UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FRECUENCIA DE LAS PATOLOGÍAS EN EL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE GENÉTICA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA. BOGOTÁ, COLOMBIA (2009-2010).

ADRIANA DEL PILAR RAMIREZ REY

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN GENÉTICA HUMANA

BOGOTÁ D.C., COLOMBIA

2013

FRECUENCIA DE LAS PATOLOGÍAS EN EL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA DE GENÉTICA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA. BOGOTÁ, COLOMBIA (2009-2010).

ADRIANA DEL PILAR RAMÍREZ REY

Tesis presentada como requisito parcial para optar el título de:

Magister en Genética Humana

Director de tesis Msc. Dra. Orietta Beltran

Codirector de Tesis Msc. Dra. Clara Arteaga

Línea de Investigación: Genética Humana

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN GENÉTICA HUMANA

BOGOTÁ D.C., COLOMBIA

2013

A los desplazados de la academia

Las amenazas muchas veces llegan a nuestra vida sin merecerlas, pero el valiente y sabio sigue adelante, aprovecha la oportunidad y se hace más fuerte, además aprende que para seguir adelante hay que perdonar como Dios nos perdona.

Porque Dios nos da la sabiduría y de su boca viene el conocimiento y la inteligencia.

Agradecimientos

A DIOS, que ha estado conmigo y me lleva de su mano.

A la Doctora Orietta Beltrán mi amiga y colega que siempre creyó en mí, gracias a su apoyo incondicional y su insistencia hoy se cumple este sueño. .

A Nicolai Beltrán quien alegra nuestras vidas y estuvo presente en el proyecto desde el inicio de su vida.

Al profesor Luis Artemo por su colaboración y asesorías en epidemiologia.

A la doctora Lida Osmarla Quintero amiga y colega que con su apoyo me animo a empezar de nuevo.

A los doctores Cristian Murcia; Daniel Rodríguez; Federico González y Esteban Rodríguez estudiantes de Medicina de la Universidad Militar por el acompañamiento en la revisión de la información.

A la Dra. Clara Arteaga docente de la facultad de medicina por su asesoría

A mi familia por su apoyo y comprensión por el tiempo que no les dedique

A la Fundación-Hospital de la Misericordia entidad donde se realizó este proyecto.

A la Universidad Militar Nueva Granada entidad que financio el proyecto.

Resumen

Las enfermedades genéticas y las anomalías congénitas implican un alto costo social, dado que inician desde la infancia y continúan a través de toda la vida de los individuos. Las enfermedades genéticas son “raras” de manera individual, pero en conjunto son bastante frecuentes y afectan alrededor del 6% de la población mundial y son la primera causa de mortalidad en niños y niñas menores de 4 años en Colombia (Ministerio de la Protección Social, 2011). Debido al incremento y la falta de atención integral de estas patologías, el gobierno nacional expidió la *ley de enfermedades huérfanas* reconociéndolas como asunto de interés nacional. La ley resalta la necesidad de conocer la incidencia, prevalencia, número de casos por área geográfica, mortalidad y morbilidad, entre otros datos epidemiológicos que permiten identificar la disponibilidad de los recursos del sistema de salud colombiano tanto a nivel de infraestructura como de personal en atención en salud (Congreso de la Republica de Colombia, 2010). Este estudio describe la casuística de las enfermedades raras en la consulta externa pediátrica en un cuarto nivel de atención reflejando la eficiencia de la atención perinatal y de los programas de control prenatal y complementa información de casos al sistema de vigilancia epidemiológica nacional.

Palabras clave: enfermedades genéticas congénitas, anomalías congénitas, carga genética, discapacidad intelectual, vigilancia epidemiológica.

Abstract

Genetic diseases and congenital anomalies involve a high social cost, since starting from chilhood and continue throughout the life of the patients. Genetic diseases are “rare” in a individual way, nevertheless together are quite common, affecting about 6 % of the world population and are the leading cause of mortality in children under 4 years in Colombia (Ministerio de Protección social 2011). Owing to the increase and deficiency of comprehensive care of these pathologies, the national government ship off the law “Orphan diseases”, recognizing as a matter of national interest. This law highlights the need to determine some points in the epidemiology like incidence, prevalence, number of cases by geographical área, the mortality and morbidity; the data showed identify the availability of resources of the Colombian healt system, both in concept of infrastructure and health personnel (Congress of the republic of Colombia, 2010) . The main of this peaper describes the casuistry of rare diseases seen in the pediatric outpatient in a healthcare fourth level that reflect the efficiency of perinatal programs and perinatal care, the information complements the national surveillance system of Orphan diseases.

Keywords: Congenital genetic diseases, Congenital anomalies, Genetic load, intelectual disability. epidemiological surveillance.

Contenido

Pág.

Resumen ..... **IX**

Lista de figuras ..... **XIII**

Lista de tablas ..... **XIV**

Introducción **1**

1. Enfermedades genéticas **5**

1.1 Clasificación de las Anomalías Congénitas 6

1.2 Clasificación morfogénica de las anomalías 7

1.3 Patrones de anomalías. 8

1.4 Clasificación etiológica de las anomalías. 9

2. Objetivo general **13**

2.1 Objetivos específicos 13

3. Método **15**

4. Resultados **21**

4.1 Descripción general 21

4.2 Casos confirmados 26

4.3 Casos presuntivos 31

5. Discusión **39**

6. Conclusiones y recomendaciones 47

Bibliografía 51

Lista de figuras

		Pág.
Figura 4-1.	Grupos de edad de los pacientes	22
Figura 4-2.	Procedencia de los pacientes.	23
Figura 4-3.	Procedencia de los padres y abuelos de los casos	23
Figura 4-4.	Clasificación del antecedente de Consanguinidad	24
Figura 4-5.	Clasificación etiológica de los casos Confirmados	27
Figura 4-6.	Asistencia a citas de consulta externa de los casos presuntivos.	32
Figura 4-7.	Descripción de los casos presuntivos	33

Lista de tablas

		Pág.
Tabla 3-1	Grupos de antecedentes perinatales evaluados	16
Tabla 4-1.	Clasificación de los casos de enfermedades genéticas y anomalías congénitas en un hospital pediátrico de referencia	21
Tabla 4-2.	Antecedentes Prenatales de los casos	25
Tabla 4-3.	Características de la edad gestacional de los casos	26
Tabla 4-4.	Casos confirmados de acuerdo al catálogo de enfermedades genéticas y genes humanos en línea (OMIM)	27
Tabla 4-5	Características de los casos confirmados con enfermedades g genéticas y anomalías congénitas en un hospital pediátrico de referencia**.**	**30**
Tabla 4-6.	Características de los casos presuntivos de enfermedades genéticas y anomalías congénitas en un hospital pediátrico de referencia	34
Tabla 4-7.	Casos presuntivos de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 de la Organización Mundial de la Salud (CIE 10)	35

Introducción

En 1961, se reconocieron los efectos teratogénicos de la talidomida en aproximadamente 10.000 niños que nacieron con focomelia, principalmente en Europa, Australia y Japón, dando lugar a la prohibición de la talidomida en la mayoría de los países (Felisati, 1964; Speirs, 1962). La tragedia de la talidomida marcó un hito para el desarrollo de protocolos sistemáticos de pruebas de toxicidad de fármacos y en la necesidad de establecer sistemas de información para vigilar la aparición de anomalías congénitas y la detección de factores ambientales que afecten la reproducción humana negativamente (Kim & Scialli, 2011; Weatherall, De Wals, & Lechat, 1984).

Durante las décadas de los 60's y 70's en varios países del mundo se desarrollaron sistemas de vigilancia de anomalías congénitas evaluadas al nacimiento. En 1967, se inició la vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas en Estados Unidos en el Centro de Control Enfermedades de Atlanta a través de programa Metropolitan Atlanta Congenital Defect Program (MACDM). En 1976, en Europa se creó el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y en 1979 el European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) de la Comunidad Europea. En Centroamérica existen otros registros como el Registro de Malformaciones de Costa Rica, Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas de México (RYVEMCE) y el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC). En Latinoamérica, desde 1967 se inició la vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas, con la creación del estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas (ECLAMC), con un acuerdo voluntario entre profesionales de la salud para formar un programa para la investigación y prevención de las anomalías congénitas en hospitales que cubre la mayor parte de Sur América (Castilla & Oriolli, 2004; Lopez-Camelo & Orioli, 1996; Weatherall et al., 1984). Colombia ha contribuido en el ECLAMC en varias oportunidades, teniendo una participación continua desde el 2001, principalmente en la ciudad de Bogotá, con la colaboración 45 hospitales (*Annual Report 2011 with data for 2009. International Clearinghouse for birth defects surveillnce and research*, 2011; Zarante, Franco, López, & Fernández, 2010).

Las anomalías congénitas también llamadas defectos de nacimiento, trastornos congénitos o malformaciones congénitas son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como defectos o anomalías del desarrollo (morfológicos, estructurales,

funcionales o moleculares) presentes al nacer nacimiento, aunque las manifestaciones no tienen por qué aparecer desde el nacimiento (Christianson, Howson, & Modell, 2006; Organizacion Mundial de La Salud, 2012)

Las anomalías congénitas implican un alto costo social, dado que se inician desde la infancia y continúan a través de toda la vida de los individuos afectados. Anualmente se estima que 7.9 millones de niños nacen con una anomalía congénita grave de origen genético o parcialmente genético, afectando aproximadamente el 6% de población mundial. Las anomalías congénitas graves pueden ser mortales, y los pacientes que sobreviven a las complicaciones asociadas a su enfermedad de base en su mayoría cursan con discapacidad cognitiva, física, auditiva y/o visual. En la población infantil menor de 5 años de edad, se calcula anualmente una mortalidad global de 3.3 millones de casos debidos a anomalías congénitas y de 3.2 millones de niños que sobreviven con discapacidad (Christianson et al., 2006; Organizacion Mundial de La Salud, 2012).

Según las estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (Departamento Administrativo Nacional de Estadística, 2011) en la última década en Colombia se ha incrementado la mortalidad infantil ocasionada por anomalías congénitas, en el año 2006 fue la segunda causa de mortalidad infantil en menores de un año de edad con una mortalidad del 20%, y en el año 2010, las “malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas” fueron las primeras causas de mortalidad en niños y niñas menores de cuatro años con una tasa de mortalidad en menores de 5 años del 17.7 por 1000 nacidos vivos, que produjeron el 32% de la mortalidad en niños y el 35% de la mortalidad en niñas (Ministerio de la Proteccion Social, 2011; Zarante et al., 2010).

Por el incremento de estas enfermedades el Ministerio de la Protección Social expidió la ley 1392 de 2010 y el decreto 1954 del 2012 donde reconoce las enfermedades huérfanas de interés especial y se adoptan las normas tendientes a garantizar la protección social por parte del estado colombiano a la población que padece y a sus cuidadores, se realizará inspección, vigilancia y control de ellas, además de conocer la incidencia, la prevalencia, el número de casos por área, la mortalidad y morbilidad en la población Colombiana. Estos datos han sido obtenidos desde el año 2001, principalmente, del control epidemiológico de los casos de nacimientos que se realiza en algunos hospitales de Colombia (García et al., 2003; Pachajoa, Ariza, & Isaza, 2011ª; Zarante et al., 2010). Los datos obtenidos en consulta externa pediátrica de anomalías son escasos (Bermudez, Martinez, Cifuentes, & Mendez, 2011). Adicionalmente en el año 2009 se crea el protocolo de Vigilancia y control de anomalías congénitas por parte del Instituto Nacional de Salud y se establece que en todo caso probable de anomalía congénita el prestador de salud captará el caso desde su clasificación probable, o sea en

el momento del parto, en la valoración del recién nacido en el puerperio inmediato y mediato, en la primera consulta de crecimiento y desarrollo, y se deberá diligenciar la ficha única de notificación individual de datos básicos y complementarios.

En Colombia se desconoce a cerca de las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas en la población infantil en la consulta externa, siendo la primera causa de muerte en menores de 5 años, es fundamental este estudio para mejorar el impacto del manejo del paciente y su familia, procurando disminuir su prevalencia, mortalidad y discapacidad secundaria.

Las enfermedades huérfanas son aquellas crónicamente debilitantes, graves, que amenazan la vida y que muestran una prevalencia menor de 1 en 5000 personas, y comprenden enfermedades raras, ultrahuérfanas y olvidadas. Las enfermedades huérfanas son poco frecuentes, y la gran mayoría son de origen genético. Dentro de esta categoría se incluyen cerca de 7000 patologías potencialmente evaluadas en la especialidad de genética clínica, cuyas pruebas confirmatorias son complejas y costosas, y donde en la mayoría de ellas no hay un tratamiento definitivo. Además, son enfermedades que despiertan poco interés comercial para la investigación en la producción de nuevos medicamentos, siendo además, por la misma razón olvidadas en los sistemas de salud.

Sin embargo, el diagnóstico temprano de estas patologías permite reducir costos de atención, dado que los pacientes afectados se pueden beneficiar de un asesoramiento genético a la familia, del manejo paliativo y las intervenciones quirúrgicas y médicas para la corrección y el tratamiento de anomalías, que brinden una mejor calidad de vida al paciente, favorecer un nivel de independencia e incluso, en algunos casos permitir la inclusión social y laboral.

1. Enfermedades genéticas

Las enfermedades genéticas son “raras” de manera individual (Organizacion Mundial de La Salud, 2002) (Organizacion Mundial de La Salud, 2010) pero en conjunto son bastante frecuentes; se estima que alrededor del 70% de las hospitalizaciones en los hospitales pediátricos son ocasionadas por enfermedades con un componente genético significativo, y que el 34% de las hospitalizaciones pediátricas son debidas a patologías de origen genético, las cuales por su complejidad generan costos significativos en los sistemas de salud (J. Hall, 1997; Kumar, Radhakrishnan, Chowdhary, & Giampietro, 2001; McCandless, Brunger, & Cassidy, 2004; Scriver, Neal, Saginur, & Clow, 1973; Yoon, Olney, Khoury, Sappenfield, & Chavez, 1997).

Debido al incremento y la falta de atención integral de estas patologías, el gobierno colombiano expidió la Ley de enfermedades huérfanas reconociendo las enfermedades “raras” como un asunto de interés nacional con el fin de establecer políticas de salud pública. Uno de los aspectos que resalta la ley es la necesidad de generar un sistema de información que proporcione conocimiento acerca de la incidencia, prevalencia, o en su defecto conocer el número de casos por área geográfica, mortalidad y morbilidad, entre otros datos epidemiológicos, que permitan identificar la disponibilidad de los recursos del sistema de salud colombiano tanto a nivel de infraestructura como de personal de salud que permita garantizar la atención de estos pacientes (Congreso de la Republica de Colombia, 2010). No obstante, la implementación de la Ley 1392 ha sido lenta y sólo hasta el Decreto 1954 de Septiembre 19 de 2012 se establecieron las condiciones y procedimientos para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas con el fin de disponer de la información periódica y sistemática que permita realizar el seguimiento de la gestión de las entidades responsables de su atención. En este decreto se establece que el reporte de la información es de obligatorio cumplimiento por todas las entidades e instituciones del sistema de salud colombiano y se constituirá en requisito para acceder a los recursos de la subcuenta del fondo de solidaridad y garantía (FOSYGA) para las prestaciones de salud de estas patologías que no se encuentren incluidas en el plan de beneficios (Ministerio de salud y proteccion social, 2012).

En Colombia, la mayoría de los estudios de anomalías congénitas han sido desarrollados bajo el modelo operacional del ECLAMC de caso-control de nacimientos hospitalarios (García et al., 2003; Pachajoa et al., 2011ª; Zarante et al., 2010); y son pocos los datos

de la carga de la enfermedad genética a nivel hospitalario y de consulta externa pediátrica (Bermudez et al., 2011; Páez, Suárez-Obando, & Zarante, 2008). En Colombia, en el estudio piloto de Bermúdez y colaboradores, fueron descritos 58 pacientes que asistieron a consulta de genética de primera vez en la Clínica del Niño de la Fundación de los Andes por el período de la segunda mitad del 2009 y 2010. Una de las conclusiones del estudio, es que del análisis de las frecuencias de las patologías congénitas, muchas de ellas de origen genético y otras con un componente genético y ambiental, en la consulta externa pediátrica de hospitales de referencia, se aporta información a los programas de vigilancia y sobretodo, evidencia la eficacia de la detección temprana y en manejo adecuado de casos en las instituciones relacionadas con su atención perinatal.

1.1 Clasificación de las Anomalías Congénitas

Los defectos congénitos son anomalías del desarrollo humano embrionario o fetal que son causadas por errores en la morfogénesis, debidos a factores genéticos, ambientales o la interacción de ambos que se encuentran presentes en el momento del nacimiento.

Estas alteraciones en la morfogénesis pueden presentarse de manera aislada afectando órganos o regiones, o pueden afectarse múltiples órganos o sistemas. Los defectos congénitos aislados son clasificados en anomalías mayores o menores y son clasificados por su importancia anatómica y funcional a que dan lugar.

Las anomalías mayores son aquellas que dañan de manera significativa la función normal de los órganos afectados, ponen en riesgo la salud del paciente o reducen la calidad de vida, normalmente estas anomalías requieren atención médica, quirúrgica y psicológica especializada para la adaptación del individuo a la sociedad, un ejemplo de anomalía mayor es la espina bífida. Las anomalías menores son alteraciones que no generan riesgo grave para la salud del paciente, no comprometen la forma o funcionalidad corporal, pueden tener significado estético y no requieren tratamiento médico ni quirúrgico. Por otra parte, las anomalías menores pueden estar presentes en la población normal y se consideran rasgos tales, como epicanto, pliegue único palmar, etc. Varios autores han enfatizado acerca de la necesidad de establecer un tercer grupo dentro del cual estarían anomalías que representan francas desviaciones del desarrollo, aunque no constituyan de manera inmediata un daño estético ni funcional para el paciente tal como ocurre con los apéndices o fistulas preauriculares, algunos tipos de polidactilia, etc. Estas deben distinguirse de las anomalías menores, las cuales en forma

aislada pueden considerarse como normales, pero que en presencia de varias de estas anomalías menores en un individuo se debe proponer la búsqueda de otras mayores ocultas que puedan sugerir un patrón de anomalías específico (Aase, 1992; Jones, 2006).

Algunas de las anomalías congénitas son detectables al nacimiento con un examen clínico habitual, pero otras pueden pasar inadvertidas y no detectarse hasta que muestran síntomas tardíamente, como pueden pasar con alteraciones como agenesia renal unilateral, sordera, etc. Esta circunstancia ha motivado la implementación del tamizaje neonatal sistemático para patologías con estas características. La causa del 50% de los defectos congénitos es desconocida; sin embargo, en el 15% se han relacionado teratogénos asociados a factores ambientales prenatales que afectan la embriogénesis, el 10% tienen una causa genética y el 25 % son de origen multifactorial por la interacción genética- ambiental (Martinez et al., 1996; Winter, Baraitser, & Douglas, 1984).

1.2 Clasificación morfogénica de las anomalías

Una de las clasificaciones de las anomalías se basan en el tiempo morfogénico en que se producen y estas son: malformaciones, disrupciones, displasias y deformaciones.

La *malformación* es un defecto morfológico de un órgano, parte de este o una región más grande del cuerpo, que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal. El término intrínseco hace referencia casi siempre a los factores hereditarios y determina que la alteración está presente desde el inicio del desarrollo y afecta la morfogénesis temprana. El mecanismo fisiopatológico suele ser desconocido en la mayoría de los casos. (Jones, 2006; Spranger et al., 1982).

La *disrupción* es un defecto morfológico casi siempre esporádico de un órgano, parte de un órgano o una región más grande del cuerpo ocasionada por factores extrínsecos que interfieren con la morfogénesis normal. Dentro de los factores extrínsecos están las infecciones, los medicamentos, las sustancias psicoactivas y los agentes físicos tales como la radiación ionizante, la hipertermia, etc. (Spranger et al., 1982)

La *displasia* en un defecto morfológico en la organización normal de las células en los tejidos, afecta a un solo tipo de tejido u organo de una sola clase celular, se puede ver formación incompleta de los tejidos o de la diferenciación de estos. Ejemplos de estas anomalías son las displasias óseas: como acondroplasia y osteogénesis imperfecta. (Jones, 2006; Spranger et al., 1982)

Las *deformaciones* son alteraciones ocasionadas por fuerzas mecánicas inusuales sobre el feto en desarrollo, afectando la forma, posición o estructura anatómica previamente normal. Estas fuerzas mecánicas inusuales pueden tener diversos orígenes tales como la presión gemelar, anomalías uterinas maternas, oligohidramnios o por daños neurológicos del feto que impiden la función muscular normal y el movimiento articular (Jones, 2006; Spranger et al., 1982).

La prevalencia de los diferentes tipos de anormalidades mayores en las series de pacientes con defectos congénitos son: malformaciones el 94%, deformaciones 4%, y disrupciones el 2% (Spranger et al., 1982).

1.3 Patrones de anomalías.

Las anomalías múltiples pueden estar etiológicamente relacionadas, o ser el producto de un solo proceso patogénico o concurrir en un solo individuo por causalidad. Estas anomalías han sido llamadas defecto de campo del desarrollo, secuencia, síndrome, asociación y espectro.

El *defecto de campo del desarrollo* es una alteración embrionaria en la que el desarrollo de estructuras complejas a partir de estructuras sencillas han sido afectadas, es determinado y controlado con relación al espacio y tiempo de manera coordinada, sincrónica y jerárquica. La etiología es heterogénea, puede ser por un proceso malformativo o disruptivo y está clasificado en dos: defecto monotópico que involucra estructuras contiguas como la holoprosencefalia y el defecto de campo politópico que abarca estructuras anatómicas distantes que comparten mecanismos de control en su desarrollo como en el Síndromes radio (mano)-corazón.

La *secuencia* hace referencia al mecanismo que desencadena una cascada de anomalías, este mecanismo es derivado de una única anomalía primaria o de un factor mecánico, ocurre en al morfogénesis temprana y que da como resultado patrones de anomalías múltiples como puede verse en la secuencia de Pierre Robin, por lo tanto las secuencias pueden ser malformativas, deformativas, disruptivas o displásicas.

El *síndrome* es un patrón de anomalías múltiples que están relacionadas etiológicamente es decir, por una única causa y no son consecuencia de un defecto previo de la morfogénesis, pueden ser causas cromosómicas, monogénicas o teratogénicas. Por ejemplo, el síndrome de Turner.

La *asociación* es el patrón de anomalías múltiples idiopáticas de la blastogénesis, que ocurren juntas en un individuo con una frecuencia mayor a la esperada por la probabilidad, y que se caracterizan por la presencia de dos o más malformaciones que no son considerados como síndromes, secuencias o defectos de campo, como la asociación MURCS.

El *Espectro* comprende entidades con múltiples anomalías que muestran gran variación clínica, como el espectro oculoauriculoventricular o facioauriculovertebral, que puede afectar todas las áreas del organismo, aunque es caracterizada por microtia, microsomía hemifacial , alteraciones oftalmológicas y vertebrales (Aase, 1992; Del Castillo Ruiz, Hernandez Uranga, & Zafra de la Rosa, 2012; Queißer-luft & Spranger, 2006).

1.4 Clasificación etiológica de las anomalías.

La etiología de las malformaciones congénitas puede ser genética, ambiental o por la influencia de ambas, aunque la causa de la mayoría de estas es desconocida. Del Castillo Ruiz et al., 2012 han clasificado las enfermedades por su patrón de herencia y su componente ambiental en:

a. *Monogénicas o Mendelianas*: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X dominante, ligada al cromosoma X recesivo o ligada al cromosoma Y. En estas enfermedades está afectado un solo gen (o locus), por esto son llamadas monogénicas y se heredan por patrones clásicos de dominancia o recesividad. Aproximadamente, el 1% de los niños nacidos vivos son fenotípicamente anormales debido a la mutación de un gen. Se han reconocido cerca de 7.000 desórdenes potenciales de un gen (Mendeliano) y se sospecha de muchos otros en el catálogo de enfermedades genéticas humanas, conocido como OMIM por sus siglas del inglés, Online Mendelian Inheritance in Man.

b. *Enfermedades cromosómicas*: asociadas a alteraciones de los cromosomas, la cuales pueden ser estructurales, numéricas o en mosaicismo. Son observadas en el 0.6% de los recién nacidos vivos y condicionan a cuadros clínicos importantes, por lo general incluyen retraso mental y compromiso en el crecimiento, así como diversas anomalías congénitas.

c. *Enfermedades multifactoriales o poligénicas:* son enfermedades del producto de la combinación de múltiples factores ambientales y mutaciones en varios genes, que condicionan una predisposición genética. Algunos de los factores ambientales que pueden afectar a este tipo de enfermedades son: la edad, el sexo (ser varón o hembra), malos hábitos (obesidad, tabaco, alcohol), ambientes tóxicos o una infancia con deficiencia nutricionales. Las enfermedades poligénicas no siguen un patrón de herencia mendeliano y, a veces, cuando hay un gen principal responsable de la enfermedad, se comportan como herencia dominante con penetrancia incompleta (Mclnnes & Nussbaum, 2008).

d. *Enfermedades mitocondriales*: son desordenes resultantes de mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial, causando un grupo heterogéneo de enfermedades por la deficiencia de una o más proteínas involucradas en el metabolismo. Las enfermedades mitocondriales hereditarias solo se transmiten a través de la línea materna. (Mclnnes & Nussbaum, 2008)

e. *Enfermedades de herencia no clásica:* son enfermedades que no tiene un patrón de herencia clásica y con el advenimiento de las pruebas moleculares se han podido especificar mejor, aunque anteriormente estuvieran clasificadas en algún

tipo de herencia clásica. La herencia no clásica agrupa a las mutaciones dinámicas, las alteraciones de impronta y la disomía uniparental. *La mutación dinámica* o enfermedad por expansión de tripletas puede afectar a diferentes genes y una de sus características es la inestabilidad de heredarla. Este tipo de alteraciones consisten principalmente en un aumento de repeticiones de tripletas de nucleótidos que afectan el gen, como se observa en la enfermedad de Huntington. *La impronta genómica* es un proceso biológico por el cual un gen o un dominio genómico se encuentra marcado bioquímicamente indicando su origen parental determinante para su expresión. Las alteraciones de la impronta son defectos en la activación o silenciamiento de un gen. Estas pueden ser el resultado de una modificación bioquímica por metilación inadecuada del gen o de las histonas, un ejemplo es el síndrome de Prader Willi y síndrome de Angelman. *La Disomía Uniparental* UPD es la condición en la cual los cromosomas homólogos o una región cromosómica de un individuo fueron heredados de un solo progenitor (Del Castillo Ruiz et al., 2012; Mclnnes & Nussbaum, 2008)

f. *Enfermedades teragénicas*: corresponden a cuadros clínicos producidos por agentes teratogénos, como factores intrauterinos y/o enfermedades de la madre o agentes ambientales extrauterinos.

2. Objetivo general

Establecer la frecuencia de patologías en pacientes de la consulta externa pediátrica de un hospital de cuarto nivel de atención en Bogotá, Colombia e identificar correlación con factores de riesgo en el periodo del 2009-2010

2.1 Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de los casos con **diagnóstico confirmado** por el tipo de herencia en la consulta externa de genética pediátrica en un hospital de cuarto nivel de complejidad, en Bogotá, en el período 2009-2010

Determinar la frecuencia de los casos con **diagnóstico presuntivo** en la consulta externa de genética pediátrica en un hospital de cuarto nivel de complejidad, en Bogotá, en el período 2009-2010

Determinar correlación entre los tipos de diagnósticos y antecedentes familiares, perinatales y personales.

.

3. Método

Se trató de un estudio descriptivo y correlacional, realizado en un hospital pediátrico de cuarto nivel de complejidad (Fundación-Hospital de la Misericordia). El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional. El hospital se encuentra ubicado en centro de la ciudad de Bogotá, Colombia, y cuenta con servicios hospitalización y de consulta externa de diversas subespecialidades pediátricas, dentro de las cuales se presta el servicio de genética pediátrica y tiene convenios asistenciales con diversas entidades prestadoras de servicios del sistema general de salud colombiano**.**

Se incluyeron 370 pacientes que asistieron a la consulta externa de genética pediátrica en **la Fundación-Hospital de la Misericordia.** Bogotá, Colombia (2009-2010).

Se diseñó una encuesta como instrumento de recolección de información de los casos que incluía datos del paciente como edad, sexo, procedencia, talla, peso, perímetro cefálico, diagnóstico y clasificación del diagnóstico. Además, antecedentes familiares como la edad parental al nacimiento, procedencia de padres y abuelos, consanguinidad, antecedentes familiares de retardo mental, anomalías mayores y/o menores, epilepsia, aborto recurrente, hipoacusia, diabetes mellitus o uso de psicoactivos.

Se tuvieron en cuenta condiciones del embarazo que pudieran afectar el desarrollo embrionario y/o fetal, denominados “antecedentes prenatales teratogénicos” como: infecciones maternas (infección urinaria, vaginosis, STORCH (Sífilis, toxoplasma, rubeola, citomegalovirus y herpes), convulsión/epilepsia materna, hipotiroidismo materno, diabetes, depresión/estres materna, eventos traumáticos, cuadro febril prolongado, inasistencia a control prenatal, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, síndrome de HELLP, exposición a tóxicos, exposición a medicamentos, exposición a cigarrillo, exposición a alcohol.

También, se consideraron antecedentes prenatales que dependen de condiciones fetoplacentarias, que pudieran afectar o reflejar la afectación del desarrollo fetal, denominándolos “antecedentes prenatales fetales”, como gemelaridad, retardo del crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria, placenta previa, macrosomia, polihidramnios, oligoanmios, situación fetal, edad gestacional, talla y peso al nacer.

Adicionalmente, se consideraron las condiciones de atención del parto y del periodo neonatal con potencial repercusión fisiológica en el pronóstico funcional denominándolos “antecedentes postnatales” como: parto prematuro, parto postérmino, parto extrahospitalario, parto instrumentado, expulsivo prolongado, parto por cesárea, distocia mecánica, distocia dinámica, ruptura prematura de membranas, abruptio, ruptura uterina, mala posición del cordón umbilical, síndrome de dificultad respiratoria, hipoxia perinatal, succión débil, convulsión neonatal, hipoglicemia, incompatibilidad de grupo ABO y de Rh, ictericia, anemia, policitemia, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, paro cardiorespiratorio y cirugía neonatal. (Tabla 3-1).

Tabla 3-1: Grupos de antecedentes perinatales evaluados

Antecedentes prenatales teratogénicos	Infecciones maternas (infección urinaria, vaginosis, STORCH (Sífilis, toxoplasma, rubeola, citomegalovirus y herpes virus), convulsión/epilepsia materna, hipotiroidismo materno, diabetes gestacional, depresión/estrés materno, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, evento traumáticos, cuadro febril con temperaturas altas, inasistencia a control prenatal, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, síndrome de HELLP, exposición a tóxicos, exposición a medicamentos, exposición a cigarrillo y exposición a alcohol.
Antecedentes prenatales fetales	Gemelaridad, retardo del crecimiento intrauterino, insuficiencia placentaria, placenta previa, macrosomia, polihidramnios, oligoanmios, presentación y situación fetal, peso bajo para la edad gestacional y peso grande para la edad gestacional
Antecedentes postnatales	Parto prematuro, parto postérmino, parto extrahospitalario, parto instrumentado, expulsivo prolongado, parto por cesárea, distocia mecánica, distocia dinámica, ruptura prematura de membranas, abruptio, ruptura uterina, malformaciones del cordón umbilical, síndrome de dificultad respiratoria, hipoxia perinatal, succión débil, convulsión neonatal, hipoglicemia, incompatibilidad ABO y de Rh, ictericia, anemia, policitemia, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, evento cerebrovascular isquémico, paro cardiorespiratorio y cirugía neonatal.

Finalmente, se tomaron en cuenta condiciones personales del paciente tales como la presencia de cardiopatías, anomalías estructurales del sistema nervioso central, displasia broncopulmonar, hipotonía, convulsión/epilepsia, anomalías renales, alteraciones neurosensoriales, retardo de desarrollo motor, retardo del lenguaje y alteración del comportamiento, las cuales además de ayudar como criterios diagnósticos, podrían agravar la presentación del cuadro clínico del paciente.

Se consideraron todos los eventos de la consulta externa de genética pediátrica registrados en el programa de historias clínicas institucional durante el periodo comprendido entre Abril de 2009 a Diciembre de 2010. Se capacitó al personal vinculado en el estudio en el diligenciamiento de la ficha de caso siguiendo un manual operativo basado en una modificación de las categorías etiológicas propuestas en el estudio de McCandless y colaboradores y el libro de genética clínica de Del Castillo (McCandless et al., 2004, Del Castillo Ruiz et al., 2012). Se registraron los datos de los todos los eventos de consulta externa de genética de cada paciente, se identificaron los casos que tenían una, dos o tres categorías diagnósticas, realizando la revisión exhaustiva de la presentación clínica y de los estudios complementarios del registro digital de historias clínicas en la institución.

La información fue recolectada por los investigadores entrenados en buenas prácticas clínicas. Todos los formatos de recolección de la información fueron revisados por un médico genetista. La información recolectada fue revisada comparándola con los archivos del programa de historia clínica institucional de los pacientes para detectar errores e inconsistencias y corregirlas. Los datos fueron digitalizados en Excel, y el análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS.

Las variables analizadas fueron el tipo de diagnóstico (presuntivo o confirmado) y clasificación del diagnóstico. Se tuvo en consideración en los casos confirmados si el diagnostico se confirmó por criterios clínicos únicamente, o por clínica y pruebas diagnósticas como citogenética convencional, citogenética molecular o análisis molecular. Para los casos presuntivos se registró si había solicitud de dos exámenes de apoyo diagnóstico: citogenética convencional y prueba de tamizaje para glicosaminoglicanos en orina.

Para las patologías con diagnóstico confirmado se definieron como casos confirmados, pacientes ambulatorios con enfermedades con evidencia clínica y paraclínica suficiente para clasificar la patología en alguna de las siete categorías diagnósticas, así: 1) enfermedad monogénica 2) enfermedad cromosómica (numérica, mosaicismo y estructural) 3) enfermedad multifactorial 4) enfermedad mitocondrial 5) enfermedad de herencia no clásica, 6) enfermedades no genéticas –teratogénicas y 7) enfermedad de etiología desconocida; realizando una modificación de la clasificación propuesta por McCandless y colaboradores de herencia no clásica, como mutaciones dinámicas, alteraciones de impronta y disomía uniparental (Del Castillo Ruiz et al., 2012; McCandless et al., 2004). Además, se tuvo en cuenta la heterogeneidad genética, cuando se detectaban patologías que pueden tener más de un patrón de herencia y/o mecanismo molecular etiológico.

Los diagnósticos confirmados fueron identificados con el código del catálogo de enfermedades genéticas y genes humanos en línea más conocida como OMIM por sus siglas en inglés (OMIM®; Online Mendelian Inheritance in Man, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) (Amberger, Bocchini, Scott, & Hamosh, 2009).

Para la subclasificación de las enfermedades monogénicas (mendelianas), se tuvieron en cuenta los tipos de herencia mendeliana autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al X dominante, ligada al X recesiva, y adicionalmente se utilizaron dos subcategorías recomendadas en OMIM: Herencia mendeliana sin clasificar por locus desconocido y herencia mendeliana sin clasificar con locus por confirmar (Amberger et al., 2009). Los códigos de OMIM están compuestos por único número de seis dígitos precedido por símbolos, donde el símbolo numeral (#) se utiliza para las entidades con bases moleculares conocidas, el símbolo porcentaje (%) para las entidades con bases moleculares desconocidas pero con evidencia de locus asociado y por último, sin ningún símbolo cuando se presenta un fenotipo en el que se sospecha una base genética mendeliana pero no hay locus asociado (Amberger et al., 2009). La actualización en línea más reciente de OMIM, de 19 de Abril de 2013, contiene 3.757 entidades con bases moleculares conocidas, 1.768 entidades con bases moleculares desconocidas y 1.882 fenotipos sin locus asociado.

Se definieron como casos presuntivos**,** los pacientes ambulatorios cuyas historias clínicas contaban con una impresión diagnostica, ya sea porque no reunían los criterios clínicos principales mínimos para realizar un diagnóstico exacto, o tenían pendientes resultados de ayudas diagnósticas, o aquellos casos donde no hubo seguimiento para concretar una aproximación diagnóstica inicial.

Los casos presuntivos se agruparon y organizaron de acuerdo con los tipos de anomalías congénitas presentes de acuerdo con la clasificación internacional de enfermedades versión 10 de la organización mundial de la salud (CIE10, http://www.who.int/classifications/icd/en/).

Las anomalías congénitas aisladas incluyeron malformaciones, deformaciones, disrupciones y displasias y los patrones de anomalías congénitas, defectos de campo, secuencias, asociaciones y síndromes (Spranger et al., 1982) (Buyse, 1990)(Jones, 2006) Se registraron las anomalías congénitas mayores y moderadas presentes en los pacientes. Las anomalías congénitas mayores se definieron como alteraciones estructurales o funcionales con un compromiso estético y discapacitante importante que requieren intervención médico-quirúrgica especializada, como la microcefalia, hidrocefalia, hipoacusia, labio y paladar hendido. Las anomalías moderadas se definieron como alteraciones sin un compromiso estético y discapacitante importante que no requieren intervención médico-quirúrgica o se corrigen fácilmente por cirugía estética, como polidactilias y apéndices preauriculares.

Los casos presuntivos fueron registrados con las anomalías presentes y se agruparon en 20 categorías por sistemas u órganos comprometidos, por ejemplo sistema nervioso central, y se creó una categoría sintomática, la hipotonía, debido a que usualmente es un hallazgo clínico relevante dentro del enfoque diagnóstico pero que puede ser secundario a compromiso de diversos sistemas. Los casos presuntivos fueron agrupados por anomalías cardinales.

Con los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico descriptivo de las frecuencias de las patologías de los casos estudiados. Con el fin de determinar correlación entre los tipos de diagnósticos y las variables antes descritas se realizó análisis de correlación por chi cuadrado y test de Fischer para las variables de 2x2, con una significancia estadística de $p=0.05$.

4. Resultados

4.1 Descripción general

Se analizaron 370 pacientes de la consulta externa del hospital pediátrico de cuarto nivel de complejidad (Fundación-Hospital de la Misericordia) y se identificaron un total 399 categorías diagnósticas o casos. En 23 de los casos se identificaron pacientes pediátricos con dos categorías diagnósticas diferentes y 3 casos con tres categorías diagnósticas. (Tabla 4-1).

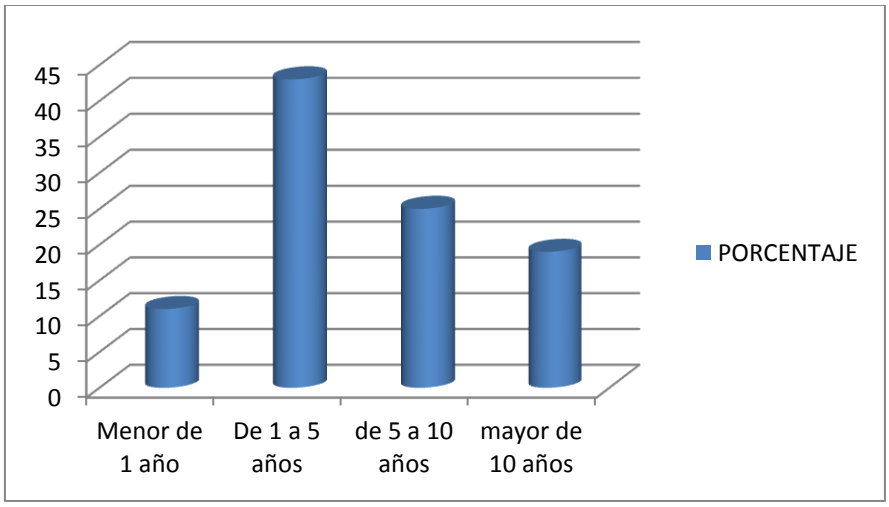
Se registró un total de 570 consultas de genética clínica pediátrica entre Abril de 2009 a Diciembre de 2010. En este mismo periodo se realizaron un total de 88096 registros de la consulta externa en todo el hospital Fundación-Hospital de la Misericordia.

Tabla 4-1. Clasificación de los casos de enfermedades genéticas y anomalías congénitas en un hospital pediátrico de referencia

370 Pacientes	399 diagnósticos o casos	344 Pacientes con una categoría diagnóstica
		23 Pacientes con dos categoría diagnóstica
		3 Pacientes con tres categoría diagnóstica

En la mayoría de los casos el rango de edad de los pacientes atendidos en la consulta de genética clínica pediátrica durante el periodo evaluado, fue de 0 a 5 años, reflejando que la presentación clínica fue evidente desde una edad muy temprana. La distribución por grupos etáreos de los 370 pacientes fue: 11% menores de 1 año, 43% de 1 a 5 años, 26% de 5 a 10 años y 20 % mayores de 10 años (Figura 4-1). La relación hombre: mujer fue de 1.15.

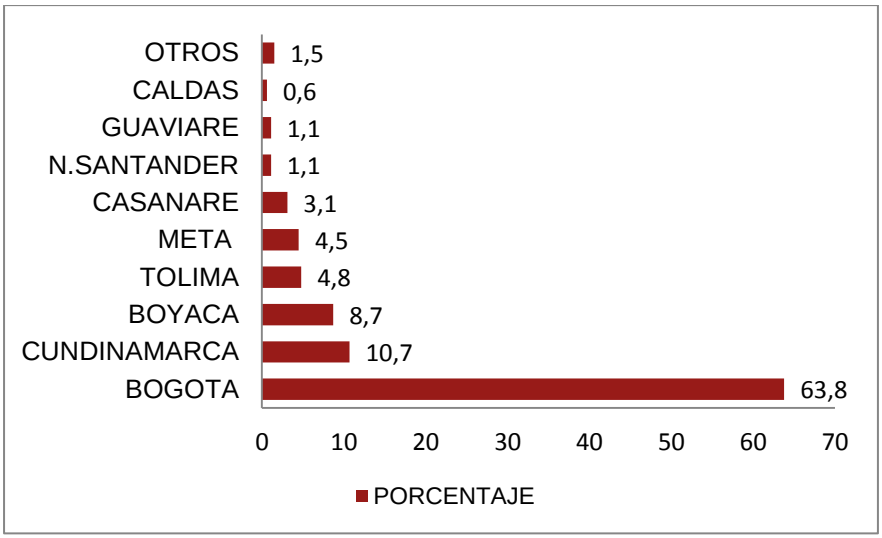
Figura 4-1: Grupos de edad de los casos



La mayoría de los casos eran procedentes del Distrito Capital de Bogotá (64%), seguido de Cundinamarca (11%), Boyacá (9%) y el porcentaje restante de otros departamentos. La mayoría de casos eran de la región andina, seguidos de la región de los Orinoquia, se presentaron pocos casos de las regiones Pacifica, Caribe y Amazónica de Colombia (Figura 4-2).

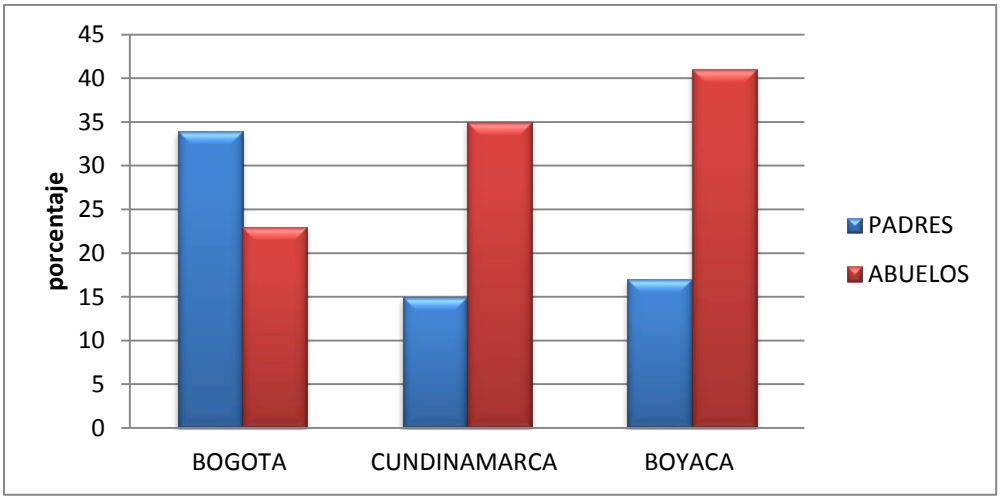
La procedencia de los padres de los pacientes fue Distrito Capital de Bogotá, Boyacá, y Cundinamarca, distribuidos en un 34%, 17% y 15%, respectivamente. (Figura 4-3)

Figura 4-2: Procedencia de los pacientes.



La procedencia de los abuelos maternos y paternos fue Boyacá, Cundinamarca y distrito capital de Bogotá distribuidos en un 41%, 35% y 23%, respectivamente. (Figura 4-3)

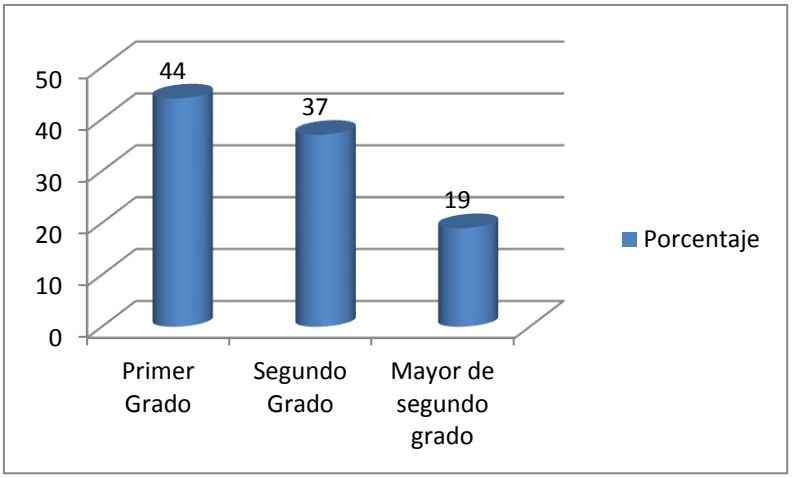
Figura 4-3: Procedencia de los padres y abuelos de los casos.



El 67% de los casos tenían antecedentes familiares como retardo mental, epilepsia, anomalías mayores, anomalías moderadas, anomalías menores, aborto recurrente, hipoacusia y diabetes mellitus de los cuales, cerca de la mitad correspondieron a antecedentes que constituyen un factor de riesgo de heredabilidad o de exposición teratogénica.

Se reportó consanguinidad en el 15% de los casos, distribuyéndose en consanguinidad de primer grado, segundo grado y mayor de segundo grado, en un 44%, 37%, 19%, respectivamente. (Figura 4-4).

Figura 4-4: Clasificación del antecedente de Consanguinidad.



Los antecedentes prenatales más frecuentes en los casos fueron cesárea, hipoxia perinatal, ictericia, preeclampsia y retraso en el desarrollo intrauterino. Las infecciones y/o sepsis se presentaron en treinta y tres de los casos. Se presentaron 20 casos de gemelos. Se presentaron cuatros casos con exposición a alcohol, tres casos con parto extrahospitalario y dos casos con exposición a alcohol **(**Tabla 4-2).

Tabla 4-2. Antecedentes Prenatales de los casos

Antecedentes	N	Antecedentes	N
No tiene	115	Parto instrumentado	5
Cesárea	83	Exposición a alcohol	4
Hipoxia perinatal	38	Incompatibilidad RH	4
Ictericia	37	Parto extrahospitalario	3
Preeclampsia	31	Difícil succión	3
Retraso Crecimiento Intrauterino	28	Síndrome HELLP	3
Infecciones (STORCH), IVU, vaginitis)	21	Paro respiratorio	3
Amenaza de aborto	20	Mala posición del cordón	3
Gemelar monocigótico	15	Placenta previa	3
Cesárea iterativa	13	Diabetes gestacional	2
Amenaza de parto pretermino	12	No prenatales	2
Sepsis	12	Transfusión	2
Parto instrumentado	12	Trauma	2
Síndrome de dificultad respiratoria	12	Convulsión materna	1
Hemorragia intraventricular	7	Ruptura uterina	1
Hipoglicemia	7	Policitemia	1
Dolor pélvico crónico	7	Insuficiencia placentaria	1
Distocia dinámica	6	Convulsión neonatal	1
Gemelar dicigótico	5	Anemia	1
Macrosomia	5	Hipotiroidismo	1
Polihidramnios	5	Posición transversa	1
Oligoamnios	5	Depresión materna	1
Ruptura prematura de membranas	5		

De todos los casos, 271 contaron con la información completa de edad gestacional, peso y talla al nacer. La edad gestacional promedio al momento del nacimiento fue de 37 semanas, la talla promedio fue de 47.5 cm, y el peso promedio fue de 2760 gramos, considerándose con talla y peso adecuado para la edad gestacional.

En cuanto a la edad gestacional el 26% de los casos fueron prematuros, el 76 % a término y el 1% postérmino (Tabla 4-3).

Tabla 4-3. Características de la edad gestacional de los casos

EDAD GESTACIONAL		N CASOS	%
PRETERMINO	Extremadamente (Menor de 28 semanas)	5	1.8
	Muy (28-32 Semanas)	18	6.6
	Moderado (32-37semanas)	49	18.2
TERMINO (>37S)	(Mayor de 37 semanas)	199	73.4%
POSTERMINO	(Mayor de 42 semanas)	1	1%

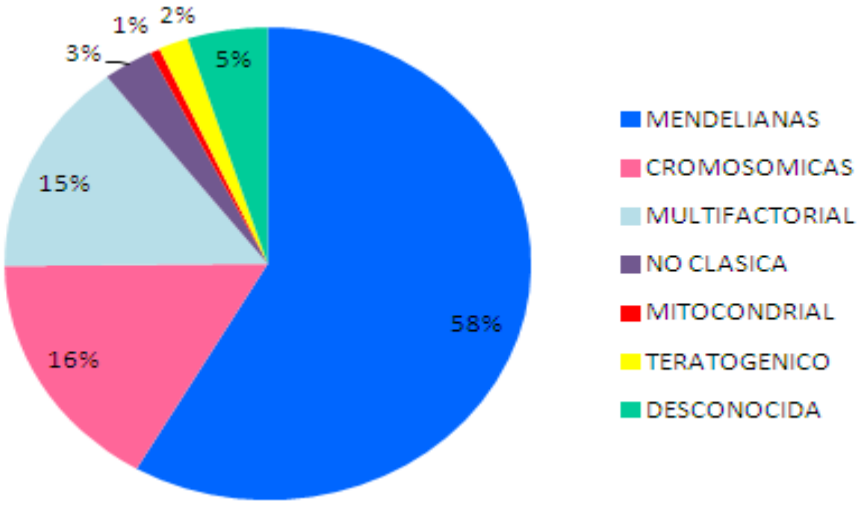
4.2 Casos confirmados

El porcentaje de los casos con diagnóstico confirmado fue 41% (163/399) y de los casos con diagnóstico presuntivo fue de 59% (236/399). En todos los **casos confirmados**, el diagnóstico preciso se basó en la presentación de criterios clínicos característicos de cada de las patologías y en el análisis de la genealogía para definir el patrón de herencia específico, particularmente en los casos con etiología heterogénea.

En el 53% de los casos confirmados el diagnóstico preciso se realizó en una única evaluación clínica, y el resto necesitaron realización de más de una consulta médica. El 83% (136/163) de los casos confirmados fueron diagnosticados por cuadro clínico, un 9% (15/163) requirieron adicionalmente a los hallazgos clínicos el resultado de citogenética convencional, tipo cariotipo convencional; y en un 7% (12/163) estudios de citogenética molecular y pruebas moleculares específicas.

De los casos confirmados, el 58% correspondió a patologías de herencia monogénica, principalmente autosómicas dominantes y autosómicas recesivas, 16% fueron cromosomopatías donde la trisomía 21 fue la más frecuente, 15% entidades multifactoriales, 5% de etiología desconocida, 3% herencia no clásica, 2% teratogénicas y 1% herencia mitocondrial (Figura 4-5).

Figura 4-5: Clasificación etiológica de los casos confirmados.



Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes fueron: 13 con Síndrome de Down, 4 con displasia acetabular, 4 con neurofribomatosis tipo1, 4 con talla baja idiopática ligada al X, 3 con acondroplasia, 3 con asociación VACTERL, 3 con Albinismo Oculacutaneo. (Tabla 4-4).

Tabla 4-4. Casos confirmados de acuerdo al catálogo de enfermedades genéticas y genes humanos en línea (OMIM)

Código MIM	Casos	Enfermedad genética o anomalía congénita
#190685	13	Síndrome de Down
%142700	4	Displasia acetabular
#162200	4	Neurofibromatosis, tipo 1; NF1
#300582	4	Talla baja idiopática ligada al X
#100800	3	Acondroplasia
#203100	3	Albinismo oculocutáneo, tipo 1A; OCA1A
#192350	3	Asociación VACTERL
#156500	3	Condroplasia metafisiaria ,tipo Schmid ; MCDS
#182230	3	Displasia septo-óptica y deficiencia de la hormona pituitaria combinada
%146450	3	Hipospadias autosómicas
%119530	3	Labio y paladar hendido aislado (hendidura orofacial ; OFC1)
114030	3	Manchas café con leche múltiples

Tabla 4-4 (Continuación)

Código MIM	Casos	Enfermedad genética o anomalía congénita
#119540	3	Paladar hendido aislado
#180860	3	Síndrome Silver-Russell; SRS
224700	2	Anomalía de Ebstein
#182940	2	Defectos del tubo neural
#311250	2	Hiperamonemia debida a deficiencia de ornitina transcarbomilasa
#310200	2	Distrofia muscular tipo Duchenne
%166000	2	Encondromatosis múltiple
#232200	2	Enfermedad almacenamiento de glicógeno 1
#118220	2	Enfermedad desmielinizante Charcot-Marie-Tooth , tipo 1A; CMT1A
%181800	2	Escoliosis idiopática
#269160	2	Esquizencefalia
%164210	2	Microsomía hemifacial (HFM)
#250100	2	Pseudodeficiencia de arilsulfatasa A / leucodristrofia metacromática
#601859	2	Síndrome linfoproliferativo autoinmune; ALPS
#604292	2	Síndrome de ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio/paladar hendido ECC3
#130050	2	Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo IV, autosómico dominante
#176270	2	Síndrome de Prader-Willi ; PWS
#300624	2	Síndrome de retardo mental por X frágil
#117550	2	Síndrome de Sotos
#154500	2	Síndrome de Treacher Collins 1, TCS1
#101200	2	Síndrome de Apert
#612965	2	Trastorno del desarrollo sexual, 46,XY
%209850	2	Susceptibilidad a autismo AUTS1
188030	2	Púrpura trombocitopénica autoinmune
#188055	2	Trombofilia debido a resistencia proteína C activada
%600669	1	Epilepsia idiopática generalizada
#601367	1	Accidente isquémico cerebral
#231670	1	Acidemia glutárica tipo 1
#227650	1	Anemia de Fanconi
#105650	1	Anemia Diamond-Blackfan; DBA
#601680	1	Artrogriposis distal tipo 2B
#253300	1	Atrofia muscular espinal, tipo 1; SMA1
#165500	1	Atrofia óptica
#100100	1	Ausencia de músculos abdominales , anormalidad de las vías urinarias y criptorquidia
#611880	1	Cardiomiopatía, 2A dilatada, CMD2A
#613038	1	Deficiencia hormona pituitaria, combinada, 1; CPHD1
#119600	1	Displasia cleidofacial
#263200	1	Enfermedad poliquística renal, autosómica recesiva; ARPKD
#194200	1	Enfermedad Wolff-Parkinson –White
#191100	1	Esclerosis tuberosa
236600	1	Hidrocefalia
#220290	1	Hipoacusia neurosensorial autosómica recesiva

Tabla 4-4 (Continuación)

Código MIM	Casos	Enfermedad genética o anomalía congénita
#300337	1	Hipomelanosis de Ito; HMI
#275100	1	Hipotiroidismo congénito, bocio iv
604856	1	Histiocitosis de células de Langerhans
#608594	1	Lipodistrofia congénita, tipo generalizado 1; CGL 1
#152700	1	Lupus eritematoso sistémico
220220	1	Malformación Dandy-Walker con polidactilia postaxial
#253000	1	Mucopolisacaridosis tipo IVA
#310700	1	Nistagmus congénito, ligado al X
%173800	1	Síndrome de Poland
%106700	1	Retorno venoso pulmonar anómalo total
#118450	1	Síndrome Allagille 1; ALGS1
#105830	1	Síndrome Angelman; AS
#113620	1	Síndrome Branquio –oculo- facial
#203780	1	Síndrome de Alport, autosómico recesivo
#122470	1	Síndrome de Cornelia de Lange 1; CDLS1
#225400	1	Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo VI; EDS6
#256000	1	Síndrome de Leigh; LS mitocondrial
#154700	1	Síndrome de Marfán; MFS
252300	1	Síndrome de Morquio tipo C
#163950	1	Síndrome de Noonan 1; ns1
#261540	1	Síndrome de Peter Plus
#148820	1	Síndrome de Waardenburg tipo 3, WS3
314600	1	Síndrome de Wildervanck
#601808	1	Síndrome deleción 18q
#142900	1	Síndrome Holt-Oram; HOS
%612968	1	Catarata congénita
Casos sin código	confirmados OMIM	
	1	Síndrome de alcoholismo fetal
	1	Comunicación interventricular aislada
	3	Portador sano
	1	Lactante/Infante sano
	1	Toxoplasmosis congénita
	1	Hemivértebras aisladas
	1	Hemimegalencefalia
	1	Ventriculomegalia
	1	Macrodistrofia lipomatosa
	1	Disgenesia gonadal mixta
		Secuelas de prematurez y meningitis

(#) Patología con base molecular conocida.

(%) Patología con base molecular desconocida pero con evidencia de locus asociado

Sin ningún símbolo cuando se presenta un fenotipo en el que se sospecha una base genética mendeliana pero no hay locus asociado (37).

Las características de edad, relación hombre mujer, promedios de edad materrna y edad paterna, edad gestacional, talla y peso promedio al nacer de los casos fueron clasificados por grupo etiológico (Tabla 4-5).

Tabla 4-5 Características de los casos confirmados con enfermedades genéticas y anomalías congénitas en un hospital pediátrico de referencia**.**

Categoría diagnóstica	Número de casos	Relación hombre/ mujer	Edad Materna (Promedio-años)	Rango de edad materna (años)	Edad Paterna (Promedio años)	Rango de edad paterna (años)	Edad Gestacional (Semanas)	Talla al nacer (Promedio cm)	Peso al nacer (Promedio gramos)
Todos	399	1.15.	26.0	13.8-41.8	29.7	14.0-56.0	37.4	47.6	2780
HERENCIA MONOGENICA	95	1.1	26.2	14-45	29.5	17.3-55.9	37.5	48.2	2856
Autosómica dominante	57	1.1	27.2	16.8-45.2	31.1	17.3-55.9	37.6	48.3	2950
Autosómica recesiva	22	1.2	22.1	14.1-34.9	25.5	17.8-26.6	36.7	47.3	2619
Ligada al X dominante	4	0.33	31.1	23.3-40.2	35.5	29.3-44.2	39.0	48.2	2604[a]
Ligada al X recesiva	6	1.3	26.8	13.9-45.2	28.6	14.5-55.9	37.4	47.6	2818
Mendeliana locus desconocido	2	2	26.0	13.9-46.2	29.1	14.4-55.9	39.3	50.3	3416
Mendeliana locus por confirmar	4	3	30.4	27.2-34.7	30.7	21.2-36.7	36.3	49.0	2510
ALTERACIONES CROMOSOMICAS	24	1.7	30.1	19.17-41.1	31.7	20.9-43.9	37.4	46.4	2878
Aneuploidias	17	1.83	30.6	19.1-41.4	31.5	21.1-43.9	36.7	46.0	2910
Mosaicismo	2	…	32.7	32.4-33.0	36.7	33.4-40.0	39.0	…	…
Estructurales	8	1.3	28.2	19.9-41.3	30.7	20.9-35.6	38.3	46.4	2771
HERENCIA MULTIFACTORIAL	26	1.0	26.2	17.7-40.9	29.5	16.7-42.9	37.2	49.0	2859
HERENCIA NO CLASICA	4	1.0	20.3	17.2-23.9	26.8	22.2-30.9	34.5	…	2325
Mutaciones dinámicas	2	1	20.1	20.2-20.2	27.2	25.2-22.3	37.5	47.0	2500
Alteración de impronta	2	…	20.6	17.2-23.9	26.6	22.2-30.9	31.5	…	2150
Disomia uniparental	…	…	…	…	…	…			
HERENCIA MITOCONDRIAL	1	…	22.7	…	21.1	…	37.0	47.6	2789
TERATOGENICO – NO GENETICO	3	0.5	24.5	18.5-30.5	27.0	23.5-30.5	41.0	49.5	2810[a]
DESCONOCIDA	10	1.25	27.5	23-31	31.6	22.0-39.2	46.5	46.5	2963
PATOLOGIAS HETEROGENEAS	57	0.96	27.7	14.1-45.2	29.2	16.7-42-2	37.0	47.5	2763

… No dato
a, Peso bajo para edad gestacional

De los casos con herencia mendeliana autosómica recesiva, mendeliana con locus sin confirmar, cromosomopatías y de herencia no clásica, se evidenció presentaban antecedente de prematurez con una de edad gestacional promedio de 36 semanas. En los casos con herencia ligada al cromosoma X dominante y de etiología teratogénica, se encontró el peso promedio bajo para la edad gestacional en los pacientes. (Tabla 4-5).

Particularmente, en un caso con entidad autosómica dominante (Síndrome de Apert) existía el antecedente prenatal de exposición a tóxicos de tipo explosivo, así como trauma materno por onda explosiva que requirió manejo hospitalario

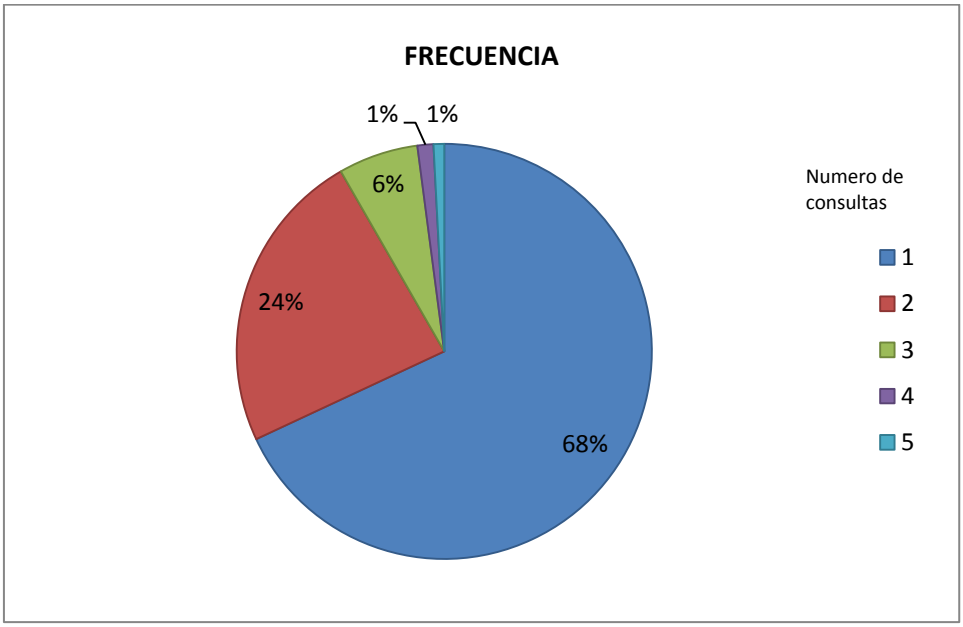
De los casos con herencia mendeliana autosómica dominante se encontró correlación con los antecedentes personales de retardo motor (p=0.001), del lenguaje (p=0.010), alteración del comportamiento (p=0.000) y el antecedente familiar de epilepsia (p=0.035). Los casos de herencia mendeliana ligados al X recesivos mostraron correlación con el antecedente de consanguinidad (p=0.0058). Se agruparon las patologías mendelianas autosómica recesivas, ligadas al X recesivas y con locus sin confirmar con presunción de carácter recesivo, encontrando correlación con consanguinidad (p=0.007). También, se agruparon todas las patologías mendelianas encontrando correlación con los antecedentes perinatales teratogénicos (p=0.031).

4.3 Casos presuntivos

Doscientos treinta y seis casos se clasificaron como casos presuntivos. El 67% de los pacientes con casos presuntivos asistió una sola vez a la consulta de genética clínica pediátrica, el 24% asistió dos veces a consulta y el 8% más de tres veces. (Figura 4-6). El 55% de los casos presuntivos tenia solicitud de estudio de citogenética convencional y el 3% de cuantificación de Glicoaminoglicanos (GAGs) en orina cuyos resultados no fueron revisados por la inasistencia a los controles.

En la mayoría de los casos presuntivos se presentaron dos o tres anomalías múltiples asociadas, con un rango de 2 a 10 anomalías.

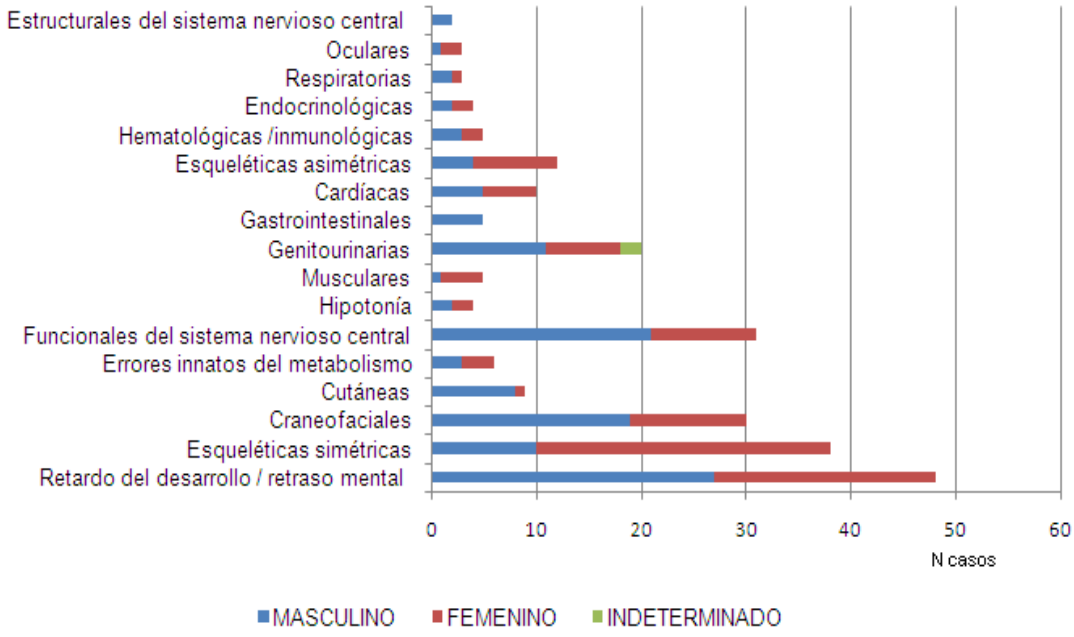
Figura 4-6: Asistencia a citas de consulta externa de los casos presuntivos.



Los *casos presuntivos* fueron agrupados por criterios cardinales por sistemas afectados o características. La población del estudio afectada con retardo y retraso mental fue del 20%, seguidas de las anomalías esqueléticas asimétricas con un 16%, las que presentaron anomalías funcionales del sistema nervioso central fueron el 13.1%, las anomalías craneofaciales fueron del 12.4%, y las genitourinarias en un 8.5%, las anomalías menos frecuentes en los casos fueron las estructurales del sistema nervioso Central 0.8%, las oculares 1.7%, las respiratorias 1.3% y las endocrinológicas 1.7%. (Figura 4-7).

La relación hombre/mujer mostró que las anomalías esqueléticas simétricas y asimétricas, musculares y oculares fueron más frecuentes en las niñas. Las anomalías gastrointestinales, estructurales del sistema nervioso central, cutáneas, genitourinarias, craneofaciales, hematológicas/inmunológicas y el grupo de retardo del desarrollo/retraso mental fueron más frecuentes en niños (Figura 4-7), (Tabla 4-6).

Figura 4-7. Descripción de los casos presuntivos



La relación hombre/mujer mostró que las anomalías esqueléticas simétricas y asimétricas, musculares y oculares fueron más frecuentes en las niñas. Las anomalías gastrointestinales, estructurales del sistema nervioso central, cutáneas, genitourinarias, craneofaciales, hematológicas/inmunológicas y el grupo de retardo del desarrollo/retraso mental fueron más frecuentes en niños (Tabla 4-6).

En los casos con retardo del desarrollo/retraso mental y anomalías funcionales del sistema nervioso central la edad promedio fue de 8.1 años, donde sólo el 17% tenía resultados de cariotipo convencional. La mayoría de los casos presuntivos tenían un promedio de edad mayor a los 5 años, en los casos de hipotonía la edad promedio fue de 1 año (Tabla 4-6).

Las patologías presuntivas fueron clasificadas en la consulta externa según el código CIE10, se agruparon y encontramos que las cinco más frecuentes fueron: el 9.3% retardo

en el desarrollo, el 6.4% con talla baja, 5.9% con microcefalia, 3.4% con malformaciones congénitas múltiples no clasificadas en otra parte y 3.4% Otros trastornos del desarrollo y crecimiento óseo (Tabla 4-7).

Tabla 4-6. Características de los casos presuntivos de enfermedades genéticas y anomalías congénitas en un hospital pediátrico de referencia

Clasificación de la anomalía	Número de casos	Frecuencia porcentaje	Relación hombre/ mujer	Edad Materna (Promedio-años)	Edad Paterna (Promedio años)	Edad Paciente (Promedio años)	Edad Gestacional (Semanas)	Peso al nacer (Promedio gramos)
Retardo del desarrollo / retraso mental	48	20.3	1.3	25.4	28.1	8.1	37.6	2676
Anomalías esqueléticas simétricas	38	16.1	0.35	24.4	28.2	6.7	36.7	2636
Anomalías craneofaciales	30	12.7	1.72	26.2	30.4	3.3	36.9	2839
Anomalías cutáneas	9	3.8	8	25.4	31.4	4.1	38.4	3119
Errores innatos del metabolismo	6	2.5	1	24.8	30.2	4.3	39.2	3177
Anomalías funcionales del sistema nervioso central	31	13.1	2.1	25.7	28.5	8.1	37.9	2997
Hipotonía	4	1.7	1	22.8	27.1	1.1	38.5	2675
Anomalías musculares	5	2.1	0.23	23.9	27.7	5.8	39.3	2800
Anomalías genitourinarias	20	8.5	1.57	27.3	30.2	6.1	38.6	2835
Anomalías gastrointestinales	5	2.1	0[a]	24.0	27.2	3.3	39.4	3320
Anomalías cardíacas	10	4.2	1	27.0	29.1	4.4	37.7	2702
Anomalías esqueléticas asimétricas	12	5.1	0.5	28.2	29.5	5.2	35.6	2279
Anomalías hematológicas /inmunológicas	5	2.1	1.5	26.2	24.2	5.6	34.7	2526
Anomalías endocrinológicas	4	1.7	1	31.9	34.8	5.6	37.7	2950
Anomalías respiratorias	3	1.3	1.5	25.5	24.2	8.1	33.0	1993
Anomalías oculares	4	1.7	0.5	22.1	25.1	3.7	36.0	2250
Anomalías estructurales del sistema nervioso central	2	.8	0[a]	30.0	23.5	9.4	39.0	3600
Total	236	100.0						

[a] la relación hombre/mujer fue cero, no hubo casos femeninos.

Tabla 4-7. Casos presuntivos de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 de la Organización Mundial de la Salud (CIE 10)

CIE 10	Diagnostico presuntivo	Casos	Frecuencia %
R620	Retardo del desarrollo	22	9.3
Q871	Síndrome de malformaciones congénitas asociadas principalmente con estatura baja	15	6.4
Q02	Microcefalia	14	5.9
Q897	Malformaciones congénitas múltiples no clasificadas en otra parte	11	4.7
M892	Otros trastornos del desarrollo y crecimiento óseo	8	3.4
P059	Retardo del crecimiento fetal, no especificado	8	3.4
F791	Retraso mental, no especificado: deterioro del comportamiento significativo , que requiere atención o tratamiento	5	2.1
F701	Retraso mental leve: deterioro del comportamiento significativo que requiere atención o tratamiento	4	1.7
F711	Retraso mental leve: deterioro del comportamiento significativo que requiere atención o tratamiento	4	1.7
L813	Manchas café con leche	4	1.7
E763	Mucopolisacaridosis	3	1.3
F840	Autismo en la niñez	3	1.3
G111	Ataxia cerebelosa de iniciación temprana	3	1.3
P942	Hipotonía congénita	3	1.3
Q750	Craneosinostosis	3	1.3
R270	Ataxia, no especificada	3	1.3
R463	Hiperactividad	3	1.3
E728	Otros trastornos especificados del metabolismo de los aminoácidos	2	0.8
F700	Fenilcetonuria	2	0.8
F798	Otros trastornos del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas	2	0.8
F799	Otros trastornos del metabolismo de las purinas y de las pirimidinas no especificado	2	0.8
F809	Trastorno del desarrollo del habla y del lenguaje no especificado	2	0.8
F900	Trastorno de la actividad y de la atención	2	0.8
G409	Epilepsia sin especificar	2	0.8
G710	Distrofia muscular	2	0.8
H903	Hipoacusia neurosensorial, bilateral	2	0.8
H919	Hipoacusia, no especificada	2	0.8
K766	Hipertensión portal	2	0.8
M242	Trastorno del ligamento	2	0.8
N910	Amenorrea primaria	2	0.8
Q172	Microtia	2	0.8
Q210	Defecto del tabique ventricular	2	0.8
Q251	Coartación de la aorta	2	0.8
Q549	Hipospadias no específica	2	0.8
Q559	Malformación congénita de los órganos genitales masculinos, no especificada	2	0.8
Q639	Malformación congénita del riñón , no especificada	2	0.8

Tabla	**4-7**. (Continuación)		
CIE 10	Diagnostico presuntivo	Casos	Frecuencia %
Q753	Macrocefalia	2	0.8
Q785	Displasia metafisiaria	2	0.8
Q824	Displasia ectodérmica (anhidrótica)	2	0.8
Q850	Neurofibromatosis (no maligna)	2	0.8
D410	Tumor de comportamiento incierto del riñón	1	0.4
D613	Anemia aplastica idiopática	1	0.4
D649	Anemia de tipo no especificado	1	0.4
D696	Trombocitopenia no específica	1	0.4
D839	Inmunodeficiencia variable común, no especificada	1	0.4
E162	Hipoglucemia	1	0.4
E236	Otros trastornos de las glándulas hipófisis	1	0.4
E348	Otros trastornos endocrinos	1	0.4
E668	Otros tipos de obesidad	1	0.4
E840	Fibrosis quística	1	0.4
E888	Otros trastornos especificados del metabolismo	1	0.4
F710	Retraso mental leve: deterioro del comportamiento nulo o mínimo	1	0.4
F789	Retraso mental, no especificado: deterioro del comportamiento de grado no especificado	1	0.4
F790	Retraso mental, no especificado: otros deterioros del comportamiento	1	0.4
F801	Trastorno del lenguaje expresivo	1	0.4
F808	Trastorno del desarrollo del habla y del lenguaje no especificado	1	0.4
F848	Otros trastornos del desarrollo del habla y del lenguaje	1	0.4
G112	Ataxia hereditaria	1	0.4
G119	Ataxia hereditaria no especificada	1	0.4
G379	Enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, no especificada	1	0.4
G408	Otras epilepsias	1	0.4
G459	Isquemia cerebral transitoria, sin otra especificación	1	0.4
G518	Otros trastornos del nervio facial	1	0.4
E669	Obesidad sin especificar	1	0.4
G712	Miopatías congénitas	1	0.4
G729	Miopatía , no especificada	1	0.4
G809	Parálisis cerebral infantil, sin otra especificación	1	0.4
G821	Paraplejia espástica	1	0.4
H401	Glaucoma	1	0.4
H55	Nistagmus no especificado	1	0.4
I340	Insuficiencia (de la válvula) mitral	1	0.4
J459	Asma, no especificada	1	0.4
K061	Hiperplasia gingival	1	0.4
L680	Hirsutismo	1	0.4
M215	Garra de mano , mano deforme, garra de pie y pie deforme	1	0.4
N133	Otras hidronefrosis y las no especificadas	1	0.4
N488	Otros trastornos especificados del pene	1	0.4
Q049	Malformación congénita del encéfalo, no especificada	1	0.4
Q131	Coloboma del iris	1	0.4
Q150	Glaucoma congénito	1	0.4

Tabla	4-7. (Continuación)		
CIE 10	Diagnostico presuntivo	Casos	Frecuencia %
Q169	Malformación congénita del oído que causa alteración de la audición, sin otra especificación	1	0.4
Q209	Malformación congénitas de las cámaras cardíacas y sus conexiones , no especificada	1	0.4
Q211	Defecto del tabique auricular	1	0.4
Q240	Dextrocardia	1	0.4
Q249	Malformación congénita del corazón, no especificada	1	0.4
Q353	Fisura del paladar blando	1	0.4
Q399	Malformación congénita del esófago, no especificada	1	0.4
Q529	Malformación congénita de los genitales femeninos, no especificada	1	0.4
Q532	Testículo no descendido bilateral	1	0.4
Q541	Hipospadia peneana	1	0.4
Q600	Agenesia renal unilateral	1	0.4
Q658	Otras deformidades congénitas de la cadera	1	0.4
Q660	Talipes equinovarus	1	0.4
Q681	Deformidad congénita de la mano	1	0.4
Q696	Polidactilia no especificada	1	0.4
Q699	Polidactilia no especificada	1	0.4
Q713	Ausencia congénita de antebrazo y de la mano	1	0.4
Q740	Malformación congénita del diafragma	1	0.4
Q743	Artrogriposis múltiple congénita	1	0.4
Q758	Malformación congénita no especificada de los huesos del cráneo y de la cara	1	0.4
Q759	Otras malformaciones congénitas no especificada de los huesos del cráneo y de la cara	1	0.4
Q763	Escoliosis congénita	1	0.4
Q769	Malformación congénita del tórax óseo no especificada	1	0.4
Q778	Otras osteocondrodisplasias con defecto del crecimiento de los huesos largos y de la columna vertebral	1	0.4
Q796	Síndrome de Ehlers Danlos	1	0.4
Q819	Epidermólisis bullosa	1	0.4
Q846	Otras malformaciones congénitas de las uñas	1	0.4
Q874	Síndrome de Marfán	1	0.4
Q875	Otros síndromes de malformaciones congénitas con otros cambios esqueléticos	1	0.4
Q969	Síndrome de Turner no especificado	1	0.4
Q999	Anomalía cromosómica no especificada	1	0.4
R251	Temblor no especificado	1	0.4
R268	Otras anormalidades de la marcha y de la movilidad, y las no especificadas	1	0.4
R720	Anormalidades de leucocitos	1	0.4
Total		236	100.0

En los casos presuntivos se realizó la correlación del diagnóstico cardinal con los antecedentes familiares, antecedentes prenatales teratogénicos antecedentes prenatales fetales y antecedentes postnatales. Las anomalías respiratorias tuvieron correlación con el antecedente de consanguinidad (p=0.006), con el antecedente de prematurez (p=0.011) y con los antecedentes postnatales, (p=0.036).

Las anomalías genitourinarias mostraron correlación con antecedentes postnatales, (p=0.040) y con los antecedentes familiares teratogénicos (p=0.004).

Las anomalías hematológicas/inmunológicas mostraron correlación con antecedentes postnatales (p=0.046).

Las anomalías gastrointestinales tuvieron una correlación significativa con el antecedente de prematurez, (p=0.048) y antecedentes prenatales teratogénicos (p=0.033).

Los casos con sospecha de errores innatos del metabolismo tuvieron correlación con antecedentes familiares teratogénicos (p=0.048) y con el antecedente de retardo motor (p=0.038).

Finalmente, en los casos presuntivos con retardo del desarrollo/retardo mental, se encontró correlación con los antecedentes de retardo del lenguaje (p=0.000) y alteración comportamental (p=0.000). Se agruparon las anomalías del sistema nervioso central funcionales y estructurales con las anomalías craneofaciales y se evidencio correlación con los antecedentes personales de retardo motor (p=0.000), retardo del lenguaje (p=0.000) y comportamental (p=0.000).

5. Discusión

Determinar un diagnóstico preciso en los niños y niñas afectados por enfermedades genéticas y anomalías congénitas, independiente de su etiología, es importante dentro del abordaje terapéutico del paciente y sus familias, dado que pone a su disposición el todo el conocimiento médico y científico de la patología que padecen (Hunter, 2002; McKusick, 1975; Organizacion Mundial de la salud, 2005; Winter et al., 1984). Aunque llegar a un diagnóstico preciso en genética clínica implica un enfoque que en esencia no es diferente al de otras disciplinas, el gran número de entidades y la baja incidencia individual de cada una de ellas, hace que este proceso sea complejo (Hunter, 2002; McKusick, 1975; Organizacion Mundial de la salud, 2005; Reardon & Donna, 2007; Smithson & Winter, 2004). Una manera de visualizar esta "complejidad", es que por ejemplo, actualmente se describen 7.407 "fenotipos" en el catálogo de enfermedades genéticas y genes humanos en línea (OMIM) donde algunos diagnósticos como el Síndrome de Angelman tienen una incidencia estimada de 1 en 20.000 (Boyle et al., 2011; Dagli, Buiting, & Williams, 2011), la lipodistrofia congénita Berardinelli-Seip tiene una incidencia estimada en Estados Unidos de 1 en 10.000.000 (Agarwal & Garg, 2006), y otros son extremadamente "raros" como ocurre en el Síndrome Phelan-McDermid que cuenta con una casuística de aproximadamente 600 casos reportados a nivel mundial (Phelan & McDermid, 2011). Adicionalmente, se ha estimado que en el 50% de las anomalías congénitas no se pueden asignar a una causa específica (Winter, Clark, Ashley, & Gibbs, 1988; World Health Organization, 2012) aunque se han asociado algunos factores de riesgo (Organizacion Mundial de la salud, 2005; Organizacion Mundial de La Salud, 2012).

Este estudio describe la casuística de las enfermedades genéticas y las anomalías congénitas en la consulta externa pediátrica en un cuarto nivel de atención, entre los años 2009-2010, donde se atendieron 370 pacientes en la consulta externa de genética del hospital pediátrico de cuarto nivel de complejidad, se realizaron 570 consultas y se encontró que la consulta de genética es el 0.7% de las consultas externas, dato bajo con respecto a otras especialidades en este hospital, esto es debido a que solo había un médico realizando la consulta especializada en genética y no se cuenta con una comunidad genética que apoye estas actividades.

En nuestro estudio se describió que 26 pacientes tenían más de una patología, aunque esto no es frecuente, puede suceder que un paciente esta afectado con dos patologías de origen genético que no estén relacionadas entre ellas.

La mayoría de los pacientes eran procedentes del Distrito Capital de Bogotá (64%), datos Similares con los observados por Bermúdez en el 2010. Pero la procedencia de sus abuelos sólo el 23% era del Distrito Capital de Bogotá. Observando los datos demográficos de las generaciones de abuelos y padres de los casos estudiados, consideramos la hipótesis de que en la región del altiplano cundiboyacense ha ocurrido un fenómeno de migración de las poblaciones, donde la generación de los abuelos en su mayoría estuvieron en municipios del departamento de Boyacá, y parte de su descendencia migró y se asentó en el distrito capital de Bogotá, y algunos continuaron en Boyacá. De tal manera, que la generación más joven, que corresponde a los “nietos”, es la población infantil consultante, en la cual los individuos probablemente tienen un acervo genético común originario de regiones de Boyacá.

Siendo un Hospital de cuarto nivel de complejidad y de referencia nacional encontramos que solo el 23% de la población estudiada era de otro departamento diferente a Bogotá y Cundinamarca. Aunque las enfermedades genéticas y/o congénitas son la segunda causa de mortalidad infantil en Colombia y las regiones con mayor mortalidad son la amazonia y la región Pacifica, fueron muy pocos los pacientes que se atendieron de estas regiones en este centro de referencia nacional. Suponemos que esto es debido a que son regiones alejadas del centro de país, y el traslado del paciente y del cuidador no es fácil es muchas ocasiones; además la remisión a servicios especializados generalmente es demorada o asisten a otros centros especializados más cercanos donde pueden consultar.

La edad de consulta en la mayoría de los casos estuvo en el rango de 0-5 años (53%) muy similar a lo encontrado por Bermúdez (51%.). La relación hombre mujer en la población fue de 1.15, similar a los descrito en los estudios internacionales donde es más frecuente en niños. (*Annual Report 2011 with data for 2009. International Clearinghouse for birth defects surveillnce and research*, 2011; Christianson et al., 2006) y nacionales de vigilancia de anomalías congénitas (Garcia, Salguero, Moreno, Arteaga, & Giraldo, 2003; Pachajoa, Ariza, & Isaza, 2011b; Zarante et al., 2010).

El 67% de los casos tenían antecedentes familiares como retardo mental, epilepsia, anomalías mayores, anomalías menores, aborto recurrente, hipoacusia y diabetes mellitus de los cuales, cerca de la mitad correspondieron a antecedentes que constituyen un factor de riesgo de heredabilidad o de exposición teratogénica.

De los casos el porcentaje de diagnósticos confirmados fue del 41%. La determinación del diagnóstico exacto se basó en la presentación de los criterios clínicos cardinales mínimos para cada patología siguiendo las recomendaciones de guías diagnósticas internacionales para entidades con criterios claramente definidos como por ejemplo los criterios de NIH para el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (Ferner et al., 2007), los criterios diagnósticos de la distrofia muscular de Duchenne (Bushby et al., 2010). Los criterios comportamentales del DSM-IV para el diagnóstico de espectro autista (American Psychiatric Association, 1994; Miles, 2013; Shen et al., 2010), sin embargo, muchas entidades no cuentan con criterios clínicos específicos (Braaten & Friestad, 2008).

En nuestro estudio la gran mayoría de los casos confirmados el 83% fueron diagnosticado por los criterios clínicos cardinales, donde no se realizaron exámenes especializados de genética, el 9% de los casos confirmados se apoyaron con el estudio de citogenética convencional, más conocido como cariotipo, el cual es un examen incluido en el plan obligatorio de salud colombiano (POS) desde diciembre de 2009 (CRES Acuerdo 008 de 2009, CRES Acuerdo 029 de 2011), y sólo en un 7% de los casos se realizaron estudios de citogenética molecular como por ejemplo: la hibridización in situ fluorescente para la región 15q11-q13 en el diagnóstico de microdeleción, el mecanismo molecular más común del Síndrome de Prader-Willi, entidad genética de etiología heterogénea (Boyle et al., 2011; Cassidy, Schwartz, J, & Driscoll, 2012), y pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa del gen FMR1 en la confirmación del Síndrome de X frágil (Hersh & Saul, 2011; Lamb, Yu, Shaffer, Feingold, & Sherman, 2005; Maddalena et al., 2001; Weck, Zehnbauer, Datto, & Schrijver, 2012) una de las causas más frecuentes de retardo mental sindromático. Estas pruebas moleculares están disponibles en laboratorios especializados locales, y son exámenes no incluidos en el POS, cuya solicitud se autoriza a través de comités técnico-científicos de las entidades de prestadores de salud y son cubiertas por los recursos de la subcuenta FOSYGA. No obstante, es claro que la citogenética clásica o convencional continua siendo una herramienta básica muy útil; y las pruebas de citogenética molecular y de análisis genómico más avanzadas mejoran la capacidad de hacer diagnóstico preciso de síndromes (Boyle et al., 2011; Hunter, 2002). Sin embargo, estas pruebas son costosas y deben ser utilizados de manera selectiva (Hunter, 2002).

Aunque el diagnóstico específico se puede sospechar con una cuidadosa historia clínica, que incluya la historia familiar, el esfuerzo diagnóstico en genética clínica es ayudado por la realización de pruebas bioquímicas (McKusick, 1975), citogenética convencional (Hunter, 2002) citogenética molecular, (Shen et al., 2010) y pruebas moleculares específicas (Hersh & Saul, 2011; Weck et al., 2012), con el fin de abordar las consideraciones diagnosticas que se generan en la evaluación clínica (Reardon & Donna, 2007). Generalmente, en los casos confirmados el pronóstico exacto en relación con el desarrollo futuro del niño y un plan de manejo adecuado para ayudar al niño a alcanzar su potencial son posibles, así como el asesoramiento genético apropiado para los padres y familiares, y la posibilidad de realizar prevención primaria de nuevos casos con el diagnóstico prenatal (Jones, 1978; Smithson & Winter, 2004).

En el grupo de casos confirmados las tres categorías diagnósticas más frecuentes en su respectivo orden fueron: enfermedades mendelianas, cromosomopatías y enfermedades multifactoriales. Estos resultados son similares a los informados en un estudio cubano (Estrada & Agueida, 2012) y un estudio piloto para la vigilancia de las anomalías congénitas en la consulta de genética clínica por primera vez cuando los niños eran mayores de un año de edad en un hospital de tercer nivel del distrito capital de Bogotá, de Bermúdez y colaboradores, donde fueron descritos 58 pacientes que asistieron a consulta de genética de primera vez en la Clínica del Niño de la Fundación de los Andes por el período de la segunda mitad del 2009 y 2010.

En nuestro estudio las patologías de herencia mendeliana más comunes, fueron entidades con patrón de herencia autosómica dominantes y recesivas: neurofibromatosis tipo 1, displasia metafisiaria, paladar hendido aislado, enfermedad de Von Gierke y albinismo oculocutáneo.

En los casos confirmados con alteraciones cromosómicas, el Síndrome de Down fue la más frecuente, similar a lo reportado en estudios previos. En nuestro estudio las entidades multifactoriales más frecuentes fueron: displasia congénita de cadera e hipospadias aisladas. La displasia de congénita de cadera, también ha sido frecuente en los estudios realizados en neonatos(Garcia et al., 2003)

Finalmente en los casos confirmados las cuatro categorías diagnósticas menos frecuentes, fueron en su respectivo orden: entidades de etiología desconocida, como la macrodistrofia lipomatosa (Valverde, Llauger, & Palmer, 2010); entidades de herencia no

clásica tipo mutaciones dinámicas como el Síndrome de X frágil; seguido de entidades teratogénicas, como el Síndrome de alcoholismo fetal y toxoplasmosis congénita, las cuales son cuadros clínicos prevenibles con la educación y promoción de cuidado preconcepcional y controles prenatales (Organizacion Mundial de La Salud, 2010). Finalmente, se identificó un único caso de etiología mitocondrial tipo enfermedad del Leigh.

El diagnóstico en genética clínica plantea un proceso de consulta e investigación de la literatura médica (Evans, 1995; Hunter, 2002; McKusick, 1975; Smithson & Winter, 2004) y uso de programas de contrastación fenotípica para el análisis de asociación de anomalías (C. Hall & Shaw, 1994; Köhler et al., 2009) e incluso estudios de análisis de fotografías médicas para reconocimiento facial (Hammond et al., 2005) en los casos con diagnósticos presuntivos.

El porcentaje de casos presuntivos en nuestro estudio es mayor al reportado en el estudio de consulta externa en Colombia, (50%) y Penchaszadeh (39%), la gran mayoría de los casos no confirmados asistió una sola vez a la consulta genética (67%) y tenían cuadros clínicos con criterios cardinales insuficientes para confirmar su diagnóstico.

En nuestro estudio dentro de las causas de la no confirmación diagnóstica en los *casos presuntivos* existen diversos factores como: inasistencia a controles, cuadros clínicos con criterios cardinales insuficientes, entidades de difícil identificación, fallecimiento y acceso restringido a exámenes confirmatorios incluidos en el POS (ej, citogenética convencional) o a exámenes no-POS (ej, citogenética molecular o secuenciación).

Sin embargo, en los casos presuntivos se evidenció correlación con antecedentes familiares y perinatales con riesgo teratogénico y con el antecedente de prematurez, lo cual indica que algunos de estos casos son de origen teratogénico o multifactorial. Es decir, que probablemente pudieron haber sido prevenibles.

El grupo de retardo del desarrollo/retraso mental fue el más frecuente en los casos presuntivos, seguido de talla baja proporcionada; éstos datos son similares a los

reportados en el estudio piloto de consulta genética (Bermudez et al., 2011). En este grupo de pacientes en infancia tardía son remitidos sin diagnóstico etiológico, y sin la realización de cariotipo, como prueba diagnóstica mínima claramente indicada desde el inicio de los síntomas, sobretodo en casos asociados a signos dismórficos (Aase, 1992). Tanto la consulta al servicio de genética clínica de manera tardía y a la realización de la citogenética convencional por primera vez en los casos presuntivos, plantean que existen dificultades para el acceso a la consulta de genética clínica pediátrica y la realización de cariotipo en el sistema de salud colombiano. Existe un alto porcentaje de inasistencia a controles y por lo tanto a que los casos presuntivos se beneficien del concepto clínico de la aproximación diagnóstica y la toma de decisiones para la realización o no de estudios diagnósticos complementarios para clarificar la etiología.

Otra de las explicaciones de la inasistencia, es que las entidades prestadoras de salud autoricen las citas en otras instituciones médicas de acuerdo con la disponibilidad y cambios en los convenios asistenciales, ante lo cual se plantea si debería implementarse un sistema de acceso a la historia clínica a nivel nacional.

Los pacientes no confirmados en su mayoría tenían un promedio de edad mayor a 5 años, esto nos hace sospechar que las enfermedades eran de aparición tardía o que no fue fácil el acceso a la consulta de genética para los pacientes.

En los casos presuntivos con criterios cardinales insuficientes y casos de difícil identificación por la presencia de múltiples anomalías asociadas (MCA), se requiere la integración de valoraciones transdisciplinarias y el apoyo de pruebas diagnósticas más avanzadas, como estudios moleculares específicos donde existe una aproximación diagnóstica pero la presentación clínica es atípica probablemente, debido a la expresividad variable y la heterogeneidad genética. Se ha recomendado que en los casos de retardo del desarrollo/retardo mental, espectro autista y múltiples anomalías congénitas sin causa clara se realice el estudio de hibridización genómica comparativa con microarreglos, como prueba de primera línea (Miller et al., 2010; Shen et al., 2010) donde este estudio ofrece ventajas adicionales que van más allá de la habilidad para detectar rearreglos cromosómicos submicroscópicos, como la identificación más precisa de la composición de cromosomas marcadores pequeños (Miller et al., 2010). No obstante, es claro que la citogenética convencional continúa siendo una herramienta básica muy útil.

Sin embargo, la correlación de antecedentes familiares y perinatales con riesgo teratogénico y prematurez, en algunos de los casos presuntivos, indican que probablemente son de origen teratogénico o multifactorial; como ha sido informado en estudios de casos-controles para anomalías genitourinarias con asociación con antecedente de prematurez y exposición a cigarrillo y alcohol (Calderon & Zarante, 2006), anomalías anorectales con asociación con fiebre durante el primer trimestre gestacional, exposición laboral materna a solventes y agentes de limpieza, exposición paterna a cigarrillo y exposición laboral paterna a humos, así como sobrepeso, obesidad y diabetes materna (Van Rooij et al., 2010; Zwink, Jenetzky, & Brenner, 2011). Los antecedentes familiares de anomalías mayores tuvieron correlación en casos presuntivos, similar a los estudios de factores de riesgo de anomalías anorectales donde el antecedente familiar es un factor de riesgo muy alto para la aparición de las anomalías anorectales (Van Rooij et al., 2010).

Igualmente, los antecedentes de retraso mental y epilepsia tuvieron correlación con casos presuntivos de anomalías craneofaciales, estructurales del sistema nervioso central y retardo de desarrollo/retraso mental, como se ha documentado en series de casos-controles de hijos de madres con epilepsia y el uso de fármacos antiepilépticos (Hill, Wlodarczyk, Palacios, & Finnell, 2011; Samrén et al., 1997).

En países con conflicto armado interno o en guerra se ha demostrado que la exposición a explosivos aumenta la frecuencia de las anomalías congénitas (Naim et al., 2012), sin embargo, para el caso identificado, no hay evidencia científica de relación causa-efecto entre exposición a explosivos y craneosinostosis sindromática.

Estudios diversos en países desarrollados han demostrado en fibrosis quística (FQ), una de las enfermedades genéticas más frecuente a nivel mundial, que el diagnóstico temprano favorecido en parte por la implementación de programas de tamizaje neonatal, demostró una reducción en el número de hospitalizaciones, disminución de la estancia hospitalaria, e incremento en el uso de profilaxis antibiótica para la prevención de enfermedades oportunistas que finalmente, disminuyó el número de neumonías graves y el ingreso a las unidades de cuidado intensivo, así como la disminución de las complicaciones asociadas, esto soporta la importancia de llegar al diagnóstico de las patologías genéticas en nuestro medio. (Balinsky & Zhu, 2004; Britto et al., 2002; Kotwicki et al., 2001).

Por otra parte, el asesoramiento genético de las patologías permite realizar prevención primaria, al prevenir la recurrencia de la misma al proporcionar información a los individuos en riesgo de la probabilidad de tener descendencia afectada y conocer opciones reproductivas. Este cálculo estimado de riesgo de recurrencia de las enfermedades genéticas y las anomalías congénitas depende de la identificación del diagnóstico etiológico y de la frecuencias de genotipos en las diversas poblaciones, para lo cual es necesario determinar la epidemiología propia de cada país o región (Castilla & Oriolli, 2004; Organizacion Mundial de La Salud, 2002).

En países donde una condición hereditaria es más frecuente, la prevención efectiva de nuevos casos se ha posibilitado con la detección de portadores de alteraciones genéticas de carácter recesivo autosómico o ligados al cromosoma X, en donde las parejas en riesgo son identificadas oportunamente y pueden acceder a opciones reproductivas que les permita tener una descendencia saludable (Martin & Wilikofsky, 2004; Organizacion Mundial de La Salud, 2002; Organizacion Mundial de la salud, 2005).

6. Conclusiones y recomendaciones

Este estudio muestra que la enfermedad genética o con un componente genético significativo es común en la población pediátrica ambulatoria de instituciones de cuarto nivel de complejidad del sistema de salud colombiano, por esto se recomienda mejorar la oportunidad y ampliar la cobertura de la atención especializada en genética en la Fundación-Hospital de la Misericordia.

En conclusión, es relevante determinar la frecuencia de las enfermedades de la consulta externa de genética pediátrica que permita fortalecer el enfoque clínico y revisar las pautas de manejo de las patologías más frecuentes, con el fin de mejorar la atención y el seguimiento clínico utilizando pautas de manejo actualizadas para cada patología.

.

Los casos de enfermedades claramente teratogénicas, implican necesariamente la recomendación que en el sistema general de salud colombiano se refuercen las medidas de prevención primaria, tales como: garantizar la asistencia a los programas de control prenatal que incluyan evaluación preconcepcional, cuidado maternofetal, diagnóstico prenatal y cuidado neonatal e infantil. Promover en cada uno de éstos, intervenciones preventivas, como evitar la exposición a agentes teratogénicos, incentivar hábitos de vida saludable, realizar la suplementación con ácido fólico, reducir la proporción de madres en edad materna avanzada, utilizar la historia familiar para identificar individuos en riesgo, realizar tamizaje para identificación de portadores sanos, realizar tamizaje neonatal, mejorar cobertura de atención y cuidado de niños con anomalías y asistencia a asesoramiento genético.

Los *casos confirmados* permiten definir en las pacientes pautas de cuidado primario, pronóstico y riesgo de trasmisión en su descendencia. Además, facilitan la prevención primaria a través de la toma de decisiones reproductivas basadas en el riesgo de

recurrencia para los padres y familiares. En este grupo, se las patologías más comunes fueron las mendelianas autosómicas dominantes y recesivas; seguidas de las cromosomopatías y las multifactoriales.

En los *casos presuntivos* la no confirmación diagnóstica es debida muchos factores pero en nuestro caso fue principalmente a que la mayoría de pacientes asistió a una única cita, siendo insuficiente para cualquier diagnóstico y más si se trata de patologías complejas, por tanto se hace necesario solicitar a las Entidades Prestadoras de Salud que deben procurar la continuidad de los controles y el acceso oportuno a exámenes confirmatorios incluidos en el POS o a exámenes no-POS.

Otro factor que está involucrado en la no confirmación diagnóstica es el acceso en la consulta a bases de datos médicas y programas de contrastación fenotípica, para poder abordar las entidades de difícil identificación, por esto se hace necesario implementar estos programas en los computadores de consulta especializada y/o bibliotecas hospitalarias.

En los casos presuntivos se evidenció correlación con antecedentes familiares y perinatales con riesgo teratogénico y con el antecedente de prematurez, lo cual indica que algunos de estos casos son de origen teratogénico o multifactorial. Es decir, que probablemente pudieron haber sido prevenibles.

Como conclusión del presente estudio, es que del análisis de las frecuencias de las patologías congénitas, muchas de ellas de origen genético y otras con un componente genético y ambiental, en la consulta externa pediátrica de hospitales de referencia, se aporta información a los programas de vigilancia y ayuda a definir claramente los objetivos en temas de salud pública y sobretodo, evidencia la eficacia de la detección temprana y en manejo adecuado de casos en las instituciones relacionadas con su atención perinatal.

Se recomienda implementar en el sistema de vigilancia epidemiológica el registro único de anomalías de manera permanente con el propósito de conocer la prevalencia, la incidencia y los factores de riesgo asociados para poder brindar el soporte asistencial.

Fomentar la creación de programas de capacitación en genética para personal de atención primaria, capacitar a los médicos, especialistas y estudiantes de medicina en las ventajas de la consulta y asesoramiento genético en la población y .promover las comunidades genéticas en los hospitales del país.

Fomentar las pruebas metabólicas básicas como parte del tamizaje neonatal a nivel nacional que permitan un diagnóstico oportuno.

Crear una red nacional de historia clínica única, para el manejo adecuado de la información del paciente.

Bibliografía

Aase, J. (1992). Dysmorphologic diagnosis for the pediatric practitioner. *Pediatr Clin North Am.*, *39*(1), 135–156.

Agarwal, A., & Garg, A. (2006). Genetic disorders of adipose tissue development, differentiation, and death. *Annu Rev Genomics Hum Genet.*, *7*, 175–99.

Amberger, J., Bocchini, C. a, Scott, A. F., & Hamosh, A. (2009). McKusick's Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). *Nucleic Acids Res*, *37*(Database issue), D793–6. doi:10.1093/nar/gkn665

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, (p. fourth edition.).

Annual Report 2011 with data for 2009. International Clearinghouse for birth defects surveillnce and research. (2011). (pp. 49–50). Roma-Italy.

Balinsky, W., & Zhu, C. (2004). Pediatric cystic fibrosis: evaluating costs and genetic testing. *J Pediatr Health Care.*, *18*(1), 30–4.

Bermudez, A., Martinez, D. P., Cifuentes, R. A., & Mendez, F. (2011). Vigilancia de los defectos congénitos en un tercer nivel de complejidad pediátrico , Clínica del Niño. *Informe Quincenal Epidemiologico Nacional*, *16*(13), 145–156.

Boyle, J., Hawkins, M., Barton, D., Meaney, K., Guitart, M., O'Grady, A., Tobi, S., et al. (2011). Establishment of the first WHO international genetic reference panel for Prader Willi and Angelman syndromes. *Eur J Hum Genet.*, *19*(8), 857–64.

Braaten, O., & Friestad, J. (2008). Syndrome diagnosis: human intuition or machine intelligence? *Open Med Inform J*, *2*, 149–59. doi:10.2174/1874431100802010149

Britto, M., Kotagal, U., Hornung, R., Atherton, H., Tsevat, J., & Wilmott, R. (2002). Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest. 2002*, *121*(1), 64–72.

Bushby, K., Finkel, R., Birnkrant, D. J., Case, L. E., Clemens, P. R., Cripe, L., Kaul, A., et al. (2010). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*, *9*(2), 177–89. doi:10.1016/S1474-4422(09)70272-8

Buyse, M. (1990). Dover: Center for Birth Defects Information Services. *Birth Defects Encyclopedia*.

Calderon, J. S., & Zarante, I. (2006). Anomalías congénitas urológicas: descripción epidemiológica y factores de riesgo asociados en Colombia 2001-2004. *Arch. esp. Urol.*, *59*(1), 7–14.

Cassidy, S., Schwartz, S., J, M., & Driscoll, D. (2012). Prader-Willi syndrome. *Genet Med. 2012*, *14*(1), 10–26.

Castilla, E., & Oriolli, J. M. (2004). ECLAM : the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet,*, *7*, 76–9.

Christianson, A., Howson, C. P., & Modell, B. (2006). March of dimes. Global report on the birth defects. *March of Dimes Birth Defects Foundation*, 1–76.

Congreso de la Republica de Colombia. (2010). LEY 1392 (Julio 02 de 2010). *Diario Oficial No 47758 de 2010*, pp. 1–5. Retrieved from http://www.congreso.gob.pe/congresista/2001/lguerrero/fiscaliza/IF-PiedrasGordas.pdf

Dagli, a., Buiting, K., & Williams, C. a. (2011). Molecular and Clinical Aspects of Angelman Syndrome. *Mol Syndromol*, *2*(3), 100–112. doi:10.1159/000328837

Del Castillo Ruiz, V., Hernandez Uranga, R., & Zafra de la Rosa, G. (2012). *Genética clínica* (1 Edición.). México: Manual Moderno.

Departamento Administrativo Nacional de Estadística. (2011). *Estimación del cambio de la Mortalidad Infantil departamental y muncipal a partir de las estadísticas vitales* (pp. 1–28).

Estrada, M., & Agueida, L. (2012). Caracteristicas epidemiologicas de la poblacion con enfermedades geneticas en el policlinico Ciego de Avila. *Medciego*, *18*(2), supl 1.

Evans, C. (1995). A case-based assistant for diagnosis and analysis of dysmorphic syndromes. *Med Inform (Lond)*, *20*(2), 121–131.

Felisati, D. (1964). Teratogenic action of thalidomide. *Lancet*, *7335*(1), 724–725.

Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H., Evans, D. G., Upadhyaya, M., et al. (2007). Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.*, *44*(2), 81–8. doi:10.1136/jmg.2006.045906

Garcia, H., Salguero, G. A., Moreno, J., Arteaga, C., & Giraldo, A. (2003). Frecuencias de anomalías congénitas del Instituto Materno Infantil de Bogot.pdf. *Biomedica*, *23*, 161–172.

García, H., Andrés, G., Jeffer, S., Clara, M., Alejandro, A., Salguero, G. A., & Moreno, J. (2003). Frecuencia de anomalías congénitas en el Instituto Materno Infantil de Bogotá. *Biomedica*, *23*(002), 161–172.

Hall, C., & Shaw, D. (1994). Computer diagnosis of skeletal dysplasias and malformation syndromes. *Acta Paediatr Suppl.*, *406*, 73–6.

Hall, J. (1997). The impact of birth defects an genetics diseases. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *151*(1082-1087).

Hammond, P., Hutton, T. J., Allanson, J. E., Buxton, B., Campbell, L. E., Clayton-Smith, J., Donnai, D., et al. (2005). Discriminating power of localized three-dimensional facial morphology. *American journal of human genetics*, *77*(6), 999–1010. doi:10.1086/498396

Hersh, J. H., & Saul, R. a. (2011). Health supervision for children with fragile X syndrome. *Pediatrics*, *127*(5), 994–1006. doi:10.1542/peds.2010-3500

Hill, D. S., Wlodarczyk, B. J., Palacios, A. M., & Finnell, R. H. (2011). Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*, *10*(6), 943–959. doi:10.1586/ern.10.57.Teratogenic

Hunter, A. G. W. (2002). Medical genetics: 2. The diagnostic approach to the child with dysmorphic signs. *CMAJ : Can. Med. Ass. Journall*, *167*(4), 367–72. Retrieved from http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=117854&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Jones, K. L. (1978). Dysmorphology: an approach to a child with structural defectsAN. *Curr Probl Pediatr.*, *8*(3), 1–42.

Jones, K. L. (2006). *Smiths Recognizable patterns of human malformation*. Elsevier Saunders.

Kim, J. H., & Scialli, A. R. (2011). Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci*, *122*(1), 1–6. doi:10.1093/toxsci/kfr088

Kotwicki, R., Condra, L., Vermeulen, Wolf, T., Douglas, J., & Farrell, P. (2001). Assessing the quality of life in children with cystic fibrosis. *WMJ*, *100*(5), 50–54.

Kumar, P., Radhakrishnan, J., Chowdhary, M., & Giampietro, P. (2001). Prevalence and patterns of presentation of genetic disorders in a pediatric emergency department. *Mayo Clin Pro*, *76*(777-83).

Köhler, S., Schulz, M., Krawitz, P., Bauer, S., Dölken, S., Ott, C., Mundlos, C., et al. (2009). Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am J Hum Genet.*, *85*(4), 457–64.

Lamb, N. E., Yu, K., Shaffer, J., Feingold, E., & Sherman, S. L. (2005). Association between Maternal Age and Meiotic Recombination for Trisomy 21. *Am J Hum Genet.*, *76*, 91–99.

Lopez-Camelo, J. S., & Orioli, I. M. (1996). Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genet epidemiol*, *13*(5), 469–81. doi:10.1002/(SICI)1098-2272(1996)13:5<469::AID-GEPI3>3.0.CO;2-Y

Maddalena, A., Richards, C. S., McGinniss, M. J., Brothman, A., Desnick, R. J., Grier, R. E., Hirsch, B., et al. (2001). Technical Standards and Guidelines for Fragile X: The First of a Series of Disease-Specific Supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. *Genet Med.*, *3*(3), 200–205. doi:10.1097/00125817-200105000-00010

Martin, J. R., & Wilikofsky, A. S. (2004). Genetic counseling in primary care: longitudinal, psychosocial issues in genetic diagnosis and counseling. *Prim Care*, *31*(3), 509–24, viii–ix. doi:10.1016/j.pop.2004.04.003

Martinez, F., Rodriguez, P., Bermejo, S., Urioste, A., Villa, M., Lorda, S., & Frias, J. (1996). Etiologic distribution of children with congenital defects. *An. Esp. Pediatr*, *45*, 635–8.

McCandless, S. E., Brunger, J. W., & Cassidy, S. B. (2004). The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet., 74*(1), 121–7. doi:10.1086/381053

McKusick, V. (1975). The growth and development of human genetics as a clinical discipline. *Am J Hum Genet., 27*(3), 261–73.

Mclnnes, R. ., & Nussbaum, R. L. (2008). *Thompson y Thompson. Genética en Medicina*. (Elseiver, Ed.) (7 edicion.). España.

Miles, J. (2013). Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genet Med., 4*(278-94).

Miller, D. T., Adam, M. P., Aradhya, S., Biesecker, L. G., Brothman, A. R., Carter, N. P., Church, D. M., et al. (2010). Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet., 86*(5), 749–64. doi:10.1016/j.ajhg.2010.04.006

Ministerio de la Proteccion Social. (2011). *Indicadores Basicos 2010. Situacion de Salud en Colombia.* (pp. 1–28).

Ministerio de salud y proteccion social Decreto 1954. (2012). Republica de Colombia.

Naim, A., Al Dalies, H., El Balawi, M., Salem, E., Al Meziny, K., Al Shawwa, R., Minutolo, R., et al. (2012). Birth defects in Gaza: prevalence, types, familiarity and correlation with environmental factors. *Int. J. Environ. Res Public Health*, *9*(5), 1732–47. doi:10.3390/ijerph9051732

Organizacion Mundial de La Salud. (2002). *Genomics and world health : report of the Advisory Committee on Health Research Report by the Secretari* (pp. 10–13).

Organizacion Mundial de la salud. (2005). Control de las enfermedades genéticas, *21 de abri*(Consejo ejecutivo. 116 reunion), 1–5.

Organizacion Mundial de La Salud. (2010). *Birth defects Report by the Secretariat* (pp. 17–19).

Organizacion Mundial de La Salud. (2012). Anomalías congénitas. *Nota descriptiva N°370 Octubre de 2012*. Retrieved April 20, 2013, from http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/index.html

Organization, W. H. (2010). *SIXTY-THIRD WORLD HEALTH ASSEMBLY. resolutions and decisions Annexes* (pp. 17–21).

Pachajoa, H., Ariza, Y., & Isaza, C. (2011a). Defectos congénitos mayores en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia 2004-2008. *Rev Salud Pública*, *13*(1), 152–162.

Pachajoa, H., Ariza, Y., & Isaza, C. (2011b). Defectos congénitos mayores en un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia 2004-2008. *Rev Salud Pública*, *13*(1), 152–162.

Phelan, K., & McDermid, H. E. (2011). The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology*, 186–201. doi:10.1159/000334260

Páez, P., Suárez-Obando, F., & Zarante, I. (2008). Enfermedades de Origen Genético en Pacientes Pediátricos Hospitalizados en la Provincia de Ubate, Colombia. *Rev Salud Pública*, *10*(3), 414–422. doi:10.1590/S0124-00642008000300006

Queißer-luft, A., & Spranger, J. (2006). Congenital Malformations. *Dtsch Artebl*, *103*(3), 1–9.

Reardon, W., & Donna, D. (2007). Reardon W, Donna D. Dysmorphology demystified. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 May;92(3):F225-9. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, *92*(3), F225–9.

Samrén, E. B., Van Duijn, C. M., Koch, S., Hiilesmaa, V. K., Klepel, H., Bardy, a H., Mannagetta, G. B., et al. (1997). Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia*, *38*(9), 981–90. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9579936

Scriver, C. R., Neal, J. L., Saginur, R., & Clow, A. (1973). The frequency of genetic disease and congenital malformation among patients in a pediatric hospital. *CMA Journal*, *108*(9), 1111–5. Retrieved from http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1941389&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

Shen, Y., Dies, K., Holm, I., Bridgemohan, C., Sobeih, M., Caronna, E., Miller, K., et al. (2010). Consortium Clinical Genetics/DNA Diagnostics Collaboration. Clinical genetic testing for patients with autism spectrum disorders. *Pediatrics.*, *125*(4), e727–35.

Smithson, S., & Winter, R. (2004). Diagnosis in dysmorphology: clues from the skin. *Br J Dermatol.*, *151*(5), 953–60.

Speirs, A. . (1962). Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, *10*(1(7224)), 303–305.

Spranger, J., Bernirschke, J., Hall, J. G., Lenz, W., Lowry, R. ., Opitz, J. ., Pinsky, L., et al. (1982). Errors of morphogenesis. *J Pedriatr*, *100*(1), 160–165.

Valverde, S., Llauger, J., & Palmer, J. (2010). Solution to case 13. Lipomatous macrodystrophy of the foot associated to lipomatosis of the plantar nerve. *Radiologia.*, *52*(189-91).

Van Rooij, I. a L. M., Wijers, C. H. W., Rieu, P. N. M. a, Hendriks, H. S., Brouwers, M. M., Knoers, N. V, De Blaauw, I., et al. (2010). Maternal and paternal risk factors for anorectal malformations: a Dutch case-control study. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, *88*(3), 152–8. doi:10.1002/bdra.20649

Weatherall, J. A. C., De Wals, P., & Lechat, M. F. (1984). Evaluation of information systems for the surveillance of congenital malformations. *Int J Epidemiol.*, *13*(2), 193–6. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6376386

Weck, K. E., Zehnbauer, B., Datto, M., & Schrijver, I. (2012). Molecular genetic testing for fragile X syndrome: laboratory performance on the College of American Pathologists proficiency surveys (2001-2009). *Genet Med.*, *14*(3), 306–12. doi:10.1038/gim.2011.11

Winter, R., Baraitser, M., & Douglas, J. (1984). A computerised data base for the diagnosis of rare dysmorphic syndromes. *J Med Genet.*, *21*(2), 121–123.

Winter, R., Clark, R., Ashley, K., & Gibbs, G. A. (1988). A combinatorial method for grouping cases with multiple malformations. *J Med Genet.*, *25*(2), 118–21.

World Health Organization. (2012). Congenital Anomalies. *http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/index.html*.

Yoon, P., Olney, R., Khoury, M., Sappenfield, W., & Chavez, G. (1997). Contribution of Birth Defects and Genetic Diseases to Pediatric Hospitalizations A Population-Based Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, *151*(11), 1096–110.

Zarante, I., Franco, L., López, C., & Fernández, N. (2010). Frecuencia de malformaciones congénitas : evaluación y pronóstico de 52 . 744 nacimientos en tres ciudades colombianas. *Biomedica*, *30*(1), 65–71.

Zwink, N., Jenetzky, E., & Brenner, H. (2011). Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *OJRD*, *6*(1), 25. doi:10.1186/1750-1172-6-25