

La genética humana en México

I. La enseñanza

SUSANA KOFMAN-ALFARO
SALVADOR ARMENDARES

La vinculación del sistema educativo con las necesidades sociales constituye un aspecto fundamental de desarrollo. Por ello, es importante conocer qué necesitamos, qué tenemos y qué pasará en el futuro dentro del área de nuestra competencia.

Hace algunos años, Lisker y Armendares¹ plantearon la cuestión de que si en los países en vías de desarrollo, como México, se justifica invertir tiempo, dinero y esfuerzo en la investigación y la enseñanza de la genética médica.

Para contestar a esa pregunta necesitamos saber cuál es el gravamen o "carga genética" impuesto por las enfermedades o trastornos genéticamente determinados, evaluado en términos de morbilidad y mortalidad.

En este sentido en una de las primeras pesquisas realizadas en México, Armendares y col² al estudiar las causas de la muerte en 3,421 niños, a los cuales se les había efectuado estudio *post-mortem* y que habían fallecido en el lapso de 1964 a 1972 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, encontraron que en el 33 por ciento de los casos había alguna enfermedad de etiología genética, de tipo mendeliano simple o cromosómica, o parcialmente genética como malformaciones congénitas o entidades multifactoriales. Por las características de la población estudiada los autores consideraron que las cifras obtenidas constituyen, a pesar de lo llamativas, una subestimación de la realidad.² En el

estudio se observó también que en México, o cuando menos en ese hospital en particular, existe un descenso paulatino en el número de muertes de causa ambiental y un aumento relativo de las de origen genético, tal como se ha observado en otros países más desarrollados.

Salamanca en 1978,³ llevó a cabo un estudio citogenético en 5,125 recién nacidos consecutivos y en uno de cada 150 encontró alguna anomalía cromosómica.

Desde hace algunos años Mutchinick y col⁴ realizan un estudio multicéntrico en 44 hospitales con el fin de establecer la frecuencia de las malformaciones congénitas en recién nacidos en nuestro país. La prevalencia global de las malformaciones congénitas en ese tipo de población es de 1.7 por ciento.

Recientemente, Carnevale y col⁵ estimaron el costo que representa para el Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud el manejo de los trastornos genéticos y hereditarios. Resumiendo sus hallazgos se puede decir que en términos de carga económica los pacientes con padecimientos genéticos que acuden a esa institución provienen con mayor frecuencia de fuera de la capital, que su permanencia en el hospital es más prolongada y que requieren de un mayor número de intervenciones quirúrgicas que los pacientes internados por padecimientos de etiología ambiental.

Todo lo anterior sugiere que, la tendencia observada en el aumento relativo del componente genético en la morbilidad y mortalidad en otros países, también está ocurriendo en México y que muy pronto, si no es que ya, nos enfrentamos a nuevos problemas de diagnóstico, tratamiento y profilaxis, y que para resolverlos necesitamos preparar suficientemente personal médico y paramédico capaz de resolver esos problemas de índole genética.

Analicemos brevemente el estado en que se encuen-

Símpoio presentado en el XIV Congreso Nacional de Genética Humana, auspiciado por la Academia Nacional de Medicina y el Grupo de Estudios al Nacimiento, A. C. 1989.

Susana Kofman-Alfaro. Académico numerario. Hospital General de México. Secretaría de Salud.

Salvador Armendares. Académico titular. Instituto de Investigaciones Antropológicas. Universidad Nacional Autónoma de México.

tra la docencia de la genética médica en México en los diferentes niveles de enseñanza.

En el pregrado

Existen en México 44 escuelas o facultades de medicina en 56 planteles y con 58 planes de estudios,⁵ pero en muy pocas se imparte la genética como asignatura obligatoria u optativa.⁶ En efecto, sólo en 10 escuelas (18 %) se considera materia obligatoria en 9 forma parte del ciclo básico y sólo en Zacatecas se estudia en el ciclo clínico. Cuadro I.

Número de habitantes por genetista			
	No. Plazas	No. Habitantes	Genet./Hab.
Distrito Federal	65	15,000,000	1/230,769
Jalisco	17	5,000,000	1/294,117
Nuevo León	7	3,000,000	1/428,571
Puebla	6	3,850,000	1/1,641,666
Zacatecas	2	1,267,000	1/633,500
Resto del país	23	57,883,000	1/2,516,652
Total	120	86,000,000	1/716,667

En otros cuatro de los centros de enseñanza de la medicina (7 %) la cátedra se denomina "Genética, obstetricia y desarrollo", y en otras cuatro (7 %) lleva por nombre "Embriología y genética". De esas, sólo en Nayarit se lleva en el ciclo clínico. Cuadro II.

Lo anterior significa que en 39 de los 56 centros o escuelas para la enseñanza de la medicina, o sea en el 70 por ciento, la genética no forma parte del plan de estudios y que sólo en el 2 por ciento se aprende como asignatura del ciclo clínico.⁷

En la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), durante el ciclo básico se imparten clases de genética como parte del curso de embriología, pero el número de horas dedicadas a la genética queda a criterio del profesor encargado del curso, el cual naturalmente es un embriólogo. En los diferentes cursos de bioquímica que tiene duración de un año, se dedica un trimestre a la enseñanza de los aspectos moleculares de la herencia. Asimismo, en los cursos de ecología humana, específicamente en el área de virología, se le dedican algunas clases a la genética.

Cuadro II

Instituciones donde se incluye genética como parte de una materia		
Entidad federativa	Centro	Ciclo
Campeche	Esc. de Med. U.A. Sudeste	Básico*
Chiapas	Esc. de Med. U.A. Chiapas	Básico*
Distrito Federal	FAC. de Med. UNAM	Básico*
Nayarit	Esc. de Med. U.A. Nayarit	Clínico*
Chihuahua	Fac. de Med. U.A. Chihuahua	Básico*
Durango	Esc. de Med. Univ. "Juárez" del Estado de Durango	Básico*
Estado de México	Fac. de Med. U.A.E.M.	Básico**
Tabasco	Esc. de Med. Univ. "Juárez" Autónoma de Tabasco	Básico**

* Genética, obstetricia y desarrollo.

** Embriología y genética.

En el programa oficial del curso de patología de la misma Facultad de Medicina de la UNAM, durante el tercer año de la carrera, está incluido un inciso que se llama "Patología de la herencia". En este caso el número de clases dedicadas al tema depende del profesor y en realidad son pocos los patólogos que tienen particular interés en la genética. En algunas ocasiones, cuando el curso de patología se imparte en alguna institución del área de salud en la que exista un departamentó de genética médica, entonces las clases de genética clínica están a cargo de genetistas y en este caso suelen darse entre cinco y diez pláticas sobre el tema. En el ciclo clínico, en la especialidad de pediatría, hay un módulo relacionado con las enfermedades genéticas.

En 1980 sólo en cuatro de las escuelas de medicina, una del Distrito Federal y tres de los estados de la República Mexicana, se enseñaba genética durante el pregrado.¹

Actualmente el número de escuelas en las que se enseña genética en el pregrado se ha elevado a dieciocho, dos en el Distrito Federal y dieciséis en los Estados.⁷

En resumen, podemos decir que en el 70 por ciento de las escuelas y facultades del país, la genética clínica no es considerada en los programas de formación de los futuros médicos del país.

Es interesante mencionar que para cubrir esas deficiencias durante la licenciatura en algunos de los

hospitales del Distrito Federal y de los estados, como Guadalajara, Monterrey y Puebla, se imparten cursos de genética médica para los residentes de diferentes especialidades. El curso habitualmente es obligatorio para los residentes de las especialidades de pediatría, gineco-obstetricia, cirugía plástica y urología, y es optativo para las otras especialidades.

En el posgrado

El primer curso de especialización en genética médica reconocido por la División de Estudios Superiores de la Facultad de Medicina de la UNAM se inició en 1969 con sede en el Departamento de Genética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. En 1980 el curso de especialización en genética clínica se impartía ya en cuatro instituciones en el Distrito Federal, tres de ellas dependientes de la Secretaría de Salud y una del Instituto Mexicano del Seguro Social. Ya para entonces se habían impartido trece cursos con un total de treinta y cuatro alumnos inscritos, de los cuales veintinueve (85 por ciento) terminaron los estudios y doce (41 %) presentaron tesis y examen final para obtener el certificado de la especialidad.¹ A partir de entonces se agregaron dos instituciones más en el Distrito Federal, el Instituto Nacional de Pediatría y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, ambos pertenecientes a la Secretaría de Salud.

El plan de estudios del curso de posgrado de especialización en genética médica tiene una duración de cuatro semestres, cumpliéndose en ochenta semanas como mínimo, treinta y ocho horas/semana/semestre de enseñanza programada y un total de 194 créditos, de los cuales 54 corresponden a asignaturas teóricas, a saber: biología molecular, citogenética, bioestadística, genética de población y genética clínica I, II, III y IV. El resto de los créditos corresponden a las sesiones académicas y a las prácticas clínicas y de laboratorio con 35 créditos por semestre, o sea un total de 140 créditos al terminar los cuatro semestres.

Los requisitos necesarios para ingresar a ese curso de posgrado son: título de licenciatura de médico cirujano o cirujano dentista, haber aprobado el examen nacional de ingreso a residencias médicas y aprobar un examen de conocimiento del idioma inglés.

Los objetivos generales del curso son, en resumen, los siguientes: enseñar los aspectos teóricos y prácticos de la genética médica como una especialidad integral; enseñar a identificar las repercusiones individuales, familiares y en la población de los padecimientos de

origen genético; señalar las implicaciones sociales y a nivel de salud pública de los problemas de la especialidad.

Para obtener el grado de especialista en genética médica es necesario presentar el examen final y un trabajo de investigación en genética clínica, el cual habrá sido aprobado con anterioridad por el profesor encargado del curso.

El panorama en el interior de la República Mexicana es el siguiente. Sólo en uno de los Estados se forman especialistas en genética humana. En la Unidad de Investigación Biomédica de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, se forman especialistas en genética a través de un curso de tres años de duración con el aval de la Universidad de Guadalajara. Actualmente la misma unidad forma maestros en ciencias con especialidad en genética y cuenta con veintidós alumnos tres de los cuales son extranjeros. En la Universidad de Nuevo León en la ciudad de Monterrey, existe la maestría en ciencias con especialidad de citogenética. Hasta ahora (1989) han obtenido el grado de especialista o maestro en genética médica 98 alumnos, 14 de los cuales son extranjeros. Tres se han ido al extranjero para continuar los estudios. En la actualidad doce especialistas cursan la maestría en ciencias médicas en instituciones reconocidas por la Universidad Nacional Autónoma de México. De ellos se ha graduado uno (8 %), tres (25 %) han terminado la preparación pero no han obtenido el grado, otro (8 %) desertó y el resto (58 %) continúa su formación. En la ciudad de Monterrey dos maestros en ciencias tienen la especialidad en citogenética.

Además de los institutos de investigación integrados en las universidades existen en el país al menos diez centros regionales de investigación donde se ofrecen estudios en diferentes temas de genética. Son fundamentalmente de investigación básica y en ellos se están formando alrededor de 140 alumnos y se han graduado, entre maestrías y doctorados, por lo menos 52.^{8,9}

El entrenamiento en genética humana culmina al ser aceptado, previo examen riguroso, por el Consejo Nacional de Especialistas en Genética Humana, creado en 1978. Actualmente (1989) el Consejo tiene 124 miembros de los cuales 93 tienen licenciatura en medicina, 19 en química y farmacobiología, 11 en biología y uno en odontología. Aunque teóricamente para trabajar y enseñar genética humana debería ser requisito el pertenecer al Consejo Nacional en la práctica no siempre es así, ya que de las 120 plazas que existen en el país sólo 76 (63 %) están ocupadas por especialistas certificados por el mencionado Consejo.

Una limitante importante para la formación de especialistas en genética médica es la escasez de plazas otorgadas por las diferentes instituciones para llevar a cabo residencias de la especialidad. Actualmente, en el Distrito Federal sólo se cuenta con cuatro plazas de nuevo ingreso por año en la Secretaría de Salud y tres cada dos años en el Instituto Mexicano del Seguro Social. En la ciudad de Guadalajara hay cuatro plazas de residencia por año.

Otro problema para la formación de especialistas en genética médica es la heterogénea distribución de las plazas en la República Mexicana. En efecto, 65 de las plazas (54 %) están en el Distrito Federal y en sólo cuatro de los Estados hay grupos sólidos, como Jalisco con 17 de las plazas (14 %), Puebla con seis (5 %), Nuevo León con siete (6 %) y Zacatecas con dos (2 %). En seis de los Estados hay dos genetistas, en once sólo uno y en diez no hay quien se haga cargo de la patología de etiología genética y muchos menos de la enseñanza de la misma.

Si analizamos el problema desde el punto de vista del número de genetistas que existen en el País en relación con el número de habitantes, se obtienen cifras verdaderamente patéticas.

Se calcula que la población mexicana en 1990 será de 86,000,000 de habitantes.^{10,11} Si hay 120 plazas ocupadas por genetistas tenemos un especialista por cada 716,667 habitantes. El Distrito Federal con 65 especialistas y una población de 15,000,000 de habitantes la relación es de 1 x 230,769 habitantes y en los Estados 1 x 1,270,909 o sea cinco veces menos que en la Capital de la República.

Si sólo consideramos aquellos Estados que tienen algunos especialistas en genética las proporciones son las siguientes (# de genetistas x # de habitantes): Jalisco 1 x 294,117; Puebla 1 x 641,666; Nuevo León 1 x 428,571; Zacatecas 1 x 533,500 y en el resto de la República Mexicana con 57,883,000 habitantes y 23 genetistas, la proporción es de un especialista por cada 2,516,652 habitantes.

Referencias

1. Armendares S. Enseñanza y perfeccionamiento de la Genética Médica. Acta IV Congr. Latinoam. Genética 1980; 2: 237-45.
2. Armendares S, Cortés R, de la Rosa L. El componente genético en la mortalidad infantil. Rev Invest Clin (Méx.) 1974; 26: 3-18.
3. Salamanca F. Comunicación personal.
4. Mutchinick O. Comunicación personal.
5. Carnevale A, Hernández M, Reyes R, Paz, F, Sosa C. The frequency and economic burden of genetic disease in a Pediatric Hospital in Mexico City. Am J Med Genet 1985; 20: 665-75.
6. Directorio de Escuelas y Facultades. ANUIES, 1982.
7. Planes de estudio de la carrera de medicina en México. ANUIES, 1983.

8. Catálogo de posgrado. ANUIES, 1988.
9. Anuario estadístico (Posgrado), 1988.
10. X Censo Nacional de Población y Vivienda. Resumen general abreviado del INEGI.
11. Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas. INEGI y CONAPO, 1985.

II. La clínica

ALESSANDRA CARNEVALE*

Los genetistas mexicanos han tenido un número considerable de aportaciones en genética clínica probablemente porque aún con recursos limitados, su experiencia, conocimientos y sensibilidad les han permitido contribuir en la descripción de nuevos síndromes, diversas formas de herencia, la variabilidad clínica y la heterogeneidad genética en numerosos trastornos hereditarios.

Con el objeto de presentar una breve recopilación de las aportaciones más sobresalientes de nuestros genetistas en el ámbito de la clínica solicitamos a través de una comunicación escrita, el envío de los artículos publicados que cada autor o grupo de trabajo considerara fueran los más notables. Su respuesta entusiasta permitió fundamentar los datos que a continuación se presentan, concientes de que habrá omisiones, por la necesidad de seleccionar ejemplos.

Con el fin de facilitar la exposición, las publicaciones se dividen en:

- Nuevos síndromes o asociaciones.
- Casos o familias que aportan nuevos datos sobre un padecimiento.
- Familias que apoyan una forma de herencia ya sugerida.
- Familias que sugieren nuevas formas de herencia.
- Estudios clínico-genéticos en padecimientos mendelianos o multifactoriales.
- Errores innatos del metabolismo.
- Teratógenos.

Nuevos síndromes o asociaciones

En relación a la descripción de nuevos síndromes esta revisión proporcionó información de por lo menos veintisiete nuevos síndromes o asociaciones de defectos congénitos, identificados por autores mexicanos.

* Académico numerario. Instituto Nacional de Pediatría.

Varios de ellos están citados en el catálogo de Mckusik¹ y, un buen número, ha sido confirmado por publicaciones posteriores. Algunos ejemplos son:

- El síndrome de Cantú,² así citado en el catálogo de Mckusik, que hace honor a su descubridor mexicano y se caracteriza por deficiencia mental, macrocráneo, facies peculiar y alteraciones cardíacas y esqueléticas. Fue descrito en cuatro niñas no relacionadas entre sí.
- Un síndrome, también descrito por Cantú y cols,³ asocia talla baja, atrofia cerebral y queratosis folicular en una familia con seis varones afectados, compatible con una forma de herencia recesiva ligada al X.
- Una variante del síndrome de Ehlers-Danlos, en dos varones no relacionados con retraso mental, talla baja, facies arrugada, cabello rizado, cejas escasas, hiperelasticidad de las articulaciones, fragilidad de la piel, cicatrización anormal y anomalías óseas.⁴
- El síndrome de comptodactilia Guadalajara, caracterizado por retraso en el crecimiento, braquicefalia, facies plana, microcornea, otras dismorfias y comptodactilia del 2º al 5º dedos en dos hermanas. Los autores sugieren una forma de herencia autosómica recesiva.⁵
- La ausencia de glúteos mayores en dos hermanitos con el antecedente de defectos del tubo neural en otros hermanos que sugiere una anomalía en el desarrollo somático, probablemente autosómica recesiva descrita por Carnevale y col.⁶
- Síndrome de pulgar trifalángico y braquiectrodactilia en dos familias no relacionadas entre sí, que muestran un claro patrón autosómico dominante con expresividad variable, por Carnevale y col.⁷
- La asociación de facies peculiar, pecho en quilla e hiperelasticidad de articulaciones en dos hermanos de diferente sexo con probable transmisión autosómica recesiva, por Guízar y col.⁸
- Otro síndrome, posiblemente autosómico recesivo, descrito por Mutchinick, con retraso mental y físico, alteraciones en el lenguaje y facies peculiar en dos hermanas, hijas de padres consanguíneos.⁹
- Un síndrome con baja talla, craneosinostosis, retinitis pigmentosa y malformaciones congénitas múltiples en tres hermanos varones, hijos de padres consanguíneos, descrito por Armendares.¹⁰
- Una displasia cardiómica con hexadactilia mesoaxial, probablemente autosómica, recesiva, por Martínez y col.¹¹
- Tres hermanos con glaucoma congénito, facies peculiar y anomalías esqueléticas, que sugieren un nuevo síndrome autosómico recesivo.¹²

- Una nueva genodermatosis autosómica dominante con manchas hiperpigmentadas e hiperqueratosis palmo-plantar, por Cantú y col.¹³
- Dos hermanos con debilidad muscular distal progresiva y disfunción autonómica, que sugiere un síndrome autosómico recesivo.¹⁴

También se han observado algunas asociaciones no descritas como la de una displasia frontonasal con síndrome de Klippel-Feil por Fragoso y col¹⁵, y una esclerosis tuberosa asociada a tumor de Wilms por Grether y col.¹⁶

Casos o familias que aportan nuevos datos

Este punto se puede ejemplificar con la descripción por Nazará y col¹⁷ de un paciente con displasia metafisiaria tipo Jansen, en la que se recalcan los hallazgos radiológicos y la de dos casos de osteolisis idiopática con nefropatía, autosómica dominante, que ilustran la variabilidad clínica y en donde se sugiere que la facies peculiar es característica en esta enfermedad.¹⁸

Familias que apoyan una forma de herencia sugerida previamente

Se pueden mencionar una familia con el síndrome blefaro-nasofacial que apoya la transmisión autosómica dominante,¹⁹ y tres hermanos con gerodermia osteodisplástica, estudiados por Lisker y col que sugieren la forma de herencia autosómica recesiva.²⁰ Una familia con tres hermanas afectadas por el síndrome 3M hijas de padres consanguíneos, descrita por Cantú, que corroboró la transmisión autosómica recesiva de este trastorno.²¹

Asimismo, una familia con *incontinentia pigmenti* descrita en 1971 por Cantú,²² y otra con displasia dérmica focal estudiada en el Instituto Nacional de Pediatría en 1974,²³ apoyaron en ambos casos la transmisión dominante ligada al X con letalidad en el varón en estas enfermedades.

La presencia de ascitis quílosa congénita en dos hermanos, hijos de un matrimonio consanguíneo, estudiados por Flores y col, confirmó la forma de herencia autosómica recesiva de esta rara anomalía.²⁴

Y finalmente, la descripción por Alonso y col de tres familias con enfermedad de Alzheimer, que muestran patrón de herencia autosómica dominante, apoyó la hipótesis de que la enfermedad es hereditaria en una proporción de casos.²⁵

Familias que sugieren nuevas formas de herencia

Otros estudios han sugerido nuevas formas de transmisión hereditaria y, por ende, heterogeneidad genética en algunos padecimientos.

Así, Cantú y col en 1971,²⁶ mostraron evidencia de una forma de isplasia costovertebral autosómica recesiva. Guízar por un lado²⁷ y Sánchez Corona por otro²⁸, describieron dos familias diferentes con microtia, atresia del meato y sordera conductiva, compatibles con transmisión autosómica dominante contrastantes con la forma autosómica recesiva, la más frecuente.

Cantú²⁹ describió una familia con holoprosencefalia autosómica dominante con expresividad variable, Carnevale y col³⁰ un tipo de peritrigio múltiple dominante ligado al X y finalmente, el estudio de trece familias con craneostenosis publicado por Armendares indicó que existe un tipo de craneostenosis autosómica recesiva.³¹ Estudios clínico-genéticos en padecimientos mendelianos o multifactoriales.

Otro tipo de aportaciones de diversos autores mexicanos han sido los estudios clínico-genéticos en series de pacientes hospitalizados con enfermedades hereditarias bien definidas. En ellos el análisis de las manifestaciones clínicas en los *propositi* y en los familiares ha aportado datos interesantes sobre la variabilidad clínica y la heterogeneidad genética. Con este enfoque, Alonso y Nieto³² estudiaron veintiocho pacientes con enfermedad de Huntington e informaron sus experiencias clínicas en este padecimiento de inicio tardío y pronóstico sombrío, y en el que el asesoramiento genético es problemático, sobre todo porque los familiares difícilmente aceptan el riesgo de heredar la enfermedad. Por otra parte, el análisis de la frecuencia de familiares afectados en 122 casos de Parkinson, apoyó la hipótesis de que ésta es una enfermedad heterogénea en la cual algunos subtipos y en particular el de inicio temprano tiene un componente genético importante.³³

Los estudios clínico-genéticos en 62 *propositi* con neurofibromatosis³⁴ y en 24 con esclerosis tuberosa mostraron que sólo el 16 por ciento de los familiares afectados con neurofibromatosis tenían problemas que requerían atención médica, mientras que en esclerosis tuberosa el 54 por ciento de los parientes que habían heredado el gen tenían manifestaciones graves de retraso mental, convulsiones y tumores.³⁵ Estos datos son útiles para el asesoramiento genético de las familias con estos padecimientos.

En relación con malformación congénita común y de etiología multifactorial, el labio-paladar hendido, vale la pena mencionar tres trabajos realizados en

población mexicana.

En el primero, Armendares y Lisker analizaron 215 familias con labio con o sin paladar hendido y 40 con paladar hendido sólo.³⁶ En el primer grupo, el riesgo de recurrencia para los hermanos del caso índice fue de 7.4 por ciento mientras que en las familias con paladar hendido sólo fue de 4.3 por ciento. Las cifras de heredabilidad de la malformación variaron entre 80 y 90 por ciento.

En el segundo trabajo, Mutchinick y col,³⁷ investigaron la mortalidad fetal en 1116 hermandades con este tipo de defectos con el propósito de validar el modelo de los dos umbrales propuestos por Niswander de acuerdo al cual, los individuos que alcanzan el primer umbral nacen con la hendidura oral, y los que alcanzan el segundo son abortados. Sus resultados, al igual que los de otros autores, sugirieron que la predisposición a las hendiduras orales es independiente de la predisposición a la pérdida fetal.

Finalmente, en el tercer estudio Saavedra y col, encontraron en 765 pacientes con este tipo de malformaciones que el 36.9 por ciento de los casos presentaba otras malformaciones, y en el 4.82 por ciento el defecto era parte de un síndrome bien definido.³⁸

En relación a la epidemiología de las malformaciones congénitas, es notable la participación del RYVEMCE* en trabajos colaborativos internacionales y un ejemplo es un estudio sobre la epidemiología del hipospadias que agrupó a 8122 niños con este defecto.³⁹ He aquí algunos de los resultados: existen diferencias significativas y probablemente reales entre las prevalencias en diferentes países; México tiene la más baja, 0.26 por mil. Se observó un aumento de la tasa en relación a edad materna avanzada, paridad y retardo en el crecimiento intrauterino de los niños con hipospadias comparado con los controles. El riesgo de recurrencia para los hermanos fue de 4.2 por ciento, diez veces más que entre la población general.

Errores innatos del metabolismo

En cuanto a los aspectos clínicos de pacientes con errores innatos del metabolismo, existen varias publicaciones de autores mexicanos sobre sus experiencias en el descubrimiento y tratamiento de estos defectos en pacientes de alto riesgo.^{40,41}

Diferentes grupos han descrito y estudiado casos aislados con enfermedad de orina de jarabe de arce,⁴²

* Registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas.

hipermetioninemia,⁴³ deficiencia de hexosaminidasa A y B,⁴⁴ deficiencia de carboxilasa múltiple, entre otros.^{45,46,47}

Lisker y Briseño⁴⁸ informaron que la frecuencia de heterocigotos para la enfermedad de Tay Sachs en un grupo de 237 jóvenes judíos ashkenazi de la Ciudad de México fue de 1 en 26.3, lo cual indica que 1/2773 recién nacidos en esa comunidad tendrá la enfermedad.

Teratógenos

Otro aspecto que ha sido tratado en algunas publicaciones es el de posible relación entre la exposición a algún agente teratógeno y la ocurrencia de malformaciones. En un estudio realizado por Canún y col⁴⁹ en treinta niños, hijos de madres epilépticas tratadas con anticonvulsivos durante el embarazo, no se observaron malformaciones mayores y sólo en cinco ocurrieron dismorfias faciales menores. No se encontró retardo en el crecimiento intrauterino o posnatal. El trabajo de Mutchinik y col⁵⁰ en una muestra de 653 casos con defectos de cierre en el tumor neural, reveló que los factores de riesgo asociados a estos defectos fueron gripe, analgésicos y antieméticos, hipotermia materna y la ocupación de albañil del padre. Conocer los factores de riesgo es útil para implementar medidas preventivas.

En un trabajo colaborativo sobre mujeres embarazadas con válvula cardiaca artificial que requieren anticoagulantes, se concluyó que los cumarínicos son protectores efectivos en el 2º y 3º trimestre y producen pocos efectos sobre el feto pero están contraindicados entre la 6ª y 12ª semana de gestación, por el riesgo de causar embriopatía en más del 25 por ciento de los casos.⁵¹

Finalmente, dos casos con defectos de la línea media facial cuyas madres recibieron metronidazol entre la 4ª y la 8ª semana de gestación, les sugirieron a Cantú y col una relación etiopatogénica de tomarse en cuenta al planear el tratamiento contra la amibiasis en mujeres embarazadas.⁵²

Para terminar, cabe mencionar algunos trabajos que se refieren a la aplicación de métodos de diagnóstico como los de Guízar y col⁵³ sobre el uso de los perfiles somatométricos de Ramos Galván en el estudio de las displasias óseas y la utilidad de la cuenta minutada de eritrocitos en orina para la identificación de mujeres asintomáticas con enfermedad de Alport.⁵⁴

Por otra parte, hay varios trabajos relacionados con la estimación de la probabilidad de heterocigocidad en la distrofia muscular tipo Duchenne por diferentes métodos.^{55,56}

Con el objeto de obtener un indicador muy simple de la proyección internacional de las publicaciones en

genética clínica de los mexicanos, se revisó el número de trabajos citados en las últimas tres ediciones del catálogo de Mackusik y se observó incremento notable de citas. (Cuadro I).

Cuadro I

Número de trabajos de autores mexicanos citados en el "Mendelian Inheritance of man"

Edición	Año	No. citas
6ª	1983	49
7ª	1986	53
8ª	1989	96

Para concluir, una breve reflexión sobre el hecho de que si bien las aportaciones en genética de los autores mexicanos han sido y siguen siendo relevantes, es ya indispensable hacer un esfuerzo por incorporar nuevas metodologías, en particular de biología molecular, al estudio de las enfermedades hereditarias para mantener y elevar la calidad de los trabajos en este campo de la medicina.

Referencias

1. MacKusik VA. Mendelian Inheritance of Man. 6ª Ed. The John Hopkins University Press, Baltimore, 1988.
2. Cantú JM, Sánchez-Corona J, Hernández A, Nazara Z y García-Cruz D. Individualization of a syndrome with mental deficiency, macrocranium, peculiar facies, and cardiac and skeletal anomalies. Clin Genet 1982; 22: 172.
3. Cantú JM, Hernández A, Larracilla J, Trejo J y Macotela-Ruiz E. A new X-linked recessive disorder with dwarfism, cerebral atrophy, and generalized keratosis follicularis. J Pediatr 1974; 84: 564.
4. Hernández A, Aguirre-Negrete MG, Ramfres Soltero y col. A distinct variant of the Ehlers-Danlos Syndrome. Clin Genet 1979; 16: 335.
5. Cantú JM, Rivera H, Nazara Z, Rojas Q, Hernández A y García-Cruz D. Guadalajara comptodactyly syndrome. A distinct probably autosomal recessive syndrome. Clin Genet 1980; 18: 153.
6. Carnevale A, Del Castillo V, Sotillo AG y Larrodrigo J. Congenital absence of gluteal muscles. Report of two sibs. Clin Genet 1976; 10: 135.
7. Carnevale A, Hernández M, Del Castillo V y Torres P. A new syndrome of triphalangeal thumbs and brachy-ectrodactyly. Clin Genet 1980; 18: 244.
8. Guízar-Vázquez J, Sánchez Gy Manzano C. Peculiar face, *pectus carinatum* and joint laxity in brother and sister. Clin Genet 1980; 18: 280.
9. Mutchinik O. A syndrome of mental and physical retardation, speech disorders and peculiar facies in two sisters. J Med Genet 1972; 9: 60.
10. Armendares S, Antillón F, Del Castillo V y Jiménez M. A newly recognized inherited syndrome of dwarfism, craniosynostosis, retinitis pigmentosa and multiple congenital malformations. J

- Pediatr 1974; 85: 872.
11. Martínez y Martínez R, Corona-Rivera E, Jiménez-Martínez M, Ocampo-Campos R, García-Maravilla S y Cantú JM. A new probably autosomal recessive cardiomegalic dysplasia with mesoaxial hexadactyly. *J Med Genet* 1980; 25: 151.
 12. García-Cruz D, Mendoza R, Villar V y col. A distinct dysmorphic syndrome with congenital glaucoma and probable autosomal recessive inheritance. *Ophthalmic Pediatrics and Genetics* 1989; 10: 26.
 13. Cantú JM, Sánchez-Corona J, Fragoso R, Macotela-Ruiz E y García-Cruz D. A new autosomal dominant genodermatosis characterized by hyperpigmented spots and palmo-plantar hyperkeratosis. *Clin Genet* 1978; 14: 165.
 14. Lisker R, García-Ramos G, De la Rosa-Laris Cy Díaz-Mitoma F. Peripheral motor neuropathy associated with autonomic dysfunction in two sisters. New hereditary syndrome. *Am J Med Genet* 1981; 9: 255.
 15. Fragoso R, Cid-García A, Hernández A, Nazara Z y Cantú JM. Frontonasal dysplasia in the Klippel-Feil syndrome: A new associated malformation. *Clin Genet* 1982; 22: 270.
 16. Grether P, Carnevale A y Pasquel P. Wilms tumor in an infant tuberous sclerosis. *Ann Genet* 1987; 30: 183.
 17. Nazara Z, Hernández A, Corona-Rivera E y col. Further clinical and radiological features in metaphyseal chondrodysplasia Jansen type. *Radiology* 1981; 140: 697.
 18. Carnevale A, Cantú S, Mendoza L y Del Castillo V. Idiopathic multicentric osteolysis with facial anomalies and nephropathy. *Am J Med Genet* 1987; 26: 877.
 19. Saavedra-Oniveros D, Torres-Carmona MA y Longato F. Síndrome blefaro-nasofacial. *Rev Ital Chir Plastica* 1988; 20: 241.
 20. Lisker R, Hernández A, Martínez-Lavin M y col. Geroderma osteodysplastica hereditaria: report of three affected brothers and literature review. *Am J Med Genet* 1979; 3: 389.
 21. Cantú JM, García-Cruz D, Sánchez-Corona J, Fragoso R, Hernández A y Nazara Z. 3-M slender-boned nanism. *Am J Dis child* 1981; 135: 905.
 22. Cantú-Garza JM y Barquín-Ruiz E. On the inheritance of incontinentia pigmenti. *Dermatologia* 1971; 143: 190.
 23. Ruiz-Maldonado R, Carnevale A, Tamayo L y Milonas de Montiel E. Focal dermal hypoplasia. *Clin Genet* 1974; 6: 36.
 24. Flores S, Luengas J, Arredondo-Vega Fy Guízar J. Chylous ascites in sibs from a consanguineous marriage. *Am J Med Genet* 1979; 3: 145.
 25. Gómez-Valencia L, Alonso ME, Figueroa HH y Escobar A. Enfermedad de Alzheimer. Presentación de 7 casos en 3 familias. *Rev Invest Clin (Mex)* 1986; 38: 261.
 26. Cantú JM, Urrusti J, Rosales Gy Rojas A. Evidence for autosomal recessive inheritance of costovertebral dysplasia. *Clin Genet* 1971; 2: 149.
 27. Guízar-Vázquez J, Arredondo-Vega F, Rostenberg I, Manzano C y Armendares S. Microtia and mental atretia in mother and son. *Clin Genet* 1978; 14: 80.
 28. Sánchez-Corona J, García-Cruz D, Ruenes R y Cantú JM. A distinct dominant form of microtia and conductive hearing loss. *Birth Defects: Original Article Series* 1982; 18: 211.
 29. Cantú JM, Fragoso R, García-Cruz D y Sánchez-Corona J. Dominant inheritance of holoprosencephaly. *Clin Genet* 1979; 15: 203.
 30. Carnevale A, López-Hernández A, de los Cobos L. Síndrome de pterigium familiar con probable transmisión dominante ligada al cromosoma X. *Rev Invest Clin (Mex)* 1973; 25: 237.
 31. Armendares S. On the inheritance of cranioostenosis. Study of 13 families. *J Genet Hum* 1970; 18: 121.
 32. Alonso ME y Nieto DG. Aspectos clínicos y genéticos de la enfermedad de Huntington. Estudio de 28 pacientes. *Rev Invest Clin (Mex)* 1985; 37: 125.
 33. Alonso ME, Otero E, D'Regules R y Figueroa HH. Parkinson's disease: a genetic study. *Can J Neurol Sci* 1986; 13: 248.
 34. Carnevale A, Del Castillo V, Ruiz-Maldonado R y Tamayo L. Estudio clínico y genético de la neurofibromatosis. *Rev Invest Clin (Mex)* 1979; 31: 363.
 35. Del Castillo V, Carnevale A, Ruiz-Maldonado R y Tamayo L. Estudio clínico y genético de la esclerosis tuberosa en un hospital pediátrico. *Rev Invest Clin (Mex)* 1983; 35: 135.
 36. Armendares S y Lisker R. Análisis genético de labio y paladar hendidos y paladar hendido solo. Estudio en una población mexicana. *Rev Invest Clin (Mex)* 1974; 26: 317.
 37. Mutchinick O, Lisker R, Babinov V y col. Fetal mortality in sibships with one or more affected members with oral clefts. *Am J Med Genet* 1985; 20: 317.
 38. Saavedra D, Aguirre H y Longato F. Malformaciones asociadas con labio y paladar hendidos. *Riv Ital Chir Plastica* 1978; 19: 621.
 39. Kallen B, Bertolini R, Castilla E y col. International study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand* 1986; Suppl 324.
 40. Villarreal MI, Velázquez A, Carnevale A, Del Castillo V y Márquez-Solis E. Descubrimiento de errores innatos del metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos e hidratos de carbono en un hospital infantil de la Ciudad de México. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1978; 35: 205.
 41. Carnevale A, Velázquez A, Ruiz Fy Del Castillo V. El manejo en México de pacientes con fenilcetonuria. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1979; 36: 375.
 42. Velázquez A, Montiel F, Shaw KN, Carnevale Ay Del Castillo V. Enfermedad de orina de jarabe de arce: heterogeneidad genética, diagnóstico de ortocriogitos y un nuevo enfoque terapéutico. *Rev Invest Clin (Mex)* 1981; 33: 273.
 43. Guízar-Vázquez J, Sánchez G, Velázquez A, Fragoso R, Rostenberg I y Alejandre I. Hipermetioninemia. A propósito de un caso en un matrimonio consanguineo. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1980; 37: 1237.
 44. Guízar-Vázquez J, Moreta G, Rodríguez-Budelli M y col. Gangliosidosis GM2 por deficiencia de hexosaminidasa A y B. A propósito de un caso. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1985; 42: 630.
 45. Velázquez A, Decespedes C, De Vivo C, Gostin C y Shaw KNF. Hepatic metabolites and uric acid excretion in fructose-1,6-diphosphatase deficiency. *J Inher Metab Dis* 1988; 11: 303.
 46. Jonas AJ, Schulman JD, Matalon R, Velázquez A y col. Cystinosis in non-caucasian children. *The Johns Hopkins Med J* 1982; 151: 117.
 47. Velázquez A, von Raesfeld D, González-Noriega Ay col. Pyruvate carboxylase responsive to ketosis in a multiple carboxylase deficiency patient. *J Inher Metab Dis* 1986; 9: 300.
 48. Lisker R y Pérez-Briséño R. Frecuencia de portadores de la enfermedad de Tay-Sachs en una muestra de la población judía ashkenazi del Distrito Federal. *Rev Invest Clin (Mex)* 1979; 31: 127.
 49. Cantú-Serrano S, Zafra-De la Rosa G, Landeros-Velázquez Gy Givaudan-Moreno M. Anticonvulsivos y embarazo. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1986; 43: 219.
 50. Mutchinick O, Orozco E, Lisker R, Babinov V y Núñez C. Factores de riesgo asociados a los defectos de cierre del tubo neural: Exposición durante el primer trimestre de la gestación. *Gaceta Med Mex* 1990 (en prensa).
 51. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinick O, Santos MA, Zajarías Ay Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *New Engl J Med* 1986; 315: 1390.
 52. Cantú JM y García-Cruz D. Midline facial defect as a teratogenic effect of metronidazole. *Birth Defects. Original Article Series* 1982; 18: 85.
 53. Guízar-Vázquez J, Ramírez-Gutiérrez J, Zavala Cy Salamanca F.

Clinical use of somatometric profiles and the effect of polygenic inheritance for stature in patients with bone dysplasias. *Rev Invest Clin (Mex)* 1983; 35: 231.

54. Guízar-Vázquez J, López-Montaño E, Ramírez-Gutiérrez V, Vargas-Roseno R y Salamaña-Gómez F. Utilidad de la cuenta minutada de eritrocitos en orina en el asesoramiento genético en familias con enfermedad de Alport. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1982; 39: 349.
55. Guízar-Vázquez J, Navarrete-Cadena C, Rico R, Mora Gy Zavala C. Estimación de la probabilidad de heterocigocidad en la distrofia muscular progresiva tipo Duchenne. *Bol med Hosp Inf Mex* 1981; 38: 23.
56. Mayen DG, Carnevale A, Galindo A, Cid M, BERTON R y Del Castillo V. Empleo de la técnica directa de "capping" en linfocitos para la detección de mujeres portadoras de distrofia muscular tipo Duchenne. *Rev Invest Clin (Mex)* 1989; 41: 241.

III. La citogenética

FABIO SALAMANCA-GOMEZ*

La citogenética ha sido un campo fértil para la investigación en nuestro país, tanto por el número y la calidad de los trabajos producidos, como por la repercusión que han alcanzado en el ámbito internacional. Esta presentación no pretende ser exhaustiva ni tampoco se refiere a todas las áreas de la citogenética, ya que se centra particularmente en la citogenética médica y en la citogenética humana.

Los trabajos que aparecen incluidos en los cuadros son representativos de la producción de los diferentes grupos y se han seleccionado con base en la referencias de los propios autores. Por otra parte, las citas del *Science Citation Index (SCI)* se han cuantificado, en la mayoría de los casos, hasta 1988.

Otro factor que debe tomarse en cuenta es que si bien la mayoría de los centros se encuentran en el Distrito Federal, afortunadamente en la actualidad también existen en algunas de las ciudades más importantes del país, y no sólo se encuentran ubicados en los centros hospitalarios, sino también en los institutos de investigación de algunas universidades.

Con relación a estas últimas, en la Universidad Nacional Autónoma de México existen tres grupos de trabajo en citogenética y en la Universidad Autónoma Metropolitana uno. Los de la UNAM están ubicados en el Instituto de Investigaciones Biomédicas, en el Centro de Ciencias de la Atmósfera y en el Instituto de Investigaciones Antropológicas; el de la UAM en el Departamento de Ciencias de la Salud de Iztapalapa. Los aspectos más sobresalientes de la producción de estos grupos se incluyen en el cuadro I. Las líneas de investigación se relacionan con el estudio de los efectos genotóxicos de algunos agentes antiparasitarios,¹ el empleo de la bromodeoxiuridina en los estudios de mutagénesis,² la valoración del intercambio de cromátidas hermanas (ICH),^{3,4} estudios de la heterocromatina del cromosoma Y⁵ y de ilegitimidad,⁶ y sobre los efectos de la desnutrición⁷ y la radiación⁸ en las células en cultivo.

* Académico numerario. Subjefatura de Investigación y Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro I

Productividad y repercusión de los grupos de trabajo de universidades

<i>Laboratorio de Toxicología Celular</i> <i>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM</i>	
Trabajos:	
- Genotoxic effects of niclosamide ¹	
- The use of bromodeoxiuridine labeling ²	
Artículos de citogenética publicados	7
Presentaciones en Congresos Internacionales	23
<i>Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis Ambientales</i> <i>Centro de Ciencias de la Atmósfera, UNAM</i>	
- SCE in human lymphocytes ³	Citas 8
- <i>In vitro</i> and occupational induction of SCE ⁴	Citas 3
Artículos de citogenética publicados	3
Citas en el SCI	11
<i>Laboratorio de Genética</i> <i>Instituto de Investigaciones Antropológicas, UNAM</i>	
- Absence of correlation between Y chromosome ⁵	
- Síndrome de Down e ilegitimidad ⁶	
Artículos de citogenética publicados	9
Capítulos de citogenética en libros	3
<i>Laboratorio de Genética</i> <i>Departamento de Ciencias de la Salud, UAM, Iztapalapa</i>	
- Chromosome aberrations in malnutrition ⁷	Citas 11
- Efectos de la radiación ionizante ⁸	Citas 10
Artículos de citogenética publicados	23
Citas en el SCI	30
Presentaciones en Congresos Internacionales	9

mento de Ciencias de la Salud de Iztapalapa. Los aspectos más sobresalientes de la producción de estos grupos se incluyen en el cuadro I. Las líneas de investigación se relacionan con el estudio de los efectos genotóxicos de algunos agentes antiparasitarios,¹ el empleo de la bromodeoxiuridina en los estudios de mutagénesis,² la valoración del intercambio de cromátidas hermanas (ICH),^{3,4} estudios de la heterocromatina del cromosoma Y⁵ y de ilegitimidad,⁶ y sobre los efectos de la desnutrición⁷ y la radiación⁸ en las células en cultivo.

La Secretaría de Salud cuenta con centros de citogenética en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", en el Instituto Nacional de Pediatría, en el

Hospital General de México, en el Hospital Infantil "Federico Gómez" de México y, más recientemente, en el Instituto Nacional de Perinatología. Algunas de las características de la producción de estos centros se incluyen en el cuadro II.

Cuadro II

Productividad y repercusión de los grupos de trabajo en la Secretaría de Salud

<i>Departamento de Genética</i> <i>Instituto Nacional de la Nutrición</i>	
- Time of first generation metaphases ¹¹	Citas 25
- Symmetrical replication pattern ¹²	Citas 21
Artículos de citogenética publicados	25
Capítulos en libros	4
Citas en el SCI	162
Presentaciones en Congresos Internacionales	28
<i>Servicio de Genética</i> <i>Instituto Nacional de Pediatría</i>	
- Syndrome associated with Dup (5p) ¹⁴	Citas 7
- Partial trisomy of chromosome ⁷ ¹⁵	Citas 9
- Heterogeneidad genética en anemia de Fanconi ¹⁸	
Artículos de citogenética publicados	26
Citas en SCI	42
Presentaciones en Congresos Internacionales	7
<i>Departamento de Genética</i> <i>Hospital General de México</i>	
- Clinical and endocrine spectrum ²⁰	
- Male pseudohermaphroditism ²¹	
Artículos de citogenética publicados	25
Capítulos en libros	8
Citas en SCI	304
Presentaciones en Congresos Internacionales	6
<i>Departamento de Genética</i> <i>Instituto Nacional de Perinatología</i>	
- Diagnóstico prenatal ²³	
<i>Sección de Genética</i> <i>Hospital 20 de Noviembre</i>	
- Diagnóstico citogenético prenatal ²⁴	
- Amniocentesis genética ²⁵	
Artículos de citogenética publicados	6
Presentaciones en Congresos Internacionales	8

En el Instituto Nacional de la Nutrición las líneas principales se refieren a la descripción de nuevos síndromes citogenéticos,^{9,10} al estudio de la influencia de algunos factores en el ciclo celular,¹¹ a la replicación del cromosoma X¹² y a estudios cromosómicos en trastornos hematológicos.¹³ En el Instituto Nacional de Pediatría también se han descrito nuevos síndromes cromosómicos^{14,15} y una línea muy importante desarrollada por este grupo la constituye el estudio de las manifestaciones citogenéticas de la anemia de Fanconi.^{16,19} En el Hospital General la línea principal está relacionada con la diferenciación sexual en el humano y sus anomalías^{20,22} y en el Instituto Nacional de Perinatología en los últimos años se han desarrollado las técnicas de diagnóstico prenatal.²³ Estos procedimientos también se han llevado a cabo en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE,^{24,25} cuya producción se incluye igualmente en el cuadro II.

El Instituto Mexicano del Seguro Social ha creado centros de citogenética en el Distrito Federal, Guadalajara, Monterrey, Puebla y Veracruz. Los aspectos más sobresalientes de la productividad de las Divisiones de Genética de Guadalajara y Monterrey se muestran en el cuadro III. Las líneas principales de trabajo se relacionan con la descripción de nuevos síndromes cromosómicos,^{26,36} con el estudio de poblaciones específicas³⁷ y de mutagénesis.^{38,39}

Los aspectos más sobresalientes de la producción en la División de Patología de la Unidad de Investigación

Cuadro III

Productividad y repercusión de los grupos de trabajo del IMSS en Guadalajara y Monterrey

<i>División de Genética</i> <i>Centro Médico de Occidente, Guadalajara, Jal.</i>		
- Trisomy 7p due to a mosaic ²⁸		Citas 2
- Probable subregional assignment ²⁸		Citas 3
- The 22q distal trisomy ²⁷		
Artículos de citogenética publicados		71
Capítulos en libros		12
Citas en el SCI		600
Presentaciones en Congresos Internacionales		26
<i>División de Genética</i> <i>Unidad de Investigación Biomédica del Noreste, Monterrey, N. L.</i>		
- Análisis cromosómico en expuestos a plomo ³⁸		
- Efectos citogenéticos del tinidazol ³⁹		
Artículos de citogenética publicados		19
Presentaciones en Congresos Internacionales		6

Biomédica y en la Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana de la Subjefatura de Investigación y del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se incluyen en el cuadro IV. Las líneas principales de investigación se relacionan, en la División de Patología, con estudios citológicos en la mula,⁴⁰ en tumores testiculares,⁴¹ del ovario⁴² y en linfomas,^{43,44} en estudios de meiosis en la mula⁴⁵ e histopatológicos en la disgenesia gonadal.⁴⁶ En la Unidad de Investigación en Genética Humana se han desarrollado nuevas metodologías citogenéticas,^{47,51} se han correlacionado estos hallazgos con algunos modelos biológicos,^{52,54} se han descrito nuevos síndromes cromosómicos,^{55,70} y algunas manifestaciones peculiares de estos síndromes,^{71,78} se han realizado estudios en recién nacidos consecutivos y en poblaciones específicas,^{79,85} en neoplasias y en entidades premalignas,^{67,86,90} y se ha valorado el efecto que sobre el material genético tienen algunas condiciones patológicas,^{91,95} ciertas drogas,⁹⁶ la exposición ocupacional a algunos agentes tóxicos^{97,98} o la inhalación de substancias volátiles.^{99,101}

Con estos antecedentes, la repercusión global de la citogenética humana realizada en México se sintetiza en el cuadro V. Tomando en cuenta el número de

artículos publicados y las citas alcanzadas en el SCI, se obtiene un índice de citación por artículo de 5.4. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que el índice es muy diferente para los distintos grupos, y que sería mayor si se consideraran sólo los artículos aparecidos en revistas incluidas en el *Current Contents*, ya que, como se indicó con anterioridad, para la presente evaluación se incluyeron también las revistas consideradas en el *Index Medicus*.

Cuadro V

Repercusión global de la citogenética humana realizada en México	
Artículos de citogenética publicados	371
Capítulos en libros	49
Libros de citogenética	4
Citas en revistas de SCI	2016
Presentaciones en Congresos Internacionales	167
Miembros del Sistema Nacional de Investigadores	21
Miembros de la Academia Nacional de Medicina	6
Premios de la Academia Nacional de Medicina	4

Se han publicado cuatro libros de citogenética en el país,^{102,105} uno de ellos recibió el Premio Nacional de Obras Médicas de la Academia Nacional de Medicina.

Veintiun investigadores que laboran principalmente en el área de la citogenética son miembros del Sistema Nacional de Investigadores y seis lo son de la Academia Nacional de Medicina. Cuatro de sus trabajos han recibido premios de esta Academia.

Con relación a las citas en libros merecen mención especial el Atlas de De Grouchy y Turleau¹⁰⁶ y el Repositorio de Bargaonkar¹⁰⁷ (Cuadro VI). En el primero se citan nueve trabajos, algunos de los cuales están ampliamente ilustrados con fotografías. Sin embargo, si se considera el total de artículos citados en este libro (618), sólo el 1.4 por ciento corresponden a trabajos generados en México. Situación muy similar se encuentra al analizar el Repositorio de Bargaonkar, en el cual sólo el 1.36 por ciento de la entradas de este catálogo corresponden a México. Por otra parte, hasta donde nos ha sido posible establecer, existen treinta y seis libros con cuando menos una cita de trabajos de citogenética realizados en México.

Desde el punto de vista de la repercusión social y comunitaria que este trabajo ha representado en el país, cabe hacer mención de la creación de centros especializados para la atención de niños con síndrome de Down, tales como el CTEDUCA en el Hospital 20 de Noviembre del ISSSTE, y el Instituto Langdon Down, así como

Cuadro IV

Productividad y repercusión de los grupos de trabajo del IMSS en el Distrito Federal

División de Patología

Unidad de Investigación Biomédica, CMN Siglo XXI

- The superfemale mole ⁴⁰	
- Histopathologic study in gonadal dysgenesis ⁴⁶	
Artículos de citogenética publicados	27
Libros de citogenética publicados	2
Presentación en Congresos Internacionales	11

Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana

Subjefatura de Investigación y Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

- C bands in human chromosomes ⁴⁸	Citas 127
- Chromosome abnormalities in malnutrition ⁹¹	Citas 71
- The 12p trisomy syndrome ⁵⁸	Citas 38
Artículos de citogenética publicados	129
Capítulos de citogenética en libros	22
Libros de citogenética publicados	2
Citas en el SCI	867
Presentaciones en Congresos Internacionales	43

Cuadro VI

Citas de los trabajos en libros		
	Citados	Fotografías
- Clinical Atlas of Human Chromosomes ¹⁰⁶		
Unidad de Investigación Clínica en Genética Humana, CMN, IMSS	5	4
Servicio de Genética, Instituto Nacional de Pediatría, S. S.	2	1
División de Genética, Oblatos, IMSS Guadalajara Jal.	2	-
- Repository of chromosomal variants ¹⁰⁷		
Total de variantes y anomalías Entradas de México	128,252	1,745
- Libros con cuando menos una cita de trabajos de citogenética realizados en México		36

las varias Asociaciones de Padres de Familia de niños con estos problemas.

Algunos campos, si bien se han trabajado con anterioridad en el País, comienzan a ser explorados con mayor amplitud en la actualidad. Tal es el caso, por ejemplo del estudio sistemático de los cambios cromosómicos en las leucemias, que son objeto de particular interés en el Instituto Nacional de Cancerología, en el Instituto Nacional de Pediatría y en el Hospital General de México.

Puede afirmarse que en términos generales es aceptable la repercusión nacional e internacional del trabajo llevado al cabo en citogenética en el país. Sin embargo, advertimos algunas otras características que es preciso corregir en el futuro y que como conclusiones aparecen en el cuadro VII. Debe hacerse un esfuerzo sostenido por consolidar otras áreas, además de la citogenética clínica, por estimular la realización de trabajos colaborativos y multidisciplinarios otorgando un sólido apoyo a la investigación y favoreciendo la creación de nuevos centros en varios Estados de la República.

Un reto singular que presenta el futuro es el desarrollo de la citogenética molecular en nuestro medio. Ya se cuenta con algunos logros en el campo de la biología molecular: en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de la UNAM en Cuernavaca, Morelos, se trabaja activamente en la síntesis de insulina y algunos de sus miembros han participado en forma destacada en la obtención de plásmidos vectores¹⁰⁸ y en

Cuadro VII

La citogenética humana en México. Conclusiones

1. Aceptable repercusión nacional e internacional del trabajo desarrollado en esta área en el país.
2. Marcado predominio de la citogenética clínica.
3. Mínima proporción de trabajos colaborativos y multidisciplinarios.
4. Necesidad de crear centros de atención e investigación en otros estados de la república.
5. Es imperativo otorgar mayor apoyo a la realización de proyectos de investigación.
6. Debe darse impulso al desarrollo de la investigación y la tecnología en citogenética molecular.

la síntesis de la somatostatina¹⁰⁹; en el Departamento de Genética y Biología Molecular del CINVESTAV se ha estudiado el oncogen c-myc en cáncer cérvico uterino¹¹⁰ y en cáncer de seno¹¹¹ y en la Unidad de Laboratorios de Ingeniería y Expresión Genética de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L., se ha diseccionado a nivel molecular el gen del lactógeno placentario.^{112,113} Sin embargo, hace falta otorgar un vigoroso apoyo al campo de la citogenética molecular.

Es un hecho que no se puede competir en tareas tan descomunales como la secuenciación de todo el genoma, pero se puede y se debe contribuir al mapeo cromosómico, a la detección de portadores de genes autosómicos recesivos y de hereditarios para genes ligados al cromosoma X, como la hemofilia y la distrofia muscular de Duchenne, a la detección prenatal de las enfermedades genéticas, y al desarrollo de campos tan promisorios como la manipulación génica con fines terapéuticos en los padecimientos hereditarios o en las entidades malignas.

Esta es un área que no puede ser privativa de los países altamente desarrollados. Es un imperativo ético que nuestra población se beneficie con estos logros de la investigación y la tecnología. En este sentido quizás sea oportuno recordar la afirmación de Holton.¹¹⁴

"Así como una sociedad no puede hacer lo que sus miembros no pueden soñar, tampoco puede dejar de hacer aquello que es parte de sus sueños".

Referencias

1. Ostrosky P, García G, Arellano I, Espinosa J, Montero R, Cortinas C. Genotoxic effects of inclosamide in human peripheral lymphocytes exposed *in vitro* and *in vivo*. *Mutat Res* 1986; 173: 81.
2. Ostrosky P, Montero R, Cortinas C, Tice R, Albertini R. The use of bromodeoxyuridine labeling in the human lymphocyte somatic mutation assay. *Mutat Res* 1987; 191: 211.
3. Gómez S, Altamirano M, Villalobos R. SCE induced by some

- chromium compounds in human lymphocytes *in vitro*. *Mutat Res* 1981; 90: 425.
4. Gómez S, Souza SV. *In vitro* and occupational induction of SCE in human lymphocytes with furfuryl-alcohol and furfural. *Mutat Res* 1985; 156: 233.
 5. Armendares S, Lisker R, Mutchinick O y col. Absence of correlation between y chromosome heterochromatin and several anthropometric measurements in a Mexican population. *Hum Genet* 1983; 63: 283.
 6. Armendares S, Buentello L, Lisker R, Pérez R. Síndrome de Down e ilegitimidad. *Rev Invest Clín* 1987; 39: 163.
 7. Betancourt M, De la Roca JM, Sáenz ME y col. Chromosome aberrations in protein caloric malnutrition. *Lancet* 1974; i: 168.
 8. Betancourt M, De la Roca JM, Cravioto J, Tovar V. Efectos de la radiación ionizante sobre el cultivo de linfocitos de niños desnutridos. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1973; 30: 899.
 9. Mutchinick O, Ruz L, Jiménez R. Partial trisomy 13 and 22 due to non disjunction of a maternal reciprocal translocation t(13;22)(q22q11). *Hum Genet* 1978; 45: 89.
 10. Mutchinick O, Ramos Z, Sánchez F y col. Duplication 11q and deletion 5p syndromes due to a rep translocation segregating in four generations. *Amer J Med Genet* 1988; 29: 187.
 11. Mutchinick O, Ruz L, Casas L. Time of first generation metaphases. I. The effect of various culture media and of fetal calf serum in human lymphocytes cultures. *Mutat Res* 1980; 72: 127.
 12. Mutchinick O, Casas L, Ruz L, Lisker R, Lozano O. Symmetrical replication pattern and sex chromatin bodies formation of an idic (X)(p22.3;p22.3) chromosome. *Hum Genet* 1981; 57: 261.
 13. Lisker R. Hállagos citogenéticos en padecimientos hematológicos malignos. *Rev Invest Clín* 1987; 39: 187.
 14. Carnevale A, Hernández M, Limón I y col. Clinical syndrome associated with Dup(5p). *Amer J Med Genet* 1982; 13: 277.
 15. Carnevale A, Frías S, Del Castillo V. Partial trisomy of the short arm of chromosome 7 due to a familial translocation rep(7;14)(p11;p11). *Clin Genet* 1978; 14: 202.
 16. Frías S, Carnevale A, Del Castillo V. Utilidad de la prueba de exposición de linfocitos a mitomicina C en el diagnóstico de anemia de Fanconi. *Rev Invest Clín* 1984; 36: 219.
 17. Carnevale A, Frías S. Efectos de la Cocultivación y la adición de plasma normal sobre la respuesta a la mitomicina C de los linfocitos de anemia de Fanconi. *Rev Invest Clín* 1985; 37: 31.
 18. Frías S, Carnevale A, Molina B, Del Castillo V. Estudio de heterogeneidad genética en anemia de Fanconi por medio de la adición de plasma. *Rev Invest Clín* 1986; 38: 269.
 19. Frías S, Molina B, Carnevale A. Sinerigismo bromodeoxiuridina-mitomicina C en la producción de aberraciones cromosómicas en anemia de Fanconi. *Rev Invest Clín* 1989; 41: 31.
 20. Koffman S, Pérez G, Medina M y col. Clinical and endocrine spectrum in patients with the 45,X/46,XY karyotype. *Hum Genet* 1981; 58: 373.
 21. Koffman S, Pérez G, Medina M y col. Inherited male pseudohermaphroditism due to gonadal unresponsiveness. *Acta Endocrinol* 1981; 98: 148.
 22. Koffman S, Saavedra D, Ochoa S, Scaglia H, Pérez G. Pseudohermaphroditism due to XY gonadal absence syndrome. *J Med Genet* 1976; 13: 242.
 23. Grether P, Karschmer S. Diagnóstico Prenatal. En: Karschmer S (ed). Temas selectos en reproducción humana. México DF: INPER, 1989: 175.
 24. Cerrillo M, Violante M, Yerena C y col. Diagnóstico citogenético prenatal. Inicio de una nueva etapa dentro de la citogenética en México. *Ginec Obstet Méx* 1986; 54: 107.
 25. Violante M, Cerrillo M, García P y col. Amniocentesis genética. *Ginec Obstet Méx* 1989; 57: 97.
 26. Cantú JM, Rivas F, Ruiz C y col. Trisomy 7p due to a mosaic normal/dir dup(7)(p13 to p22). *Ann Genet* 1985; 28: 254.
 27. Rivera H, García L, Romo MG, Pérez G, Martínez R. The 22q distal trisomy syndrome in a recombinant child. *Ann Genet* 1988; 31: 47.
 28. Rivas F, Vaca G, Zúñiga G y col. 46,XX,-12,+tder(12) rcp(3;12)(p25.1;p13.31) pat karyotype in a girl. Probable subregional assignment of glycerol dehyde-3-phosphate dehydrogenase locus to 12p13.1 to p13.31 by exclusion mapping. *Ann Genet* 1985; 28: 189.
 29. Vargas E, Rivera H, García D y col. inv(5)(p13q13) in a four generation pedigree. *J Genet Hum* 1986; 35: 305.
 30. García D, Rivera H, Barajas L y col. Monosomy 20p due to a de novo del(20)(p12.2). *Ann Genet* 1985; 28: 231.
 31. Fragoso R, Hernández A, Plascencia ML y col. 49,XXXXX syndrome. *Ann Genet* 1982; 25: 145.
 32. Rivera H, Möller M, Hernández A y col. Tetrasomy 18p: a distinctive syndrome. *Ann Genet* 1984; 27: 187.
 33. Cantú JM, Hernández A, Vaca G y col. Trisomy 22q12 to qter: aneuploidic de recombinación de a pericentric inversion. *Ann Genet* 1981; 24: 37.
 34. Cantú JM, Hernández A, Nazara Z y col. Simultaneous trisomy 10q23 to qter and monosomy 4p16: an example of epistasis at the chromosome level. *Ann Genet* 1981; 24: 41.
 35. Cantú JM, Hernández A, Plascencia L y col. Partial, trisomy and monosomy 21 in an infant with and unusual de novo 21t21 translocation. *Ann Genet* 1980; 23: 183.
 36. Cantú JM, Hernández A, Möller M y col. On the origin of ring chromosomes about and apparently non deleted r(18)(p11q23). *Acta Cien Venezolana* 1986; 36: 280.
 37. Rivas F, García L, Díaz M y col. Cytogenetic evaluation of 163 azoospermics. *J Genet Hum* 1986; 35: 291.
 38. Garza R, Leal CH, Molina G. Análisis cromosómico en personas profesionalmente expuestas a contaminación por plomo. *Arch Invest Méd Méx* 1977; 8: 11.
 39. Leal CH, Montes R, Baca S, Garza R. Efectos citogenéticos del trinidadazol y emetina evaluados por la prueba de micronúcleos en ratones. *Arch Invest Méd Méx* 1984; 15: 311.
 40. Márquez H. The superfemale mole. *Lancet* 1962; II: 202.
 41. Quiroz A, Kofman S, Márquez H. Chromosome markers in testicular seminoma. *Lancet* 1967; II: 306.
 42. Márquez H, Gómez E, Urbiola GC. Cytogenetic studies in four patients with ovarian dysgerminoma. *Birth Defects Conf.* 1974; 11: 4.
 43. Márquez H, Ruiz E, Hernández P, González A. Estudio cromosómico en tres linfomas venéreos caninos. *Rev Latinoamer Pat* 1969; 8: 87.
 44. Márquez H, Gómez H. Chromosomes of the murine lymphoma L5178Y transplanted into DBA/2 mice. *Patología* 1983; 21: 195.
 45. Márquez H, Kofman S, Hernández P. Meiosis in the male mule. A cytogenetic study. *Patología* 1974; 12: 239.
 46. Márquez H, Armendares S, Buentello L, Villegas J. Histopathologic study with cytogenetic correlation in 20 cases of gonadal dysgenesis. *Amer J Clin Path* 1972; 57: 449.
 47. Salamanca F, Guzmán M, Barbosa E, Martínez I. A new fluorescent compound for cytogenetic studies. *Ann Genet* 1972; 15: 127.
 48. Salamanca F, Armendares S. C Bands in human metaphase chromosomes treated by barium hydroxide. *Ann Genet* 1974; 17: 135.
 49. Salamanca F, Armendares S. Banding in old chromosome preparations. *Ann Genet* 1975; 18: 139.
 50. Salamanca F, Armendares S. Contribución de las nuevas técnicas citogenéticas al conocimiento de las anomalías cromosómicas. *Rev Invest Clín* 1976; 28: 369.
 51. Salamanca F. Desarrollo de la metodología citogenética: sus aplicaciones en la clínica y sus contribuciones al conocimiento de

- la estructura cromosómica. *Gac Méd Méx* 1983; 49: 325.
52. Salamanca-Gómez F. Demonstration of kinetoplast DNA trypanosomidae by using a fluorescent compound employed in human cytogenetics. *Life Sciences* 1976; 19: 1793.
 53. Salamanca F. Desarrollo de la genética mendeliana y de la citogenética en el presente siglo. *Gac Méd Méx* 1985; 121: 111.
 54. Salamanca-Gómez F. Logros y perspectivas de la citogenética humana. *Rev Invest Clín* 1989; 41: 265.
 55. Armendares S, Buentello L, Salamanca F. An extra small metacentric autosome in a mentally retarded boy with multiple congenital malformations. *J Med Genet* 1971; 8: 378.
 56. Salamanca F, Buentello L, Armendares S, Ring D. chromosome with remarkable morphological variation in a boy with mental retardation. *Ann Genet* 1972; 15: 183.
 57. Armendares S, Buentello L, Salamanca F. A dicentric Y chromosome without evidence of sex chromosome mosaicism 46,XYdic in a patient with features of Turner's syndrome. *J Med Genet* 1972; 9: 96.
 58. Armendares S, Salamanca F, Nava S y col. The 12p trisomy syndrome. *Ann Genet* 1975; 18: 89.
 59. Armendares S, Salamanca F, Cantú JM y col. Familial true hermaphroditism in three siblings. Clinical, cytogenetic, histological and hormonal studies. *Humangenetik* 1975; 29: 99.
 60. Salamanca F, Armendares S. Identification of isochromosome 17 in a malformed and retarded girl. *Ann Genet* 1975; 18: 235.
 61. Salamanca-Gómez F, Nava S, Armendares S. Ring chromosome 6 in a malformed boy. *Clin Genet* 1975; 8: 370.
 62. Cantú JM, Salamanca F, Buentello L, Carnevali A, Armendares S. The 10p trisomy. A report of two cases due to a familial translocation $rec(10;21)(p11;p11)$. *Ann Genet* 1975; 18: 5.
 63. Gutiérrez A, Salamanca F, Lisker R, Šegovia A. Supernumerary bisatellited chromosome in a patient with Sturge-Weber syndrome and her family. *Ann Genet* 1975; 18: 45.
 64. Armendares S, Salamanca F, Cos J, Chavarría C. 45,X/46,X,dic(Yq) mosaicism and mixed gonadal dysgenesis. *Ann Genet* 1977; 20: 269.
 65. Armendares S, Salamanca F. Contribución a la caracterización de nuevos síndromes de índole genética. *Gac Méd Méx* 1977; 113: 321.
 66. Armendares S, Salamanca F. Partial 2p trisomy (p21qter) in two siblings of a family with a 3p-;15q+ translocation. *Clin Genet* 1978; 13: 17.
 67. Salamanca F, Salazar-Mallén M, Amezcua M. Chromosome one polymorphism in a girl with the Chediak-Higashi syndrome. *Acta Cytol* 1978; 22: 402.
 68. Salamanca-Gómez F, Cortés R, Sánchez J, Armendares S. Amale 49,XXXYY. *Amer J Med Genet* 1981; 10: 351.
 69. Quiroz E, Orozco A, Salamanca F. Diploid-tetraploid mosaicism in a malformed boy. *Clin Genet* 1984; 26: 49.
 70. Salamanca F, Buentello L, Sánchez J, Armendares S. A patient with 44 chromosomes. *Ann Genet* 1985; 28: 130.
 71. Salamanca-Gómez F. Ribosomal RNA, maternal age and Down syndrome. *Acta Genet Med Gemell* 1975; 24: 245.
 72. Cantú JM, Salamanca F, Sánchez J y col. Human acrocentric ring chromosomes and satellite association. *Ann Genet* 1975; 18: 193.
 73. Armendares S, Ramos RM, Navarrete C, Salamanca F. Efecto de la oxandrolona sobre el crecimiento en pacientes con síndrome de Turner. *Rev Invest Clín* 1978; 30: 343.
 74. Barroeta O, Nungaray ML, López M, Salamanca F, Kretschmer R. Detective monocytopenia in children with Downs syndrome. *Pediatr Res* 1983; 17: 292.
 75. Guílzar J, Ramírez V, Sánchez G, Salamanca F. Perfil somatométrico de pacientes femeninas con síndrome de Turner y masculinos y femeninos con el de Noonan. *Bol Med Hosp Infant Méx*. 1983; 40: 367.
 76. Armendares S, Kretschmer R, López M, Nungaray ML, Salamanca F. Algunas características de la función leucocitaria en niños con síndrome de Down. En: *Síndrome de Down*. Madrid: LAMER, 1984; 229.
 77. Mañáñez-Cairo S, Salamanca-Gómez F, Ramírez-Arroyo S. Factor tímicosérico en pacientes con síndrome de Down. *Arch Invest Méd* 1985; 16: 433.
 78. López-Osuna M, Vega-Avila E, Salamanca F, Kretschmer R. Defective polymorphonuclear chemotaxis in patients with Turner's syndrome (45,X). *Clin Genet* 1988; 34: 165.
 79. Armendares S, Salamanca F, Buentello L y col. Experiencia de 10 años de trabajo en un laboratorio de citogenética médica. *Rev Invest Clín* 1976; 28: 113.
 80. Armendares S, Giner J, Merino G, Salamanca F. Estudios cromosómicos en pacientes azospérmicos. *Rev Invest Clín* 1976; 28: 315.
 81. Armendares S, Salamanca F. Hallazgos clínicos y cromosómicos en 74 pacientes con síndrome de Turner atendidas en un hospital de Pediatría. *Rev Invest Clín* 1977; 29: 295.
 82. Salamanca-Gómez F. Experiencia de 10 años en un laboratorio de citogenética clínica. En: *Genética Humana*. México: Ediciones Syntax, 1978: 52.
 83. Salamanca-Gómez F, Cárdenas E. Aspectos genéticos de la población mexicana. Estudios en población normal y en poblaciones especiales. En: *Coloquio de Antropología Física Juan Comas*. México. UNAM, 1982: 70.
 84. Armendares S, Buentello L, Nava S, Salamanca F. Experiencia en un laboratorio privado de citogenética. *Rev Invest Clín* 1982; 34: 19.
 85. Navarrete C, Salamanca F. Clinic, genetic and cytogenetic studies in couples attending and infertility clinic. *Ann Genet* 1986; 29: 98.
 86. Salamanca F, Arias J, Armendares S. Alteraciones cromosómicas en la anemia megaloblástica antes y después del tratamiento. *Arch Invest Méd* 1971; 2: 461.
 87. Izquierdo I, Arias J, Salamanca F. Anemia de Fanconi. *Gac Méd Méx* 1975; 109: 343.
 88. Salamanca F. Estudios citogenéticos en neoplasias. *Cir Ciruj* 1983; 51: 413.
 89. Salamanca F, Luengas F, Antillón F. Genetic and cytogenetic studies in patients with retinoblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1984; 13: 129.
 90. Salamanca-Gómez F. Componente genético y cromosómico de las neoplasias. *Gac Méd Méx*. 1989; 125: 74.
 91. Armendares S, Salamanca F, Frenk S. Chromosome abnormalities in severe protein calorie malnutrition. *Nature* 1971; 232: 271.
 92. Armendares S, Salamanca F. Alteraciones cromosómicas en la desnutrición. En: *Nuevos conceptos sobre viejos aspectos de la desnutrición*. México: Academia Mexicana de Pediatría, 1973: 297.
 93. Armendares S, Salamanca F, Frenk S. Estado actual de los conocimientos del efecto de la desnutrición sobre el material genético. *Gac Méd Méx* 1974; 107: 367.
 94. Salamanca-Gómez F. Deficiencias específicas de aminoácidos y mecanismos de reparación celular en la desnutrición. En: *Bioquímica y desnutrición*. México: Méndez Oteo, 1977: 153.
 95. Mutchinick O, Lisker R, Salamanca F, Armendares S. Frequency of sister chromatid exchanges in severe protein calorie malnutrition. *Ann Genet* 1979; 22: 129.
 96. Salamanca-Gómez F, Castañeda G, Farfán J y col. Chromosome studies of bone marrow cells from metronidazole-treated patients. *Ann Genet* 1980; 23: 63.
 97. Salamanca F, Navarrete C, García T, Palma V, Pérez C. Chromosome abnormalities in workers occupationally exposed to chromium. En: *International Congress of Human Genetics*. Berlin: Society of Human Genetics, 1986: 129.

98. Salamanca-Gómez F. Efectos genotóxicos de los agentes químicos. *Gac Méd Méx*. 1990; 126.
99. Salamanca F, Moreta G, Palma V y col. Cytogenetic study in children chronically habituated to inhalation of volatile substances. *Amer J Med Genet* 1987; 27: 391.
100. Salamanca F, Hernández S, Palma V y col. Chromosome abnormalities and sister chromatid exchanges in children with acute intoxication due to inhalation of volatile substances. *Arch Environ Health* 1989; 44: 49.
101. Salamanca-Gómez F. Resultados del estudio citogenético en niños y jóvenes inhaladores crónicos de solventes orgánicos. En: *Disolventes inhalables*. México. Secretaría de Salud 1988; 475.
102. Armendares S. *Citogenética Humana Normal y Patológica*. México: Interamericana, 1968.
103. Márquez-Monter H, Trujillo JM. *Manual de Citogenética Humana*. México: Prensa Médica Mexicana, 1968.
104. Márquez-Monter H, Trujillo JM, Hernández A, Lamothe P. *Manual de Citogenética Humana* 2a ed. México: Prensa Médica Mexicana, 1979.
105. Salamanca-Gómez F. *Citogenética Humana. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas*. México: Editorial Médica Panamericana, 1990.
106. De Grouchy J, Turleau C. *Clinical Atlas of Human Chromosomes*. 2a ed. New York: John Wiley and Sons, 1985.
107. Borgonkar DS. *Repository of chromosomal variants and anomalies in Man*. 11a ed. Baltimore: Johns Hopkins, 1985.
108. Bolívar F, Backman K. *Plasmids of E. coli as cloning vectors*. En: Wu R, ed. *Methods in Enzymology*. New York: Academic Press, 1979; 245.
109. Itakura K, Hirose T, Crea R y col. Expression in *E. coli* of a chemically synthesized gene for the hormone somatostatin. *Science* 1977; 198: 1056.
110. Gariglio P, Ocaziz R, Saucedo R. Human papilloma virus DNA sequences and c-myc oncogene alterations in uterine cervix carcinoma. *Cancer Cells* 1987; 5: 343.
111. Bonilla M, Ramirez M, López-Cueto J, Gariglio P. *In vivo* amplification and rearrangement of c-myc oncogenes in human breast tumors. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 665.
112. Barrera-Saldaña HA, Seeburg PH, Saunders GF. Two structurally different genes produce the same secreted human placental lactogen hormone. *J Biol Chem* 1983; 258: 3787.
113. Harper ME, Barrera-Saldaña HA, Saunders GF. Chromosomal localization of human placental lactogen growth hormone gene cluster to 17q22-24. *Amer J Hum Genet* 1982; 34: 227.
114. Holton G. *The Scientific Imagination*. Cambridge: Cambridge University Press, 1978: 124.

IV. La diferenciación sexual

SUSANA KOFMAN-ALFARO*

El proceso de diferenciación sexual ha preocupado al hombre desde tiempos inmemoriales. En la disertación de Aristófanes, citado en el simposium de Platón, la naturaleza humana difería de la actual existiendo no dos sino tres sexos: mujer, hombre y una combinación

femenina-masculina llamada andrógino. Cada individuo tenía forma esférica con dos caras que miraban en direcciones opuestas, dos pares de brazos, tres pares de piernas y dos pares de genitales. Estos hombres primitivos eran poderosos e hicieron un complot contra los dioses los que, enojados, los cortaron en dos y les giraron la cabeza para que se sintieran humillados al contemplar sus secciones. Los humanos así divididos estaban tan preocupados por su nueva anatomía que se abrazaban a su mitad correspondiente tratando de reintegrarse.

Los dioses tuvieron entonces piedad de ellos y los rediseñaron para promover abrazos más íntimos resultando el hombre en su forma actual con una mitad del original. Así los hombres que son amantes de las mujeres derivan de los andróginos (en este grupo se incluyen los adúlteros), las mujeres que no se interesan por los hombres provienen de las dobles mujeres y los hombres que prefieren a los hombres derivan de los dobles hombres originales. Según Aristófanes, estos últimos son los de naturaleza más viril y en la edad adulta se convierten en dirigentes.

En nuestra cultura sólo existen hombres y mujeres y estos términos son habitualmente utilizados para calificar sexos opuestos. El desarrollo masculino es considerado como un efecto del cromosoma Y y la ausencia de éste induce el desarrollo femenino. Así en circunstancias normales, los embriones XX son mujeres y los XY hombres pero en condiciones anormales, pueden desarrollarse hombres, mujeres y aún hermafroditas independientemente del cariotipo.

Y aquí se abre un área extraordinariamente rica que incluye todos los aspectos de la diferenciación sexual normal y patológica. De esta manera la genética se relaciona con la embriología, la pediatría, la biología de la reproducción, la urología, la psiquiatría, la cirugía plástica, etc., por lo que el estudio de estos pacientes constituye un laborioso esfuerzo multidisciplinario acorde con la medicina moderna.

Como en el resto del mundo, los especialistas mexicanos se interesaron en el área. Su contribución científica ha sido sustancial y, con un espectro muy amplio, incluye aportes en las áreas clínica, biomédica y psicosocial. Algunas publicaciones ya han trascendido y han tenido el reconocimiento de la comunidad científica nacional e internacional, algunas están en proceso de trascender y otras, como suele ocurrir en ciencia, no trascenderán pero habrán contribuido al inicio de nuevas tendencias y a estimular áreas que en el futuro serán relevantes.

Sería imposible, por razones de tiempo, desglosar todas las aportaciones, por lo tanto, y a manera de ejemplo, sólo me referiré a algunas. Vale la pena men-

* Académico numerario. Hospital General de México. Secretaría de Salud.

cionar los trabajos realizados por Salvador Armendares y su grupo en el Servicio de Genética del Hospital de Pediatría del CMN sobre síndrome de Turner en nuestra población. Sus tareas culminaron en 1979 con la publicación de un libro denominado Síndrome de Turner. diagnóstico y manejo terapéutico.¹

El grupo de genética del Instituto Nacional de Pediatría se abocó al mismo tema y sus estudios concluyeron en un trabajo de tesis y publicación de un artículo denominado "Síndrome de Turner: aspectos clínicos y citogenéticos en 50 pacientes", que apareció en el Acta Pediátrica de México 1985.²

En el Hospital General de la Ciudad de México se elaboró una tesis intitulada "Correlación fenotipo-cariotipo en mujeres con alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X" donde se estudiaron 117 pacientes y se confirmaron los resultados con los estudios mencionados previamente y con aquellos informados en la literatura internacional.³ Otros grupos que también aportaron datos interesantes sobre el tema los consignan en los artículos de Zárate y col. en 1969⁴ y de Lisker y col en 1979⁵ sobre pacientes 45X con desarrollo sexual. Otras formas de disgenesias gonadales fueron descritas por Kofman y col en 1981.⁶ Respecto a otras áreas de la diferenciación sexual, en México se han realizado algunos estudios importantes. Los trabajos publicados en 1976 y 1978 por José Ma. Cantú y col^{7,8} donde se describe una familia con retraso mental, macroquidismo y función testicular normal, fueron fundamentales en la descripción posterior de un nuevo síndrome en el que se reconoció la presencia de un X frágil y que dio lugar a numerosos estudios. Su historia se puede leer con detalle en el 30955 del último catálogo de Mc Kusk.

A partir de 1975 se han desarrollado varios trabajos importantes en el análisis de hermafroditas verdaderos (HV) en México. Armendares y col,⁹ publicaron en *Humangenetics* una de las pocas familias con HV informadas en la literatura, postularon la existencia de un gen autosómico responsable de la virilización y propusieron que el padecimiento era secundario a una mutación autosómica dominante limitada a mujeres. En 1976, Gallegos y col¹⁰ informaron detalladamente en el *Journal of Clinical Endocrinology* los estudios hormonales realizados en pacientes de la misma familia, y sugirieron que los ovotestes tenían los mecanismos enzimáticos necesarios para la biosíntesis de T y E2 usando la vía metabólica de la androstendiona. Además, demostraron que el testículo tenía mayor capacidad de sintetizar E2 que el ovario.

Otros trabajos relacionados con hermafroditismo fueron publicados en 1979¹¹ y 1981¹² por el grupo del

doctor Pérez-Palacios del Departamento de Biología de la Reproducción de INNSZ, con quienes muchos de nosotros hemos colaborado. En el primero se realizaron estudios hormonales y se instituyó tratamiento en una paciente con HV en la que, después de la resección de la porción testicular de los ovotestes, se logró ovulación espontánea. De esta manera demostraron que la virilización hipotálamica es diferente en el hombre que en los animales. En 1981 el mismo grupo indujo ovulación en un HV con genotipo masculino, y comprobaron así que las gonadotropinas eran capaces de inducir maduración folicular, ovulación y sangrado endometrial.

El síndrome de varón XX también fue abordado en varias ocasiones. En 1979 Pérez-Palacios y col¹³ estudiaron la dinámica gonadotrófica en dos varones XX. También en 1979 tuvimos la oportunidad de evaluar desde el punto de vista endocrino e inmunogenético a un infante varón XX; en el encontramos valores intermedios de Ag HY y vimos que la función testicular de estos pacientes es normal en la infancia, pero se alteran en el curso de la vida.¹⁴

Considero importante el trabajo acerca de la única familia informada en la literatura cuyo defecto básico fue la insensibilidad de la célula de Leydig a la acción de gonadotropinas.¹⁵ Este síndrome de resistencia de la célula de Leydig a la acción de hCG durante la vida intrauterina y LH en el adulto, había sido previamente descrito en ratas pseudohermafroditas,¹⁶ y se consideró que estos pacientes tenían una mutación similar a la observada en otras especies. Los síndromes por defectos en la acción de testosterona también fueron estudiados por diferentes grupos, siendo sin duda el más productivo en el área el del Instituto Nacional de la Nutrición "Doctor Salvador Zubirán".¹⁷

Otros temas relacionados con diferentes aspectos clínicos de la diferenciación sexual abordados en México fueron los síndromes de reabsorción testicular,^{18,19} la persistencia de ductos müllerianos,²⁰ las disgenesias gonadales puras y sus variantes.²¹

El futuro

Si se considera que el pasado y el presente sólo representan el prólogo de esta especialidad tan joven, se prevee un futuro promisorio. Se podría decir que el área tendrá un desarrollo considerable en términos de nuevos procedimientos diagnósticos y estrategias terapéuticas. Si trabajando en forma multidisciplinaria logramos integrar métodos moleculares, bioquímicos y de ingeniería genética, es altamente probable que el futuro del área sea promisorio.

Referencias

1. Armendares S. Síndrome de Turner. Diagnóstico y manejo terapéutico. México DF: Salvat Mexicana Editores, 1979.
2. Bayardo F, Carnevale A, Del castillo V y col. Síndrome de Turner. Aspectos clínicos y citogenéticos de 50 pacientes estudiados en el INP. Acta Ped (México) 1985; 6: 8-13.
3. Arenas S. Correlación fenotipo-cariotipo en mujeres con alteraciones numéricas y estructurales del cromosoma X. Tesis, Facultad de Ciencias, UNAM, México DF, 1989.
4. Zárate A, García Reyes JJ, Castelazo Ayala L y col. Turner's phenotype with menstruation, XO karyotype and germ cell in the ovary. Obstet Gynecol 1961; 33: 818-821.
5. Lisker R, Jiménez R, Larrea y col. Cytogenetic and endocrine studies in a 45,X female subject with spontaneous sexual development. Am J Obst-Gynecol 1979; 133: 133-149.
6. Kofman S, Pérez-Palacios G, Medina M y col. Clinical and endocrine spectrum in patients with the 45,X/46,XY karyotype. Hum Genet 1981; 58: 373-376.
7. Cantú JM, Scaglia H, Medina M y col. Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. Hum Genet 1976; 33: 23-33.
8. Cantú JM, Scaglia H, González Diddi M y col. Inherited congenital normofunctional testicular hyperplasia and mental deficiency. Hum Genet 1978; 41: 331-339.
9. Armendares S, Salamanca F, Cantú J y col. Familiar true hermaphroditism in three siblings. Clinical, cytogenetic, histological and hormonal studies. Hum Genet 1975; 29: 99-109.
10. Gallegos AJ, Guzar E, Armendares S y col. Familiar true hermaphroditism in three siblings: Plasma hormonal profile and *in vitro* steroid biosynthesis in gonadal structures. Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 653-660.
11. Valdez E, Fernández del Castillo C, Gutiérrez L y col. Endocrine studies and successful treatment in a patient with true hermaphroditism. Acta Endocrinológica 1979; 91: 184-192.
12. Pérez-Palacios G, Carnevale A, Escobar N y col. Induction of ovulation in a true hermaphrodite with male phenotype. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52: 1257-1259.
13. Pérez-Palacios G, Medina M, Ulloa Aguirre A y col. Gonadotropin dynamics in XX males. J Clin Endocrinol 19; 53: 254-257.
14. Kofman-Alfaro S, Valdez E, Terán J y col. Endocrine and immunogenetic evaluation of an XX male infant with perineoscrotal hipospadias. Acta Endocrinológica 1985; 108: 421-427.
15. Pérez-Palacios G, Scaglia H, Chávez B, Méndez JP y col. Inherited male pseudohermaphroditism due to gonadotropin unresponsiveness. Acta Endocrinológica 1981; 98: 148-155.
16. Bardin C, Bullock L, Sherins R y col. Androgen metabolism and mechanism of action in male pseudohermaphroditism. A study of testicular feminization. Recent Progr Horm Res 1973; 29: 65-109.
17. Pérez-Palacios G. The syndromes of androgen resistance revisited. J Steroid Biochem 1987; 27: 1101-1107.
18. Ríos E, Herrera J, Bermúdez A y col. Endocrine and metabolic studies in a XY patient with gonadal agenesis. J Clin Endocrinol 1974; 39: 540-547.
19. Kofman-Alfaro S, Saavedra D, Ochoa S y col. Pseudohermaphroditism due to XY gonadal absence syndrome. J Med Genet 1976; 13: 242-246.
20. Armendares S, Buentello L, Frenk S. Two male sibs with uterus and fallopian tubes. A rare probably inherited disorder. Clinical Genetic 1973; 4: 291-296.
21. Kofman-Alfaro S, Ulloa Aguirre A, Méndez JP y col. Studies on gonadal dysgenesis: variable expressivity of the XY testicular dysgenesis syndrome; two case report. Europ J Obst Gynecol 1989; 32: 265-274.

V. La genética de población

RUBEN LISKER*

La genética de población fue el campo de la genética humana que se desarrolló primero en México. Esto es natural pues la primera publicación sobre grupos sanguíneos del sistema ABO apareció en 1900, mientras que no fue sino hasta 1956 en que se publicó el número correcto de cromosomas en nuestra especie y se iniciaron los estudios de citogenética. La genética clínica, como tal, empezó a ser una especialidad médica formal al terminar la década de 1950.

El principio

Las publicaciones iniciales en este campo aparecieron en 1949 y en 1952. Los trabajos fueron realizados por Mario Salazar Mallén¹ y sus colaboradores en el Hospital General y en el Instituto Nacional de Cardiología. En ellos se describió la distribución de varios grupos sanguíneos en algunas poblaciones indígenas y en un grupo mestizo del Distrito Federal. Salazar Mallén, pionero de la genética humana en nuestro país, fue el primer presidente de la Asociación Mexicana de Genética Humana. Su formación era de alergólogo pero, para realizar los trabajos señalados, pasó una temporada en Londres en el laboratorio de los doctores Robert Race y Ruth Sanger, líderes en el área de los grupos sanguíneos.

En la primera mitad de la década de 1960, Rubén Lisker que se formó como hematólogo con Karlk Singer en Chicago en 1956 y como genetista en Seattle en 1965, publicó junto con sus colegas del laboratorio de hematología del Hospital de Enfermedades de la Nutrición, varios trabajos en que se amplió la información sobre la distribución de grupos sanguíneos entre indígenas y mestizos mexicanos y se informaron datos novedosos sobre la distribución de hemoglobinas anormales en las poblaciones arriba mencionadas, deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocítica (G6PD) y de varias proteínas del suero.^{2,3}

De manera prácticamente simultánea a lo anterior, aparecieron las publicaciones del grupo de Alfonso León de Garay, entonces director del programa de genética y radiobiología de la Comisión Nacional de Energía Nuclear. Su formación médica era de psiquiatra y estudió genética con Penrose en los Laboratorios

* Expresidente de la Academia Nacional de Medicina. Departamento de Genética. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Galton de Londres, y hasta 1966 era la única persona en México con entrenamiento formal en genética humana. Sus publicaciones refirieron tanto la distribución de varios marcadores genéticos, como la capacidad de paladar la feniltiocarbamida, el tipo de cerumen y la ceguera al color en varios grupos étnicos. Posteriormente, en colaboración con distinguidos colegas del extranjero, publicó sobre variantes de la deshidrogenasa del ácido 6-fosfato-glucónico.^{4,5}

La evolución

En contraste con el principio, cuando los protagonistas de la genética de población en México tenían una formación profesional diferente de la genética, la mayoría de los que siguieron si eran genetistas. Los herederos de Salazar Mallén en el campo de la genética de población fueron Luis Terán y Clara Gorodezky, laborando en el Instituto de Investigaciones Inmunológicas de la Secretaría de Salubridad.^{6,7} Ellos han trabajado en la distribución de los antígenos del sistema HLA en varios grupos indígenas y en poblaciones mestizas normales o con algunos padecimientos específicos como la espondilitis anquilosante. Del grupo de Alfonso León de Garay persistió trabajando en problemas de genética de población Victoria Tiburcio,⁸ quien en 1978 publicó un trabajo sobre marcadores genéticos en una muestra del Distrito Federal calculando, con base en los resultados, la contribución relativa de genes blancos, indígenas y negros en el grupo estudiado.

El laboratorio de Rubén Lisker continúa hasta la fecha activo en el campo de genética de población, habiendo caracterizado a numerosos grupos indígenas y mestizos del país.^{9,10} Para ello se han estudiado los grupos sanguíneos y las proteínas intra o extraeritrocíticas con o sin actividad enzimática. En el curso de estas investigaciones se ha demostrado que México es un gran mosaico etnográfico, y se han descrito algunas variantes proteínicas nuevas como la albúmina México, las hemoglobinas México y Chiapas, las glucosa-6-fosfato deshidrogenasas^{11,12} México, Castilla, Chiapas, Distrito Federal y Tepic. Los resultados se han usado para medir la contribución de blancos, indios y negros a la población actual, habiéndose encontrado que en grupos indígenas poco aculturados hay entre 10 y 30 por ciento de genes blancos y sólo algunos muestran evidencia de mestizaje con negros. En poblaciones costeñas la proporción de genes negros es tan alta como 40 por ciento y en las grandes urbes nacionales se encontró de 3 a 11 por ciento de ancestros africanos. Al respecto es relevante que al reinvestigar las variantes de G-6-PD

Castilla, Distrito Federal y Tepic con técnicas de biología molecular, se encontró que en realidad son idénticas a la A-, que es de origen africano. Probablemente lo mismo es cierto para la G-6-PD Chiapas. Otra línea de investigación de este laboratorio ha sido el de la deficiencia de lactasa, habiendo estudiado su frecuencia, forma de herencia, importancia en el consumo de leche, su papel en los síntomas del síndrome de colon irritable y su relación con las cataratas seniles.^{13,14}

En el campo de las hemoglobinas anormales, durante muchos años, se han dado aportaciones valiosas del laboratorio de Guillermo Ruiz Reyes de la ciudad de Puebla, quien además de publicar sobre la distribución de hemoglobinas anormales, ha estudiado otros marcadores genéticos.^{15,16,17} Más recientemente se ha destacado la labor de Berta Ibarra del Centro Médico de Occidente del IMSS, particularmente en el estudio de las talasemias, y en colaboración con un grupo norteamericano investigó con técnicas de biología molecular los haplotipos presentes en un grupo grande de talasémicos nacionales.^{18,19} Del mismo laboratorio de Berta Ibarra, Garardo Vaca es seguramente quien más trabaja ahora en enzimopatías hereditarias, habiendo identificado las variantes Morelia y Guadaluajara de la G-6-PD y el tipo Los Angeles de la galactosa-1-uridil transferasa.^{20,21}

El grupo de Monterrey, dirigido por Raúl Garza Chapa, ha publicado varios trabajos en la década de 1980 en relación a la composición genética de poblaciones del noreste de México^{22,23} utilizando los datos para calcular las aportaciones relativas de los tres principales grupos étnicos, blancos, indios y negros, a los grupos actuales. Ellos encontraron que el elemento africano es muy escaso y que el mestizaje deriva fundamentalmente de la mezcla de indios con blancos. Un dato muy interesante es que la proporción de genes indígenas disminuye conforme aumenta el nivel socioeconómico de la población.

Por último mencionaré que, Héctor Márquez Monter y colaboradores²⁴ publicaron en 1968 dos artículos que pueden considerarse como citogenética de población. Muy recientemente hizo lo mismo Osvaldo Mutchinick²⁵ en relación al tamaño de la heterocromatina de los cromosomas 1, 9, 16 e Y en una muestra de la población del Distrito Federal.

Referencias

1. Arteaga C, salazar-mallén M, Ugalde E, Vélez-Orozco A. Blood agglutinogens of Mexicans. *Ann Eugen* 1952; 16: 351.
2. Lisker R, Zárate G, Loria A. Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population. VIII. Hemoglobin S, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and other charac-

- teristics in a malarial region. *Am J Hum genet* 1965.
3. Melartin L, Blumberg B, Lisker R. Albumin Mexico, a new variant of serum albumin. *nature* 1967; 215: 1288.
 4. Kalmus H, De Gray AL, Rodarte U, Cobo L. The frequency of PTC tasting, hard ear wax, colour blindness and other genetical characters in urban rural Mexican populations. *Hum Biol* 1964; 36: 134.
 5. Bowman J, carson P, Frischer H, De Gray AL. genetic of starch gel electrophoretic variants of human 6-phosphogluconic dehydrogenase. Population and family studies in the United States and Mexico *Nature* 1966; 210: 811.
 6. Gorodezky C, Teran L, Escobar A. HLA frequencies in a Mexican mestizo population. *Tissue Antig* 1979; 14: 347.
 7. Gorodezky C, Castro-Escobar L, Escobar-Gutiérrez A. The HLA system in the prevalent Mexican indian group: the Nahuas. *Tissue Ant* 1985; 25: 38.
 8. Tburcio V, Romero A, De Gray AL. Gene frequencies and racial intermixture in a mestizo population from Mexico City. *Ann Hum Biol* 1978; 5: 131.
 9. Lisker R. Estructura genética de la población mexicana. Aspectos médicos y antropológicos. *Salvat, D.F.* 1981.
 10. Lisker R, ramírez E, Pérez R, Granados J, Babinsky V. Gene frequency and admixture estimates in four Mexican urban centers. *Hum Biol* 1990 (en prensa).
 11. Goedde W, Agarwal P, Harada S, Rothamer F, Whitaker J, Lisker R. Aldehyde dehydrogenase polymorphism in North American, South American and Indian populations. *Am J Hum Genet* 1986; 38: 395.
 12. Beutler E, Kuhl W, Ramírez E, Lisker R. Some Mexican glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) variants revisited. *Hum Genet* (en prensa).
 13. Lisker R, Aguilar I, Laris J, Cravioto J. Double blind study of milk lactose intolerance in a group of rural and urban children. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1049.
 14. Lisker R, Cervantes G, Pérez-Briceno R, Alva G. Lack of relationship between lactose absorption and senile cataracts. *Ann Ophthalmol* 1988; 20: 436.
 15. Ruiz-Reyes G, Ramírez-Zorrilla MJ, Díaz-Carrasco RM, Pérez-Peredo CL, garcía B, Ibarra S. Hemoglobinas anormales y elevación de hemoglobina A2 e isoenzimas de anhidrasa carbónica en población hospitalaria de Puebla. *Gac Med Mex* 1973; 105: 167.
 16. Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemia en México. *Sangre* 1973; 18: 333.
 17. Ruiz-reyes G. Hemoglobin variants in Mexico. *Hemoglobin* 1983; 7: 603.
 18. Ibarra B, Franco-Gamboa E, Ramírez ML, Cantú JM, Wilson JB, Lam H, Huisman T. Hb. Chiapas alpha 2 114 Pro Arg beta 2: identification by high pressure liquid chromatography. *Hemoglobin* 1981; 5: 605.
 19. Ibarra B, Vaca G, de la Mora E, Romero F, Aguilar C, Mejía A, Esparza M, Pérez G, Ornelas M, cantú JM. Genetic heterogeneity of thalasemia in Mexican mestizo patients with hemolytic anemia. *Hum Hered* 1988; 38: 95.
 20. Vaca G, Ibarra B, García-Cruz D, Medina C, Romero F, cantú JM, Beutler E. G-6-PD Jalisco and G-6-PD Morelia. Two new Mexican variants. *Hum Genet* 1985; 71: 82.
 21. Vaca G, Ibarra B, Sánchez J, Hernández A, Cantú JM. Los Angeles variant of galactose-1-phosphate uridylyl transferase in a Mexican family. *Am J Hum Genet* 1978; 30: 42 A.
 22. Garza-Chapa R. Genetic distances for ABO and Rh (D) blood groups in the state of Nuevo Leon, Mexico. *Soc Biol* 1983; 30: 24.
 23. Cerda-Flores, rRmírez-Fernández E, Garza-Chapa R. Genetic admixture and distances between populations from Monterrey, Nuevo Leon, Mexico, and their putative ancestral populations. *Hum Biol* 1987; 59: 31.
 24. Márquez-Monter H, Carnevale A, Kofman S. Sex chromatin survey in 3000 newborn infants in Mexico. *Pediatrics* 1986; 41: 664.
 25. Mutchinick O, Sanchez F, Lisker R, Armendares S, Calojero J, Ruz L. Heterochromatin C sizes distribution of chromosomes 1, 9, 16 and Y in a sample of the Mexican population: comparison of two quantitative methods of Measurement. *Rev Invest Clin* 1987; 39: 123.



El Plan de Estudios de la Escuela Nacional de Medicina hace 100 años

OBSEQUIO A LOS SUSCRITORES DE LA "GACETA MEDICA."

ESCUELA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO.

PROGRAMA PARA EL AÑO ESCOLAR DE 1901.

CATEDRAS.	PROFESORES.	DIAS.	HORAS.	OBRAS DE TEXTO.
MÉDICOS.				
Anatomía descriptiva.....	Dr. Porfirio Parra.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Tardec: de 4 á 5 1/2.....	<i>Bonasis et Bouchard.</i>
Histología.....	" Miguel Conde.....	Martes, jueves y sábados.....	Mañana: de 9 á 10.....	<i>Klein.</i> Traducido por Variot.
Farmacología elemental.....	Pr. Donaciano Morales.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Idem: de 9 á 10 1/2.....	<i>Andouard.</i>
Fisiología.....	Dr. José María Basadre.....	Martes, jueves y sábados.....	Tardec: de 5 á 6 1/2.....	<i>Fuault y Foylet.</i>
Patología interna, en 2º y 3º años.....	" Melitiliano Galán.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Mañana: de 11 á 12 1/2.....	<i>Sacconi.</i>
Pat. lógica externa, en 2º y 3º años.....	" José María Gama.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Tardec: de 4 1/2 á 6.....	<i>Beber, Kimrazon, Poyrat y Bouilly.</i>
Clínica externa, en 2º año.....	" Carlos Nájera.....	Diariamente.....	Mañana: de 8 1/2 á 10.....	Lecciones orales. (<i>Hospital "Juárez"</i>).
Anatomía Topográfica.....	" Francisco de P. Chacón.....	Martes, jueves y sábados.....	Tardec: de 12 á 1 1/2.....	<i>Villegas.</i> Última edición.
Clínica interna, en 3º año.....	" Donatario Mejía.....	Diariamente.....	Mañana: de 8 á 9 1/2.....	Lecciones orales. (<i>Hospital de San Andrés</i>).
Temperaturas.....	" Manuel Dominguez.....	Martes, jueves y sábados.....	Tardec: de 2 1/2 á 5.....	<i>Nidnapet y Rubach.</i>
Patología general.....	" Joaquín Vértiz.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Idem: de 6 á 7 1/2.....	<i>Hallgren.</i>
Medicina operativa.....	" Eduardo Ledóaga.....	Martes, jueves y sábados.....	Idem: de 12 á 1 1/2.....	<i>Malgaigne.</i>
Clínica externa, en 4º año.....	" Rafael Lavista.....	Diariamente.....	Mañana: de 10 á 11 1/2.....	Lecciones orales. (<i>Hospital de San Andrés</i>).
Obstetricia.....	" Manuel Gutiérrez.....	Martes, jueves y sábados.....	Tardec: de 5 á 6 1/2.....	<i>Nogeli Groszer.</i>
Higiene y Meteorología.....	" Luis E. Ruiz.....	Diariamente.....	Idem: de 12 á 1 1/2.....	<i>Paulier.</i> (Ejercicios prácticos y lecciones orales).
Medicina legal.....	" Nicolás R. de Arellano.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Idem: de 4 á 6.....	<i>Viret y Miler.</i>
Clínica interna, en 5º año.....	" Manuel Carmona y Valls.....	Diariamente.....	Mañana: de 7 1/2 á 9.....	Lecciones orales. (<i>Hospital de San Andrés</i>).
Clínica de Obstetricia.....	" Juan María Rodríguez.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Idem: de 9 á 10 1/2.....	Lecciones orales. (<i>Maternidad</i>).
FARMACÉUTICOS.				
Farmacología teórica-práctica.....	Pr. Donaciano Morales.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Mañana: de 9 á 10 1/2.....	<i>Andouard.</i>
Historia de las Drogas.....	" Alfonso Herrera.....	Martes, jueves y sábados.....	Idem: de 11 á 12 1/2.....	<i>Puschen.</i>
Análisis químico.....	" Víctor Lucio.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Idem: de 10 1/2 á 12.....	<i>Frereux.</i>
Práctica Farmacéutica.....	" Donaciano Morales.....	Martes, jueves y sábados.....	Idem: de 10 1/2 á 12.....	Lecciones orales.
PARTERAS.				
Obstetricia teórica.....	Dr. Fernando Zárraga.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Tardec: de 5 á 6 1/2.....	<i>Fovrier.</i>
Clínica de Obstetricia.....	" Juan María Rodríguez.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Mañana: de 9 á 10 1/2.....	Lecciones orales. (<i>Maternidad</i>).
Clases de perfeccionamiento.				
Oftalmología teórica-práctica.....	Dr. José Ramos.....	Martes, jueves y sábados.....	Mañana: de 9 á 10 1/2.....	<i>Galeoswaki y Dogswort.</i>
Gienerología.....	" Nicolás San Juan.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Idem: de 10 1/2 á 12.....	<i>Hart et Barlow.</i>
Bacteriología.....	" Angel Gavilán.....	Lunes, miércoles y viernes.....	Tardec: de 6 á 8.....	<i>Von Fournier.</i>

Notas.—La Bibliología se abstrá todos los días desde de 10 á 11 de la mañana y de 1 á 6 de la tarde.—Las clases se abstrá el día 7 del mes.—El Museo Anatómico se abstrá todos los días, de 7 1/2 á 8 de la tarde.

México, 1.º de Enero de 1901.

Luis E. Ruiz, Prosecretario.