de los pacientes con SD, la obligación ético moral que tiene el profesional médico de brindar la posibilidad de asesoramiento genético a los padres, familia y el establecer el seguimiento adecuado del paciente.

Conclusiones y Recomendaciones:

Para realizar el diagnóstico adecuado del SD y su posterior manejo es imprescindible el estudio citogenético precoz. El manejo inadecuado y el tardío o inexistente diagnóstico citogenético disminuye las oportunidades de pacientes con SD que podrían haber resultado en una integración a la sociedad coadyuvando a una mejor calidad de vida del individuo y la familia.

PALABRAS CLAVES:

Síndrome de Down, cariotipo, genes, Región Crítica Síndrome de Down, actualización.

* Dr. En MD, Master en Genética Médica
** Dr. En MD, Master en Genética Médica
*** Lic. Bioquímica Farmacéutica
**** Técnica en investigación
***** Dra. en MD, Investigadora del Instituto de Genética

SUMMARY.-

This document has information about the most important aspects of Down Syndrome (DS) which is the most frequent chromosome anomaly. We emphasize the importance of having the cytogenetic diagnosis to correlate with the clinical diagnosis.

To have an idea about the situation of DS here we present the partial results of a study of Genetics diseases' prevalence in the Genetics Institute (GI), obtained from 89 patients' registers attended during January 1998 to December 2001 and which have the cariotype compatible with DS.

The age at which the cytogenetic diagnosis was made has been mainly before the first year of life (75%). The number of cases was similar for both sex, 85.9% live in La Paz city and 58% have mothers older than 34 years (at the moment of birth). The percentage of the different fenotipic features is variable. The most frequent chromosome abnormality is the free trisomy (96.6%)

This national information let explain the importance of an early diagnosis and integral management of patients with DS, also the moral duty of the physician to give the possibility of genetics counselling to parents and family.

Conclusions and Recommendation.

To make an adequate diagnosis and management of DS is indispensable the early cytogenetic diagnosis.

The inappropriate management and late or non existing cytogenetic diagnosis determine lower opportunities for people with DS to integrate better to society and having a better quality of life.

KEY WORDS

Down Syndrome, cariotype, genes, Critical region Down Syndrome, review.

***** Auxiliar en investigación, Proyecto SALGEN
***** Auxiliar en investigación en Genética Médica
***** Auxiliar en investigación, Proyecto SALGEN
***** Auxiliar Adscrito en Genética Médica

INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Down (SD), cuyos rasgos característicos fenotípicos que permiten el diagnóstico clínico diferencial de otro tipo de entidades, fueron magistralmente descritos en 1866, por el médico inglés John Langdon Down (1), es la más frecuente de las anomalías cromosómicas en los recién nacidos vivos, etiológicamente se debe al exceso de carga genética, trisomía del par 21 de los autosomas este exceso puede ser total o simplemente de la zona crítica SD. Se caracteriza por retardo mental y las siguientes características dismórficas: Hipotonía, baja estatura, braquicefalia, fisuras parpebrales desviadas hacia arriba, epicanto, manchas de Brushfield en iris, lengua protruida, orejas pequeñas displásicas, braquidactilia, clinodactilia del quinto dedo, surco simiano y alteraciones dermatoglíficas. Los individuos afectados con SD con frecuencia tienen malformaciones congénitas mayores en corazón (HTAP), tracto gastrointestinal (estenosis o atresia intestinal, ano inperforado y enfermedad de Hirschsprung). El 90% de los pacientes con Down tienen una significativa pérdida auditiva, usualmente del tipo conductivo. (1,2,3,4,9,10,11,13,14,23,24,25,28,29)

Tanto la leucemia como las reacciones leucemoides se incrementan en los afectados con SD. El riesgo relativo estimado tiene un rango entre 10 a 20 veces mayor que la población en general. En particular la leucemia aguda megacariocítica se presenta de 200 a 400 veces más frecuente en el SD que en la población con carga cromosómica normal. Además pueden desarrollar la enfermedad de Alzheimer mas tempranamente que los individuos sin trisomía 21. (2,3,4,5,11)

Está largamente demostrado que el riesgo de tener un niño afectado con trisomía 21 se incrementa con la edad materna. (10,17) Este es el fundamento para ofrecer diagnóstico prenatal, y asesoramiento genético reproductivo en mujeres mayores de 35 años.

El Diagnóstico Prenatal ofrece dentro de las opciones de pruebas indirectas la cuantificación en orina materna de la subunidad (de la gonadotropina coriónica y de estriol total que permite detectar hasta con un 75% de sensibilidad SD, con un 5% de falsos positivos; el uso sólo del

fragmento (en orina baja la sensibilidad de la prueba diagnóstica a 62%. En suero materno la cuantificación a las 16 semanas de gestación de Alfa Feto Proteína, estriol no conjugado y gonadotropina coriónica, conocido como triple marcador, es una prueba con mayor sensibilidad, enfatizando en la edad gestacional exacta al momento de la toma de muestra. (2,3,4,5,6,7,9)

El ultrasonido busca el pliegue nucal engrosado que se presenta en un 80% de los fetos con SD, fémur corto, humero corto, a nivel renal éctasis pielocalicial, intestino hiperecogénico e hipoplasia de la falange media del quinto dedo, cardiológicamente puede encontrarse ventrículo megalia, atresia duodenal, y cardiopatías aurícula ventriculares. (2,3,4,5,6,7,8,9,10)

El diagnóstico prenatal citogenético (DPC): Permite el diagnóstico de SD a través del cariotipo con una sensibilidad y especificidad del 99.99%. El cariotipo fetal puede realizarse a través del estudio del líquido amniótico, vellosidades coriónicas o sangre fetal. Es una técnica invasiva con un riesgo de complicación materno fetal dependiente del método utilizado, cifras conservadoras estipulan un riesgo de complicación de 1%. Exige un asesoramiento genético profundo que ayude a la pareja a la toma de decisión.

Las embarazadas tributarias de diagnóstico prenatal citogenético deben recibir el asesoramiento genético en un estadio temprano del embarazo para tener la opción de disponer de cualquiera de los métodos de diagnóstico prenatal, recordando que la biopsia coriónica se puede realizar a partir de la semana 12 del embarazo y tiene la ventaja de que el resultado se obtiene mas rápidamente, mediante esta técnica se puede realizar estudios moleculares, presenta cierto grado de dificultades diagnósticas, por que este tipo de tejido normalmente tiende a tener anomalías cromosómicas per se. El análisis de cariotipo de amniocitos, a través de la amniocentesis, que es la técnica más utilizada y mas confiable en nuestro medio, el tiempo de procesamiento es de dos semanas. El DPC puede indicarse entre las 12 a 20 semanas del embarazo.

Ello argumenta la necesidad del trabajo de orientación en estadio preconcepcional, el cual

permite planificar las futuras acciones de salud.^(10,33,39)

Desde el punto de vista citogenético, existen tres tipos de trisomía 21: ^(2,3,4,5,6,7,9,14,16,19,20,21)

* Trisomía 21 libre, se presenta en el 92 % de los casos. Todas las células analizadas tienen cariotipo 47,XX,+21 (mujer con SD) o 47,XY,+21 (varón con SD). Este tipo de trisomía tiene una frecuencia de 1/650 nacidos vivos ⁽²⁾.

* Trisomía 21 por translocación robertsoniana, observada en 5 % de los pacientes. La importancia de este tipo de translocaciones es que puede originar SD por la presencia de dos cromosomas 21 normales, es decir uno de cada progenitor y un cromosoma 21 extra como consecuencia de un cromosoma portador de una translocación. ⁽²⁾. El término translocación, indica que se ha dado un intercambio de material genético entre dos o más cromosomas. Este intercambio no es un mecanismo normal, pero puede ocurrir si dos o más cromosomas se rompen o quiebran simultáneamente. Los extremos de los cromosomas rotos son pegajosos y usualmente se unen sin mayores problemas. Morfológicamente las translocaciones se las clasifica en: simétricas, asimétricas y robertsonianas. Estas últimas indican la fusión de dos cromosomas acrocéntricos por sus regiones centroméricas originando así un cromosoma anormal. Cuando existe una translocación robertsoniana Dq21q, generalmente se trata del brazo largo del cromosoma 14 y el brazo largo del cromosoma 21, o una translocación 21q22q (brazo largo del cromosoma 21 y brazo largo del cromosoma 22), el riesgo de tener un niño con SD es de 16 % si la madre es la portadora y del 5 % si es el padre quien tiene la translocación. Las translocaciones robertsonianas 21q21q (brazos largos de los cromosomas 21), son muy poco frecuentes y únicamente pueden producir cigotos anormales (una mitad monosómicos 21 y la otra mitad trisómicos 21), estos portadores tienen un riesgo del 100 % de tener niños con SD. Las manifestaciones clínicas para el SD ya sea por trisomía libre o por translocación robertsoniana son similares, la diferencia radica en el riesgo de recurrencia (ver gráfico 1), ya que un SD por translocación como ya se explicó tiene más riesgo, aquí radica la importancia del examen citogenético,

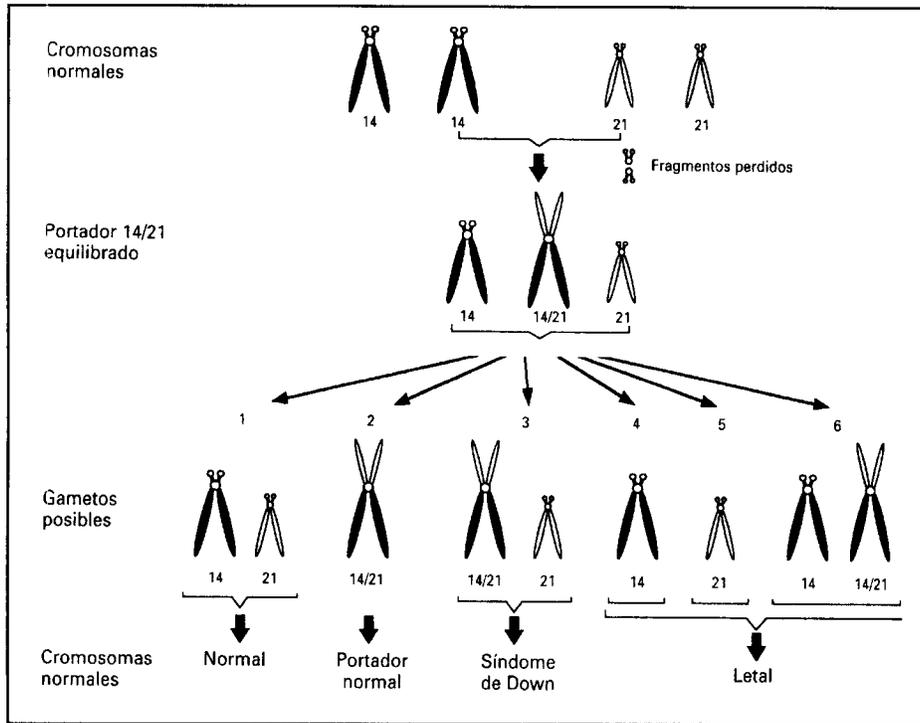
ya que no sólo se confirmará el diagnóstico, sino también se identificará a aquellos que padecen una translocación (ver tabla I)^(34,38,40).

* Trisomía 21 en mosaico, poseen una línea celular trisómica 21 y otra normal, este tipo se da en 2,7 % de los casos. ^(2,3,4,5,6,18,19,20,21). Se puede definir el mosaico como la presencia de dos o más líneas celulares en un individuo (ver gráfico 2), con diferente constitución genética, pero provenientes del mismo cigoto. Los mosaicos cromosómicos ocurren generalmente por la no-disyunción en las primeras divisiones mitóticas durante el desarrollo embrionario. Por otro lado mediante el estudio de un panel de líneas celulares derivadas de 16 individuos con SD causados por duplicación de una pequeña porción del cromosoma 21 (trisomía parcial), se ha construido un mapa genotípico, que sugiere firmemente que el SD es un síndrome de genes contiguos y que solo esa región es la responsable de los hallazgos fenotípicos del SD, esta es la llamada Región Crítica del SD (DSCR), donde se han identificado los siguientes genes comprometidos: ^(22,23,24,25,27,30,31,45)

* DSCR1 (Locus en el mapa genético: 21q22.1-q22.2); Este gen es activo durante el desarrollo del Sistema Nervioso Central (SNC), la proteína producto de este gen está sobre expresada en los fetos con SD, proteína que interactúa física y funcionalmente con la calcineurina A, subunidad catalítica de la Ca(2+)/calmodulina-dependiente de la proteína fosfatasa PP3CA. El DSCR1 pertenece a una familia de genes que codifican proteínas evolutivamente conservadas, que en la especie humana tiene tres representantes: DSCR1, ZAK14 y DSCR1L2. La sobre expresión de DSCR1 y ZAK14 inhibe la transcripción del gen dependiente de la calcineurina a través de la inhibición de NFAT (encargado de la translocación hacia el núcleo). ^(22,23,24,25)

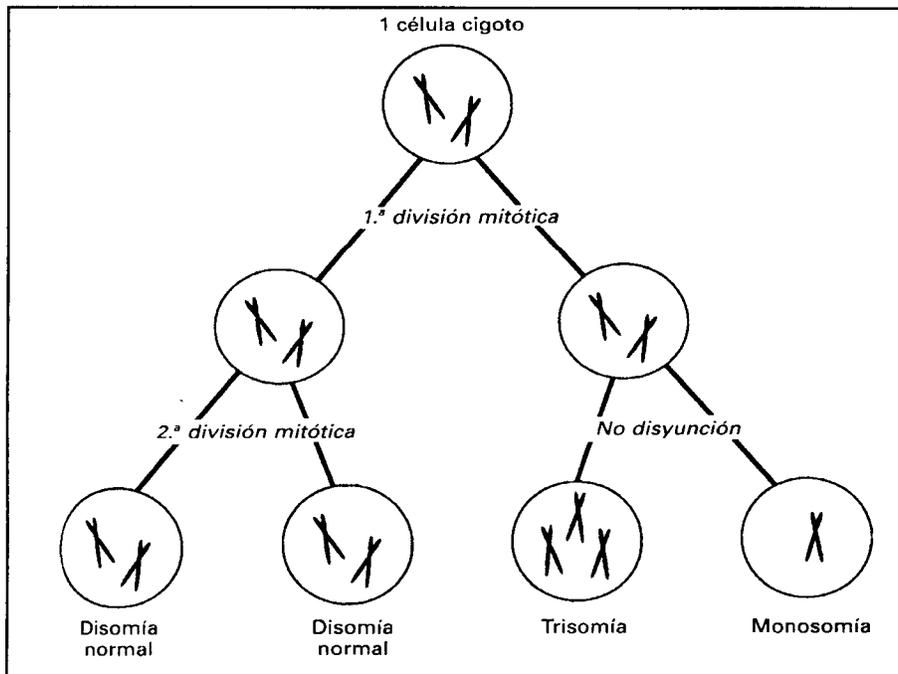
* El gen MCIP1 que se expresa primariamente en músculo cardíaco y músculo esquelético al igual que su producto de transcripción, ambos potencialmente estimulados por la activación de la calcineurina, mediante el establecimiento de un mecanismo de retroalimentación negativa, que presumiblemente sirve para proteger a las células de las distintas consecuencias deletéreas de la actividad irrestricta de la calcineurina, se ha identificado un promotor 5 (de respuesta

GRAFICO 1. Riesgo de recurrencia del SD en la traslocación 14/21



Fuente: *Emery's Elements of Medical Genetics*

GRAFICO 2. Alteraciones en la disyunción durante las divisiones mitóticas



Fuente : *Emery's Elements of Medical Genetics*

alternativa a la calcineurina en el exon 4 del gen MCIPI. ⁽²⁷⁾

* El DSCR1 de acuerdo a las investigaciones esta involucrado en la regulación transcripcional o señales de traducción. Por sus características estructurales y su expresión en corazón y cerebro, se sugiere que su sobre expresión esta involucrada con la patogénesis del SD, en particular con el retardo mental, defectos neurológicos, inmunológicos y /o defectos cardiacos. ^(22,23,24,25,29,43,50)

* DSCAM (Molécula de adhesión celular Síndrome de Down), pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas y representa a una nueva clase de moléculas de adhesión, el gen DSCAM se expresa a lo largo del desarrollo del sistema nervioso central, se ha propuesto que este gen sería en parte responsable del retardo mental y las anomalías viscerales (atresia intestinal, Enfermedad de Hirschsprung) en el SD. El DSCAM es candidato a ser uno de los genes determinantes de enfermedades cardiacas congénitas, concluyendo que la presencia de tres genes en esta región es suficiente para la producción de las diferentes variedades de DS-CHD (Spectrum of Down Syndrome-Congenital Heart Disease), el DSCAM se expresa durante los periodos de desarrollo cardiaco. ^(8,29,32)

* ERG y ERG2. Familia de genes a la que pertenece el ZAKI-4, regulado por T3 y por los productos intermediarios de este. ⁽³⁰⁾ Gen que codifica para DNAasa I que esta relacionado con la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer.

* Protooncogen c-fos (1999-Kitzmueller y cols.), factor de transcripción, regulador del ciclo celular, v-fos relacionado con procesos neoplásicos, como leucemia ^(11,44).

* MX1 gen relacionado con la alopecia areata (AA), enfermedad que se caracteriza por la pérdida en parches del cabello con infiltración de células T en el folículo piloso, incidencia en la población en general 0.1% y en SD 9%. El MX1 Codifica para el interferón que induce a la p78 (MxA), proteína que confiere resistencia al influenza virus, relacionado con Anemia de Fanconi cuando esta sobre expresado. ^(8,9,11,12,16,31)

Para coadyuvar a situarnos en la realidad del manejo de pacientes con SD en nuestro medio se presentan a continuación los resultados parciales del trabajo de investigación de prevalencia de enfermedades Genéticas en el Instituto de Genética (IG), el diseño del mencionado trabajo corresponde a un estudio descriptivo en el cual los datos se obtuvieron de los expedientes del IG, centro de referencia nacional para el diagnóstico de enfermedades genéticas, correspondientes al periodo entre enero de 1998 a diciembre de 2001. Ingresaron al estudio los niños cuyo cariotipo era compatible con SD, fueron excluidos los pacientes que tenían diagnóstico clínico de SD pero no confirmado por citogenética.

RESULTADOS PARCIALES.

Para el análisis de los resultados parciales se identificaron las siguientes variables: edad en que se realiza el diagnóstico cromosómico, sexo, procedencia, edad materna al momento de la concepción, características fenotípicas y cariotipo.

Durante el periodo de estudio se registraron 89 casos de Síndrome de Down confirmados por cariotipo, de los cuales 64 pacientes cuentan con su respectiva historia clínica.

El comportamiento de la edad en que se deriva al paciente con sospecha de SD para el diagnóstico cromosómico presenta el mayor porcentaje (75%) en menores de 1 año y los porcentajes en las distintas edades está descrita en la tabla 1.

TABLA 1. Edad en la que se deriva al paciente paradiagnóstico cromosómico

EDAD	NÚMERO	PORCENTAJE
Menor a 1 año	48	75.0%
1 año	5	7.8%
2 años	6	9.4%
3 años	0	0
4 años	2	3.1%
5 años	0	0
6 años	1	1.6%
7 años	0	0
8 años	0	0
9 años	0	0
10 años	0	0
11 años	0	0
12 años	2	3.1%
TOTAL	64	100%

Fuente: elaboración propia

TABLA 2. Procedencia los pacientes con síndrome de DOWN

SEXO	NÚMERO	PORCENTAJE
La Paz	55	85.9%
Chuquisaca	4	6.25%
Cochabamba	2	3.1%
Oruro	2	3.1%
Santa Cruz	0	0
Tarija	0	0
Beni	0	0
Pando	0	0
TOTAL	64	100%

Fuente: elaboración propia

El mayor número de casos se diagnostica en la ciudad de La Paz (85.9%), el resto del país presenta cifras bajas referidas en la tabla 2.

En relación a la edad de las madres de los niños con SD se observa un incremento progresivo, presentándose un 58% de los casos en madres con edades entre los 35 a 43 años (ver tabla 3)

TABLA 3. Edad maternal al momento del nacimiento de los pacientes con síndrome de DOWN

EDAD (AÑOS)	NÚMERO	PORCENTAJE
15 -19	0	0
20 - 24	7	10.9%
25 - 29	9	14.0%
30 - 34	7	10.9%
35	4	6.2%
36	8	12.5%
37	0	0
38	5	7.8%
39	2	3.1
40	4	6.2
41	7	10.9%
42	5	7.8%
43	2	3.1
Se desconoce	7	10.9%
TOTAL	64	100%

Fuente: elaboración propia

En la tabla 4 se muestra in extenso las características fenotípicas y el porcentaje de presentación en los pacientes con SD.

TABLA 4. Características fenotípicas de los pacientes con síndrome de DOWN

CARACTERISTICAS	SI	NO
Cuello corto	85.9%	14.0%
Nariz pequeña	79.6%	20.3%
Facies achatada	76.5%	23.4%
Micrognatia	70.3%	29.6%
Occipital achatado	65.6%	34.3%
Abertura palpebral oblicua	62.5%	37.5%
Cuello ancho	59.3%	46.6%
Hipotonía muscular	59.3%	46.6%
Lengua protruida	59.3%	46.6%
Comisura labial hacia abajo	54.6%	45.3%
Hiperflexibilidad de las articulaciones	54.6%	45.3%
Diástasis de músculos abdominales	46.8%	53.1%
Hernia umbilical	46.8%	53.1%
Surco entre el hallux y 2° dedo derecho	46.8%	53.1%
Surco entre el hallux y 2° dedo izquierdo Braquidactilia	46.8%	53.1%
Epicanto	46.8%	53.1%
Paladar ojival	43.7%	56.2%
Pliegues transversal completo en la mano derecha	43.7%	56.2%
Clinodactilia	40.6%	59.3%
Estrabismo	35.9%	64.0%
Orejas de implantación baja	35.9%	64.0%
Pliegues transversal completo en la mano izquierda	35.9%	64.0%
Orejas con hélice superior enrollada	35.9%	64.0%
Pliegue único en el 5° dedo de la mano derecha	31.2%	68.0%
Reflejo de Moro ausente	26.5%	73.4%
Soplo cardiaco	26.5%	73.4%
Pliegue único en el 5° dedo de la mano izquierda	23.4%	76.5%
Marcha de Brushfield	17.0%	82.8%
Nistagmo	17.0%	82.8%
Lengua fisurada	15.6%	84.3%
Pene pequeño	15.6%	84.3%
Criptorquidia	14.0%	85.9%
Orejas pequeñas	9.3%	90.6%
Sindactilia	4.0%	95.8%
Pie equino valgo izquierdo	0%	100%

Fuente: elaboración propia

encontradas en los cariotipos de los pacientes, donde trisomía libre es la más frecuente (96.6%)

TABLA 5. Alteraciones en los cariotipos de los pacientes con síndrome de DOWN

RESULTADOS	NÚMERO	PORCENTAJE
Trisomía libre	86	96.6%
Mosaico	2	2.2%
Traslocación	1	1.2%
TOTAL	89	100%

Fuente: Elaboración propia

Los hallazgos de este estudio demuestran un subregistro importante en lo que refiere al SD debido al bajo número de casos registrados en el periodo de estudio (ver tabla 1).

Ante un caso sospechoso de SD debe referirse al paciente para confirmar el diagnóstico por cariotipo e instaurar un manejo integral precoz (45,46,47,48,51). La atención por un equipo multidisciplinario que requiere el paciente, debe realizarse desde el nacimiento con el objetivo de que el individuo se adapte a la sociedad en las mejores condiciones posibles, lo que implica que el diagnóstico debe realizarse en los primeros meses de vida cuando no en etapas prenatales (33,37,38,40). Sin embargo, se observa que en nuestro medio se realiza la confirmación del diagnóstico en edades muy avanzadas (ver tabla 2) con la consiguiente pérdida de oportunidades que posibilitarían la estimulación temprana, el seguimiento del paciente para prevenir las complicaciones asociadas y el asesoramiento genético a la familia que implica acciones de información y formas de encarar el hecho de que un miembro de la familia este afectado evitando la desintegración del núcleo familiar.

Por otra parte, se observa que la mayoría de los niños que cuentan con el cariotipo proceden o residen en la ciudad de La Paz (ver tablas 4 y 5).

Estos datos nos permiten especular sobre el manejo inapropiado en otras regiones del país.

Nuestros datos confirman el incremento del riesgo en la incidencia de SD en cuanto a la edad materna con un 54% (ver tabla 6) de madres mayores de 35 años, coadyuvando a la necesidad de implementar acciones de salud para la detección de riesgo genético de mujeres en edad fértil.

Si bien las características fenotípicas facilitan el diagnóstico clínico, es imprescindible realizar el diagnóstico citogénético debido a la variabilidad de expresión (ver tabla 7 y 8) de esta entidad considerando la existencia de otras enfermedades como es el caso del "Down syndrome-like" que puede llevar a errores en el diagnóstico clínico. Muchos médicos prescinden de este examen, sin el cual no se puede determinar la alteración que dio origen al síndrome. Si bien la trisomía libre del par 21 es la causa más frecuente puede también deberse a un mosaico o una traslocación con repercusiones muy importantes tanto para el individuo como para la familia en el presente y en el futuro reproductivo.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El bajo número de casos de SD que se refieren para diagnóstico al IG, tomando en cuenta la incidencia mundial (1:650), demuestra el manejo aún no adecuado de este problema en nuestro medio. Actualmente en el Instituto de Genética se está realizando el estudio de prevalencia de las enfermedades genéticas, para conocer el registro epidemiológico de referencia buscando mejorar, a nivel general, los procedimientos de diagnóstico genético.

Todo paciente con SD debe contar con el cariotipo que confirma la sospecha clínica y se constituye en la antesala de un manejo integral que debe ser precoz pues tenemos la obligación de dar al paciente todas las oportunidades para que desarrollen una vida autónoma e independiente.

El conocimiento de las enfermedades genéticas es escaso, por lo que se debe incentivar a profesionales, médicos y no médicos, relacionados, a expandir esta información,

además de los lugares donde se las maneja para lograr una mayor captación de casos.

Es necesario que los médicos, en general, conozcan los factores de riesgo y características fenotípicas que les permita sospechar del SD y así actuar de manera temprana, en periodos pregestacional (prevención primaria), gestacional y diagnóstico precoz en recién nacidos con SD.

Es indiscutible la importancia de realizar el cariotipo que descarta otros síndromes con ciertas características fenotípicas similares al SD y permite determinar el mecanismo que dio origen al SD y el riesgo de recurrencia.

El trabajar como un servicio de genética médica, depende no solo del equipo de profesionales que forman parte de la institución sino que tienen un papel fundamental los médicos asistenciales de primer y segundo nivel, que puedan priorizar y canalizar las oportunidades para establecer las acciones de salud pertinentes. Esto se logrará cambiando el concepto del servicio de Genética Médica en nuestro medio, asimilando que el Instituto de Genética no es solo un laboratorio de Citogenética, sino que además ofrece un manejo integral a los individuos afectados o con riesgo de desarrollar o transmitir condiciones genéticas. El servicio de Genética Clínica incluye diagnóstico de entidades genéticas y de sus factores de predisposición, asesoramiento genético, diagnóstico prenatal, apoyo psicosocial, seguimiento prolongado de pacientes y sus familias, donde uno de los pilares fundamentales es el establecer equipos donde interactúen, el genetista clínico, obstetras, pediatras, oncólogos y otros especialistas. Además es momento de considerar la inclusión de la Genética Médica en la curricula de la Facultad de Medicina de la UMSA, esto con el fin de responder a los nuevos desafíos del avance científico técnico, contar con profesionales jóvenes enterados e identificados con los alcances de la Genética Clínica, Genética Médica y Genética Molecular, que modifiquen el concepto errado de que la Genética es sinónimo de investigación básica aplicada simplemente y que por tanto no tiene cabida a nivel de Atención Primaria de Salud ni a nivel asistencial.

REFERENCIA BIBLIOGRAFICAS.

1. P. López Morales: Reseña histórica del síndrome de Down. Revista ADM. 2000; Vol. LVII, N° 5: 193 -199.
2. Robert F. Mueller, Ian D. Young: Emery's Elements of Medical Genetics. 10th edition: Churchill Livingstone. 2001.
3. J. Jesús Guízar Vázquez: Genética Clínica. 4ta edición: Manual Moderno. 2001.
4. L. B. Jorde, J. C. Carey, M J. Bamshad, R. L. White: Medical Genetics. 2nd edition: Mosby-Year Book. 2000; 11: 221-223.
5. J. Jesús Guízar Vázquez, Gildardo F. Zafra de la Rosa: Diagnóstico de Síndromes Genéticos: Manual Moderno. 1999.
6. J. Solari: Genética Humana. 1ra edición: Panamericana. 1996; 244-248.
7. Lynn B Jorde, John C. C, Raymond L White: Genética Médica. Second edition: Harcourt. 2000.
8. István Raskó and C. Stephen Doenes: Genes in Medicine, Molecular biology and human genetic disorders. First edition: Reprintes. Printed in Great Britain by the Alden Press, Osney Mead, Oxford. 1995; 76 - 77, 140-141.
9. David W. Smith: Recognizable Patterns of Human Malformation. Mosby. 1988; 33-34, 332-333.
10. M. Rodríguez, X. Aguilar, et al: Genética Médica en Atención Primaria de Salud. "Manual de Procedimientos". La Paz - Bolivia. 2002; 17-20 ("en prensa").
11. T. Strachan, A.P. Read: Human Molecular Genetics. Bios Scientific Publishers. 1996; 147-182, 419.
12. Kenneth Lyons Jones: Recognizable Patterns of Human Malformation. 4th edition: WB Sanders Company. 1988; 10-15.

13. Gardner Summers: Principios de Genética. Cuarta edición: Limusa Wiley. 1999.
14. P. Guimaraes, P. Otto, O. Frotta-Pessoa: Genética Humana e Clínica. Roca Ltda. Sao Paulo - Brasil. 1998.
15. P. Bennett, G. Moore: Biología molecular para perinatólogos. Masson. Barcelona - España. 1995.
16. DJ Weatherall: The New Genetics and Clinical Practice. Third Edition: Oxford University press. 1991; 254-259.
17. M. Ferrero, F. Alonso, I. Cendán: Tendencias del síndrome de Down en Cuba, su relación con edad materna y tasa de fecundidad. Rev. Cubana Pediatría. 1988; 70 (3); 141-7.
18. Víctor A. McKusick: History of Medical Genetics. Emery-Rimoin Principles and Practice of Medical Genetics. Third ed: Churchill Livingstone. 1996; 1-30.
19. Viñas Portilla, V. Cornejo, T. Zaldivar, H. Rodríguez, A. Lantigua: Síndrome de Down. A propósito de 2 familias portadoras de translocación 14;21. Rev. Cubana de Pediatría. 1999; 71 (1): 43-48.
20. Serrano C.R.: Taboada, G.: Nogales, F.: Monroy A. & Hasrtmann L. F.: Frecuencia de translocaciones en una población de pacientes con Síndrome de Down XY. Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Investigaciones Pediátricas Resúmenes. 1977; 32.
21. Serrano C.R.: Taboada G. Nogales, F.: Frecuencia de traslocaciones cromosómicas en una población de pacientes con Síndrome de Down. Revista Médica CNSS. 1978. Vol 4 No. 4 Pag. 257 - 261.
22. Petersen MB, Slaugenhaupt SA, Lewia JG, Warren AC, Chakravarti A Antonarakis SE: A genetic linkage map of 27 markers on human chromosome 21. Genomics. 1991; 9 (3): 407-19.
23. Strippoli P, Lenzi L, Petrini M, Carinci P, Zannotti M: A new gene family including DSCR1 (Down Syndrome Critical Region 1) and ZAKI-4: characterization from yeast to human and identification of DSCR1-like 2, a novel human member (DSCR1L2). Genomics. 2000; 15; 64 (3): 252-63.
24. Fuentes JJ, Pritchard MA, Planas AM, Bosch A, Ferrer I, Estivill X: A new human gene from the Down syndrome critical region encodes a proline-rich protein highly expressed in fetal brain and heart. Hum Mol Genet. 1995; 4(10): 1935-44.
25. Rothermel B, Vega RB, Yang J, Wu H, Bassel-Duby R, Williams RS: A protein encoded within the Down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling. J Biol Chem. 2000; 275(12): 8719-25.
26. Fuentes JJ, Genesca L, Kingsbury TJ, Cinningham KW, Perez-Riba M, Estivill X, de la Luna S: DSCR1, over expressed in Down syndrome, is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways. Hum Mol Genet. 2000; 1; 9(11): 1681-90.
27. Tazi-Ahnini R, di Giovine FS, McDonagh AJ, Messenger AG, Amadou C, Cox A, Duff GW, Cork MJ. Structure and polymorphism of the human gene for interferon-induced p78 protein (MC1): evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region. Hum Genet 2000 Jun; 106(6): 639-45.
28. Fuentes JJ, Pritchard MA, Estivill X: Genomic organization, alternative splicing, and expression patterns of the DSCR1 (Down Syndrome Critical Region 1) gene. Genomics. 1997; 15; 44(3): 358-61.
29. Clapp S, Perry BL, Farooki ZQ, Jackson WL, Karpawich PP and cols: Down(s) syndrome, complete atrioventricular canal, and pulmonary vascular obstructive disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 1990; 100(1): 115-21.

30. Miyazaki T, Kanou Y, Murata Y, Ohmori S, Niwa T, Maeda K, Yamamura H, Seo H. Molecular cloning of novel thyroid hormone-responsive gene, ZAKI-4, in human skin fibroblasts. *J Biol Chem* 1996 Jun 14;271(24):14567-71.
31. Li Y, Youssoufian H. MxA over expresión reveals a common genetic link in four Fanconi anemia complementation groups. *J Clin Invest*. 1997;1:100(11);2873-80.
32. I. Bendayán, J. Casaldáliga, M. Fuster, C. Sánchez, J. Girona: Evolución de un grupo de 265 niños con síndrome de Down, la mayoría afectos de cardiopatía congénita. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*. 2001;5(3);34 - 40.
33. Penchaszadeh V, Beiguelman B: Medical genetic services in Latin America: report of a meeting of experts. *Rev. Pan Am Salud Pública*. 1998; 3(6): 409-420.
34. AD Carothers, EE. Castilla: Búsqueda de factores étnicos, geográficos y otros en la epidemiología del Síndrome de Down en Sudamérica: Análisis de los datos del proyecto de la ECLAMC, 1967-1997. *Am J Med Genet*. 2001; 103 (2):149 -156.
35. D S Smith: Manejo de los cuidados de la salud para adultos con Síndrome de Down. *Am Fam Physician*. 2001; 64 (6): 1031 - 1038.
36. Le Daegher: Proyecto de desarrollo personal para mujeres y chicas con Síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*. 2001;5(3);44 - 46.
37. White F: De la evidencia al desempeño: cómo fijar prioridades y tomar buenas decisiones. *Rev. Pan Am Salud Pública*. 1998; 4(1): 69-74.
38. Infante A: Las Reformas de los Sistemas de Salud en América Latina y el Caribe. *Revista de Administración Sanitaria*, 11(8):627-647. 1996
39. Lolás F: La bioética en el contexto de los programas globales de salud. *Rev. Pan Am Salud Pública*. 1999; 6(1): 65 - 68.
40. F. Perea: A growing discipline called molecular epidemiology. *Scientific American*. 1996;54 - 62.
41. Van Allen MI, Fung J, Jurenka SB: Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1999; 25;89(2):100-10.
42. Southsate WM, Annibate DJ, Hulse TC, Purohit DM: International experience with trisomy 21 infants placed on extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics* Mar. 2001;107(3):549-52.
43. Olliver M.: A young child with trisomy 21. Medical aspects: myths and reality. *Ann Pediatr (Paris)*. 1990;37(8):515-7,528.
44. Current Protocols in Human Genetics: Development of Genetics Markers. John Wiley & Sons Inc. Supplement. 1997;2.5.1.-2.5.14.
45. D.M. Hillis., C. Moritz., B.K. Mable: *Molecular Systematics*. Second edition: Sinauer Associates, Inc. Publishers.
46. Avise J C.: *Molecular markers, Natural History an Evolution*. Chapman & Hall, New York. London. 1994;5-9.
47. J. Darnel. y col.: *Molecular Cell Biology*. 3d ed: SCIENTIFIC AMERICAN BOOKS. Chapter 19.809-830.
48. A Díaz-Pérez: Luxación de rótula en Síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*. 2001;vol.5núm.3:41 - 43.
49. Durmowicz AG.: Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes.
50. Wyszynski Diego F: La epidemiología genética: disciplina en expansión. *Rev. Panam Salud Pública*. 1998; 3 (1): 26-34.
51. Lawrence, E. Metter, Thomas G. Gregs.: *Genética de la Poblaciones y Evolución*. Ed. Unión Tipográfica: Hispano-Americana S.A de C.V. México. 1982