

# Enfermedades de Origen Genético en Pacientes Pediátricos Hospitalizados en la Provincia de Ubaté, Colombia

## Genetic diseases in pediatric patients hospitalised in the town of Ubaté, Colombia

Paola Páez, Fernando Suárez-Obando e Ignacio Zarante

Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.  
paola.paez@javeriana.edu.co, fernando.suarez@javeriana.edu.co, izarante@javeriana.edu.co

Recibido 8 Noviembre 2007/Enviado para Modificación 27 Mayo 2008/Aceptado 7 Junio 2008

### RESUMEN

**Objetivo** Realizar una descripción de la frecuencia de patologías genéticas en el servicio de hospitalización pediátrica de un hospital de segundo nivel de atención.

**Métodos** Revisión completa de los registros del Departamento de Estadística del hospital en el año 2005. El estudio se realizó en el pueblo de Ubaté durante el año 2006.

**Resultados** Cerca del 25 % de las hospitalizaciones, se originó en enfermedades complejas, incluyendo enfermedades multifactoriales y malformaciones congénitas, sin embargo, el estudio etiológico y la valoración por el genetista se llevan a cabo en pocas ocasiones.

**Conclusiones** El hospital de atención primaria debe ser un centro de referencia de mayor relevancia para la detección de patologías de causa genética en la población pediátrica, se requieren nuevos mecanismos para poner en práctica este propósito, con el fin de permitir a los pacientes acceso al genetista y llevar a cabo un diagnóstico etiológico y asesoría genética adecuados.

**Palabras Clave:** Carga genética, atención hospitalaria, remisión y consulta (*fuentes: DeCS, BIREME*).

### ABSTRACT

**Objective** Describing genetic disease frequency in a second-level hospital's in-patient paediatric service

**Methods** The hospital's statistical department's records for 2005 were comprehensively reviewed; the study was carried out in the town of Ubaté during 2006.

**Results** Complex diseases led to nearly 25 % of all hospitalisations, including multifactor diseases and congenital malformations. However, an aetiological study and/or geneticist consultation or referral took place on a few occasions.

**Conclusions** Primary care hospitals should become more relevant reference centres

for detecting genetic diseases amongst the paediatric population. New mechanisms are needed for implementing this to allow patients access to a geneticist and for an aetiological diagnosis to be made and providing suitable genetic counselling.

**Key Words:** Genetic load, hospital-based, referral, consultation (*source: MeSH, NLM*).

Colombia carece de información acerca de la carga de la enfermedad genética en la población infantil hospitalizada y se desconoce la frecuencia con que se requiere la valoración del especialista en genética en salas de hospitalización y en el servicio de urgencias. Además se ignoran las características de acceso que los pacientes tienen a los médicos especialistas en genética y esta carencia de información, se verifica en todos los niveles de atención hospitalaria e involucra tanto a hospitales urbanos como a hospitales rurales. El desconocimiento de los factores determinantes genéticos en la evolución de un paciente pediátrico impide la adecuada preparación diagnóstica y terapéutica del personal de salud para atender las reales necesidades en salud de esa población. Diversos estudios a nivel internacional han determinado que aproximadamente el 30 al 50 % de los pacientes pediátricos hospitalizados presentan una condición genética subyacente, aumentando tiempos de estancia hospitalarios, mortalidad e incremento en los costos para las instituciones (1-5).

En los hospitales de atención primaria y en los hospitales rurales, se atienden en consulta pacientes que pueden requerir una evaluación en niveles de atención de mayor complejidad. En el caso de las patologías genéticas, herramientas como la historia familiar, pueden detectar patrones de herencia mendelianos que indiquen la necesidad de realizar un estudio más profundo (6), así mismo los médicos de atención primaria juegan un papel importante en la asesoría de pacientes con posibles patologías genéticas, en la detección de sintomatología temprana de síndromes y errores innatos de metabolismo, en la detección y atención de los neonatos afectados por malformaciones congénitas y en el apoyo y orientación acerca de la toma de decisiones sobre test diagnósticos y el futuro reproductivo de las parejas (7).

El objetivo de este estudio es realizar una descripción de la frecuencia de patologías genéticas en el servicio de hospitalización pediátrica de un hospital de segundo nivel de atención, con el fin de proporcionar una aproximación a la frecuencia de la enfermedad genética, que permita estructurar adecuadamente la atención clínica de estas patologías en la atención primaria y su adecuado direccionamiento dentro del sistema de salud. Este estudio demuestra pese a sus limitaciones que la mayoría de diagnósticos de hospitalización ocurridas

en un periodo de tiempo en el hospital estudiado corresponden a patologías con una carga genética subyacente.

### MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en la población de Ubaté (Municipio: San Diego de Ubaté, Colombia, Departamento de Cundinamarca, latitud 005° 21' 00" N, Longitud: 073° 49' 59" O, altitud 2 556 m.s.n.m.) en donde funciona el hospital San Salvador, el cual cubre los servicios de salud, tanto del área urbana de Ubaté como de su área rural. Ubaté y su área rural tienen una población aproximada de 42 162 habitantes y un área de 99 km<sup>2</sup> (8).

El hospital San Salvador de Ubaté es un hospital de II nivel de atención, en donde se prestan los servicios de Cirugía General, Ginecología y Obstetricia, Ortopedia, Medicina Interna y Pediatría, tanto de hospitalización como de consulta externa. Cuenta además con servicios de vigilancia de crecimiento y desarrollo de la población infantil, trabajo social y consulta de genética clínica quincenalmente. En el Hospital opera el estudio ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) (9) razón por la cual no se tuvieron en cuenta, para este estudio, los recién nacidos malformados.

Se realizó una revisión de la base de datos del Departamento de Estadística del hospital extrayendo el número y diagnóstico de hospitalización de 833 registros de pacientes entre 1 mes y 13 años admitidos en el servicio de hospitalización de pediatría durante el año 2003, conformando así, una base de datos de los diagnósticos de estos pacientes. Se excluyeron 320 historias clínicas de Recién Nacidos, partos y patologías del embarazo. Se revisaron manualmente las 516 historias clínicas que quedaron incluidas confirmando los diagnósticos de hospitalización. Se excluyeron 65 historias clínicas por registro incompleto o por ausencia del material físico. Los diagnósticos se clasificaron de acuerdo a las categorías de la Tabla 1. Estos criterios de clasificación se modificaron del estudio de McCandless y cols (5).

Posterior a la obtención al diagnóstico principal de la hospitalización se realizó la revisión de la historia clínica en su totalidad con el fin de determinar la presencia de diagnósticos anteriores a la hospitalización y se anotó el diagnóstico de trabajo más frecuente con que el paciente había sido tratado con anterioridad en el hospital, re-clasificando a los pacientes según las mismas categorías diagnósticas de la Tabla 1.

Además de los diagnósticos, se anotaron en la base de datos las siguientes variables: edad, sexo, procedencia, días de estancia hospitalaria, mortalidad hospitalaria, número de hospitalizaciones, solicitud de interconsultas a genética, consulta y reingreso a urgencias, y necesidad de remisión a un hospital de mayor complejidad.

**Tabla 1.** Categorías en que se clasificaron los diagnósticos de los niños hospitalizados

Categoría	Definición	Ejemplos
I	Enfermedades de origen monogénico. Patrón mendeliano definido.	Fibrosis quística
II	Enfermedades cromosómicas	Trisomía 21
III	Enfermedades genéticas complejas incluyendo enfermedades multifactoriales y malformaciones congénitas no clasificables en I y II.	Cardiopatía congénita, labio paladar hendido, asma.
IV	Enfermedad de causa desconocida donde no se reconoce una causa genética absoluta pero en algunos casos puede haber predisposición genética.	Bajo peso, baja talla, prematuridad, retardo del desarrollo
V	Desórdenes no genéticos, considerados como de causa ambiental	Infecciones, trauma, desnutrición

Este tipo de estudio es descriptivo retrospectivo en el cual se establecieron las frecuencias de cada una de las variables, se establecieron los intervalos de confianza al 95 % para las proporciones y se compararon entre los diferentes grupos de categorías diagnósticas.

## RESULTADOS

Durante el año 2005 se hospitalizaron 836 pacientes en el departamento de pediatría, se excluyeron 320 historias del análisis por tratarse de las historias de los recién nacidos, partos y patologías relacionadas con el embarazo. Sesenta historias clínicas no pudieron ser revisadas porque no encontraron físicamente en el archivo del hospital. Se incluyeron para el análisis final 456 historias clínicas que corresponden a 456 pacientes.

El 42 % de los casos (193 pacientes) fueron de sexo femenino y el 58 % (263 pacientes) de sexo masculino. De acuerdo a la distribución por edades, 211 casos (47 %) se encontraban entre los 0 y 2 años, 116 casos (26 %) entre los 3 a 5 años, 63 casos (14 %) entre los 6 a 8 años, 41 niños (9 %) entre los 9 a 11 años y 16 casos (4 %) eran mayores de 12 años. Un total de 299 pacientes (65,6 %) provenían del municipio de Ubaté, 123 niños (27 %) provenían de otros municipios, 29 casos (6,4 %) de veredas aledañas a Ubaté y 5 casos (1,1 %) provenían de Bogotá D.C.

De acuerdo a la clasificación de patologías según las categorías I a V, y teniendo en cuenta los diagnósticos de estadística y el primer diagnóstico de la historia clínica en la hospitalización los diagnósticos se distribuyeron según se aprecia en la Tabla 2. En la misma tabla están consignados los días de hospitalización, re-ingreso al hospital el mismo año, el número de consultas a urgencias posterior al alta, la remisión a un hospital de mayor complejidad, las interconsultas a otras especialidades y las interconsultas a genética.

Como diagnóstico principal de hospitalización, el único diagnóstico de la categoría I fue el de Distrofia Muscular de Duchenne (MIM: 310200); en la categoría II se presentaron dos niños con Síndrome de Down (MIM: 190685).

**Tabla 2.** Clasificación los pacientes hospitalizados según diagnósticos de la primera

Categoría	Casos (%)	IC-95%	Días	Re (%)	Urg. (%)	Rem. (%)	Inter.	Gen.
I	1 (0,2)	0,006-1,216	20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0
II	2 (0,4)	0,053-1,575	6	1 (50)	2 (100)	1 (50)	0	0
III	74 (16,2)	12,74-19,72	2,8	6 (0,08)	3 (0,04)	5 (6,8)	7	1
IV	9 (2)	0,587-3,360	1,7	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4	0
V	370 (81,1)	77,44-84,84	3,03	2 (0,01)	3 (0,08)	2 (0,005)	49	0
Total	456 (100)	-	-	9 (2)	8 (1,8)	8 (1,8)	60	1

Días: promedio de días de hospitalización, Re: número de veces que reingresa el paciente en el año; Urg: nuevas valoraciones por urgencias luego de haber sido dado de alta, Rem: remisión a un nivel de mayor complejidad de atención; Inter: interconsultas a otras especialidades; Gen: interconsultas a genética.

En la categoría III, la patología más frecuentemente reportada fue el asma, con antecedente familiar (45 casos-9,9 %), pero se evidenciaron diversas patologías con importante componente genético, que a su vez presentaron complicaciones y obligaron a la hospitalización del paciente. Dentro de este grupo de enfermedades sobresalen las cardiopatías congénitas en 12 casos (2,6 %), otras malformaciones congénitas, incluidas malformaciones renales, de pared abdominal, sistema nervioso central y anomalías en miembros en un total de 11 casos (2,4 %). La categoría se completa con 3 cuadros de infecciones recurrentes con sospecha de síndrome de inmunodeficiencia primaria (0,7 %), y 4 casos de epilepsia de difícil manejo (0,9 %).

En la categoría IV se presentaron casos de enfermedades auto-inmunes como púrpura de Henoch Schonlein y púrpura trombocitopénica autoinmune. El principal componente causal de hospitalización pediátrica, fue el conjunto de las patologías infecciosas y traumáticas agrupadas en la categoría V.

Al revisar la historia clínica en su totalidad y verificar los diagnósticos consignados con anterioridad, la frecuencia de patologías según categorías

cambia según se aprecia en la Tabla 3. Un total de 46 pacientes (10,1 %) pasaron de la categoría V a la categoría III.

La categoría III quedó conformada por 45 casos de asmáticos (9,9 %), 44 pacientes (9,6 %), con diversas patologías neurológicas incluidas epilepsias de difícil manejo, estatus epiléptico, hipotonía congénita y otros. 12 casos de malformaciones cardíacas congénitas (2,6 %), otras malformaciones de diversos sistemas en 11 casos (2,4 %), 8 pacientes (1,8 %) con sospecha de trastorno hematológico o inmunológico, tipo leucemia o inmunodeficiencia primaria. Solo un paciente de esta categoría, tuvo una interconsulta a genética.

**Tabla 3.** Cambio de categoría de pacientes luego de revisar la historia clínica del paciente en su totalidad, utilizando el diagnóstico de trabajo que el paciente tiene en la consulta externa<sup>a</sup>

Diagnósticos	Casos H. (%)	IC-95%	Casos HC. (%)	IC-95%	Genética (%)
I	1 (0,2)	0,006-1,216	1 (0,2)	0,006-1,216	0 (0)
II	2 (0,4)	0,053-1,575	2 (0,4)	0,053-1,575	0 (0)
III	74(16,2)	12,74-19,72	120 (26,3)	22,16-30,46	1 (2)
IV	9 (2)	0,587-3,360	9 (2)	0,587-3,360	0 (0)
V	370 (81,1)	77,44-84,84	324 (71,1)	66,78-75,32	0 (0)
Total	456 (100)	-	456 (100%)	-	1 (2)

a. 46 casos pasaron de la categoría V a la categoría III.

No se encontraron diferencias en la distribución de las patologías según la edad, sexo o lugar de procedencia, tampoco se encontraron diferencias entre las frecuencias de remisión y re-hospitalización, ni tampoco en consulta a urgencias posterior al alta, entre las 5 categorías.

## DISCUSIÓN

El estudio tiene como principal limitación, la de valorar los registros de historias clínicas en un hospital de baja complejidad, buscando patologías de alta complejidad. Además, se limita a un periodo de tiempo relativamente corto y se analiza la población hospitalizada, es decir la población con mayor gravedad y con mayor complejidad patogénica analizando solo lo escrito en las historias, por tanto no se pretende que en estos estimativos se represente la enfermedad genética en la población que este hospital atiende, sin embargo para los registros y proyección de la atención del hospital de atención primaria si es importante anotar, que sin tener en cuenta las malformaciones congénitas detectadas en el neonato (proyecto ECLAMC), una importante proporción de pacientes hospitalizados ese año, fue ingresado al hospital con diagnósticos incluidos en la categoría III. El principal diagnóstico de esta categoría fue el asma y fue incluido en la categoría, sí había antecedentes familiares.

La definición de la categoría III es controvertida, lo cual se deduce al examinar las posibles etiologías de la enfermedad asmática, para la cual ya se han establecido algunos de los factores genéticos de susceptibilidad al asma, con la identificación de varios loci (10-12); por otra parte, la enfermedad también podría desarrollarse según un influjo externo o ambiente desfavorable, así se explicarían los antecedentes familiares, pero por correspondencia a que el paciente comparta un ambiente adverso con su familia y que la susceptibilidad familiar se dispare ante el ambiente apropiado (13), de tal modo que el componente ambiental sea más importante que el genético, componente que aquí no se tiene en cuenta.

Sin embargo, aun si no se tienen en cuenta los pacientes asmáticos, se clasifican correctamente dentro de la categoría III a 75 pacientes quienes han venido siendo manejados por trastornos neurológicos, epilepsias de difícil manejo, hipotonía, sospecha de distrofia muscular, retardo del desarrollo psicomotor, sospecha de inmunodeficiencia, y malformaciones congénitas en niños mayores de 1 año (no son casos ECLAMC). Solo un caso de distrofia muscular ha sido valorado por genética, mientras que el resto no ha tenido un estudio profundo de la etiología.

Es altamente probable que el estudio detallado de estos pacientes en búsqueda de etiologías genéticas o metabólicas, reclasificaría a los pacientes en las categorías aquí utilizadas, lo cual debe ser parte de un nuevo estudio intervenga en casos donde clínicamente se sospeche una etiología de este tipo.

Los cambios en el sistema de salud y el mayor entendimiento de las bases genéticas de las enfermedades puede llevar a un incremento en el diagnóstico de patologías de las 3 primeras categorías (2,3).

Las razones por las cuales no se analizan en profundidad los casos de patologías como las mencionadas en la categoría III, han sido dilucidada por varios autores (1,4,14) y podría resumirse en cuatro puntos: 1. Desconocimiento de la carga de la enfermedad genética en la población pediátrica, asumiendo poca participación de las enfermedades hereditarias y congénitas, incluidos los errores innatos del desarrollo. 2. Incompetencia de los médicos para explicar a los pacientes, la complejidad de las enfermedades genéticas. 3. Desconocimiento de los tratamientos para estas patologías y 4. Desconocimiento de la complejidad ética, legal y social de la enfermedad genética.

En Colombia la tasa de mortalidad neonatal paso de 79 por cada 1 000 recién nacidos en 1960 a 19 por cada 1 000 en el 2001; la tasa de mortalidad en niños menores de 5 años pasó de 125 por cada 1 000 en 1960 a 23 por cada 1 000 en el 2001, la meta del milenio para el 2012 es de 12 por cada 1 000 (15), a medida que se controlan las patologías infecciosas, son las patologías de origen genético y las malformaciones congénitas las enfermedades que tendrán mayor carga en la enfermedad pediátrica. Al menos en el periodo analizado y en esta población en particular se aprecia una proporción importante de niños que deberían tener un estudio dirigido a hacia la búsqueda da patología genética.

Los resultados de este estudio indican que el 18,8 % de pacientes presentan condiciones genéticas concretas, de susceptibilidad, o posiblemente genéticas (categorías I: 0,2 %, II: 0,4 %, III: 16,2 %). El estudio de McCandless y cols mostró una frecuencia de 73% en estas 4 categorías (I: 34 %, III: 37 %, II y IV: 2,5 %) mientras que el estudio de Carnevala y cols evidenció una frecuencia de 51,6 % (I y II: 4,3 %, III: 33,5 %, IV: 13,8 %). Las diferencias en porcentajes de este estudio especialmente para las categorías I y II con respecto a estos estudios se pueden deber a: 1. Este estudio fue realizado en un hospital de baja complejidad mientras que los otros se realizaron en hospitales pediátricos especializados de muy alta complejidad donde se espera mayor afluencia de pacientes con patologías genéticas complejas (categorías I y II). 2. El entrenamiento clínico para la detección de patologías genéticas en hospitales de baja complejidad no es suficiente, por lo que es posible el subdiagnóstico de muchas enfermedades. 3. Es posible que se diagnostiquen pero no sean registradas en la historia clínica (subregistro de información).

A pesar de las limitaciones del estudio, el hospital de primer nivel de la población de Ubaté tiene una franja de pacientes que se encuentran en un estatus diagnóstico indeterminado en el cual se presentan criterios clínicos que indican un estudio profundo de la etiología. El conocimiento de la patología genética y la posibilidad de realizar consulta con un genetista médico deberían tener impacto en el manejo adecuado de estos pacientes y sus familias. Esto implica la mejoría en la formación del personal de planta en temas relacionados con genética así como la posibilidad de que el sistema de salud tuviera una forma expedita de realizar consulta con un genetista con el fin de realizar la respectiva asesoría. La experiencia de este estudio en un hospital de atención primaria que atiende a población rural, debe hacerse extensiva a otros servicios similares y se deben diseñar nuevos estudios que analicen la carga de la enfermedad genética en la población general y no solo en la población hospitalaria ♦

## REFERENCIAS

1. Carnevala A, Hernandez M, Reyes R, Paz F, Sosa C. The Frequency and Economic Burden of Genetic Disease in a Pediatric Hospital in Mexico City. *American Journal of Medical Genetics*. 1985; 20: 665-675.
2. Hall JG. The impact of birth defects and genetic diseases. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 151(11): 1082-3.
3. Yoon PW, Olney RS, Khoury MJ, Sappenfield WM, Chavez GF, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997; 51(11): 1096-103.
4. Kumar P, Radhakrishnan J, Chowdhary MA, Giampietro PF. Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76(8): 777-83
5. McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet*. 2004; 74(1): 121-7.
6. Rose P, Humm E, Hey K, Jones L, Huson SM. Family history taking and genetic counselling in primary care. *Fam Pract*. 1999; 16(1): 78-83.
7. Martin JR, Wilikofsky AS. Genetic counseling in primary care: longitudinal, psychosocial issues in genetic diagnosis and counseling. *Prim Care*. 2004; 31(3): 509-24, viii-ix.
8. Ubate, Alcaldía. "Reseña." [Internet] Villa de San Diego de Ubate. Alcaldía de Ubate. Disponible: <http://www.ubate.com/RESENA.html> Consultado: 30 de mayo de 2008
9. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet*. 2004;7(2-3):76-94.
10. Duetsch G, Illig T, Loesgen S, Rohde K, Klopp N, Herbon N, Gohlke H, Altmueller J, Wjst M. STAT6 as an asthma candidate gene: polymorphism-screening, association and haplotype analysis in a Caucasian sib-pair study. *Hum Mol Genet*. 2002; 15;11(6): 613-21.
11. Hao K, Niu T, Xu X, Fang Z, Xu X. Single-nucleotide polymorphisms of the KCNS3 gene are significantly associated with airway hyperresponsiveness. *Hum Genet*. 2005; 116(5): 378-83.
12. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, Zheng SL, Postma DS, Meyers DA, Bleecker ER. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet*. 2002; 70(1):230-6.
13. Hoffjan S, Nicolae D, Ostrovnaya I, Roberg K, Evans M, Mirel DB, Steiner L, Walker K, Shult P, Gangnon RE, Gern JE, Martinez FD, Lemanske RF, Ober C. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st year of life. *Am J Hum Genet*. 2005; 76(4): 696-704.
14. Acheson LS, Stange KC, Zyzanski S. Clinical genetics issues encountered by family physicians. *Genet Med*. 2005; 7(7): 501-8.
15. Christianson A, Howson CP, Modell B. The March of Dimes Global Report on Birth Defects. The Hidden Toll of Dying and Disabled Children. New York: White Plains; 2006.