

**CARACTERIZACIÓN DE ENFERMEDAD GENÉTICA EN UNA UCI
NEONATAL EN BOGOTÁ EN EL PERÍODO 2012 - 2013**

Autoras:

Andrea Paola Jiménez Olmos

Elida Tatiana Mariño Mariño

Posgrado de Pediatría

Grupo de investigación:

Pediatría y Nutrición, Genética y Metabolismo

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Clínica El Bosque

Facultad de Medicina

Programa de Pediatría

Julio – 2017

**CARACTERIZACIÓN DE ENFERMEDAD GENÉTICA EN UNA UCI
NEONATAL EN BOGOTÁ EN EL PERÍODO 2012 – 2013**

Autores:

Andrea Paola Jiménez Olmos

Elida Tatiana Mariño Mariño

Posgrado Pediatría

Asesora Temática:

Dra. Paola Páez

Línea de investigación Genética Medica

Grupo de investigación:

Pediatría y Nutrición, Genética y Metabolismo

Investigación de Posgrado

Asesora Metodológica:

Érika Méndez

MD Esp. Epidemiología MPH

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Clínica El Bosque

Facultad de Medicina

Programa de Pediatría

Julio– 2017

Firma de Director de Post Grados

Firma de Director del Programa

Firma de la Directora de Investigaciones

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD

“La universidad el Bosque no se hace Responsable por los conceptos emitidos por los investigadores en el Trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y de la justicia”.

“Los autores se reservan el derecho intelectual de la presente investigación, para determinar su publicación y difusión. La institución educativa será mencionada en las afiliaciones del autor principal”.

Tabla de contenido

Resumen.....	6
Introducción	8
Marco Teórico	9
1. Genética médica.....	9
a. Genética médica en Colombia	10
b. La carga genética en pediatría.....	11
c. Malformaciones congénitas y su impacto en la salud neonatal	13
d. Errores innatos del metabolismo y su impacto en la salud neonatal.....	16
2. Mortalidad neonatal.....	18
Pregunta de investigación	23
Justificación.....	24
Objetivos	26
Objetivo general	26
Objetivos específicos	26
Aspectos Metodológicos.....	27
Tipo de estudio	27
Universo	27
Tamaño de muestra	27
Fases de trabajo.....	27
Control de errores y sesgos	28
Análisis de la información	32
Criterios de inclusión	33
Criterios de exclusión.....	33
Aspectos éticos	34
Cronograma	35
Presupuesto	36
Resultados	37
Discusión.....	46
Conclusiones.....	51
Referencias.....	53

Resumen

Objetivo Caracterizar la enfermedad genética en una unidad de cuidado intensivo neonatal de la ciudad de Bogotá.

Métodos Se revisaron los datos obtenidos de las historias clínicas de 335 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo neonatal desde enero del 2010 a enero del 2013 en la Clínica El Bosque. En el programa de Microsoft Excel se analizaron las variables continuas con medidas de tendencia central, y para el análisis de las variables nominales se realizaron porcentajes. Se hizo análisis multivariado con el programa SPSS.

Resultados Se incluyeron las historias clínicas de 335 neonatos, se identificó el diagnóstico principal de hospitalización y se realizó una distribución etiológica de acuerdo a la clasificación de McCandless.

Se agruparon las categorías I, II y III, que corresponden a patologías con base genética, encontrando que el 18.5% de los neonatos que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo neonatal cumplían con esta condición.

El 81.5% de los pacientes presentaban un diagnóstico de hospitalización perteneciente a las categorías IV y V (Patologías sin base genética definida).

La categoría V de la clasificación de McCandless fue la más frecuente, con un 51.9% y entre las diferentes patologías incluidas, la prematurez fue el principal diagnóstico de hospitalización, relacionándose con mayor mortalidad, días de estancia hospitalaria y requerimientos de interconsulta.

Conclusiones Entre las causas de hospitalización, las patologías con base genética definida se encontraron en una baja proporción en nuestro estudio, sin relacionarse con mayor morbimortalidad ni días de estancia hospitalaria. Hacen falta estudios similares en población neonatal para poder comparar los resultados, los estudios que distribuyen la enfermedad genética según la misma clasificación (Mc Candless), se han realizado en pacientes pediátricos en servicios de hospitalización general y consulta externa.

Palabras Clave: Enfermedad genética, neonatos, mortalidad, morbilidad (fuente: DeCS).

Abstract

Objective To characterize the genetic disease in a neonatal intensive care unit in the city of Bogotá.

Methods Complete revision of all clinical records of newborn infants that were admitted to the neonatal intensive care unit of El Bosque clinic in 2012. The continuous variables with central tendency measures were analyzed in Microsoft Excel, and the analysis of the nominal variables was done through percentages. The multivariate analysis was carried out with the SPSS program.

Results In total, 335 neonatal infants were included. A distribution of the etiology of the disease that caused the hospitalization was carried out based on the McCandless classification. Categories I, II and III corresponding to pathologies with genetic basis were present in 18.5%, and most patients were grouped in categories IV and V (81.5%), in which there is no defined genetic basis or were caused by environmental influence. The most frequent category was the V with a 51.9%. Prematurity was the main diagnosis that led to hospitalization, which was related to higher mortality, days of hospital stay and need for consultation.

Conclusions The lowest proportion of hospitalized patients had a defined genetic load, without presenting mayor morbidity and mortality or days of hospital stay. Similar studies need to be carried out in newborn units in order to compare the results, since the studies that distribute the genetic disease with the same classification (Mc Candless) have been performed in hospitalized patients in general pediatrics and in patients who go to external consultation.

Key words: genetic disease, neonatal infants, mortality, and morbidity (source: DeCS)

Introducción

Según la organización mundial de la salud¹, a nivel mundial por lo menos 7,6 millones de niños nacen cada año con malformaciones genéticas o congénitas graves, 90% en países de ingresos medios o bajos. En Colombia este panorama es similar al reportado a nivel mundial, y en términos de mortalidad, se estima² que el 17% de las muertes en niños menores de cinco años, se deben a causas de origen genético.

Recientemente en nuestro país, se ha tomado conciencia de la importancia de la genética médica como especialidad clínica en el manejo, seguimiento y asesoría de múltiples patologías, por lo que su requerimiento en instituciones de salud de tercer y cuarto nivel ha empezado a incrementar³, sin embargo su cobertura para la población pediátrica aún es limitada, las condiciones sociales y económicas extremas en diversas regiones de Colombia, las dificultades en acceso a la salud y el desconocimiento de forma exacta de la carga de enfermedad genética impiden que el paciente pueda ser valorado por un servicio de genética clínica conllevando a sub-diagnóstico y tratamiento inoportuno.

Específicamente en el grupo neonatal, la detección de enfermedad genética se basa en el tamizaje neonatal, y a diferencia de otros países donde existe un pool de exámenes extenso para el diagnóstico de errores innatos del metabolismo, en Colombia sólo se realiza de forma obligatoria el tamizaje para hipotiroidismo congénito, lo que impide el diagnóstico oportuno de muchas enfermedades que de identificarse a tiempo podrían disminuir mortalidad, discapacidad y los costos en salud a largo plazo.⁴

El propósito de la presente investigación es realizar una caracterización de la enfermedad genética en una UCI neonatal en Bogotá, determinar su frecuencia y el comportamiento de la misma, analizando su impacto e influencia en términos de morbilidad y mortalidad.

Marco Teórico

1. Genética médica

El origen de la genética médica se da al inicio del siglo XX. En los últimos años se ha visto como la genética médica se convierte en una especialidad médica, con diferentes enfoques que constituyen un importante componente en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías, dedicándose a la aplicación del análisis del genoma humano, al control de la expresión genética, a la variación de los diferentes genes, y a la interacción que estos tienen con el ambiente; todo esto con el propósito de mejorar la asistencia médica.⁵ Entre los principios de la genética médica se encuentran, el conocimiento de las diferentes formas alternativas del gen, el espectro de los fenotipos similares a partir de las distintas mutaciones, el reconocimiento de las enfermedades que son de carácter familiar, la realización de las pruebas de cribado poblacional y la aplicación de estas, y con esto, lo más importante que consiste en la posibilidad de conseguir tratamientos eficaces, basados en los fundamentos de la genética médica. Hoy en día, todos estos conceptos intervienen en la práctica médica y se sabe van a adquirir mayor importancia en el futuro.⁵

Aunque el objetivo de la genética médica es mejorar la asistencia médica y lograr encontrar tratamientos oportunos y eficaces, a veces esta conversión de la investigación biomédica básica y su aplicación clínica no ha logrado su objetivo, por lo que surge la medicina translacional, que pretende producir nuevos medicamentos, dispositivos o medios diagnósticos, mediante el estudio de la biología molecular, la genética y otras ciencias básicas; y proporcionar un tratamiento que facilite la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad; un ejemplo es la fármaco-genómica y las terapias génicas

que también quiere asegurar que los nuevos tratamientos logren llegar a la población y a los enfermos para quienes han sido diseñados, y que sean implementados correctamente.⁶

a. Genética médica en Colombia

En América latina el desarrollo de los servicios de genética ha sido lento, probablemente por el deficiente reconocimiento de la importancia de las enfermedades genéticas.⁷ y también por el proceso de transición epidemiológica, en el que a medida que se mejoran los programas de control de las infecciones, del cuidado prenatal, entre otros; la morbimortalidad subyacente debida a alteraciones congénitas toma más importancia.⁸

La genética surge en Colombia hacia los años sesenta, tomando fuerza en los últimos años, dado que la comunidad médica, las empresas prestadoras de salud y las autoridades en salud del país, contratan servicios de genética médica, posterior a la toma de conciencia de que la genética es una especialidad clínica, contratando más servicios de genética.³

En el país en la década pasada, el registro de las enfermedades de origen genético y la vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas se limitaba a grupos de investigación que tenían un limitado radio de acción.⁸ Hacia el año 2011 el Instituto Nacional de Salud incorporó el sistema de vigilancia en salud pública de defectos congénitos, en el SIVIGILA Nacional, respondiendo a lo establecido en el Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010.² En Bogotá, la Secretaría Distrital de Salud ha desarrollado desde el año 2007, la Vigilancia Epidemiológica Distrital de Malformaciones Congénitas, a través de una estrategia centinela de base hospitalaria, fundamentada en la metodología del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Esta estrategia tiene como meta: “Reducir en un 4% la mortalidad por malformaciones

congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas en menores de cinco años, a 2016”. Incluye instituciones públicas y privadas del norte y sur de la ciudad.⁹

Sin embargo el país no posee la suficiente información sobre la verdadera carga de las enfermedades genéticas en la población pediátrica, tampoco se tiene información sobre la periodicidad con la que los pacientes tienen acceso a una valoración por parte de médicos especialistas en genética en el ámbito hospitalario. Estos factores llevan a que se desconozcan los determinantes genéticos en la población infantil, lo que lleva a que el personal de salud a cargo de esta población no se prepare adecuadamente desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico para atender las necesidades reales de esta población.¹⁰

b. La carga genética en pediatría

El conocimiento de las enfermedades genéticas es esencial para el pediatra, ya que la mayoría se presentan durante la infancia. Un buen conocimiento por parte del pediatra, del crecimiento y desarrollo normal del niño, puede captar en forma rápida cuando se presenta una alteración, y reconocer cuales podrían ser causadas por una patología de origen genético, y diferirlo para valoración con el genetista.¹¹ Dentro de los principales determinantes de la carga genética se encuentran las patologías de origen mendeliano. La penetrancia, la expresividad, el mosaicismo somático y germinal, y la tasa de nuevas mutaciones; establecen un campo en el que el diagnóstico, la asesoría y el manejo se dificultan en la ausencia de un entrenamiento específico. Igualmente la consanguinidad, y el estado de portador son elementos primordiales para poder entender y manejar la enfermedad genética recesiva; pero normalmente son ajenos al desarrollo del razonamiento clínico cotidiano.⁸

En 2004, McCandless et al¹², publican un estudio realizado en Cleveland donde se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes menores de 18 años admitidos a la unidad de cuidado intensivo pediátrico en el año de 1999. Cada admisión fue asignada a una categoría teniendo en cuenta la presencia o ausencia de una condición médica subyacente, fuera ésta o no la causa del ingreso a hospitalización y si esta condición estaba genéticamente determinada. En total se revisaron 5747 admisiones, donde un 37% fueron asignadas a la categoría III, 34% a la categoría I, 27% a la categoría V y el resto a las categorías II y IV. En total un 71% de las patologías tenían una condición genética predisponente.

Tabla 1. *Categorías de enfermedad definidas por McCandless.*

Categoría	Definición
I	Enfermedades de origen monogénico. Patrón mendeliano definido
II	Enfermedades cromosómicas
III	Enfermedades genéticas complejas incluyendo enfermedades multifactoriales y malformaciones congénitas no clasificables en I y II
IV	Enfermedad de causa desconocida donde no se reconoce una causa genética absoluta pero en algunos casos puede haber predisposición genética
V	Desórdenes no genéticos, considerados como de causa ambiental

En El Cairo (Egipto) en 2011, Shawky et al,¹³ determinaron que de 660.280 pacientes de 0 a 18 años atendidos en el hospital pediátrico, 28.689 (4.35%) fueron diagnosticados con un desorden genético. En América Latina, Moreno et al,¹⁴ encontraron en su estudio que de

1196 pacientes hospitalizados en el último trimestre de 1988 en un hospital pediátrico en Santiago de Chile la prevalencia de morbilidad genética fue de 62.5%.

En Colombia, en 2008, Páez et al,¹⁰ encontraron en un hospital de baja complejidad de Ubaté, que el 18.8% de los diagnósticos de pacientes hospitalizados tenían una condición genética. A nivel de población neonatal, cabe resaltar el estudio realizado en una Unidad de recién nacidos de Santiago de Chile, en el cual realizaron un estudio del año 2000 hasta el 2003, en el que evaluaron los recién nacidos portadores de malformaciones congénitas, encontrando que en promedio el 8.3% de los pacientes hospitalizados en dicha unidad presentaban algún tipo de malformación congénita, y de estos el 26.7% fallecieron.¹⁵

Los anteriores estudios reflejan la situación epidemiológica similar a nivel mundial, donde la proporción de enfermedad genética es causa importante de morbimortalidad en la edad pediátrica. A continuación se describen dos grupos de patologías con bases genéticas y que son de importancia en la morbimortalidad neonatal: malformaciones congénitas y errores innatos del metabolismo.

c. Malformaciones congénitas y su impacto en la salud neonatal

Las malformaciones congénitas, son anomalías estructurales o funcionales, que ocurren durante la vida intrauterina. Hay diferentes factores involucrados, como el socioeconómico y demográfico, así como el congénito (ejemplo la consanguinidad, que aumenta la prevalencia de anomalías congénitas genéticas raras y multiplica casi por dos el riesgo de muerte neonatal e infantil). La raza o la etnia también están implicada, las condiciones propias de la madre como la edad y las infecciones connatales.¹

Las anomalías congénitas tienen diferentes clasificaciones, entre esas su severidad, que depende de la repercusión anatómica y/o funcional que produzcan. Las mayores,

comprometen el funcionamiento corporal, por lo que requieren de manejo quirúrgico; y las menores, de compromiso cosmético, no generan riesgos graves ni inminentes para la salud.¹⁶

Según el tiempo morfogénico en que se producen, pueden clasificarse en malformaciones (se producen en la embriogénesis),¹⁶ deformidades (en el periodo fetal), disrupciones (el defecto morfológico es de un órgano, parte de un órgano), displasias (proliferación anormal de las células, afecta a un solo tipo de tejido u órgano).¹⁶

Clínicamente se clasifican de acuerdo a si el defecto es de un único sistema (cardiopatías congénitas aisladas),⁴ en síndromes (anomalías múltiples dadas por un mecanismo etiológico común, como los síndromes cromosómicos), asociaciones (uno o más defectos en un mismo paciente), secuencias (defectos múltiples desencadenados por una anomalía inicial terminando en un fenotipo final), y los complejos (múltiples anomalías en una región específica donde intervienen varios sistemas y órganos).⁴

Como hemos tratado hasta aquí, los defectos congénitos pueden tener diversas causas, por lo que se hace necesario aplicar múltiples métodos de prevención. Dado muchos de los trastornos congénitos son de origen ambiental, es que la Organización mundial de la Salud, recomienda implementar medidas de salud pública como la prevención de las infecciones de transmisión sexual, la aplicación de leyes sobre la gestión de sustancias químicas tóxicas, la vacunación contra la rubéola o el enriquecimiento de los alimentos básicos con micronutrientes (yodo y ácido fólico).¹⁷

Según la OMS, “cada año cerca de 3 millones de fetos e infantes nacen con alguna malformación congénita mayor, lo cual genera alrededor de 500.000 muertes en todo el

mundo. Grandes estudios poblacionales sitúan la prevalencia de anomalías congénitas mayores en un 2 a 3 % de todos los nacimientos vivos en países desarrollados, cifra que se estima puede llegar hasta un 7% en países en desarrollo; en los nacimientos muertos, la prevalencia de anomalías congénitas mayores, aunque no está definida por el subregistro, se piensa que es aún más alta”²

En Colombia, según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), la segunda causa de mortalidad en menores de un año para el año 2009 fueron las malformaciones congénitas, con una tasa de 2,95 muertes infantiles por cada 1000 nacidos vivos.¹⁸ El 20,83% de los niños menores de un año fallecieron en 2010 a causa de las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas. La distribución de las causas de muerte en niños menores de cinco años, indica que el 17% de las mismas corresponde a defectos congénitos.²

La frecuencia de malformaciones congénitas reportada en tres ciudades colombianas fue de 3,12%. Siendo las malformaciones más frecuentes, las anomalías de la oreja (74,1 por 10.000 nacidos vivos) seguidas por el pie equino varo (25,0), la polidactilia (21,2) y el síndrome de Down (17,8).¹⁹ En Cali por ejemplo entre 2004 y 2008, se atendieron 32.995 nacimientos, de los cuales 735 presentaron al menos un defecto congénito mayor, para una prevalencia de 2,22 por 10.000 nacimientos. Los defectos congénitos mayores con prevalencias más altas fueron: polidactilia (22,1 x 10.000 nacimientos); pie equinovaro, 17,6; defectos del tubo neural, 16,7; hidrocefalia, 16,4; cardiopatías, 14,6; como los más frecuentes²⁰

La etiología hasta el momento de la mayoría de dichas malformaciones no se ha establecido, por lo que se deben realizar búsquedas de los factores de riesgo posiblemente implicados en su aparición. Por esta razón, se han diseñado diferentes programas de vigilancia epidemiológica en Europa (España) y Latinoamérica como el ECLAMC, entre otros, con el objetivo de identificar factores asociados ambientales o teratógenos, implantar políticas de diagnóstico prenatal, prevención primaria, secundaria y terciaria, y crear estadísticas útiles para el abordaje del problema.¹⁸

En Colombia desde el 2013 existe la guía de práctica clínica de detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Esta guía presenta unas recomendaciones, que involucran la atención en sala de partos y hospitalización conjunta, pero no cubre aspectos de promoción de salud, ni de prevención primaria ni rehabilitación.

d. Errores innatos del metabolismo y su impacto en la salud neonatal

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades de origen monogénico, cuya herencia es autosómica recesiva en su gran mayoría. Se produce un defecto enzimático por la alteración en un gen, lo que lleva a que se generen alteraciones bioquímicas características de cada enfermedad metabólica y son responsables de los fenotipos desadaptativos propios de cada patología.²¹ Se conocen más de 500 EIM, con una prevalencia global de 1/600 recién nacidos vivos. Gracias al test de cribado neonatal se está evidenciando que la prevalencia probablemente sea mayor. Sólo un número muy limitado de estas enfermedades debutan en el periodo neonatal, posiblemente menos de la mitad de todas ellas.²² Igualmente es importante conocer que la frecuencia de los EIM tiene diferentes variaciones regionales y poblacionales.²³

Los EIM se pueden clasificar en tres grupos, de acuerdo a su fisiopatología: el primer grupo se da por defecto en la síntesis o el catabolismo de moléculas (enfermedades lisosomales, peroxisomales y las enfermedades de transporte y procesamiento intracelular), se denominan “enfermedades de depósito” y afectan principalmente a hígado, bazo, riñón, SNC, músculo esquelético y miocárdico.²²

El segundo grupo se da por acúmulo de sustancias tóxicas, tienen sintomatología de tipo intoxicación aguda (vómitos, falla hepática, convulsiones, coma) y progresiva (retraso psicomotor progresivo, miocardiopatía), por ejemplo las aminoacidopatías, las acidurias orgánicas y los trastornos del ciclo de la urea. Y el tercer grupo, ocurre por déficit energético, como las glucogenosis, acidemias lácticas congénitas, trastornos de la oxidación de los ácidos grasos y las enfermedades de la cadena respiratoria mitocondrial.²²

Aunque existen signos, síntomas y fenotipos característicos de muchas de las enfermedades, la forma de presentación puede ser muy variable, y va a depender de la magnitud de la deficiencia de la enzima involucrada, lo que hace que el diagnóstico definitivo sea mediante la identificación de la proteína defectuosa, o de los metabolitos que se presentan en forma anormal en los fluidos biológicos, tejidos, o mediante técnicas de biología molecular que permiten ubicar el daño del DNA.²⁴

Aunque ya hay un interés estatal por iniciar la tamización de otras patologías, hoy en día en Colombia solo tenemos presente de forma obligatoria, el tamizaje del hipotiroidismo congénito; el cual fue aprobado por la Resolución 412, Decreto 1544 del 2000 y Resolución 3384 del 29 de diciembre del 2000 del Ministerio de la Salud; en la que se establece que el tamizaje debe realizarse a todos los recién nacidos vivos. Sin embargo, son muchas las

enfermedades que pueden diagnosticarse mediante un tamizaje, y de esta forma disminuir la morbimortalidad en el recién nacido, y reducir el altísimo costo económico y social.²⁵

Aunque no está cubierto por nuestro sistema de salud, se recomienda por la guía la tamización de errores innatos del metabolismo, dentro los que se encuentran además del hipotiroidismo congénito, la hiperplasia suprarrenal congénita, la deficiencia de biotinidasa, la fenilcetonuria, la galactosemia, la deficiencia de acilCoA deshidrogenasa de cadena media, y las acidurias orgánicas; cuya recomendación es realizarla entre las 48 y 72 horas de vida.⁴

2. Mortalidad neonatal

En el mundo cada año, más de 8 millones de niños mueren antes de los 5 años, la mayoría ocurre en países en vía de desarrollo por causas prevenibles y tratables. En el año 2000, entre los objetivos del milenio, se propuso para el 2015 reducir en 2/3 la mortalidad infantil y aunque ésta ha disminuido, no se alcanzará la meta propuesta, especialmente porque los resultados en mortalidad neonatal han sido lentos, y hoy ocupa una mayor proporción en la mortalidad infantil comparado con 1990.²⁶

Anualmente mueren 4 millones de neonatos a nivel mundial y aunque la tasa de mortalidad neonatal ha disminuido (Reducción del 29% de 1990 al 2009), la proporción de muerte infantil que ocurre en el período neonatal ha aumentado, pasando de un 37% en 1990 a un 41% en el 2009.²⁶ lo anterior es una señal de alarma para que programas de salud pública nacionales e internacionales enfoquen su atención en la búsqueda de las mayores causas de mortalidad neonatal y así generar propuestas específicas y dirigidas de prevención y manejo.

El 98% de la mortalidad neonatal ocurre en países de bajos y medianos recursos, lo que constituye una problemática al no tener adecuados registros vitales que permitan identificar las principales causas. En el 2006, Lawn y et al ²⁷ publica un estudio donde se realiza una estimación de las causas de muerte neonatal a nivel mundial, identificándose: 36% Infecciones, 27% Prematurez, 23% Asfixia, 7% Malformaciones congénitas y 7% con otras causas.

En general, la prematurez y la asfixia son las principales causas de mortalidad neonatal temprana (primeros 7 días de vida), mientras que las infecciones contribuyen a la mortalidad neonatal tardía; pero la frecuencia de estas patologías varían entre las diferentes regiones del mundo, encontrando que en los países de bajos recursos, las infecciones se constituyen como la principal causa de muerte, mientras que en países desarrollados lo son la prematurez y las malformaciones congénitas.

En Colombia las cifras encontradas son un reflejo de lo evidenciado a nivel mundial, y a partir del 2007 la mortalidad neonatal ha presentado una disminución, pasando de una tasa de 9,55 a 7,81 en el año 2011.²⁸ Estas cifras difieren entre países de Latinoamérica (Tabla 2), lo que refleja las diferentes condiciones socioeconómicas y políticas de salud en cada región: Chile con una tasa de mortalidad neonatal baja, Colombia con una cifra intermedia y Bolivia en el extremo, con una alta tasa de mortalidad.²⁹

Tabla 2. *Tasa de mortalidad neonatal en países de Suramérica en el año 2003*

Países	Razón de MP x 1.000 nacidos vivos	Número anual de muertes perinatales
Argentina	16,3	11.194
Bolivia	55	14.030
Brasil	22,5	78.093
Chile	8,8	2.512
Colombia	24	23.357
Ecuador	45	13.266
México	12,7	29.025
Paraguay	40	6.976
Perú	23	14.382
Uruguay	16,5	942
Venezuela	23,7	13.796
Total	32,3	207.753

En nuestro país, es importante destacar que las afecciones originadas en el periodo neonatal generan más de la mitad de la mortalidad infantil, aproximadamente el 63% ²⁸ y aunque muchas de estas muertes quedan sin diagnóstico debido a escasos recursos económicos para la realización de estudios, falta de registros vitales en muchas regiones, la no realización de necropsias y a la ocurrencia de fallecimientos en áreas rurales y alejadas donde se recibe poca o nula atención médica adecuada, se ha podido identificar en un estudio realizado en Medellín, ²⁹ la principales causas de mortalidad en la tabla 3.

Tabla 3. *Causas de mortalidad neonatal en segundo semestre de 2003 y el año 2004 en Medellín*

Causas básicas	2003	2004
Sin dato	134 (48,7)	226 (55,0)
Anomalías congénitas	51 (18,5)	66 (16,1)
Hemorragia anteparto	16 (5,8)	32 (7,8)
Accidente del cordón	11 (4,0)	22 (5,4)
RPMO	13 (4,7)	11 (2,7)
Infecciones maternas	9 (3,3)	13 (3,2)
SHAE	8 (2,9)	8 (1,9)
Broncoaspiración	9 (3,3)	3 (0,7)
Otras	24 (8,8)	30 (7,2)
Total casos	275	411

Se puede evidenciar que a nivel mundial y nacional, las malformaciones congénitas ocupan un lugar destacado entre las causas de mortalidad neonatal e infantil, y de acuerdo a los datos de indicadores básicos de salud en Bogotá, en el 2010 ocupó el primer lugar como causa de mortalidad infantil.³⁰ En el 2014, del total de nacimientos, según el programa de vigilancia y seguimiento de anomalías congénitas en Bogotá,³¹ un 2% presentaban algún tipo de malformaciones y específicamente en la Clínica El Bosque, se reportó un 2% de casos.

Es por lo anterior, que si queremos alcanzar el objetivo del milenio en disminución de mortalidad infantil, debemos impactar en mortalidad neonatal, grupo etario donde se producen el mayor número de defunciones. Para esto, debemos conocer las principales causas de mortalidad, donde las malformaciones congénitas ocupan un lugar importante.

De esta manera es necesario identificar la frecuencia en cada institución de enfermedad genética para generar políticas de acción directas y dirigidas a modificar y tratar estas causas.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características de la enfermedad genética según la clasificación de McCandless en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal de la ciudad de Bogotá, en el periodo 2012-2013?

Justificación

En Colombia, de acuerdo al ministerio de salud y protección social,²⁸ la mortalidad neonatal corresponde al 63% de la mortalidad infantil, y entre las principales causas se encuentran las malformaciones congénitas.

Para el 2015, se propuso como meta del milenio disminuir la mortalidad infantil en 2/3, objetivo que no se pudo lograr por la lenta disminución en la tasa de mortalidad neonatal.

¿Pero cuáles son las causas para que los recién nacidos sigan falleciendo?

Entre estas, la enfermedad genética se ha empezado a identificar como una etiología importante, sin embargo, existe un desconocimiento de la carga de enfermedad genética como causa de muerte en este grupo etario, lo que representa una gran problemática. Por lo anterior, si queremos diseñar modelos preventivos en salud eficaces en evitar estas defunciones tempranas, debemos como primera medida identificar las principales patologías relacionadas para poder generar cambio.

La relevancia e importancia clínica de esta investigación es ser una herramienta teórica para nuestro sistema de salud, determinando de forma objetiva la carga de enfermedad genética en la población neonatal y su impacto en morbimortalidad, de esta manera se podrá demostrar la frecuencia de estas patologías y su relación con discapacidad, muerte del paciente, y las repercusiones socio-económicas para el niño, su familia y el país ante un diagnóstico tardío.

La meta a futuro de este proyecto es ser instrumento que evidencie la carencia de un programa genético integral que permita realizar diagnósticos y tratamientos oportunos,

disminuyendo discapacidad, previniendo complicaciones y evitando la recurrencia de la enfermedad. Así, se creará la necesidad de implementar mejores programas de tamizaje neonatal, asesoría preconcepcional y detección de enfermedad genética, creando estrategias sólidas de prevención primaria, secundaria y terciaria.

Objetivos

Objetivo general

Caracterizar la enfermedad genética en la unidad de cuidado intensivo neonatal de la clínica El Bosque en la ciudad de Bogotá, en el período de tiempo de 2012 – 2013.

Objetivos específicos

- Caracterización sociodemográfica de la población de estudio.
- Realizar un perfil de los diagnósticos más frecuentes en la población de estudio y clasificarlos de acuerdo a su etiología teniendo en cuenta la categorización de McCandless.
- Determinar si los diagnósticos de base genética de acuerdo a la clasificación de McCandless se relacionan con mayor morbimortalidad

Aspectos Metodológicos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo de corte transversal

Universo

La totalidad de historias clínicas de recién nacidos que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo neonatal de la clínica El Bosque desde el 01 de enero de 2012 hasta el 01 de enero de 2013.

Tamaño de muestra

No se requiere tamaño de muestra puntual ya que se tomaran las historias que cumplan con los criterios de selección determinados por los investigadores del presente proyecto. Se define como muestra por conveniencia.

Fases de trabajo

1. Fase de selección de información y recolección de datos: cumplimiento de requisito de permiso para obtener información procedente de registros clínicos de la unidad de estudio. Identificación de pacientes que cumplan con criterios de selección.
2. Construcción y limpieza de base de datos: registro de información relevante para la presente investigación en formato Excel. Creación de base de datos para facilitar la visualización y el análisis de la información.
3. Fase de análisis de la información: Se analizaron las variables continuas y nominales con el programa de Microsoft Excel y se hizo análisis multivariado con el programa SPSS

4. *Fuentes de información:* Datos procedentes de los registros de historias clínicas de los recién nacidos que ingresaron a la UCI neonatal de la Clínica El Bosque desde enero de 2012 hasta enero de 2013, seleccionados para hacer parte del presente estudio. Extraídos con previa autorización del asesor Universidad El Bosque y respetando acuerdos de confidencialidad de la información. Se aclara que el manejo de la información será realizado exclusivamente por las investigadoras y los resultados derivados se emiten con un fin netamente académico/investigativo.

Control de errores y sesgos

1. Sesgos de selección: Se controlara mediante el establecimiento de criterios de inclusión y exclusión claros y su acople a la población de forma estricta.
2. Sesgos de información: Se controlará mediante la revisión exhaustiva de la historia clínica y la extracción de la información de la forma más completa posible, actividad que será realizada por parte de las investigadoras.
3. Errores de tabulación o digitación: Las investigadoras se encargarán de la selección de información, tabulación de la misma en la base de datos y digitalarán los resultados. Se vigilará el proceso de forma estricta para evitar errores en la construcción de la información.
4. Sesgos de publicación: En la literatura se incluye información procedente de fuentes de información actualizadas, indicadores y datos provenientes de instituciones nacionales e internacionales acreditadas. No se incluye información no publicada o no pertinente para el objeto de la presente investigación.

Tabla 4. *Operacionalización de variables*

Matriz de variables			
Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Sexo del paciente	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Masculino o femenino	Nominal
Edad de la madre	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo a la fecha actual	Número de años de la madre al momento de la hospitalización del paciente	Continua: En años
Principal diagnóstico de hospitalización	Identificación de la enfermedad que conlleva a hospitalización del	Principal patología que conlleva a hospitalización del paciente	Nominal

	paciente		
Diagnóstico secundario	Presencia de enfermedades coexistentes o adicionales en relación con el diagnóstico inicial	Patología o condición clínica asociada (ej. Prematurez, bajo peso, Síndrome de Down)	Nominal
Días de estancia hospitalaria	Número de días de hospitalización de un paciente	Número de días desde el ingreso a UCI neonatal hasta su egreso, remisión a otra institución o fallecimiento	Continua: En días
Solicitud de interconsultas	Número de solicitudes de conceptos a otras especialidades médicas durante la hospitalización	Número de interconsultas realizadas a otros servicios médicos durante la estancia hospitalaria	Continua
Mortalidad	Defunción ocurrida durante la estancia	Fallecimiento del paciente durante la	Nominal: Si o No

	hospitalaria	estancia hospitalaria por causa derivada de su condición genética	
Reingresos	Nuevo ingreso a hospitalización	Nuevas hospitalizaciones en en los siguientes 30 días, en relación con el diagnóstico de base	Continua

Para la determinación de las variable “diagnóstico de hospitalización” y “comorbilidades asociadas” se tendrá en cuenta el diagnóstico de ingreso de acuerdo a CIE-10, diagnósticos de las evoluciones y diagnóstico de egreso por CIE-10, a partir de estos tres parámetros se escogerá el diagnóstico principal y se clasificará de acuerdo a las categorías determinadas en el estudio de McCandless y Cols¹²

Tabla 5. *Clasificación de McCandless*

Categoría	Definición
I	Enfermedades de origen monogénico. Patrón mendeliano definido
II	Enfermedades cromosómicas
III	Enfermedades genéticas complejas incluyendo enfermedades multifactoriales y malformaciones congénitas no clasificables en I y II
IV	Enfermedad de causa desconocida donde no se reconoce una causa genética absoluta pero en algunos casos puede haber predisposición genética
V	Desórdenes no genéticos, considerados como de causa ambiental

Análisis de la información

Se creó una base de datos en programa Excel para tabular los datos encontrados de las variables continuas y nominales determinadas en la fase 1 de trabajo (Ver instrumento de recolección de datos)

Se determinó porcentualmente el número de individuos en cada una de las categorías de McCandless, teniendo en cuenta el diagnóstico principal y diagnóstico secundario.

Para el análisis de las variables nominales se realizaron porcentajes y para las variables continuas medidas de tendencia central.

Se realizó un análisis multivariado con el programa estadístico SPSS mediante la técnica de conglomerados o clusters de las variables: Diagnóstico principal de hospitalización, diagnóstico secundario y días de estancia hospitalaria.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes que ingresen a la Unidad de recién nacidos de la Clínica El Bosque en el período de tiempo del 2012-2013
- Historias clínicas con registros completos que contengan los datos necesarios para la recolección de información.
- Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal con estancia mayor de 48 horas.

Criterios de exclusión

- Pacientes hospitalizados en la unidad de cuidado intensivo neonatal con diagnóstico principal de riesgo social como: Hijo de madre adolescente, ausencia de controles prenatales, madre que en el postparto inmediato requiere hospitalización en UCI

Aspectos éticos

Este proyecto plantea un estudio observacional descriptivo, que consultará únicamente fuentes secundarias, sin tener contacto con los recién nacidos. Por este motivo se considera un estudio sin riesgo, según la resolución 8430 del Ministerio de Salud.³²

Es un proyecto de investigación documental en el cual no se realizará ninguna intervención o modificación intencional sobre las variables biológicas, psicológicas o sociales de los recién nacidos que participen en el estudio; tampoco se vulnerará la confidencialidad ni se hará mal uso de la información recolectada de las historias clínicas. Pretende ser un punto de partida para intervenciones futuras en salud pública de las cuales se pueden ver beneficiadas otros pacientes.

Se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se garantizará la custodia de los datos recolectados de los recién nacidos, los cuales para evitar su divulgación y proteger su custodia, serán recolectados y editados solo por las investigadoras principales.
- La información recolectada por el instrumento, será guardada en una primera base de datos en la que se utilizará el documento del paciente, todo con el fin de identificar y posteriormente dar un número consecutivo a cada paciente, por lo cual en la segunda base de datos se eliminará el número de documento del paciente, con el propósito de proteger la confidencialidad de los pacientes.

Cronograma

No	Actividad	Responsable	Año 2015											
			01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
1	Construcción del protocolo de investigación	Dra Jiménez y Mariño												
2	Validación del protocolo y metodología	Dra Jiménez y Mariño												
			Año 2016											
3	Recolección de datos	Dra Jiménez y Mariño												
4	Análisis de datos	Dra Jiménez y Mariño												
5	Elaboración documento final	Dra Jiménez y Mariño												

Presupuesto

Aspectos financieros del proyecto durante los años 2015-2016 Valores en miles de pesos

Rubro/Fuentes	Cantidad	Valor individual	Valor total
Personal			
Investigadoras principales	2	0	0
Asesor metodológico	1	0	0
Asesor temático	1	0	0
TOTAL PERSONAL	4	0	0
Materiales			
Resma papel carta	2	13.000	26.000
Esferos	8	1500	12.000
Cartucho impresora	2	90.000	180.000
Carpetas	6	2000	12.000
Fotocopias	80	100	8000
CD	4	1500	6000
Computadores	2	0	0
Transporte			
Bus/Taxi			600.000
Total general			844.000

Resultados

En este estudio se incluyeron 335 neonatos que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, 170 (50,7%) de sexo femenino y 165 (49,3%) de sexo masculino. La edad promedio de las madres era de 27,8 años con un mínimo de 15 años y un máximo de 49, la moda fue de 24 y la mediana de 27 años.

La principal causa de hospitalización fue la prematurez con aproximadamente 40% de los casos seguido por ictericia (por incompatibilidad de grupo y otras causas) con cerca del 20%. (Ver Tabla 6)

Tabla 6. Causas de hospitalización en la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Prematurez	131	39,10
Ictericia por incompatibilidad sanguínea	47	14,03
Restricción del crecimiento intrauterino	31	9,25
Sepsis neonatal	24	7,16
Taquipnea transitoria del recién nacido	18	5,37
Ictericia por otras causas	15	4,48
Hipoglicemia	9	2,69
APGAR bajo recuperado	8	2,39
Neumonía in útero	8	2,39
Bronquiolitis	6	1,79

La distribución de la etiología de acuerdo a la clasificación de McCandless fue la siguiente:

Tabla 7. Distribución etiología de acuerdo a la clasificación de McCandless

Categoría	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
I	1	0,3	0,3
II	1	0,3	0,6
III	60	17,9	18,5
IV	174	51,9	70,4
V	99	29,6	100,0

Las categorías I, II y III que corresponden a patologías con base genética se presentaron en un 18.5%, la categoría más frecuente fue la V con un 51.9%

El tiempo de estancia promedio fue de 10 días con un mínimo de 1 día, un máximo de 85 días, una moda de 3 días y una mediana de 7 días.

Del total de neonatos hospitalizados, 66.2% tenían un diagnóstico relacionado, y de estos, el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) o enfermedad de membrana hialina fue el más frecuente 28%, seguido de ictericia fisiológica acentuada en 11%, taquipnea transitoria del recién nacido en 8.5% y sepsis neonatal en 7.6%. De estos diagnósticos, el total pertenecen a la clasificación V de McCandless.

En cuanto a la solicitud de interconsultas, 18,8% de los neonatos requirieron al menos una interconsulta y el número mayor de interconsultas solicitadas fueron 3. El diagnóstico más frecuente entre los neonatos que requirieron interconsultas fue prematuridad en 79% de los casos.

En el periodo estudiado se presentó un reingreso en un recién nacido con sospecha de hipertrofia pilórica y alergia a la proteína de leche de vaca.

La mortalidad observada fue de 2.7% correspondiente a 9 casos. Las muertes se presentaron en 8 pacientes (2.4%) con prematurez y Enfermedad de Membrana Hialina correspondiente a la categoría IV de McCandless; y en 1 paciente (0.3%) la mortalidad fue secundaria a asfixia y falla renal que corresponde a la categoría V.

A continuación, se listan las causas de hospitalización para cada categoría de la clasificación de McCandless:

Tabla 8. Causas de hospitalización para cada categoría de la Clasificación de McCandless.

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Clasificación I		
Síndrome de QT largo congénito	1	100
Clasificación II		
Síndrome de Down	1	100
Clasificación III		
Ictericia por incompatibilidad sanguínea	47	78,3
Hidronefrosis severa	3	5,0
Malformaciones SNC	3	5,0
Genitales ambiguos	2	3,3
Sindactilia o polidactilia	2	3,3
Cardiopatía	1	1,7
Quiste inclusión dental	1	1,7
Sospecha hipertrofia pilórica	1	1,7
Clasificación IV		
Prematurez	130	74,7
Restricción del crecimiento intrauterino	31	17,8
Macrosomía	3	1,7
Policitemia	3	1,7
Hipoglicemia	2	1,1
Alergia a la proteína de leche de vaca	1	0,6

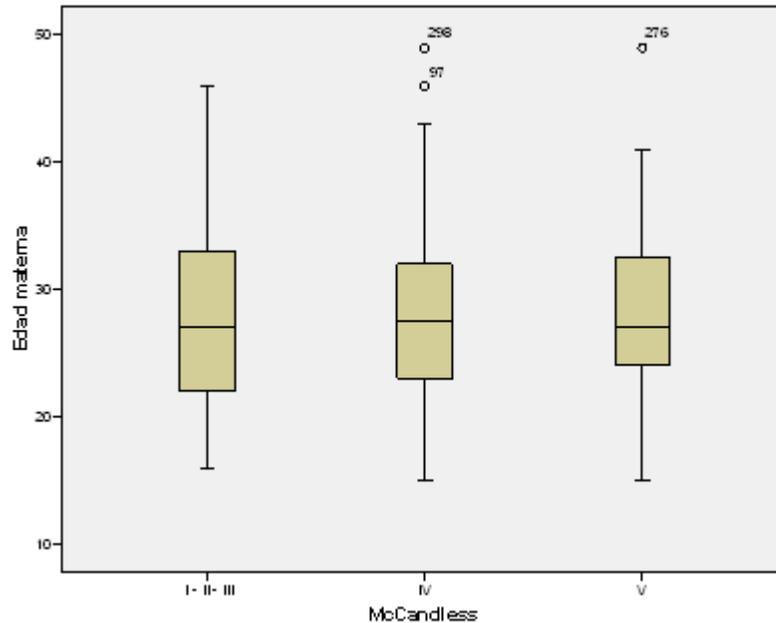
Ictericia por otras causas	1	0,6
Neumonía in útero	1	0,6
Neumotórax espontáneo	1	0,6
Taquipnea transitoria del recién nacido	1	0,6
Clasificación V		
Sepsis neonatal	24	24,2
Taquipnea transitoria del recién nacido	17	17,2
Ictericia por otras causas	14	14,1
APGAR bajo recuperado	8	8,1
Hipoglicemia	7	7,1
Neumonía in útero	7	7,1
Bronquiolitis	6	6,1
Síndrome de dificultad respiratoria del RN (Enfermedad de membrana hialina)	3	3,0
Apnea	2	2,0
ALTE	1	1,0
Asfixia perinatal	1	1,0
Hipertensión pulmonar severa	1	1,0
Ileo	1	1,0
Policitemia	1	1,0
Prematurez	1	1,0
Reflujo gastroesofágico	1	1,0
Riesgo hepatitis	1	1,0
Soplo cardíaco en estudio	1	1,0
Sospecha de enfermedad adenomatoidea quística	1	1,0
Sospecha de toxoplasmosis congénita	1	1,0

Posteriormente se realizó un análisis comparativo de las características de los pacientes y de su evolución clínica, de acuerdo a la categoría dentro de la clasificación de McCandless, agrupando las categorías I, II, III como enfermedades genéticas.

No se encontraron diferencias en cuanto a edad de la madre de acuerdo a la clasificación de McCandless. En los tres grupos definidos la mediana de edad estaba entre 27 y 27,5 años y el rango se encontraba entre 16 y 46 para la clasificación I - II y III y entre 15 y 49 para las clasificaciones IV y V. Únicamente se observó que la proporción de mujeres mayores de 35

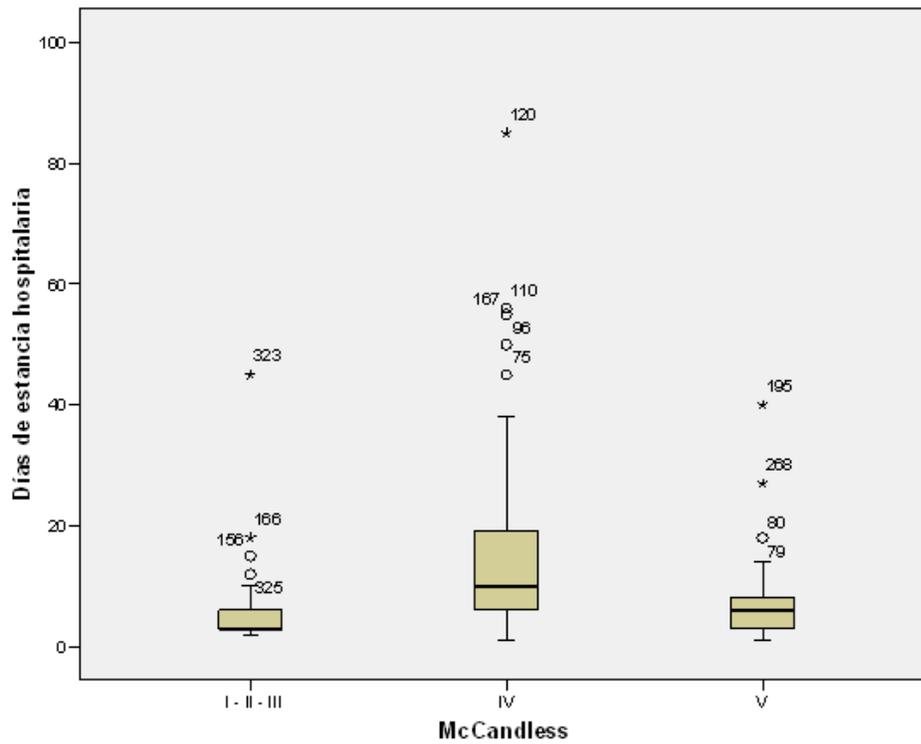
años fue ligeramente mayor en la clasificación I – II y III con 16.1% comparado con 14.4% y 13.1% en las categorías IV y V, respectivamente (Ver Figura 1).

Figura 1. Distribución de la edad de la madre de acuerdo a la clasificación de McCandless



En la estancia hospitalaria, se observó que esta fue mayor en los neonatos con clasificación IV ya que 58.6% reportaron una estancia superior a 8 días (Tabla 9). La mediana de estancia en los pacientes con clasificación I – II y III fue de tres días, con un mínimo de 2 y un máximo de 45; para los pacientes con clasificación IV la mediana de estancia fue de 10 días con un mínimo de uno y un máximo de 85; y para los neonatos con clasificación V, la mediana de estancia fue de 6 días, con un mínimo de uno y un máximo de 40 (Figura 2).

Figura 2. Estancia hospitalaria de acuerdo a la clasificación de McCandless



En cuanto a interconsultas, los pacientes con clasificación IV fueron los que más necesidad de interconsultas tuvieron con 28.7% y la mortalidad fue mayor en los neonatos con clasificación IV de McCandless. Del total de neonatos incluidos en el estudio, sólo se presentó un reingreso, descrito previamente, que pertenecía a la clasificación III de McCandless (Tabla 9).

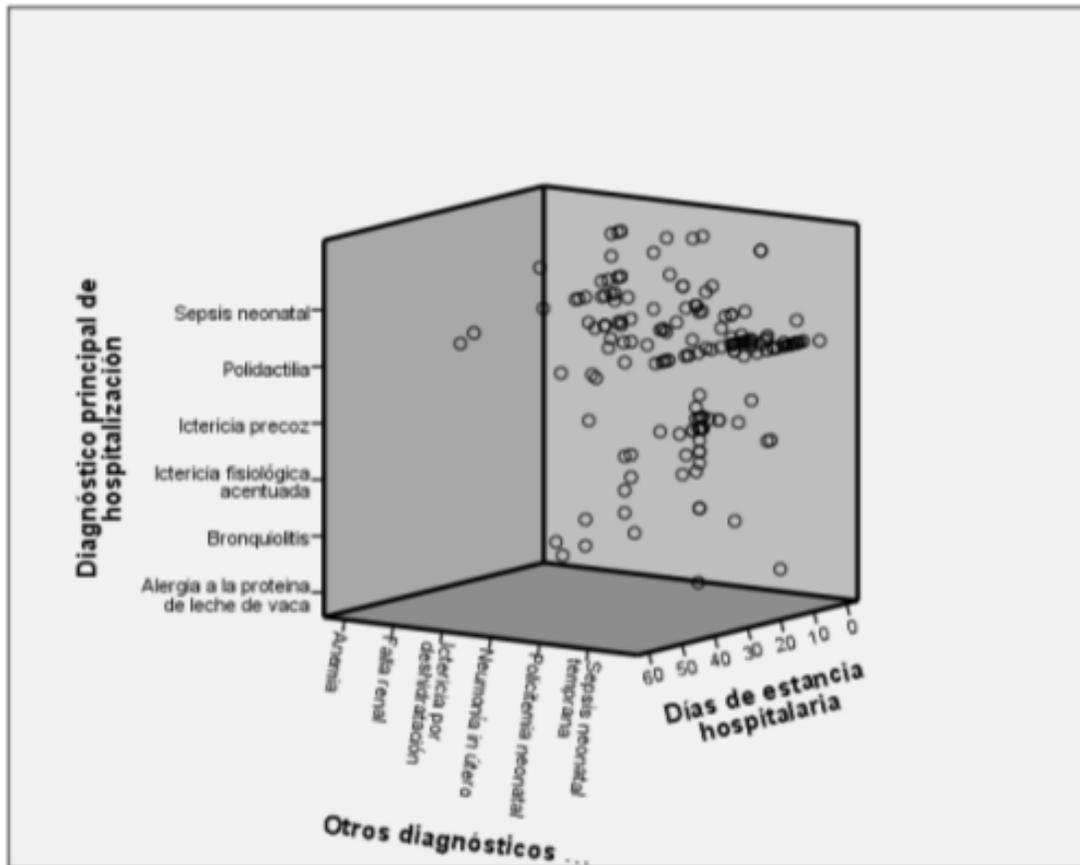
Tabla 9. Hospitalización y mortalidad de acuerdo a la clasificación de McCandless.

	Clasificación de McCandless					
	I - II - III		IV		V	
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Estancia						
Ocho días o menos	53	85,5	72	41,4	78	78,8
Más de ocho días	9	14,5	102	58,6	21	21,2
Interconsultas	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Ninguna	55	88,7	124	71,3	93	93,9
Una	4	6,5	34	19,5	5	5,1
Dos	3	4,8	15	8,6	1	1,0
Tres	0	0,0	1	0,6	0	0,0
Mortalidad	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
No	62	100,0	166	95,4	98	99,0
Si	0	0,0	8	4,6	1	1,0
Reingresos	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
No	61	98,4	174	100,0	99	100,0
Si	1	1,6	0	0,0	0	0,0

Se realizó un análisis multivariado a través del método de conglomerados entre las variables: Diagnóstico principal de hospitalización, diagnóstico secundario y estancia hospitalaria, encontrando:

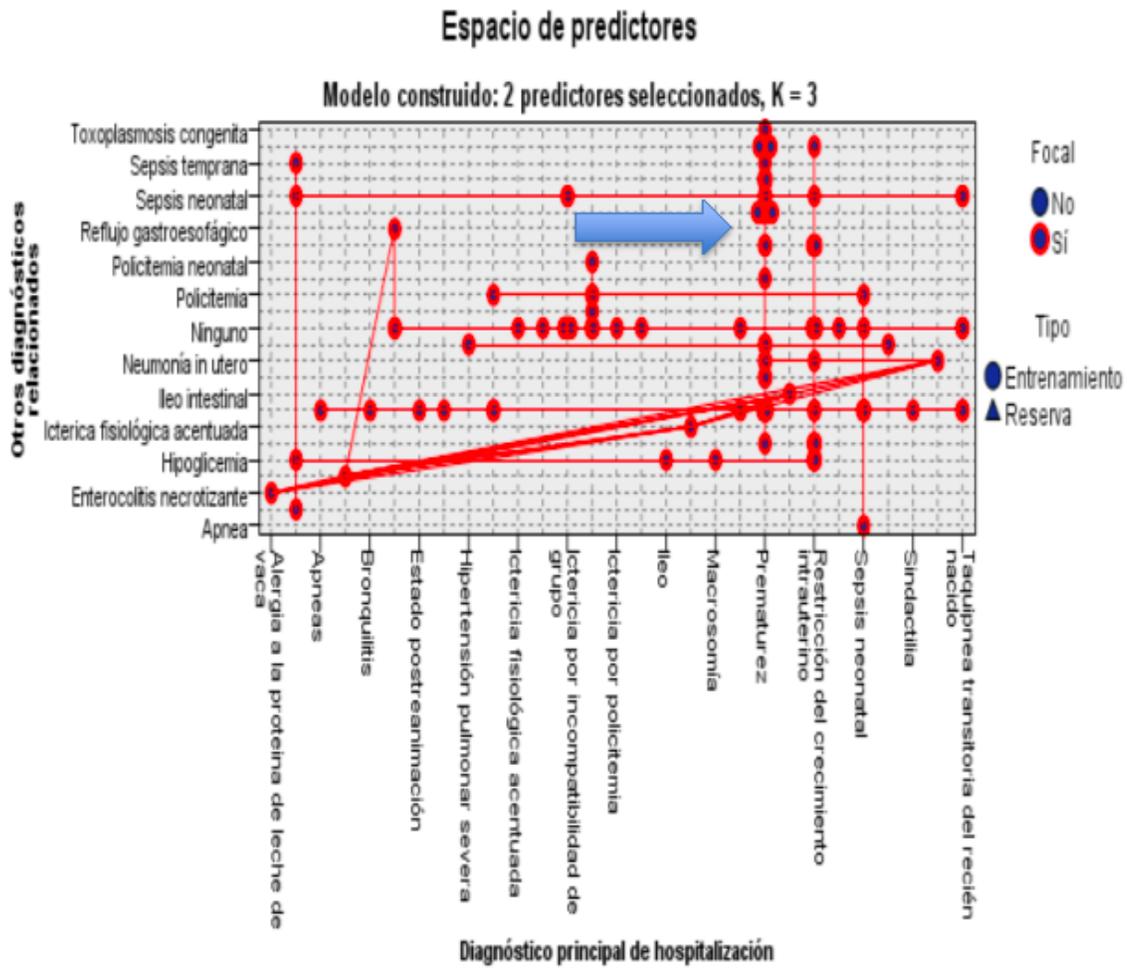
En el gráfico de dispersión (Figura 3) entre los 10 y 30 días de estancia hospitalaria, la polidactilia se agrupa con sepsis neonatal, y entre los 30 y 50 días, la ictericia fisiológica acentuada se agrupa con sepsis neonatal.

Figura 3. Gráfico de dispersión entre variables: Diagnóstico principal de hospitalización, diagnóstico secundario y estancia hospitalaria



En la figura 4 se encontró que la prematuridad se agrupa con la mayoría de los diagnósticos secundarios en especial con sepsis neonatal.

Figura 4. Método de clasificación del vecino más próximo entre variables diagnóstico principal de hospitalización y diagnóstico secundario



Discusión

El principal diagnóstico de hospitalización en la unidad de cuidado intensivo neonatal fue la prematuridad en un 40% de los casos, cifra que varía entre los diferentes reportes de causas de hospitalización en unidad de cuidado intensivo neonatal de diversos países: California, Estados Unidos 43%, Vietnam 7%, Francia 50%, Cuba 38%, México 22% (1,2, 3). Esta diferencia puede estar en relación con el nivel de atención de los diferentes centros hospitalarios, número de habitantes, nivel socioeconómico y factores de riesgo maternos. La Clínica El Bosque es un centro de tercer nivel y sitio de referencia para embarazos de alto riesgo, por tanto se espera que la frecuencia de prematuridad sea alta.

En cuanto a la distribución de la etiología de acuerdo a la clasificación de McCandless, el mayor porcentaje corresponde a las categorías IV y V (51.9% y 29.6% respectivamente), evidenciando que las causas de origen NO genético fueron el principal motivo de hospitalización, esto con relación al diagnóstico principal de prematuridad y otras causas como sepsis, RCIU y taquipnea transitoria del recién nacido. Las etiologías con base genética, clasificadas como categoría I, II y III suman un 18.5% de los casos, sin embargo, en este punto es importante aclarar que el porcentaje en la categoría III se incrementa por el diagnóstico de ictericia por incompatibilidad de grupo, teniendo en cuenta su base genética por el patrón de herencia de los grupos y RH sanguíneo que predispone a la reacción inmune generada.

En los estudios publicados, se reporta un porcentaje de aproximadamente 10 – 15% (2,4,5) hasta un 50% (6) en los grandes centros de referencia, de enfermedades genéticas como causa de hospitalización en la UCIN; en nuestro estudio la frecuencia fue mucho menor: 4% (excluyendo el diagnóstico de ictericia por incompatibilidad de grupo y RH) que puede

estar en relación al menor nivel de complejidad en los servicios de neonatología y pediatría de la Clínica El Bosque, lugar donde se realizó el estudio, con menor volumen de atención de neonatos y la falta de servicios de subespecialización como genética, nefrología, neumología y gastroenterología pediátrica por lo que muchos pacientes con patologías complejas no son remitidos a esta institución, disminuyendo el número de posibles causas de ingreso por enfermedad genética.

El tiempo de estancia hospitalaria promedio fue de 10 días; de acuerdo a las estadísticas de la UCIN de la Clínica El Bosque, se considera estancia prolongada cualquier hospitalización que supere los 7 días. Este tiempo está en relación en lo evidenciado en otro estudio (2), donde el promedio de estancia fue 7 días. La razón de estancia hospitalaria prolongada se debe al principal diagnóstico de ingreso a la UCIN, la prematuridad, donde las múltiples comorbilidades asociadas: Intolerancia a la vía oral, problemas de succión, requerimiento de oxígeno suplementario, infección, entre otras, conllevan a mayor tiempo de manejo intrahospitalario. Así, la estancia prolongada fue mayor en la categoría IV y no en las categorías con base genética (I, II y III) como se esperaría y lo reportan otros estudios (6,7), lo que puede ser explicado por el hecho que la prematuridad se encuentra entre los diagnósticos incluidos en la categoría IV, y de acuerdo a otros reportes, ésta es causa de estancia hospitalaria prolongada, con un promedio de 15 días (2,7)

El 18.8% de los neonatos incluidos en el estudio requirieron al menos una interconsulta, y los pacientes en la categoría IV de McCandless tuvieron mayor solicitud de estas, nuevamente en relación con la prematuridad. El número mayor de interconsultas solicitadas fue 3 y en el caso de las categorías con base genética, donde se esperaba mayor número de

valoraciones por otros servicios, se podría explicar por la no disponibilidad de genética clínica y otras subespecializaciones en la institución.

La mortalidad fue mayor en la clasificación IV, y el diagnóstico principal fue prematuridad. Las patologías de base genética encontradas en el estudio no fueron severas, por lo que esto no influyó la cifra de mortalidad en estos pacientes.

La literatura expone que la edad materna avanzada se considera factor de riesgo para algunas enfermedades genéticas, sin embargo, en nuestro estudio no se encontró una gran diferencia en la proporción de madres con edad mayor a 35 años entre las diferentes categorías de McCandless.

La otra variable analizada fue el reingreso hospitalario, encontrando sólo 1 del total de neonatos incluidos. Esta baja frecuencia se podría explicar por varias razones: 1.) Al momento del ingreso a la UCIN, el número de identificación de registro en la mayoría de los pacientes fue menor sin identificación, correspondiente al documento de la madre, sin embargo, al momento de un reingreso, estos pacientes podrían haber cambiado su identificación a registro civil, cambiando la historia clínica en el sistema. 2) La definición operacional de reingreso fue muy limitada, comprendiendo que la causa de hospitalización fuera la misma del diagnóstico principal y hasta los 30 días de vida, evidenciando otra problemática, en este tiempo, algunos pacientes ya pasaban al grupo de edad pediátrica, por lo tanto no podían ser manejados en la UCIN. 3) Tener en cuenta aspectos como cambio de seguridad social que podrían haber influido en la consulta a otras instituciones.

En el análisis multivariado se encontró que a los 10-30 días de estancia hospitalaria, la polidactilia se agrupa con sepsis neonatal, resultado que llamó la atención por lo que se revisó de forma minuciosa la historia clínica, encontrando que aunque el diagnóstico principal de hospitalización fue la polidactilia asociado a otras malformaciones menores, el paciente a los 2 días de estancia presenta deterioro clínico y respiratorio, realizándose diagnóstico de neumonía y requiriendo mayor estancia hospitalaria.

A los 30 y 50 días, la ictericia fisiológica acentuada se agrupa con sepsis neonatal, teniendo en cuenta que por la sepsis presentaban mayores días de hospitalización, este último proceso patológico y la imposibilidad de recibir la luz del sol, incrementaban la frecuencia de ictericias fisiológicas acentuadas.

Entre el diagnóstico principal de hospitalización y diagnóstico secundario, se encontró en el análisis multivariado asociación entre prematurez y sepsis neonatal; lo anterior está en relación a varios aspectos: 1) Las guías de manejo establecidas en la unidad de recién nacidos de la clínica El bosque, basadas en la guía de sepsis neonatal de la Academia Americana de Pediatría, indican que la prematurez sin causa clara es un factor de riesgo para sepsis neonatal temprana por lo que a todo prematuro de etiología desconocida, que son la mayoría de los casos, se debe considerar el diagnóstico secundario de sepsis neonatal e iniciar manejo. 2) La prematurez por todas sus comorbilidades asociadas, conlleva a estancias hospitalarias prolongadas, lo que incrementa el riesgo de infecciones asociadas al cuidado de la salud y sepsis. 3) El paciente prematuro presenta un sistema inmunológico inmaduro lo que aumenta el riesgo de adquirir infecciones y presentar sepsis.

Todo lo anterior explica la gran asociación encontrada entre estas dos patologías.

El estudio cuenta con una limitación principal, la baja complejidad en pediatría del centro hospitalario donde se realizó. Los pacientes ingresados a la UCIN provenían del servicio de

sala de partos o salas de cirugía, es decir, nacidos en la institución y las remisiones de otras instituciones son escasas debido a la falta de servicios de subespecialización que podrían permitir la atención de patologías complejas, lo que estaría en relación con un menor número de neonatos valorados y por tanto menor probabilidad de diagnóstico de enfermedad genética.

La prematurez fue el diagnóstico principal, encontrando mayor morbilidad en estos pacientes dado por más días de estancia hospitalaria, interconsultas y mortalidad.

Conclusiones

- La prematuridad es el diagnóstico más frecuente de hospitalización (39%, n=130) en la unidad de cuidados intensivos neonatales, y se relaciona con mayor mortalidad, días de estancia hospitalaria y requerimientos de interconsulta. Y además se agrupa con la mayoría de los diagnósticos secundarios en especial con sepsis neonatal.
- La distribución por género de los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, es proporcional, siendo del 50.7% para el género femenino, y 49.3% para el masculino.
- Las estancias hospitalarias más prolongadas están relacionadas en pacientes con prematuridad y sepsis neonatal.
- La mayoría de los recién nacidos (78.9% n=273) se encontraron en la clasificación IV y V según la distribución de la enfermedad genética por la clasificación de Mc Candless. Siendo la clasificación IV y V, enfermedades donde no tienen una causa genética conocida, o que son debidas a causas ambientales.
- Tan solo 2 pacientes que corresponden al 0.6%, se clasificaron como I y II según Mc Candless, los cuales si tienen una base genética más fuerte (enfermedades de origen mendeliano, o por defecto cromosómico).
- Los pacientes incluidos en la categoría III de Mc Candless, que también tiene una base genética, pero que no se pueden clasificar como I y II, tenían como diagnósticos ictericia por incompatibilidad sanguínea, y malformaciones en el sistema nervioso central, cardiovascular, gastrointestinal y renal; conformando en total el 17.9%.
- La mortalidad de los pacientes estudiados fue solo reportada en el 7.2%, y ocurrió en los pacientes clasificados en la categoría IV y V de Mc Candless, es decir en enfermedades secundarias a influencias ambientales o sin base genética definida.
- No se pudo determinar que los pacientes con mayor carga genética (Categorías I, II y III de Mc Candless) presentaran mayor morbilidad, determinada esta por el número de interconsultas, dado que la mayoría de interconsultas la presentaron los pacientes con prematuridad, condición que no tiene una base genética.

- La edad de la madre no presentó diferencias de acuerdo a la clasificación de Mc Candless.
- Hacen falta estudios similares en Unidades de recién nacidos, para poder compararlos con nuestros hallazgos, dado que los estudios que distribuyen la enfermedad genética según la misma clasificación (Mc Candless), se han realizados en pacientes hospitalizados en pediatría general y en pacientes que acuden a consulta externa.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva N°370. [Online].; 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>.
2. Instituto Nacional de Salud. *Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública- Protocolo de Vigilancia en Salud Pública- Defectos congénitos*; 2015.
3. Zarante I. *¿Para Donde Va La Genética Médica en Colombia?* [Online].; 2011. Available from: <http://anomaliasgeneticamedica.blogspot.com.co/2011/12/para-donde-va-la-genetica-medica-en.html>.
4. Ministerio de Salud y Protección social. *Guía de Práctica Clínica Detección de Anomalías Congénitas en el Recién Nacido*. Bogotá.; 2013.
5. Nussbaum RL, McInness R. *Thompson y Thompson. Genética en Medicina*. 7ª ed: Elsevier España; 2008.
6. Becú Villalobos D. *Medicina Traslacional, ¿Moda o Necesidad?* Medicina (Buenos Aires). 2014; (74): 170-172.
7. Acosta-Guio J, Zarante IM. *Consulta de Genética Médica en un Hospital de Segundo Nivel en Colombia: Impacto Médico y Social*. Revista Salud Bosque. 1 (1); 25-32.
8. Bernal J, Suárez F. *La carga de la Enfermedad Genética en Colombia, 1996-2025*. Univ. Méd. Bogotá (Colombia). 2008;49 (1): 12-28.
9. Secretaría Distrital de Salud Bogotá D.C. *Vigilancia en salud pública de anomalías y malformaciones*; 2013.
10. Páez P, Suárez-Obando F, Zarante I. *Enfermedades de Origen Genético en Pacientes . Pediátricos Hospitalizados en la provincia de Ubaté, Colombia*. Revista de salud pública. 2008; 10(3): 414-422.
11. Alvarenga RH. *El Pediatra y la Genética Médica*. Honduras Pediátrica. 1997; 18(1): 17-20.
12. 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.
13. Shawky R, Elsayed N, Ibrahim D. *Profile of Genetic Disorders Prevalent in Northeast . Region of Cairo, Egypt*. The Egyptian Journal of Medical Human Genetics 2012 (13):

45-62.

- 14 Moreno R, Aspillaga M, Avendaño I. *Frecuencia y Características de la Morbilidad Genética en un Hospital Pediátrico*. Rev. Chil. Padiatr.. 1991; 62 (2):112-117.
- 15 Catalán J, Nazer J, Cifuentes L. *Impacto de las Malformaciones Congénitas en una Unidad de Cuidados Especiales Neonatales*. Revista chilena de pediatría. 2005; 76 (6): 567-572.
- 16 Aviña JA, Tastekin A. *Malformaciones Congénitas: Clasificación y Bases Morfogénicas*. Revista mexicana de pediatría. 2008; 75 (2): 71-74.
- 17 Organización Mundial de la salud. 63.^a Asamblea mundial de la salud. ; 2010.
- 18 Zarante M, Gracia G, Zarante I. *Evaluación de Factores de Riesgo Asociados*. Univ. Méd. Bogotá (Colombia), 2012; 53 (1): 11-25.
- 19 Zarante I, Franco L. *Frecuencia de Malformaciones Congénitas: Evaluación y Pronóstico de 52.744 Nacimientos en Tres Ciudades Colombianas*. Biomédica. 2010; 30: 65-71.
- 20 Pachajoa H, Ariza Y. *Defectos Congénitos Mayores en un Hospital de Tercer Nivel en Cali, Colombia 2004-2008*. Rev. salud pública. 2011; 13 (1): 152-162.
- 21 Rainmann E. *Diagnóstico de Errores Innatos del Metabolismo*. Revista Chilena de Pediatría. 2008; (79): 92-95.
- 22 Sánchez M, Legarda T, Serra D. *Errores Innatos del Metabolismo: Aproximación Diagnóstica en Atención Primaria*. Boletín de la sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León. 2007;: 111-115.
- 23 Vela-Amieba M, Belmont L, Fernández C. *Frecuencia de Enfermedades Metabólicas Congénitas Susceptibles de ser Identificadas por el Tamiz Neonatal*. Acta pediátrica de México. 2009; 30 (3): 156-162.
- 24 Barrera L. *Errores Innatos del Metabolismo. Seis Años de Investigación en Colombia*. Acta Médica Colombiana. 1993. 18 (1): 31-40.
- 25 Órtiz Picón T. *Programa Nacional de Tamizaje y Diagnóstico Genético*. Precop SCP. 7 (2): 14-18.

- 26 Oestergaard M, Inoue M, Yoshida S. *Neonatal Mortality Levels for 193 Countries in 2009 with Trends since 1990: A Systematic Analysis of Progress, Projections, and Priorities*. PLoS medicine. 2011; 8 (8).
- 27 Lawn J, Wilczynska K, Cousens S. *Estimating the Causes of 4 Million Neonatal Deaths in The Year 2000*. International Journal of Epidemiology. 2006;; 706-718.
- 28 Ministerio de salud y protección social. *Análisis de Situación de Salud. Colombia, 2013*. Bogotá;; 2014.
- 29 Gómez J JDZJ. *Análisis Poblacional de la Mortalidad Perinatal. Modelos Para el Análisis de la Mortalidad Materna y Perinatal*. [Online]. [cited 2015 08 29. Available from:
http://medicina.udea.edu.co/Dependencias/Ginecologia/CLAP/pdf/libros/libro1/analisis_poblacional.pdf.
- 30 Alcaldía Mayor de Bogotá D.C. *Indicadores Básicos de Salud en Bogotá D.C 2010*. [Online].; 2010 [cited 2015 08 29. Available from:
<http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/Todo%20ASIS/Folleto%20Indicadores.pdf>.
- 31 Gracia. G, Zarante I, García A. *Programa de Vigilancia y Seguimiento de Anomalías Congénitas de Bogotá, Octubre 2014*.. [Online]. [cited 2015 29 08. Available from:
<http://www.anomaliascongenitas.org/app/webroot/blog/wp-content/uploads/2015/03/10.-Octubre-Word-FINAL-.pdf..>
- 32 Ministerio de Salud. República de Colombia. Resolución N° 008430 de 1993; Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.