



Neiva, 30 de enero del 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Carlos Daniel Carlosama Urbano, con C.C. No. 1083923608,
Natalia Lucia Pastrana Tovar, con C.C. No.1075316184,
Laura Camila Tarazona Cabrera, con C.C. No. 1075314211,

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado o titulado Prevalencia De Enfermedades Multifactoriales En Neonatos Atendidos En El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila, 2016 A 2020 presentado y aprobado en el año 2023 como requisito para optar al título de Medico;

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores” , los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Prevalencia De Enfermedades Multifactoriales En Neonatos Atendidos En El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila, 2016 A 2020

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Carlosama Urbano	Carlos Daniel
Pastrana Tovar	Natalia Lucia
Tarazona Cabrera	Laura Camila

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Ostos	Henry

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro Betancourt	Dolly

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Medico

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

CIUDAD: Neiva
63

AÑO DE PRESENTACIÓN: 2023

NÚMERO DE PÁGINAS:

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):



Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_X___
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros_X_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN (*En caso de ser LAUREADAS o Meritoria*):

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|------------------------------|--------------------------|
| 1. Genética | Genetic |
| 2. Anomalías Genéticas | Genetic Anomalies |
| 3. Malformaciones Congénitas | Congenital Malformations |
| 4. APGAR | APGAR |
| 5. Población Pediátrica | Pediatric Population |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Las patologías genéticas han cobrado importancia, ya que en Colombia como en varias partes del mundo representa una de las principales causas de morbilidad, especialmente en la población pediátrica, de hecho, según datos del DANE, la segunda causa de muerte desde 1994, han sido las anomalías congénitas con un 11% de los niños fallecidos, lo cual indica que el 54% de las muertes pediátricas antes del primer año de vida se pueden explicar por causas genéticas.

Metodología: Es un estudio de tipo retrospectivo transversal, descriptivo, realizado en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva-Huila. La población de este estudio que se tuvo en cuenta fueron los hijos de madres con y sin enfermedades genéticas de herencia compleja atendidos en el Hospital HUHMP, la muestra es no probabilística.



Resultados: En la muestra estudiada se encontró una mayor prevalencia de casos con Anencefalia y se determinó la clara influencia de variables como bajo peso al nacer, depresión severa determinada por APGAR a los 5 minutos, pocos o nulos controles prenatales, edad de la madre menor a 22 años y consumo de sustancias psicoactivas con la presentación de malformaciones congénitas de origen multifactorial y su mortalidad.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Genetic pathologies have gained importance, since in Colombia as in various parts of the world it represents one of the main causes of morbidity and mortality, especially in the pediatric population, in fact, according to data from the DANE, the second cause of death since 1994, has been congenital anomalies with 11% of children deceased, which indicates that 54% of pediatric deaths before the first year of life can be explained by genetic causes. Methodology: It is a retrospective, cross-sectional, descriptive study carried out at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in Neiva-Huila. The population of this study that was taken into account were the children of mothers with and without genetic diseases of complex inheritance treated at the HUHMP Hospital, the sample is non-probabilistic.

Results: In the sample studied, a higher prevalence of cases with anencephaly was found and the clear influence of variables such as low birth weight, severe depression determined by APGAR at 5 minutes, few or no prenatal controls, age of the younger mother was determined. to 22 years and consumption of psychoactive substances with the presentation of congenital malformations of multifactorial origin and their mortality.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Dolly Castro Betancourt

Firma:

PREVALENCIA DE ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES EN NEONATOS
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO
PERDOMO NEIVA-HUILA, 2016 A 2020

CARLOS DANIEL CARLOSAMA URBANO
NATALIA LUCIA PASTRANA TOVAR
LAURA CAMILA TARAZONA CABRERA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA MEDICINA
NEIVA - HUILA
2023

PREVALENCIA DE ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES EN NEONATOS
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO
PERDOMO NEIVA-HUILA, 2016 A 2020

CARLOS DANIEL CARLOSAMA URBANO
LAURA CAMILA TARAZONA CABRERA
NATALIA LUCIA PASTRANA TOVAR

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Director.
HENRY OSTOS,
Médico, Mg. Ciencias Básicas Biomédicas, Esp. Genética Medica y
Citogenética Humana.

Asesora.
DOLLY CASTRO BETANCOURT,
Enfermera, Mae Epidemiologia y Salud Publica, Esp. Epidemiologia.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA MEDICINA
NEIVA - HUILA
2023

Nota de Aceptación

_____ Aprobado _____

A handwritten signature in black ink that reads "Polly Castro" with a stylized flourish at the end.

Firma del presidente del Jurado

Firma del Jurado

Neiva, 26 de enero del 2023

DEDICATORIA

A Dios por ser el inspirador y darnos fuerza para continuar en este proceso en alcanzar un logro en nuestra formación profesional.

A nuestra familia, por su amor, apoyo incondicional y sacrificio en todos estos años, por motivarnos a seguir a lo largo de nuestros caminos.

A los profesores y amigos que nos acompañaron y brindaron conocimientos enriquecedores durante nuestro proceso de formación.

**Carlos Daniel
Laura Camila
Natalia Lucia**

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Dios por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra existencia, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad y de debilidad.

Gracias a nuestras familias por ser los principales promotores de nuestros sueños, por confiar y creer en nuestras expectativas, por los consejos, valores y principios que nos han inculcado.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	15
1 JUSTIFICACIÓN	16
2 ANTECEDENTES	17
3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
4 OBJETIVOS	23
4.1 Objetivo General	23
4.2 Objetivo Específicos	23
5 MARCO TEÓRICO	24
5.1 Herencia compleja de trastornos multifactoriales comunes	24
5.1.1 Rasgos Cuantitativos y Cualitativos	24
5.1.2 Agregación y Correlación Familiar	25
5.1.3 Determinación de las contribuciones relativas de los genes y el medio ambiente a enfermedades complejas	26
5.1.3.1 Distinguir entre influencias genéticas y ambientales mediante estudios familiares	26
5.1.3.2 Concordancia de enfermedades en gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ)	27
5.1.3.3 Estimación de la heredabilidad a partir de estudios de gemelos	28
5.1.3.4 Gemelos criados aparte	28
5.1.4 Ejemplos de enfermedades multifactoriales comunes con una contribución genética. Características de la herencia de enfermedades complejas	29
5.1.4.1 Malformaciones congénitas multifactoriales	29
5.1.4.2 Arteriopatía coronaria	31
5.1.4.3 Genes y productos génicos involucrados en el proceso escalonado de la enfermedad de la arteria coronaria	31

	pág.
5.1.4.4 Agregación familiar en rasgos cualitativos	32
5.1.4.5 Medición de la contribución genética a rasgos cuantitativos	33
5.1.5 Ejemplos de rasgos multifactoriales por los que se conocen factores genéticos y ambientales específicos	33
5.1.5.1 Genes modificadores en los trastornos mendelianos	34
5.1.5.2 Herencia digénica	34
5.1.5.3 Interacciones gen-ambiente en la trombosis venosa	35
5.1.5.4 Múltiples elementos codificantes y no codificantes en la enfermedad de Hirschsprung	37
5.1.5.5 Diabetes mellitus tipo 1	38
5.1.5.6 El desafío de la enfermedad multifactorial con herencia compleja	39
6 DISEÑO METODOLÓGICO	40
6.1 TIPO DE ESTUDIO	40
6.2 ÁREA DE ESTUDIO	40
6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA	40
6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	40
6.4 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN	40
6.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	41
6.6 PRUEBA PILOTO	41
6.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS O TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	41
6.8 PLAN DE ANÁLISIS	41
6.9 FUENTES DE INFORMACIÓN	42
6.10 ASPECTOS ÉTICOS	42
6.10.1 Riesgo	43
6.10.2 Seguridad de los datos	43
6.10.3 Costo beneficio	43
6.10.4 Alcance	44

	pág.
6.10.5 Impacto	44
6.10.6 Conflictos de interés	44
7 ANALISIS DE LOS RESULTADOS	45
8 DISCUSIÓN	49
9 CONCLUSIONES	50
10 RECOMENDACIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52
ANEXOS	54

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tipos de concordancias en gemelos MZ y DZ de varios desordenes multifactoriales.	28
Tabla 2. Algunas malformaciones congénitas comunes con herencia multifactorial y que demuestran una herencia compleja.	30
Tabla 3. Rango de Riesgo para hermanos con enfermedades con agregación familiar y herencia compleja ¹⁵ .	33
Tabla 4. Resumen de las características demográficas, perinatales y antropométricas de neonatos	46

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. La distribución normal ayuda a establecer las pautas y límites de un rango normal.	25
Figura 2. Número promedio de alelos que se espera que un individuo comparta en un locus arbitrario entre hermanos concordantes para una enfermedad	26
Figura 3. Pedigrí de una familia con retinitis pigmentosa debido a herencia digénica.	35
Figura 4. Factores que conducen a una coagulabilidad anormal del sistema de coagulación y que aumentan individualmente el riesgo de trombosis de las venas cerebrales.	36
Figura 5. Patrones de distribución de alelos entre pares de hermanos concordantes para la enfermedad de Hirschsprung, divididos según el número de loci en los que los hermanos muestran distribución de alelos	38

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1. Representación porcentual de las enfermedades multifactoriales encontradas en el HUHMP, según su frecuencia de presentación en neonatos durante el periodo 2016 a 2020.	45

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Instrumento Para La Recolección De Información	Pág. 55
Anexo B. Acta De Aprobación	59
Anexo C. Acuerdo De Confidencialidad	62
Anexo D. Carta De Certificación Del Semillero De Investigación	63

RESUMEN

Las patologías genéticas han cobrado importancia, ya que en Colombia como en varias partes del mundo representa una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente en la población pediátrica, de hecho, según datos del DANE, la segunda causa de muerte desde 1994, han sido las anomalías congénitas con un 11% de los niños fallecidos, lo cual indica que el 54% de las muertes pediátricas antes del primer año de vida se pueden explicar por causas genéticas.

Metodología: Es un estudio de tipo retrospectivo transversal, descriptivo, realizado en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva-Huila. La población de este estudio que se tuvo en cuenta fueron los hijos de madres con y sin enfermedades genéticas de herencia compleja atendidos en el Hospital HUHMP, la muestra es no probabilística.

Resultados: En la muestra estudiada se encontró una mayor prevalencia de casos con Anencefalia y se determinó la clara influencia de variables como bajo peso al nacer, depresión severa determinada por APGAR a los 5 minutos, pocos o nulos controles prenatales, edad de la madre menor a 22 años y consumo de sustancias psicoactivas con la presentación de malformaciones congénitas de origen multifactorial y su mortalidad.

Palabras clave: genética, anomalías genéticas, malformaciones congénitas, APGAR.

ABSTRACT

Genetic pathologies have gained importance, since in Colombia as in various parts of the world it represents one of the main causes of morbidity and mortality, especially in the pediatric population, in fact, according to data from the DANE, the second cause of death since 1994, has been congenital anomalies with 11% of children deceased, which indicates that 54% of pediatric deaths before the first year of life can be explained by genetic causes.

Methodology: It is a retrospective, cross-sectional, descriptive study carried out at the Hernando Moncaleano Perdomo University Hospital in Neiva-Huila. The population of this study that was taken into account were the children of mothers with and without genetic diseases of complex inheritance treated at the HUHMP Hospital, the sample is non-probabilistic.

Results: In the sample studied, a higher prevalence of cases with anencephaly was found and the clear influence of variables such as low birth weight, severe depression determined by APGAR at 5 minutes, few or no prenatal controls, age of the younger mother was determined. to 22 years and consumption of psychoactive substances with the presentation of congenital malformations of multifactorial origin and their mortality.

Keywords: genetics, genetic anomalies, congenital malformations, APGAR.

INTRODUCCIÓN

En Colombia, la patología genética ha cobrado importancia, ya que representa una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente en la población pediátrica. Según datos del DANE, la segunda causa de muerte desde 1994, han sido las anomalías congénitas con un 11% de los niños fallecidos, lo que indica que el 54% de las muertes pediátricas antes del primer año de vida se pueden explicar por causas genéticas. En un reporte más recientes por el Instituto Nacional de salud publicado en febrero de 2020, informan que en el 2019 se notificaron 7.974 casos, con una incidencia de defectos congénitos de 125 casos por 10.000 nacidos vivos, durante el mismo año.

A nivel departamental, en el Huila los estudios e investigaciones realizados respecto a los defectos congénitos secundarios a enfermedades multifactoriales son limitados debido a la falta de diferenciación entre las enfermedades genéticas con herencia mendeliana y las enfermedades genéticas de herencia compleja, por lo que no se intenta encontrar una relación entre la parte congénita y los factores ambientales. Al evidenciar su gran magnitud e incidencia se debe estudiar este fenómeno por separado. Sin embargo, esto depende de que tan exhaustiva es la toma de datos demográficos de importancia y el estudio genético de estos recién nacidos atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo E.S.E.

Con este documento se procura esclarecer la información sobre el contexto de las enfermedades multifactoriales en la población neonatal, con la intención de proporcionar conocimiento a quien lo lea. Contiene unas bases teóricas, las cuales ayudarán en el entendimiento del proceso genético de herencia de estas enfermedades antes de abordar los datos obtenidos y el análisis de los mismos.

1 JUSTIFICACIÓN

Este proyecto tiene como propósito aportar información sobre el contexto actual de las enfermedades multifactoriales en la población neonatal, hijos de madres que presentan algún tipo de enfermedad genética de herencia compleja, la identificación de los factores genéticos de riesgos, la frecuencia con que se presentan estas alteraciones, su forma más común y como afectan la supervivencia de los neonatos que asistieron al servicio de genética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva - Huila y cómo influyen en la tasa de supervivencia neonatal diagnosticada con enfermedades multifactoriales. Considerando que la información epidemiológica en Colombia acerca de la carga de las enfermedades de herencia compleja en la población infantil es limitada y para el departamento del Huila, específicamente la capital, no se encuentra información reciente brindada por un estudio científico de este proceso genético, más aun teniendo en cuenta que son la segunda causa de muerte desde 1994, constituida por 11% de los niños fallecidos y, más recientemente, para el año 2019 las enfermedades causadas por defectos congénitos aparecen ocupando el quinto lugar con un 7,4% de las muertes perinatales y neonatales tardías, por lo que se refiere a la carga de morbilidad de una enfermedad genética, diversos estudios han determinado que el 30-50% de los pacientes pediátricos hospitalizados presentan una condición genética subyacente^{10,11}.

Este estudio infundirá conocimientos a los investigadores en cuanto a la realización de un proyecto de investigación, sumado a esto la adquisición de conocimiento epidemiológico, variables, factores de riesgo asociados a la generación de enfermedades multifactoriales ya sean hijos de madres con o sin enfermedad multifactorial y de qué forma los ya mencionados influyen en la tasa de supervivencia de esta población. De igual manera, esta investigación se presentará como proyecto de grado.

2 ANTECEDENTES

En las investigaciones realizadas a nivel local en la ciudad de Neiva, como por ejemplo el estudio de la Disminución de la incidencia de defectos de cierre del tubo neural en el Hospital Universitario de Neiva (HUN): posible efecto de la promoción del consumo de ácido fólico¹, publicado en el año 2000 en la revista biomédica del INS, indica que los defectos de tubo neural (DTN) disminuyeron en el HUN en forma significativa en 1998. Aunque no se puede definir la razón de esta disminución, se sospecha que influyeron las medidas de intervención para la suplementación iniciadas con el personal del Hospital en 1996 y continuadas en 1997 con campañas de divulgación sobre el consumo de ácido fólico y la adopción de la norma sobre fortificación de harinas.

Las investigaciones realizadas a nivel nacional son múltiples, de las cuales destacamos el estudio de Defectos Congénitos en Risaralda, 2010-2013², que informo que la prevalencia entre los nacidos vivos en el periodo de estudio fue de nueve casos por cada 1.000 recién nacidos en el departamento, en la clínica inscrita en el estudio colaborativo de malformaciones congénitas, se encontró una prevalencia de 34 casos por cada 1.000 nacimientos; el primer lugar lo ocuparon las cardiopatías, seguidas por el labio y paladar hendido, los defectos de la pared abdominal (no especificados), la displasia esquelética, la hidrocefalia, la polidactilia y el síndrome de Down.

También destaca a nivel nacional el estudio de Enfermedades genéticas en pacientes pediátricos hospitalizados en la localidad de Ubaté, Colombia³, que tenía como objetivo principal realizar una descripción de la frecuencia de patologías genéticas en el servicio de hospitalización pediátrica de un hospital de segundo nivel de atención, lo que se encontró es que cerca del 25 % de las hospitalizaciones, se originó en enfermedades complejas, incluyendo enfermedades multifactoriales y malformaciones congénitas, sin embargo, el estudio etiológico y la valoración por el genetista se llevan a cabo en pocas ocasiones.

El estudio de Genética comunitaria clínica: explorando los trastornos genéticos Boyacá, Colombia⁴, se encargó de identificar la presencia de patología genética sindrómica en el departamento de Boyacá mediante un acercamiento de medicina genética comunitaria, hallando dos agrupamientos genéticos: MPSIII o síndrome de Sanfilippo y Síndrome de Ellis Van Creveld, con incidencias mayores a lo reportado en la literatura, además una alta frecuencia de patologías de herencia autosómica recesiva, así como sospecha de síndromes de microdelección-microduplicación.

En cuanto a los estudios e investigaciones internacionales, como los realizados en Brasil, Francia, Alemania y el continente asiático, se encontraron los siguientes:

Respecto a Brasil estudios como el de Genética y genómica en cardiopatías congénitas: una revisión clínica⁵, en el que se discute la evidencia que se refiere al papel genético en las enfermedades cardíacas congénitas, ya sean alteraciones cromosómicas o enfermedades monogénicas, donde se encontró que las cardiopatías congénitas se encuentran entre los tipos de defectos congénitos más comunes y afectan hasta al 1% de los nacidos vivos. Tradicionalmente, la etiología se definía como un modelo multifactorial, con contribución genética y externa, y el papel genético era menos reconocido. Sin embargo, recientemente, a medida que cambia la evolución natural y la epidemiología de las enfermedades cardíacas congénitas, la identificación de factores genéticos tiene una importancia cada vez mayor en el tratamiento clínico y quirúrgico de los defectos cardíacos sindrómicos, proporcionando herramientas para la comprensión del desarrollo del corazón.

Investigaciones europeas como la realizada en París, Francia, Un panorama de mutaciones de la línea germinal en una cohorte de pacientes con insuficiencia de médula ósea hereditaria⁶, estudio que amplía el retrato molecular y clínico de los síndromes de IBMF y arroja luz sobre entidades de enfermedades recientemente reconocidas. Se analizó el ADN genómico de los fibroblastos de la piel mediante la secuenciación de todo el exoma, y pudo asignar una mutación de la línea germinal causal o probable en 86 pacientes (48,0%), con un total de 28 genes. Estos incluyeron genes en trastornos hematopoyéticos familiares (GATA2, RUNX1), telomeropatías (TERC, TERT, RTEL1), trastornos de los ribosomas (SBDS, DNAJC21, RPL5) y deficiencia de reparación del ADN (LIG4). Muchos pacientes tuvieron una presentación atípica, y el gen mutado a menudo no se sospechaba clínicamente. También encontraron mutaciones en genes que rara vez se informan en IBMF, como SAMD9 y SAMD9L (N = 16 de los 86 pacientes; 18,6%), MECOM / EVI1 (N = 6, 7,0%) y ERCC6L2 (N = 7, 8,1%), cada uno de los cuales estaba asociado con una historia natural distinta; los pacientes con SAMD9 y SAMD9L a menudo experimentaron aplasia transitoria y monosomía 7, mientras que los pacientes con MECOM presentaron anemia aplásica severa de inicio temprano y los pacientes con ERCC6L2, pancitopenia leve con mielodisplasia.

De igual forma, las investigaciones en Berlín, Alemania como la de Aneuploidía en niños con leucemia linfoblástica aguda precursora de células B en recaída: importancia clínica de detectar un origen hipodiploide de recaída⁷, realizado mediante el uso del índice de ADN y la detección de centrómeros mediante la amplificación de la sonda dependiente de la ligadura múltiple, investigaron la aneuploidía en 413 niños tratados por primera recaída de la LLA precursora de células B de acuerdo con el protocolo ALL-REZ BFM 2002. La supervivencia libre de eventos a diez años de pacientes con recaídas hiperdiploides altas se acercó al 70%, mientras que solo fue del 40% en recaídas hiperdiploides bajas. Tres pacientes con aparente recaída hiperdiploide tenían mutaciones TP53. En estos casos, el alelotipaje basado en matrices de un origen hipodiploide con ausencia del clon fundador hipodiploide (hipodiploidía enmascarada). Colectivamente, los pacientes con recaídas hipodiploides evidentes o enmascaradas muestran una tasa

de supervivencia libre de eventos extremadamente baja del 9%. En el análisis multivariante, la hipodiploidía demostró ser un factor pronóstico independiente. Este hallazgo apoya la estratificación de las recaídas con origen hipodiploide.

Las investigaciones del continente asiático han sido de gran importancia para comprender el comportamiento de ciertas enfermedades genéticas, el estudio de Colestasis intrahepática familiar progresiva en Corea: un estudio clínico-patológico de cinco pacientes⁸, donde la colestasis intrahepática familiar progresiva (PFIC) es un grupo heterogéneo de enfermedades hepáticas autosómicas recesivas que se presentan como colestasis neonatal. Poco se sabe de esta enfermedad en Corea. El estudio reporta como el primer síntoma en todos los pacientes la ictericia histológicamente, la colestasis lobular con tapones biliares fue el hallazgo principal en todos los pacientes, mientras que la colestasis difusa o periportal se identificó solo en pacientes con PFIC2. Se observaron células gigantes y globo de hepatocitos en tres con PFIC2, respectivamente, pero no en el paciente con PFIC1. La inmunotinción mostró pérdida total de la bomba de exportación de sal biliar en dos pacientes con PFIC2 y pérdida focal en dos. La fibrosis lobular y portal se mejoró más avanzada en PFIC2 que en PFIC1. Se identificaron mutaciones ATP8B1 y ABCB11 en un paciente PFIC1 y dos pacientes con PFIC2, respectivamente. Un paciente PFIC1 y tres pacientes PFIC2 se sometieron a un trasplante de hígado (LT). A los 7 meses de edad, un paciente con PFIC2 fue diagnosticado con carcinoma hepatocelular concurrente y hemangioma infantil en un hígado ex - plantado.

El estudio de Mutaciones nuevas y de novo en la epilepsia pediátrica refractaria⁹, que se realizó en China, proporcionó nuevas ideas sobre los orígenes genéticos de la epilepsia pediátrica y representa un punto de partida para futuras investigaciones sobre la fisiopatología molecular de la epilepsia pediátrica que eventualmente podría conducir a mejores tratamientos. La patogenicidad de las variantes identificadas se evaluó de acuerdo con los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Identificaron 43 variantes patogénicas o patógenas probables en 40 pacientes (23,3%). Entre estas variantes, el 74,4% de las mutaciones (32/43) fueron de novo y el 60,5% de las mutaciones (26/43) fueron novedosas. Los pacientes con edad de inicio de las convulsiones ≤ 12 meses tuvieron mayores rendimientos de variantes nocivas en comparación con aquellos con edad de inicio de las convulsiones > 12 meses ($P = 0.006$). Las variantes en los genes del canal iónico representaron la categoría de gen funcional más grande (55,8%), con SCN1A en primer lugar (16/43). El 81.25% (13/16) de las mutaciones SCN1A fueron de novo y el 68.8% (11/16) fueron nuevas en el síndrome de Dravet. Se encontraron variantes patogénicas o probablemente patógenas en los genes KCNQ2, STXBP1, SCN2A en el síndrome de Ohtahara. También se encontraron nuevas variantes nocivas en pacientes con síndrome de West, síndrome de Doose y síndrome de deficiencia de transportador de glucosa tipo 1. Se encontró una mutación MECP2 de novo en un paciente con síndrome de Rett. Las variantes TSC1 / TSC2 se encontraron en el 60% de los pacientes con pacientes con complejo de

esclerosis tuberosa. Otras mutaciones novedosas detectadas en pacientes con epilepsia no clasificada incluyen los genes SCN8A, CACNA1A, GABRB3, GABRA1, IQSEC2, TSC1, VRK2, ATP1A2, PCDH19, SLC9A6 y CHD2.

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud define los defectos congénitos como anomalías estructurales o funcionales de los órganos, sistemas o partes del cuerpo que se producen durante la vida intrauterina, y son causados por factores genéticos, ambientales o ambos; pueden ser evidentes antes del nacimiento, en el nacimiento o más tarde en la vida. En Colombia, la patología genética ha cobrado importancia, ya que se ha convertido en una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente en niños. Según datos del DANE, es la segunda causa de muerte, desde 1994, han sido las anomalías congénitas con un 11% de los niños fallecidos, lo que indica que el 54% de las muertes pediátricas antes del primer año de vida se pueden explicar por causas genéticas¹². Datos más recientes reportados por el Instituto Nacional de salud, en febrero de 2020, informan que en el 2019 se notificaron 7.974 casos, la prevalencia de defectos congénitos en el 2019 fue de 125 casos por 10.000 nacidos vivos. Las entidades territoriales que registran las prevalencias más altas de defectos congénitos a nivel nacional para el 2019 son Putumayo con 257,6, Vichada con 237,0, Guainía con 230,3, Boyacá con 227,6 y Valle del Cauca con 208,1 casos por 10.000 nacidos vivos, actualmente para el departamento del Huila se han reportado 43 casos de defectos congénitos y se espera un acumulado para el 2020 de unos 52 casos referentes a esta misma entidad patológica. De acuerdo con la clasificación de los defectos congénitos notificados en 2019, el 92,6% corresponde a malformaciones congénitas, el 6,9% a defectos metabólicos y el 0,5% a defectos sensoriales. Y de acuerdo a los principales grupos de defectos congénitos los más notificados son los defectos del sistema osteomuscular 24,8%, los defectos del sistema circulatorio 19,8% y los defectos del sistema nervioso central 11,1%. Las malformaciones congénitas más notificadas fueron: polidactilia, síndrome de Down, defecto de tabique ventricular, hidronefrosis congénita, microcefalia, defecto de tabique auricular, gastrosquisis, conducto arterioso permeable, talipes equinovarus y microtia^{10,11}.

A nivel departamental en el Huila los estudios e investigaciones realizados respecto a los defectos congénitos secundarios a enfermedades multifactoriales se encuentran limitados debido a la falta de una diferenciación entre las enfermedades genéticas con herencia mendeliana y las enfermedades genéticas de herencia compleja. Es por ello que se decide investigar en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva la Prevalencia de Enfermedades Multifactoriales en Neonatos durante el periodo de 2016 a 2020. Recordando que, en 1998, a través de la Ordenanza N°054 se modificó su razón social quedando como Empresa Social del Estado Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, actualmente cuenta con equipos de alta tecnología con capacidad de atención a grandes volúmenes de usuarios y con unidades de alta complejidad¹⁴.

Teniendo en cuenta tanto la epidemiología nacional y departamental, además de la naturaleza de la enfermedad y los posibles factores ambientales y genéticos

relacionados, se busca dar respuesta a ¿Cuál es la prevalencia de las enfermedades de origen multifactorial en neonatos, y cómo esto influye en la tasa de supervivencia neonatal diagnosticada con enfermedades multifactoriales?

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de enfermedades multifactoriales en neonatos, nacidos y atendidos durante el periodo 2016 a 2020 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Enunciar las características demográficas de importancia sobre el nacimiento y la historia ginecológica de neonatos y madres, respectivamente.
- Mencionar si estos influyen en la presentación de casos de enfermedades multifactoriales en neonatos.
- Estimar si hay diferencia en la prevalencia de enfermedades multifactoriales entre neonatos hombres o mujeres.
- Identificar si hay algún tipo de relación en la en la presentación de defectos congénitos en neonatos, con familiares de primer y segundo orden que presenten algún tipo defecto congénito.
- Identificar cual es la presentación más común de enfermedad multifactorial en los neonatos atendidos en la ciudad de Neiva-Huila, durante el periodo de estudio.
- Mencionar como influyen las enfermedades multifactoriales en la tasa de supervivencia neonatal.

5 MARCO TEÓRICO

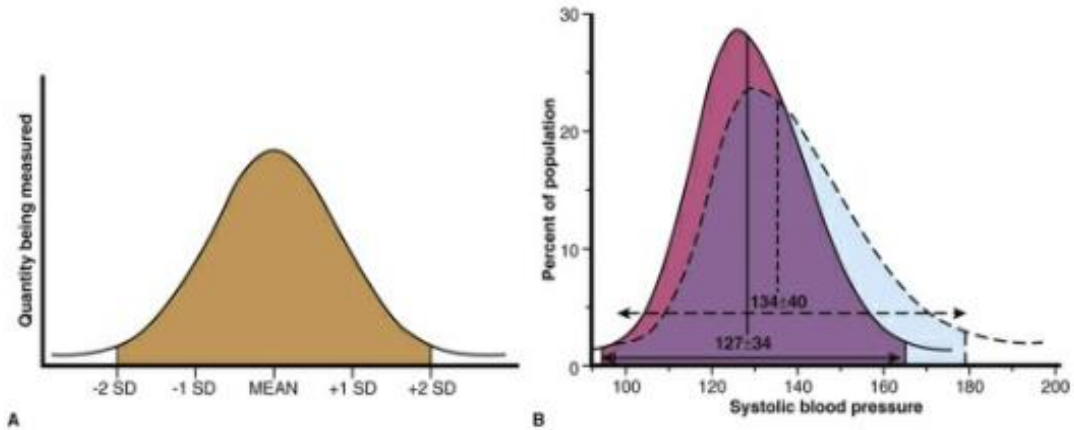
5.1 HERENCIA COMPLEJA DE TRASTORNOS MULTIFACTORIALES COMUNES

Enfermedades comunes como defectos de nacimiento congénitos, ataques cardíacos, trastornos neuropsiquiátricos, diabetes, cáncer y Alzheimer aumentan la morbilidad y la mortalidad prematuras en dos de cada tres personas durante su vida. Estos son ejemplos de enfermedades hereditarias, y sus casos se acumulan entre los familiares de la persona afectada con mayor frecuencia que entre la población general. Estas enfermedades no siguen todos los patrones mendelianos de enfermedades relacionadas con un solo gen y esto se debe a que las enfermedades rara vez resultan de la herencia de uno o dos alelos con mayores efectos en un solo locus, como es el caso de los trastornos mendelianos dominantes y recesivos, por el contrario, son el resultado de interacciones complejas entre una serie de variantes genéticas que alteran la susceptibilidad a una enfermedad, combinadas con la exposición al medio que pueden instigar, acelerar o proteger contra el proceso patológico. Por ello, hablamos de trastornos de origen multifactorial y el hecho de que se acumulen casos familiares provoca que se genere un patrón de herencia al que nos referiremos como complejo¹³.

5.1.1 Rasgos Cuantitativos y Cualitativos. Las enfermedades multifactoriales de herencia compleja se clasifican en dos: cualitativas o cuantitativas. Las primeras son esas más simples: una enfermedad está ausente o presente en un individuo, aunque, la diferenciación entre si un individuo la tiene o no, requiere de examinación detallada o testeo especializado¹³.

Por otro lado, una enfermedad multifactorial con rasgos cuantitativos se refiere a rasgos medibles que varíen entre personas (peso, tensión arterial, colesterol, etc.). Sin embargo, a pesar de que un rasgo cuantitativo varía continuamente en un rango de valores, existen diagnósticos de enfermedades que se definen en base a si el valor de cierto rasgo sale del rango normal, definido por la distribución normal. Cualquier cantidad fisiológica que pueda ser medida a través de una población prueba es un fenotipo cuantitativo y la media y varianza de esa muestra puede ser calculada y posteriormente graficada. La gráfica contiene el número o fracción de individuos (eje "y") que tienen un valor cuantitativo particular (eje "x"). La posición del pico y en el ancho de la curva de una distribución normal depende de dos cantidades: la media y la varianza, respectivamente¹³.

Figura 1. La distribución normal ayuda a establecer las pautas y límites de un rango normal.



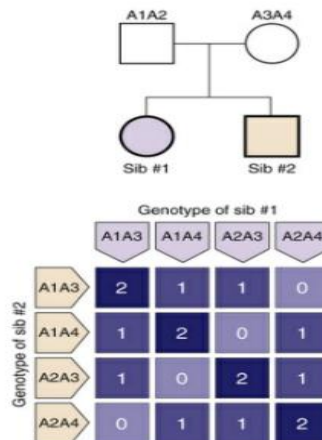
Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8va edición. Cap 8; Pag 215.

Un rango normal se define como los valores de un rasgo cuantitativo que se ven en el 95% de la población¹³.

5.1.2 Agregación y Correlación Familiar. Compartir alelos entre familiares. Entre más cercanos estén relacionados dos individuos de una familia, son más los alelos que tienen en común. El caso más extremo de alelos compartidos es en gemelos idénticos monocigotos, quienes comparten alelos en cada locus; seguido por familiares de primer grado: padres-hijos (un alelo de dos en común en cada locus), hermanos e incluso gemelos fraternos (dicigotos). En el caso de hermanos, en promedio se comparte 50% de los alelos, pues heredan los mismos dos alelos en un locus un cuarto de las veces, no comparten alelos un cuarto de las veces y un alelo en común en la mitad de los casos. Esta herencia entre hermanos se calcula de la siguiente manera:

$$\frac{1}{4} (2 \text{ alleles}) + \frac{1}{4} (0 \text{ allele}) + \frac{1}{2} (1 \text{ allele}) = 0.5 + 0 + 0.5 = 1 \text{ allele}$$

Figura 2. Número promedio de alelos que se espera que un individuo comparta en un locus arbitrario entre hermanos concordantes para una enfermedad.



Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8va edición. Cap 8; Pag 216.

Observamos que los genotipos se muestran como A1A2 para el padre y A3A4 para la madre. Todos los posibles genotipos que pueden heredar el hermano #1 están en la parte superior de la tabla y todas las posibilidades de genotipo del hermano #2 están en el lado izquierdo de la tabla. Como se puede observar, los números dentro de los cuadros diferentes representan los alelos que ambos tienen en común por todas las 16 combinaciones.

5.1.3 Determinación de las contribuciones relativas de los genes y el medio ambiente a enfermedades complejas

5.1.3.1 Distinguir entre influencias genéticas y ambientales mediante estudios familiares. Tanto para los rasgos cualitativos como cuantitativos, las similitudes entre los miembros de la familia son probablemente el resultado de la superposición de genotipos y la exposición común a factores no genéticos (es decir, ambientales) como nivel el socioeconómico, el entorno local, los hábitos alimentarios o los comportamientos culturales, todos los cuales son frecuentes. compartidos entre los miembros de la familia, pero generalmente se consideran de origen no genético.

El labio leporino con o sin paladar hendido, o CL (P), una de las malformaciones congénitas más comunes, que afecta a 1.4 de cada 1000 recién nacidos en todo el mundo. La CL (P) se origina como una falla en la fusión de los tejidos embrionarios que conformarán el labio superior y el paladar duro aproximadamente al día 35 de gestación. Es un trastorno multifactorial con herencia compleja; por razones que no se comprenden bien, aproximadamente del 60% al 80% de los afectados por CL (P) son hombres. A pesar de la similitud en los nombres, CL (P) suele ser etiológicamente distinto del paladar hendido aislado (es decir, sin labio leporino). CL (P) es heterogéneo e incluye formas en las que la hendidura es solo una característica de un síndrome que incluye otras anomalías, conocidas como CL (P)

sindrómico, así como formas que no están asociadas con otros defectos de nacimiento, que se conocen como CL no sindrómico (P). El CL (P) sindrómico puede heredarse como un trastorno mendeliano de un solo gen o puede ser causado por trastornos cromosómicos (especialmente trisomía 13 y síndrome de delección 4p) o exposición teratogénica (embriopatía de rubéola, talidomida o anticonvulsivos). El CL (P) no sindrómico también se puede heredar como un trastorno de un solo gen, pero más frecuentemente es una ocurrencia esporádica y demuestra cierto grado de agregación familiar sin un patrón de herencia mendeliano obvio. El riesgo de CL (P) en un niño aumenta en función del número de parientes que tiene el niño que se ven afectados por CL (P) y cuantos más parientes estén con el niño¹³.

En otro enfoque se comparó la razón de riesgo relativo de enfermedad en los parientes biológicos del paciente con la de los miembros de la familia sin parentesco biológico (adoptados o cónyuges), todos viviendo en el mismo entorno familiar. En el caso de la EM se concluyó que la mayor parte de agregación familiar es genética y no el resultado de un entorno compartido, lo mismo pasa con rasgos cuantitativos como la Presión arterial¹³.

5.1.3.2 Concordancia de enfermedades en gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ). Cuando los gemelos tienen la misma enfermedad, se dice que son concordantes con ese trastorno. Por el contrario, cuando solo un miembro de la pareja de gemelos se ve afectado y el otro no, los parientes son discordantes por la enfermedad.

Usando la enfermedad de células falciformes (Cas 2) como un ejemplo de un trastorno mendeliano, si un gemelo (MZ) tiene la enfermedad de células falciformes, el otro gemelo siempre tendrá la enfermedad también. Por el contrario, como ejemplo de un trastorno multifactorial, cuando un gemelo MZ tiene diabetes mellitus tipo 1 (anteriormente conocida como diabetes insulino dependiente o juvenil), el otro gemelo también tendrá diabetes tipo 1 en solo aproximadamente el 40% de los casos. La concordancia de la enfermedad de menos del 100% en los gemelos MZ es una fuerte evidencia de que los factores no genéticos juegan un papel en la enfermedad. Por otro lado, una comparación de la concordancia para una enfermedad entre gemelos MZ y gemelos DZ del mismo sexo muestra con qué frecuencia ocurre la enfermedad cuando los parientes que experimentan el mismo entorno prenatal y, a menudo, el mismo ambiente posnatal tienen los mismos alelos en cada locus (gemelos MZ), en comparación con solo 50% de sus alelos en común (gemelos DZ). Una mayor concordancia en gemelos MZ versus DZ es una fuerte evidencia de un componente genético de la enfermedad, como se muestra en el cuadro para varios trastornos¹³.

Tabla 1. Tipos de concordancias en gemelos MZ y DZ de varios desordenes multifactoriales.

Disorder	Concordance (%)*	
	MZ	DZ
Nontraumatic epilepsy	70	6
Multiple sclerosis	18	2
Type 1 diabetes	40	5
Schizophrenia	46	15
Bipolar disease	62	8
Osteoarthritis	32	16
Rheumatoid arthritis	12	3
Psoriasis	72	15
Cleft lip with or without cleft palate	30	2
Systemic lupus erythematosus	22	0

*Rounded to the nearest percent.

DZ, Dizygotic; MZ, monozygotic.

Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8va edición. Cap 8; Pag 217.

5.1.3.3 Estimación de la heredabilidad a partir de estudios de gemelos. Los gemelos también se usan para estimar la heredabilidad de un rasgo cuantitativo using la correlación en los valores de una medición fisiológica en gemelos MZ y DZ. según la fórmula de Falconer:

$$H^2 = 2 \times (r_{MZ} - r_{DZ})$$

Si la variabilidad del rasgo está determinada principalmente por el entorno, la correlación entre pares de gemelos DZ será similar a la observada entre pares de gemelos MZ; habrá poca diferencia en el valor de r para los gemelos MZ y DZ. Por lo tanto, $r_{MZ} - r_{DZ} \approx 0$, y H^2 se acercará a 0. En el otro extremo, sin embargo, si la variabilidad está determinada exclusivamente por la composición genética, el coeficiente de correlación r entre pares MZ se acercará a 1, mientras que r entre gemelos DZ ser la mitad de eso. Ahora, $r_{MZ} - r_{DZ} \approx 0.5$, y por lo tanto H^2 será aproximadamente $2 \times (0.5) = 1$ ¹³.

5.1.3.4 Gemelos criados aparte. Aunque es poco común, los gemelos a veces se separan al nacer por razones sociales y se colocan en diferentes hogares, lo que brinda la oportunidad de observar individuos de genotipos idénticos o medio idénticos criados en diferentes entornos. Dichos estudios se han utilizado principalmente en la investigación de trastornos psiquiátricos, abuso de sustancias y trastornos alimentarios, en los que se cree que las influencias ambientales fuertes dentro de la familia desempeñan un papel en el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, en un estudio de obesidad, el índice de masa corporal (IMC; peso / altura², expresado en kg / m²) se midió en gemelos MZ y DZ criados en el mismo hogar en comparación con aquellos criados por separado (cuadro 8 -5). Aunque el IMC promedio entre los gemelos MZ o DZ fue similar, independientemente de si fueron criados juntos o separados, la correlación por pares para el IMC entre un par de

gemelos fue mucho más alta para los gemelos MZ que para los gemelos DZ. También es interesante que la correlación más alta¹³.

Entre gemelos MZ versus DZ fue independiente de si los gemelos fueron criados juntos o separados, lo que sugiere que el genotipo tiene un impacto muy significativo en el peso adulto y, en consecuencia, en el riesgo de obesidad y sus complicaciones¹³.

5.1.4 Ejemplos de enfermedades multifactoriales comunes con una contribución genética. Características de la herencia de enfermedades complejas

- La variación genética contribuye a enfermedades con herencia compleja, pero estas enfermedades no son trastornos de un solo gen y no muestran un patrón de herencia mendeliano simple.
- Las enfermedades con herencia compleja a menudo muestran agregación familiar porque los parientes de un individuo tienen más probabilidades de tener alelos que predisponen a la enfermedad en común con la persona afectada que con individuos no relacionados.
- Las enfermedades con herencia compleja son más comunes entre los parientes cercanos de un probando y se vuelven menos comunes en parientes que están menos relacionados y por lo tanto comparten menos alelos predisponentes. Se espera una mayor concordancia para la enfermedad entre gemelos monocigóticos versus dicigóticos.
- Sin embargo, los pares de parientes que comparten genotipos que predisponen a la enfermedad en los loci relevantes aún pueden ser discordantes para el fenotipo (mostrar falta de penetrancia) debido al papel crucial de los factores no genéticos en la causa de la enfermedad. Los ejemplos más extremos de falta de penetrancia a pesar de tener genotipos idénticos son los gemelos monocigóticos discordantes¹³.

5.1.4.1 Malformaciones congénitas multifactoriales. Los defectos cardíacos congénitos (CC) ocurren con una frecuencia de aproximadamente 4 a 8 por cada 1000 nacimientos. Son un grupo heterogéneo, crear en algunos casos por mecanismos cromosómicos o de un solo gen y en otros por exposición a teratógenos, como la rubéola o la diabetes materna. Sin embargo, la causa suele ser desconocida y se cree que la mayoría de los casos son de origen multifactorial¹³.

Tabla 2. Algunas malformaciones congénitas comunes con herencia multifactorial y que demuestran una herencia compleja.

Malformation	Approximate Population Incidence (per 1000)
Cleft lip with or without cleft palate	0.4-1.7
Cleft palate	0.4
Congenital dislocation of hip	2*
Congenital heart defects	4-8
Ventricular septal defect	1.7
Patent ductus arteriosus	0.5
Atrial septal defect	1.0
Aortic stenosis	0.5
Neural tube defects	2-10
Spina bifida and anencephaly	Variable
Pyloric stenosis	1,† 5*

Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8va edición. Cap 8; Pag 225.

Muchas malformaciones congénitas comunes, que presentan como defectos aislados y no como parte de un síndrome, son multifactoriales y muestran una herencia compleja. Entre estas, las malformaciones congénitas del corazón son algunas de las más comunes y sirven para ilustrar el estado actual de comprensión de otras categorías de malformaciones congénitas.

Hay muchos tipos de CC, con diferentes incidencias poblacionales y riesgos empíricos. Sin embargo, se sabe que cuando los defectos cardíacos reaparecen en una familia, los niños afectados no necesariamente tienen exactamente el mismo defecto anatómico, sino que muestran recurrencia de lesiones que son similares en cuanto a los mecanismos del desarrollo. Al utilizar mecanismos de desarrollo como esquema de clasificación, se pueden distinguir cinco grupos principales de CC:

- Lesiones de flujo
- Defectos en la migración celular
- Defectos en la muerte celular
- Anormalidades en la matriz extracelular
- Defectos en el crecimiento objetivo

El subtipo de malformaciones cardíacas congénitas conocidas como lesiones de flujo ilustra la agregación familiar y el riesgo elevado de recurrencia en los familiares de un individuo afectado, todas características de un rasgo complejo. Las lesiones de flujo, que constituyen aproximadamente el 50% de todas las CC, incluyen síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, coartación de la aorta, comunicación interauricular de tipo secundum, estenosis de la válvula pulmonar, un tipo común de comunicación interventricular y otras formas. Hasta 25% de los pacientes con lesiones de flujo, en particular tetralogía de Fallot, pueden tener la delección de la región cromosómica 22q11 que se observa en el síndrome velocardiofacial¹³.

Ciertos CHD aislados se heredan como rasgos multifactoriales, sobre todo en los familiares de primer grado. Sin embargo, existe una rápida disminución del riesgo (a niveles no mucho más altos que el riesgo de la población) en los familiares de segundo y tercer grado de los pacientes índice con lesiones de flujo. De manera similar, a los familiares de los pacientes índice con tipos de CC distintos de las lesiones por flujo se les puede ofrecer la tranquilidad de que su riesgo no es mayor que el de la población general. Para mayor tranquilidad, muchas CC ahora se pueden evaluar prenatalmente mediante ecografía¹³.

5.1.4.2 Arteriopatía coronaria. Por razones desconocidas, los hombres tienen un mayor riesgo de CAD tanto en la población general como en las familias afectadas. Los estudios familiares han apoyado repetidamente el papel de la herencia en el CAD, particularmente cuando ocurre en individuos relativamente jóvenes. El patrón de mayor riesgo sugiere que cuando el probando es mujer o joven, es probable que haya una mayor contribución genética al infarto de miocardio en la familia, lo que aumenta el riesgo de enfermedad en los parientes del probando. Por ejemplo, el riesgo de recurrencia en los parientes masculinos de primer grado de un probando femenino es siete veces mayor que el de la población general, en comparación con el riesgo 2,5 veces mayor en los parientes femeninos de un probando masculino. Cuando el probando es joven (<55 años) y mujer, el riesgo de CAD es más de 11 veces mayor que el de la población general. Tener varios familiares afectados a una edad temprana también aumenta sustancialmente el riesgo¹³.

Se conocen algunos trastornos mendelianos que conducen a la CAD. La hipercolesterolemia familiar, un defecto autosómico dominante del receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), es uno de los más frecuentes, pero representa sólo aproximadamente el 5% de los supervivientes de MI. La mayoría de los casos de CAD muestra una herencia multifactorial, con factores predisponentes tanto genéticos como no genéticos. Los factores de riesgo adicionales de CAD incluyen otros trastornos que son en sí mismos multifactoriales con componentes genéticos, como hipertensión, obesidad y diabetes mellitus. El metabólico y los trastornos fisiológicos representados por estos trastornos también mejoran el riesgo de CAD. Finalmente, la dieta, la actividad física, la inflamación sistémica y el tabaquismo son factores ambientales que también juegan un papel importante en la influencia en el riesgo de CAD. Dados todos los diferentes procesos, alteraciones metabólicas y factores ambientales que, al desarrollo de CAD, es fácil imaginar que la susceptibilidad genética a CAD podría ser una condición multifactorial compleja¹³.

5.1.4.3 Genes y productos génicos involucrados en el proceso escalonado de la enfermedad de la arteria coronaria. Se ha sugerido un gran número de genes y productos génicos y, en algunos casos, se han implicado en la promoción de uno o más de las etapas de desarrollo de la enfermedad de las arterias coronarias. Estos incluyen genes involucrados en lo siguiente:

Transporte y metabolismo de lípidos séricos: colesterol, apolipoproteína E, apolipoproteína C-III, receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteína (a), así como nivel de colesterol total. Un nivel elevado de colesterol LDL y un nivel reducido de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, los cuales elevan el riesgo de enfermedad arterial coronaria, son en sí mismos rasgos cuantitativos con heredabilidades significativas del 40% al 60% y del 45% al 75 %, respectivamente.

- Vaso actividad, como la enzima convertidora de angiotensina
- Coagulación de la sangre, adhesión plaquetaria y fibrinólisis, como el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y la superficie plaquetaria
- glicoproteínas Ib y IIIa
- Vías inflamatorias e inmunes
- Componentes de la pared arterial

La EAC es a menudo un hallazgo incidental en las historias familiares de pacientes con otras enfermedades genéticas. En vista del alto riesgo de recurrencia, es posible que los médicos y los asesores genéticos deban considerar si los familiares de primer grado de los pacientes con EAC deben ser evaluados más a fondo y se les debe ofrecer asesoramiento y terapia, incluso cuando la EAC no es el problema genético principal por el cual el paciente o familiar ha sido referido. Tal evaluación está claramente indicada cuando el probando es joven, particularmente si el probando es mujer¹³.

5.1.4.4 Agregación familiar en rasgos cualitativos. Si ciertos alelos incrementan la posibilidad de desarrollar una enfermedad, uno esperaría que un individuo afectado tendrá una mayor cantidad de parientes afectados que lo precedido en la frecuencia de la enfermedad en la población general. Hay dos maneras de medir la agregación familiar: Rangos de Riesgo Relativo y estudios de casos de la historia familiar. En el primero, se compara la frecuencia en la que la enfermedad afecta a una familia con la frecuencia en la que la población general la desarrolla y el valor de este entre más grande sea, más grande es la agregación familiar. Si es más alta la prevalencia en la población, hay mayor probabilidad que la agregación sea solo una coincidencia. Un valor $RR = 1$ significa que un familiar tiene una probabilidad similar de heredar una enfermedad como cualquier otra persona, mientras que un valor $RR > 1$ indica que un pariente tiene más riesgo de desarrollar una enfermedad^{13,15}.

Tabla 3. Rango de Riesgo para hermanos con enfermedades con agregación familiar y herencia compleja¹⁵.

Disease	Relationship	λ_s
Schizophrenia	Siblings	12
Autism	Siblings	150
Manic-depressive (bipolar) disorder	Siblings	7
Type 1 diabetes mellitus	Siblings	35
Crohn disease	Siblings	25
Multiple sclerosis	Siblings	24

Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone; and King RA, Rutter JL, Motulsky AG: *The genetic basis of common diseases*, ed 2, Oxford, England, 2002, Oxford University Press.

5.1.4.5 Medición de la contribución genética a rasgos cuantitativos. Así como la contribución hereditaria de una enfermedad incrementa la agregación familiar para la misma, el compartir alelos que definen un rasgo cuantitativo afecta la distribución de valores de ese mismo rasgo en miembros de una familia. Entre mayor sea la cantidad de alelos compartidos que definan un rasgo cuantitativo entre una familia, mayor será la similitud de valores en esta familia comparado a lo que sería esperado en lo medido en la población general¹³.

La tendencia a que los valores de medidas fisiológicas sean más similares entre parientes que lo es en la población general, se mide por medio de determinación del grado de correlación de cantidades fisiológicas entre los familiares. Este coeficiente de correlación es una medida estadística que se aplica a un par de medidas. Una correlación positiva, entre paciente y familiares, se refiere a que entre mayor sean los niveles de una medida fisiológica del paciente a estudiar, proporcionalmente mayor es el nivel en los familiares. Por otro lado, una correlación negativa existe cuando entre más aumenta el valor de las medidas del paciente, menor es la medición en sus familiares¹³.

Otra manera de reportar el efecto de variación genética en rasgos cuantitativos es por medio de la heredabilidad (H^2). Este se define como: “la fracción total de la variación fenotípica de un rasgo cuantitativo que se debe a variación de alelos en el sentido más amplio”, sin importar el mecanismo de variación de alelos que afecta al fenotipo, entre mayor sea la heredabilidad mayor es la contribución de diferencias genéticas entre la gente a la variabilidad del rasgo en la población. Si H^2 es cercano a 0, el genotipo no tiene relación con la varianza fenotípica de una población. En cambio, si es más cercano a 1, hay una relación en la que el genotipo es totalmente responsable por la variación fenotípica en la población¹³.

5.1.5 Ejemplos de rasgos multifactoriales por los que se conocen factores genéticos y ambientales específicos. Es importante darse cuenta de que los

estudios de agregación familiar, concordancia de enfermedades o heredabilidad no especifican cuántos loci hay, qué loci y alelos están involucrados o cómo un genotipo particular y un conjunto de influencias ambientales interactúan para causar una enfermedad o para determinar el valor de una medida fisiológica particular. En la mayoría de los casos, todo lo que podemos mostrar es que existe alguna contribución genética y estimar su magnitud. Sin embargo, existen algunas enfermedades multifactoriales con herencia compleja para las que se han iniciado a identificar los factores genéticos y, en algunos casos, factores ambientales responsables del aumento de la susceptibilidad a la enfermedad¹³.

5.1.5.1 Genes modificadores en los trastornos mendelianos. La variación alélica en un solo locus puede explicar la variación en el fenotipo en muchos trastornos de un solo gen. Sin embargo, incluso para los trastornos mendelianos bien caracterizados que se sabe que se deben defectos en un solo gen, la variación en otros loci de genes puede afectar algún aspecto del fenotipo, lo que ilustra las características de la herencia compleja¹³.

En la fibrosis quística (FQ), por ejemplo, el hecho de que un paciente tenga o no insuficiencia pancreática que requiera reemplazo enzimático puede explicarse en gran medida por los alelos mutantes presentes en el gen CFTR. Sin embargo, la correlación es imperfecta para otros fenotipos. Por ejemplo, la variación en el grado de enfermedad pulmonar observada en pacientes con FQ permanece sin explicación por la heterogeneidad alélica. Se ha propuesto que el genotipo en otros loci genéticos podrían actuar como modificadores genéticos, es decir, genes cuyos alelos tienen un efecto sobre la gravedad de la enfermedad pulmonar observada en pacientes con FQ. Por ejemplo, la reducción del volumen espiratorio forzado después de 1 segundo (FEV1), calculada como un porcentaje del valor esperado para los pacientes con FQ (un porcentaje de FEV1 específico de la FQ), es un rasgo cuantitativo que se usa solo para medir el deterioro de la función pulmonar en pacientes con FQ. Una comparación del porcentaje de FEV1 específico de la FQ en los gemelos MZ afectados frente a los DZ afectados proporciona una estimación de la heredabilidad de la gravedad de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ de aproximadamente el 50%. Este valor es independiente de los alelos específicos de CFTR (ambos tipos de gemelos tendrán las mismas mutaciones de CF)¹³.

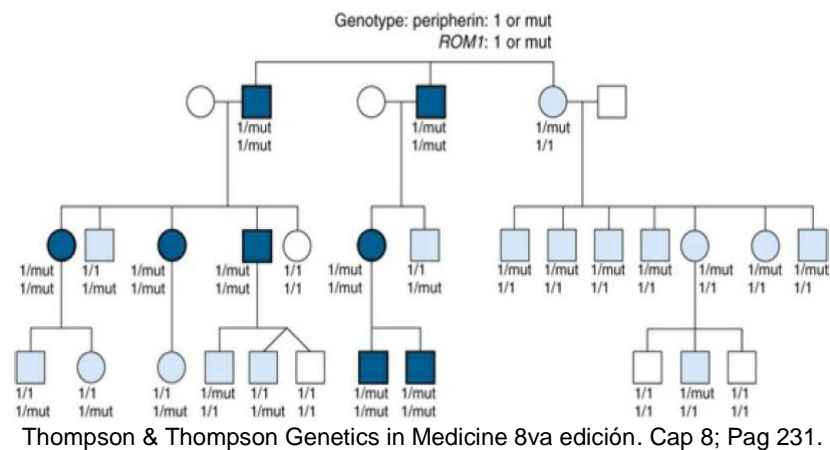
Se conocen dos loci que albergan alelos responsables de modificar la gravedad de la enfermedad pulmonar en la FQ: MBL2, un gen que codifica una proteína sérica llamada lectina de unión a manosa; y el locus TGFB1 que codifica el factor de crecimiento transformante de citocinas β (TGF β)¹³.

5.1.5.2 Herencia digénica. El siguiente nivel de complejidad es un trastorno determinado por el efecto aditivo de los genotipos en dos o más loci. Un ejemplo claro de este tipo de enfermedad se ha encontrado en algunas familias de pacientes con una forma de degeneración retiniana llamada retinosis pigmentaria (RP). Los individuos afectados de estas familias son heterocigotos para los alelos mutantes

en dos loci diferentes (heterocigotos dobles). Un locus codifica la periferina de la proteína de la membrana del fotorreceptor y el otro codifica una proteína de la membrana del fotorreceptor relacionada llamada Rom1. Los heterocigotos de sólo una u otra de estas mutaciones en estas familias no se ven afectados. Así, la RP en esta familia es causada por la forma más simple de herencia multigénica, la herencia debida al efecto de alelos mutantes en dos loci, sin ningún factor ambiental conocido que influya en la aparición o gravedad de la enfermedad¹³.

También se ha observado un modelo multigénica en algunas familias con síndrome de Bardet-Biedl, un defecto congénito poco común descrito por obesidad, grados variables de discapacidad intelectual, degeneración retiniana, polidactilia y malformaciones genitourinarias. Se han encontrado genes de catorce diferentes en las que mutaciones causan el síndrome. Aunque la herencia es claramente autosómica recesiva en la mayoría de las familias, algunas familias parecen demostrar herencia digénica, en la que la enfermedad ocurre solo cuando un individuo es homocigoto para mutaciones en uno de estos 14 loci y es heterocigoto para una mutación en otro de los loci¹³.

Figura 3. Pedigrí de una familia con retinitis pigmentosa debido a herencia digénica.



Los símbolos azul oscuro son personas afectadas. Los genotipos de cada individuo en el locus de la periferina (primera línea) y el locus ROM1 (segunda línea) se escriben debajo de cada símbolo. El alelo normal es 1; el alelo mutante es mut. Los símbolos celestes no se ven afectados, a pesar de tener una mutación en uno u otro gen.

5.1.5.3 Interacciones gen-ambiente en la trombosis venosa. Otro ejemplo de interacción gen-gen que predispone a la enfermedad se encuentra en el grupo de afecciones denominadas estados de hipercoagulabilidad, en las que se forman coágulos venosos o arteriales de manera inapropiada y causan complicaciones de trombofilia potencialmente mortales. Sin embargo, con la hipercoagulabilidad hay

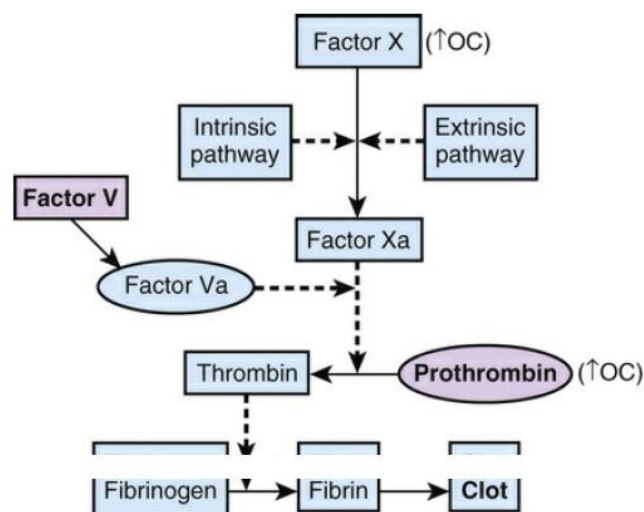
un tercer factor, una influencia ambiental que, en presencia de los factores genéticos predisponentes, aumenta aún más el riesgo de enfermedad¹³.

Uno de estos trastornos es la trombosis idiopática de las venas cerebrales, una enfermedad en la que se forman coágulos en el sistema venoso del cerebro, lo que provoca una oclusión catastrófica de las venas cerebrales en ausencia de un evento desencadenante como una infección o un tumor. Afecta a adultos jóvenes y, aunque es bastante raro (<1 por 100.000 en la población), tiene una alta tasa de mortalidad (5% a 30%). Se sabe que tres factores relativamente comunes (dos genéticos y uno ambiental) que conducen a una coagulabilidad anormal del sistema de coagulación puede obtener individualmente el riesgo de trombosis de la vena cerebral:

- Una variante sin sentido en el gen del factor de coagulación, factor V
- Una variante en la región no traducida 3 '(UTR) del gen del factor de coagulación protrombina
- El uso de anticonceptivos orales

Por lo tanto, cada uno de estos tres factores, dos genéticos y uno ambiental, por sí solo aumenta el riesgo de un estado de hipercoagulabilidad anormal; tener dos o los tres de estos factores al mismo tiempo aumenta el riesgo aún más, hasta el punto de que los programas de detección de trombofilia para poblaciones seleccionadas de pacientes pueden estar indicados en el futuro¹³.

Figura 4. Factores que conducen a una coagulabilidad anormal del sistema de coagulación y que aumentan individualmente el riesgo de trombosis de las venas cerebrales.

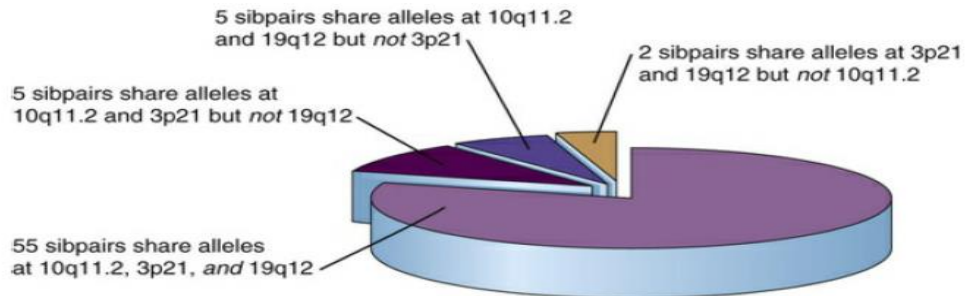


Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8va edición. Cap 8; Pag 231-232.

Una vez que se activa el factor X, a través de la vía intrínseca o extrínseca, el factor V activado promueve la producción de la proteína coagulante trombina a partir de protrombina, que a su vez escinde el fibrinógeno para generar la fibrina necesaria para la formación del coágulo. Los anticonceptivos orales (AO) aumentan los niveles sanguíneos de protrombina y factor X, así como otros factores de coagulación. El estado de hipercoagulabilidad se puede explicar como una interacción sinérgica de factores genéticos y ambientales que aumentan los niveles de factor V, protrombina, factor X y otros para promover la coagulación. Las formas activadas de proteínas de coagulación se indican con la letra a. Las flechas sólidas son caminos; Las flechas punteadas son estimuladores.

5.1.5.4 Múltiples elementos codificantes y no codificantes en la enfermedad de Hirschsprung. En la patogenia de una anomalía del desarrollo del sistema nervioso entérico en el intestino conocida como enfermedad de Hirschsprung (HSCR). En HSCR, hay ausencia completa de algunas o todas las células ganglionares intrínsecas en los plexos mientérico y submucoso del colon. Un colon agangliónico es incapaz de peristaltismo, lo que ocasiona estreñimiento severo, síntomas de obstrucción intestinal y dilatación masiva del colon (megacolon) proximal al segmento agangliónico. El trastorno afecta aproximadamente a 1 de cada 5000 recién nacidos de ascendencia europea, pero es dos veces más común entre los bebés asiáticos. La HSCR ocurre como un defecto congénito aislado el 70% de las veces, como parte de un síndrome cromosómico el 12% de las veces, y como un elemento de una amplia constelación de anomalías congénitas en el resto de los casos. Entre los pacientes con HSCR como una anomalía congénita aislada, el 80% tiene solo un segmento agangliónico corto y único de colon a nivel del recto (por lo tanto, HSCR-S), while que el 20% tiene aganglionosis de un segmento largo del colon, todo el colon o, ocasionalmente, todo el colon más el íleon también (de ahí, HSCR-L) ¹³. La HSCR-L familiar se caracteriza a menudo por patrones de herencia que sugieren herencia dominante o recesiva, pero consistentemente con penetrancia reducida. HSCR-L es más usados normalmente por pérdida de función sin sentido o mutaciones sin sentido en el gen RET, que codifica RET, un receptor tirosina quinasa. Una pequeña minoría de familias tiene mutaciones en genes que codifican ligandos que se unen a RET, pero con una penetrancia incluso menor que aquellas familias con mutaciones de RET¹³.

Figura 5. Patrones de distribución de alelos entre pares de hermanos concordantes para la enfermedad de Hirschsprung, divididos según el número de loci en los que los hermanos muestran distribución de alelos.



Loci showing allele sharing in 67 sibpairs concordant for Hirschsprung disease

Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8va edición. Cap 8; Pag 233.

Los tres loci se encuentran en 10q11.2 (el locus RET), 3p21 y 19q12.

5.1.5.5 Diabetes mellitus tipo 1. Una enfermedad compleja común para la que se está delineando parte de la arquitectura genética subyacente es la diabetes mellitus. La diabetes se presenta en dos formas principales: tipo 1 (DT1) y tipo 2 (DT2). Se diferencian en la edad de inicio típica, la concordancia gemelar MZ y la asociación con variantes genéticas particulares en loci particulares. La diabetes Tipo 1 tiene una incidencia en la población blanca de aproximadamente 2 por 1000 (0,2%)¹³.

- El Mayor Complejo De Histocompatibilidad: El principal factor genético en la diabetes Tipo 1 es el locus del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que abarca unos 3Mb en el cromosoma 6 y es el locus más polimórfico del genoma humano, con más de 200 genes conocidos (muchos involucrados en funciones inmunitarias) y bien más de 2000 alelos conocidos en poblaciones de todo el mundo. Sobre la base de diferencias estructurales y funcionales, dos subclases principales, los genes de clase I y clase II, corresponden a los genes del antígeno leucocitario humano (HLA). Los genes HLA clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) y clase II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP) codifican proteínas de la superficie celular que desempeñan un papel fundamental en la presentación del antígeno a los linfocitos¹³.

El conjunto de alelos HLA en los diferentes loci de clase I y clase II en un cromosoma dado forman juntos un haplotipo. Dentro de cualquier grupo étnico, algunos alelos y haplotipos HLA se encuentran normalmente; otros son raros o nunca se han visto. Las diferencias en la distribución y frecuencia de los alelos y haplotipos dentro del MHC son el resultado de factores

genéticos, ambientales e históricos complejos en juego en cada una de las diferentes poblaciones¹³.

Además, ahora está claro que la asociación entre ciertos alelos DRB1 y T1D se debe, en parte, a alelos en otros dos loci de clase II, DQA1 y DQB1, ubicados aproximadamente a 80 kb de DRB1, que forman una combinación particular de alelos entre sí, es decir, un haplotipo, que típicamente se hereda como una unidad. DQA1 y DQB1 codifican las cadenas α y β de la proteína DQ de clase II. Ciertas combinaciones de alelos en estos tres loci forman un haplotipo que aumenta el riesgo de diabetes Tipo 1 más de una vez sobre el de la población general, mientras que otras combinaciones de alelos reducen el riesgo cincuenta veces. El alelo DQB1 * 0303 contenido en este haplotipo protector da como resultado el aminoácido ácido aspártico en la posición 57 del producto DQB1, mientras que otros aminoácidos en esta posición (alanina, valina o serina) confieren susceptibilidad. De hecho, aproximadamente el 90% de los pacientes con diabetes Tipo 1 son homocigotos para los alelos DQB1 que no codifican el ácido aspártico en la posición 57¹³.

- Genes distintos de los loci del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en la diabetes tipo 1: El haplotipo MHC por sí solo representa solo una parte de la contribución genética al riesgo de diabetes Tipo 1 en los hermanos de un probando. Los estudios familiares en diabetes tipo 1 sugirió que incluso cuando los hermanos comparten los mismos haplotipos de MHC de clase II, el riesgo de enfermedad es solo aproximadamente del 17%, todavía muy por debajo de la tasa de concordancia de gemelos MZ de aproximadamente el 40 %. Por lo tanto, debe haber otros genes, en otras partes del genoma, que contribuyan al desarrollo de la diabetes tipo 1, asumiendo que los gemelos y hermanos MZ tienen exposiciones ambientales similares. Sin embargo, es importante enfatizar que los factores genéticos por sí solos no causan la diabetes tipo 1 porque la tasa de concordancia de gemelos MZ es solo aproximadamente del 40%, no del 100%¹³.

5.1.5.6 El desafío de la enfermedad multifactorial con herencia compleja. El mayor desafío al que se enfrentan la genética médica y la medicina genómica en el futuro es desentrañar las complejas interacciones entre las variantes en múltiples loci y los factores ambientales relevantes que subyacen a la susceptibilidad a la enfermedad multifactorial común. Esta área de investigación es el foco central del campo de la epidemiología genética basada en poblaciones. El campo se está desarrollando rápidamente y está claro que la contribución genética a muchas enfermedades más complejas en los seres humanos se aclarará en los próximos años. Esta comprensión permitirá, con el tiempo, el desarrollo de nuevas medidas preventivas y terapéuticas para los trastornos comunes que causan una morbilidad y mortalidad tan importantes en la población^{13, 15}

6 DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Esta investigación fue de tipo retrospectivo transversal descriptivo ya que tiene como fin estimar la magnitud y distribución de una enfermedad o condición de salud (variable dependiente) en un momento dado, además de medir otras características en los individuos de la población, como pueden ser las variables epidemiológicas relativas a las dimensiones de tiempo, lugar y persona (variables independientes).

6.2 ÁREA DE ESTUDIO

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila, empresa de carácter público, con un nivel de complejidad de 3er y 4to nivel, del cual se hizo uso del servicio del departamento de genética para la recolección de la información.

6.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población del estudio son los hijos de madres con y sin enfermedades genéticas de herencia compleja atendidos en el Hospital UHMP.

La muestra para este estudio de investigación es no probabilística ya que se incluyeron todas las historias clínicas de pacientes neonatos con enfermedades congénitas secundarias a enfermedades multifactoriales, hijos de madres con enfermedades genéticas de herencia compleja y neonatos sanos de madres con o sin enfermedades multifactoriales.

6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inclusión	Exclusión
Ser neonato.	Tener más de 30 días de nacido.
Ser atendido en alguno de los servicios del HUHMP.	No ser atendido en alguno de los servicios del HUHMP.
Historias clínicas con uno o más diagnósticos de enfermedad multifactorial.	Historias clínicas sin diagnósticos de enfermedad multifactorial.

6.4 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN

- Revisión detallada de historias clínicas.
- Conocimientos previos sobre el tema a estudiar.

- Un buen acompañamiento por parte del asesor.

6.5 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Técnica: revisión documental de las historias clínicas (HC) del departamento de genética del Hospital UHMP.

Procedimientos para la recolección de datos: previo a realizarse la recolección de datos, se debe aprobar por el comité de ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila, el presente documento. La revisión de HC, se realizará a cabo los lunes a viernes y sábados, en un horario de 12:30pm a 02:00pm, llevando un formato de control de las asistencias de cada investigador para la recolección de datos.

6.6 PRUEBA PILOTO

Bajo la coordinación y supervisión del Dr. Henry Ostos, se realizó la revisión inicial de una cantidad total de 20 historias clínicas de pacientes del área de genética, con lo que se llevaron a cabo los ajustes pertinentes a las variables a identificar y al instrumento de recolección de datos, de igual forma contribuyo a la realización de las modificaciones necesarias al actual proyecto de investigación.

6.7 PLAN DE PROCESAMIENTO DE DATOS O TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Para el procesamiento y tabulación de la información recolectada por parte de los investigadores se utilizaron Microsoft Excel 2018, que es una hoja de cálculo desarrollada por Microsoft para Windows, macOS, Android e iOS. La cual cuenta con cálculo, gráficas, tablas calculares y un lenguaje de programación macro llamado Visual Basic para aplicaciones. Es una herramienta que nos permite la fácil elaboración de cuestionarios y bases de datos, ingreso y análisis de datos con estadísticas, gráficos. Incluye los elementos más comúnmente utilizados por los epidemiólogos de programas estadísticos.

6.8 PLAN DE ANÁLISIS

Los análisis de los resultados se realizaron mediante estadística descriptiva, la cual nos permite la recolecta, análisis y caracterización de un conjunto de datos, con el objetivo de describir las características y comportamientos de este conjunto mediante medidas de resumen, tablas o gráficos. Para el análisis de variables cuantitativas se usará la prueba de t de Student y de variables cualitativas se realizará con la prueba de Chi-cuadrada.

6.9 FUENTES DE INFORMACIÓN

Fuente secundaria: Contienen información primaria, sintetizada y reorganizada. Están diseñadas para facilitar y maximizar el acceso a las fuentes primarias o a sus contenidos.

Se debe hacer referencia a ellas cuando no se puede utilizar una fuente primaria por una razón específica, cuando los recursos son limitados y cuando la fuente es confiable. Se usa para confirmar nuestros hallazgos, ampliar el contenido de la información de una fuente primaria y para planificar nuestros estudios.

6.10 ASPECTOS ÉTICOS

En el presente trabajo se siguen las normas éticas estipuladas en la resolución 008430 de 1993 mediante el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en seres humanos.

Para este trabajo se tuvieron en cuenta los siguientes principios de modo que se preserven y se garanticen todos los derechos de los sujetos a ser estudiados:

- DECLARACIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS DE LA ONU – 1948 y PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN RELACIONADA CON LA SALUD CON SERES HUMANOS.
- CÓDIGO DE NÜREMBERG: Por ser un trabajo retrospectivo no requiere de firma de consentimiento informado, dado solo se trata de revisión de historia clínicas las cuales se podrán revisar una vez obtengamos el aval del proyecto por parte del comité de Ética en Investigación del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva. A cada historia clínica se le asignara un código de ingreso al estudio para preservar la confidencialidad.
- DECLARACIÓN DEL HELSINKI: Se propenderá por proteger la intimidad y la confidencialidad de la información personal de cada historia clínica de los pacientes que hagan parte en esta investigación; el proyecto de investigación no será ejecutado hasta no ser aprobado por el comité de ética pertinente; el investigador principal y coinvestigadores están debidamente capacitados para realizar una investigación de este tipo ya que:
 - Todos han recibido una formación académica adecuada.
 - Poseen habilidades que hagan competente al profesional antes las circunstancias que se le presenten.
 - Se tiene como principio de trabajo el ser diligente.

6.10.1 Riesgo: Se considera que este estudio corresponde a la de investigación “sin riesgo”. Por ser un estudio transversal descriptivo retrospectivo en el que se empleará el registro de datos de las historias clínicas. No se realizará ninguna intervención, que implique riesgo moral, psicológico, social, jurídico y financiero.

Por investigación sin riesgo se entiende: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, paraclínicos, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

6.10.2 Seguridad de los datos: Los datos de identificación de los pacientes no serán conocidos dado se realizará proceso de anonimato: al ingresar al estudio a cada historia clínica se les asignara un código de identificación previamente establecido, y con el cual serán identificados en la base de dato. La base de datos será manejada solo por los investigadores y reposará en los archivos del grupo de investigación de genética de la Universidad Surcolombiana de Neiva, como soporte de esto se firma un acuerdo de confidencialidad que tiene establecido el hospital universitario HUHMP (Anexo B).

6.10.3 Costo beneficio:

- Pacientes: Este proyecto de investigación será de gran impacto en los pacientes del departamento del Huila y sur de Colombia puesto que al determinar la incidencia de factores predisponentes a enfermedades multifactoriales y la prevalencia de estas mismas; se podrán identificar estrategias para la prevención e identificación y con esto generar un abordaje integral, mayor oportunidad de atención e intervención y disminución de morbilidad y mortalidad.
- Hospital: Esta investigación generara en la institución conocimiento, la oportunidad de brindar herramientas que permitan una mejor detección de la patología y un tratamiento dirigido temprano y oportuno, teniendo en cuenta que somos centro de referencia para el departamento y sur de Colombia, no obstante, generara reconocimiento por este tipo de estudios que no se han realizado previamente.
- Investigadores: Infundirá conocimientos a los investigadores en cuanto a la realización de un proyecto de investigación, sumado a esto la adquisición de conocimiento epidemiológico, variables, factores de

riesgo asociados a la generación de enfermedades multifactoriales ya sean hijos de madres con o sin enfermedad multifactorial y de qué forma los ya mencionados influyen en la tasa de supervivencia de esta población además de promover actividades investigativas como estudiante de pregrado y ser requisito de grado para obtener el título de médico general de la Universidad Surcolombiana de los co-investigadores.

6.10.4 Alcance. Este proyecto tiene como alcance brindar información sobre la epidemiología local, como también sobre los principales factores de riesgo sean genéticos, ambientales o ambos implicados en estas patologías. Esta es una investigación básica que servirá de referente para posteriores proyectos de investigación con mayor rigor metodológico.

6.10.5 Impacto. Una vez obtenidos los resultados, en caso de ser necesario se propondrá un documento a la institución con las debidas recomendaciones a tener en cuenta en el diagnóstico e identificación temprano de la patología para el adecuado manejo, lo anterior facilitará al personal médico que atiende estos pacientes en los diferentes servicios del hospital, brindarles un manejo integral y oportuno que impactará de manera positiva reduciendo su morbimortalidad.

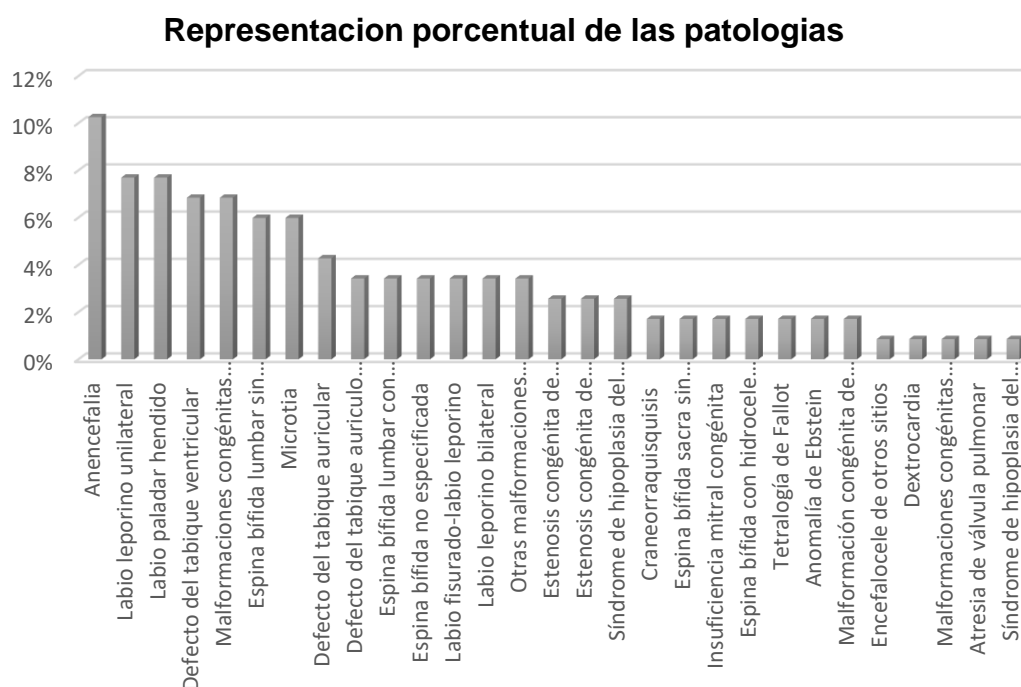
Para los investigadores una profundización académica en el tema y la posibilidad de publicar en revistas indexadas como también permitir a los co-investigadores obtener el título de médico general.

6.10.6 Conflictos de interés: No existe ningún tipo de conflicto de interés para el investigador principal ni para los coinvestigadores, en la realización y publicación del proyecto de investigación que lleva como nombre Prevalencia de Enfermedades Multifactoriales en Neonatos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila. 2016 a 2020.

7 ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se analizaron 520 historias clínicas con los códigos ya especificados del CIE10 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva-Huila durante el periodo comprendido entre los años 2016 a 2020, de las cuales, después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un tamaño de muestra total de 117 historias clínicas, con un promedio de presentación de 4 casos por enfermedad, el 14% de las enfermedades presentaron 2 reportes de casos. En el periodo de estudio se observó un crecimiento promedio en la incidencia de las patologías del 3,1 por cada año, se obtuvo una varianza de los datos analizados del 8,6 y la desviación estándar entre los datos fue de 2,9.

Grafica 1. Representación porcentual de las enfermedades multifactoriales encontradas en el HUHMP, según su frecuencia de presentación en neonatos durante el periodo 2016 a 2020.



Prevalencia de Enfermedades Multifactoriales en Neonatos Atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila, 2016 a 2020.

Se obtuvo que la patología con mayor incidencia fue la anencefalia con el 10% (12 casos) de todos los casos presentados, seguida por el labio leporino unilateral y labio paladar hendido cada uno con un 8% (9 casos) de los casos, el resto de las patologías se distribuyeron como se evidencia en la gráfica 1.

Tabla 4. Resumen de las características demográficas, perinatales y antropométricas de neonatos.

PREVALENCIA DE ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO NEIVA-HUILA. 2016 a 2020		
<u>NEONATO</u>		
VARIABLE	Frecuencia	Porcentaje
# total de pacientes	117	Prevalencia: 23%
Año de nacimiento promedio	19 nacimientos por año	33.9 %
Tipo de parto	Cesárea: 53 Vaginal: 24 Sin dato:40	45,3% 20,5% 34,1%
Edad gestacional promedio (semanas)	37.2 (máxima 39.8 – mínima 33.5)	77.2%
# promedio de producto de gestación	80 nacidos pertenecen a la segunda gestación	93.6 %
Promedio de Peso al nacer (gramos)	2.754	66%
Promedio Talla (cm)	47	89%
Apgar a los 5 min	Normal: 17 Depresión moderada: 2 Depresión severa: 1 Sin dato: 97	14,5% 1,7% 0,8% 82,9%
Genero	Mujer: 55 Hombres: 62	47% 52,9%
Lugar de nacimiento	Neiva: 52 Otros municipios: 65	44,4% 55,5%
Otros diagnósticos de enfermedades multifactoriales	Confirmados: 26 No especificados: 91	22,2% 77,7%

Pronostico	Bueno: 45	38,4%
	Malo: 14	11,9%
	Muertos: 16	13,6%
	Sin dato: 42	35,8%

Prevalencia de Enfermedades Multifactoriales en Neonatos Atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila, 2016 a 2020.

Durante el estudio se observó que, de los 117 participantes, el 52.9 son masculinos y el 47% mujeres. de los cuales el 44.4% nacieron en Neiva, la prevalencia de enfermedades multifactoriales del 23%, con un promedio de 19 nacimientos por años de estudio que equivalen al 33.9%, la edad gestacional promedio de nacimiento fu de 37.2 semanas, se encontró que el 1,7% de los recién nacidos presentaron una depresión moderada durante los primeros 5 minutos y severe el 0,8% (1 caso). además del diagnóstico de alguna enfermedad multifactorial un 22.2% presento alguna otra patología. el total muertes de recién nacidos que presentaron enfermedades multifactoriales fue 13.6%, 11.9 tenía un mal pronóstico.

Tabla 5. Resumen de las características demográficas y ginecoobstetricas, de la madre.

PREVALENCIA DE ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO NEIVA-HUILA. 2016 a 2020		
MADRE		
VARIABLE	RESULTADO	Porcentaje
Edad promedio (años)	26 (máxima edad 45 – mínima 15)	58 %
Residencia	Neiva: 39 Otros municipios: 78	33,3% 66,67%
Procedencia, zona rural (R), zona urbano (U)	R: 42 U: 72 Sin dato: 3	35,8% 61,5% 2,5%
# de gestaciones promedio	2	75%
# de hijos vivos promedio	2	44%
# de abortos total	14	37%
# de hijos muertos total	16	15%

Antecedentes patológicos personales	Positivo: 3	2,5%
	Sin dato: 102	87,1%
	Ninguna: 12	10,2%
Antecedentes patológicos familiares	Positivo :10	8,5%
	Sin dato: 99	84,6%
	Ninguno: 8	6,8%
Antecedentes farmacológicos y tóxicos	Consumidora de PSA*: 1	0,8%
	Sin dato: 107	91,4%
	Ninguno: 9	7,69%
# de controles perinatales	Todos: 15	12,8%
	Pocos: 7	5,98%
	Ninguno: 4	3,4%
	Sin dato: 91	77,77%
Complicaciones antes, durante o después del parto	Positivos: 27	23%
	Sin dato: 73	62,39%
	ninguno 17	14,5%
*PSA: sustancias psicoactivas		

Prevalencia de Enfermedades Multifactoriales en Neonatos Atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila, 2016 a 2020.

El total mujeres participantes durante el estudio fue de 117, en las que se observó que el 58% tenían una edad promedio de 25 años, el 33.3% pertenecían a la ciudad de Neiva y a otros municipios del Huila y otros departamentos el 66.67%, de estas mismas el 35.8% pertenecen a zonas rurales y el 61.1% a zonas urbanas. El 75% de los casos identificados correspondían a la segunda gestación. un 2.5% de las mujeres tenían antecedente de algún tipo de enfermedades multifactorial y el 8.5 tenían antecedentes familiares de enfermedades multifactoriales en parientes de primer y según grado. el 0,8% (1 caso) era consumidora de SPA. y el 23% de las mujeres presentaron algún tipo de complicación antes, durante o después del parto.

8 DISCUSIÓN

En la presente investigación es necesario discutir algunos aspectos de gran importancia respecto a los resultados obtenidos. Se encontró una prevalencia de los datos recolectados durante el periodo de estudio del 23% para las malformaciones por enfermedades multifactoriales.

Otro de estos es la asociación de variables del neonato tales como un bajo peso al nacer, la depresión severa presentada en los Apgar a los 5 minutos y de la madre los pocos o nulos controles prenatales, la de edad de la madre menor a 22 años y el consumo de sustancias psicoactivas, en relación con la tasa de mortalidad presentada que fue del 14% (16 casos) de toda la población estudiada. Sin embargo, los datos recolectados fueron insuficientes para el análisis estadístico.

Se identifico en el 9% (10 casos) de los casos una relación directamente proporcional de neonatos con familiares de primer y segundo orden que presentaban algún tipo de malformaciones congénitas de origen multifactorial.

En cuanto a la presentación de malformaciones congénitas de origen multifactorial se observo que hubo una mayor prevalencia en hombres con el 53% (62 casos) y en las mujeres fue de 47% (55 casos) de todos los casos. No se observó ninguna relación en cuanto a la incidencia de las enfermedades con las características demográficas.

Debido a circunstancias ajenas e inesperadas al proyecto, como lo fue la emergencia sanitaria generada por el SARS-CoV-2 (Covid-19) y las limitaciones que se mantienen en algunos sectores, generó que la recolección de la muestra fuese insuficiente para el análisis completo de los datos y poder arrojar unos resultados significativos con la muestra inicial para el estudio. Adicionalmente la falta de información en las historias clínicas de algunas variables fueron un impedimento para el desarrollo de este.

9 CONCLUSIONES

A partir de la investigación realizada, se encontró una prevalencia de los datos recolectados durante el periodo de estudio del 23% para las malformaciones por enfermedades multifactoriales. Por otro lado, podemos concluir que es imposible por el momento, establecer una relación entre las variables asociadas a la mortalidad de los neonatos, debido a la insuficiencia de datos.

Así mismo, no se observó una diferencia significativa en la presentación de estas enfermedades en cuanto al sexo del recién nacido. La malformación más frecuentemente atendida se pudo apreciar que fue la anencefalia con el 10% de todos los casos y una de las que peor pronóstico tenía.

Igualmente, se presentaron algunos casos en los cuales se encontró historia en familiares de primer y segundo orden, de malformaciones genéticas, que en general eran similares a las del caso estudiado.

Hay que reconocer las distintas limitaciones presentadas durante el desarrollo de este proyecto de investigación. Es necesario que se tome una muestra más grande para que esta investigación tenga mayor valor.

10 RECOMENDACIONES

- Se considera que este estudio es el inicio hacia el conocimiento de la prevalencia de las enfermedades multifactoriales en neonatos atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por cual se sugiere la realización de nuevos estudios, que permitan confirmar y ampliar los hallazgos aquí presentados, contribuyendo de esta forma a encaminar planes que disminuyan su prevalencia.
- Teniendo en cuenta las limitaciones que se presentaron para la realización de este estudio respecto a la insuficiencia de datos en las historias clínicas, se recomienda al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y a los profesionales que allí ejercen la importancia de llenar todos los datos necesarios para realización de investigaciones completas y con mayor alcance
- Incitar a los estudiantes por medio de este proyecto a desarrollar investigación en este ámbito de genética y neonatología dada la importancia que tiene para el futuro tanto nuestro como profesionales como para el beneficio de nuestros pacientes en las futuras implementaciones de planes para disminuir la prevalencia de estas enfermedades.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ostos, H., Astaiza, G., Garcia, F., Bautista, M., & Rojas, F. (2000). Disminución de la incidencia de defectos de cierre del tubo neural en el Hospital Universitario de Neiva: posible efecto de la promoción del consumo de ácido fólico. *Biomédica*, 20(1), 18. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v20i1.1043>
2. Porras-Hurtado, G. L., León-Castañeda, O. M., Molano-Hurtado, J., Quiceno, S. L., Pachajoa, H., & Montoya, J. J. (2016). Prevalencia de defectos congénitos en Risaralda, 2010-2013. *Biomedica*, 36(4), 556–563. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.2771>
3. Páez, P., Suárez Obando, F., & Zarante, I. (2008). Enfermedades de Origen Genético en Pacientes Pediátricos Hospitalizados en la Provincia de Ubaté, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 10(3), 414–422. <https://doi.org/10.1590/s0124-00642008000300006>
4. Velasco, H. M., Martín, Á. M., Galvis, J., Buelvas, L., Sánchez, Y., Umaña, L. A., & Acosta, J. (2017). Genética clínica comunitaria: Exploración de patología genética en Boyacá, Colombia. *Revista de Salud Publica*, 19(1), 61–70. <https://doi.org/10.15446/rsap.v19n1.55238>
5. Saliba, A., Figueiredo, A. C. V., Baroneza, J. E., Afiune, J. Y., Pic-Taylor, A., Oliveira, S. F., & Mazzeu, J. F. (2019). Genetic and genomics in congenital heart disease: a clinical review. *Jornal de Pediatria*, 96(3), 279–288. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2019.07.004>
6. Bluteau, O., Sebert, M., Leblanc, T., De Latour, R. P., Quentin, S., Lainey, E., Hernandez, L., Dalle, J. H., De Fontbrune, F. S., Lengline, E., Itzykson, R., Clappier, E., Boissel, N., Vasquez, N., Costa, M. Da, Masliah-Planchon, J., Cucchini, W., Raimbault, A., De Jaegere, L., ... Soulier, J. (2018). A landscape of germ line mutations in a cohort of inherited bone marrow failure patients. *Blood*, 131(7), 717–732. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-806489>
7. Groeneveld-Krentz, S., Schroeder, M. P., Reiter, M., Pogodzinski, M. J., Pimentel-Gutiérrez, H. J., Vagkopoulou, R., Hof, J., Chen-Santel, C., Nebral, K., Bradtke, J., Türkmen, S., Baldus, C. D., Gattenlöhner, S., Haas, O. A., von Stackelberg, A., Karawajew, L., Eckert, C., & Kirschner-Schwabe, R. (2019). Aneuploidy in children with relapsed B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: clinical importance of detecting a hypodiploid origin of relapse. *British Journal of Haematology*, 185(2), 266–283. <https://doi.org/10.1111/bjh.15770>
8. Kang, H. J., Hong, S. A., Oh, S. H., Kim, K. M., Yoo, H. W., Kim, G. H., & Yu, E. (2019). Progressive familial intrahepatic cholestasis in Korea: A clinicopathological

study of five patients. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 53(4), 253–260. <https://doi.org/10.4132/jptm.2019.05.03>

9. Liu, J., Tong, L., Song, S., Niu, Y., Li, J., Wu, X., Zhang, J., Zai, C. C., Luo, F., Wu, J., Li, H., Wong, A. H. C., Sun, R., Liu, F., & Li, B. (2018). Novel and de novo mutations in pediatric refractory epilepsy. *Molecular Brain*, 11(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13041-018-0392-5>
10. INS, & MINSALUD. (2018). Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Defectos Congénitos. 29. https://www.ins.gov.co/buscador/eventos/Lineamientos/PRO_Defectos_congenitos.pdf
11. Boletín Epidemiológico Semanal. (2020). Retrieved 8 October 2020, from https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2020_Boletin_epidemiologico_semana_8.pdf
12. DEFECTOS CONGÉNITOS COLOMBIA 2018. (2018). Retrieved 16 May 2020, from https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DEFECTOS%20CONG%C3%89NITOS_2018.pdf
13. Nussbaum, R. L., & Willard, H. F. (2007). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine* EIGHTH EDITION.
14. E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, <https://hospitalneiva.gov.co/>
15. Data from Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE: *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, ed 3, Edinburgh, 1997, Churchill Livingstone; and King RA, Rotter JI, Motulsky AG: *The genetic basis of common diseases*, ed 2, Oxford, England, 2002, Oxford University Press.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento Para La Recolección De Información



Prevalencia de Enfermedades Multifactoriales en Neonatos Atendidos en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo Neiva-Huila. 2016 a 2020

El presente instrumento forma parte del trabajo de investigación que se está llevando a cabo en el HUHMP, cuyo fin es aportar información sobre el contexto actual de las enfermedades multifactoriales en la población neonatal. Sabiendo que estas últimas son anomalías estructurales o funcionales de los órganos, sistemas o partes del cuerpo que se producen durante la vida intrauterina, y son causados por factores genéticos, ambientales o ambos; pueden ser evidentes antes del nacimiento (prenatales), en el nacimiento (perinatales) o más tarde en la vida (postnatales). Lo ya mencionado se realizará mediante la determinación de la prevalencia de enfermedades multifactoriales en neonatos, hijos de madres que padecen de algún tipo de enfermedad de herencia compleja en el periodo 2016 a 2020 en el HUHMP de Neiva. La información registrada es confidencial y reservada, agradecemos anticipadamente su valiosa colaboración.

Código del paciente: _____, # de HC: _____

Cuestionario para la recolección de información de la HC

Lo siguiente es información requerida sobre el neonato (si no, se encuentra el dato buscado se hace la respetiva observación, como dato no existente en la historia clínica):

1. Edad gestacional:
2. Fecha de nacimiento:
3. fecha en la que cumple 40 semanas postconcepcional:
4. Peso al nacer:
5. Longitud al nacer (cm):
6. Apgar a los 5 minutos:
7. Peso en el día del egreso hospitalario (en gramos):

Marcar con una equis (X), la respuesta correspondiente

8. Género: Femenino (), Masculino (), Indeterminado ().
9. Producto de la gestación: Hijo único (), Gemelo (), Trillizos ().
10. Lugar de nacimiento: No hay dato (), Hospital HUHMP (), Otra institución (), Domicilio ().

En el siguiente cuadro marcar con una (x), en la casilla correspondiente (SI/NO).

	SI	NO
11. Patología del recién nacido		
12. Defectos cardiacos congénitos		
13. Defectos de tubo neural		
14. Labio leporino/paladar hendido		
15. Estenosis pilórica		
16. Pie equino varo		
17. Luxación congénita de la cadera		
18. Anencefalia		

Observación:

Lo siguiente es información requerida sobre la madre del paciente (si no, se encuentra el dato buscado se hace la respetiva observación, como dato no existente en la historia clínica):

19. Nombre:
20. Edad:

21. Peso:
22. Talla:
23. Ciudad de procedencia:
24. Vive en: zona urbana (), zona rural ().
25. Estrato socioeconómico:
26. Nivel del SISBEN:
27. Número de gestaciones:
28. Número de hijos vivos:
29. Algún grado de educación:
- a) No hay dato
 - b) Ninguno
 - c) Primaria
 - d) Bachiller
 - e) tecnológico- Técnico
 - f) Profesional
 - g) Posgrado
30. Antecedentes patológicos personales marcar con una x la o las opciones:
- a) Diabetes mellitus
 - b) Epilepsia
 - c) Glaucoma
 - d) Hipertensión arterial
 - e) Cardiopatía isquémica
31. Antecedentes patológicos familiares marcar con una x la o las opciones:
- a) Diabetes mellitus
 - b) Epilepsia
 - c) Glaucoma
 - d) Hipertensión arterial
 - e) Cardiopatía isquémica
 - f) Esquizofrenia
 - g) Alzheimer
32. Antecedentes patológicos farmacológicos y tóxicos:
- a) Uso algún medicamento durante el embarazo, cual:
 - b) Utilizo alguno de los siguientes durante el embarazo (marcar con una x al frente de la respuesta):
 - Cocaína
 - Bóxer
 - Marihuana
 - Otro, cuál:
 - Desde hace cuando:
33. A cuanto a los controles perinatales asistió:
- a) Asistió a todos los controles perinatales
 - b) Asistió a unos cuantos controles perinatales, cuantos _____
 - c) No asistió a ninguno de los controles perinatales

En el siguiente cuadro según el enunciado correspondiente y en relación con la información obtenida de la historia clínica de la madre, marcar con una X, en la casilla correspondiente.



	No hay dato	Si	No
34. Diabetes en el embarazo			
35. Preeclampsia			
36. IVU (infección de vías urinarias)			
37. madre requirió hospitalización después del nacimiento del bebe			
38. Infección perinatal			
Si la respuesta a la anterior pregunta fue (SI), responda lo siguiente, si marco (NO) vaya a la pregunta 52.			
39. Toxoplasmosis			
40. Sífilis			
41. Rubeola			
42. Citomegalovirus			
43. VIH			
44. Herpes			
45. Hepatitis B			
46. ZIKA			
47. Dengue			
48. Chikungunya			

49. RPMO (ruptura prematura de membranas):

- a) No hay dato.
- b) No.
- c) Sí, menor a 18 horas.
- d) Sí, Mayor o igual a 18 horas.

Observación:

Anexo B. Acta De Aprobación

	FORMATO	
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020 VERSIÓN: 02 CÓDIGO: GDI-INV-F-001A PÁGINA: 3 de 26

ACTA DE APROBACIÓN N° 008-002

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 31 de agosto de 2021.

Nombre completo del Proyecto:

"PREVALENCIA DE ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES EN NEONATOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO NEIVA-HUILA. 2016 A 2020"


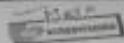
Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador Henry Ostos Alfonso y los coinvestigadores Carlos Daniel Carlosama Urbano, Laura Camila Tarazona Cabrera, Natalia Lucia Pastrana Tovar.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 0784 del 07 de Junio de 2019 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.
 - a. Resumen del proyecto.
 - b. Protocolo de Investigación.
 - c. Formato de Consentimiento Informado.
 - d. Protocolo de Evento Adverso.
 - e. Formato de recolección de datos.
 - f. Folleto del Investigador (si aplica).
 - g. Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
 - h. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.
2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.
3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 4 de 26

4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El investigador principal deberá:
 - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
 - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
 - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
 - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
 - e. Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto.
 - f. Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
 - g. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
 - h. Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
 - i. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.



Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

Nombre del Investigador: Henry Ostos Alfonso


Nancy Montano Garcia

**Firma Presidente Comité de Ética,
Bioética e Investigación**

Anexo C. Acuerdo De Confidencialidad

	FORMATO	 FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSION: 02 CÓDIGO: GDI-INV-F-001G PÁGINA: 2 de 3

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

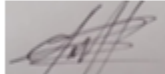


Henry Ostos

FIRMA
 C.C. 19.386.834
 Teléfono: 3006111288
 Email: henryostos@yahoo.com

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

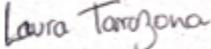
NOMBRE COINVESTIGADOR 1



Carlos Daniel Carlosama Urbano

FIRMA
 C.C. 1.083.923.608
 Teléfono: 3166641733
 Email: carlosama112@outlook.com

NOMBRE COINVESTIGADOR 2



Laura Camila Tarazona Cabrera

FIRMA
 C.C. 1.075.314.211
 Teléfono: 3214712950
 Email: ictarazona98@gmail.com

NOMBRE COINVESTIGADOR 3



Natalia Lucia Pastrana Tovar

FIRMA
 C.C. 1.075.316.184
 Teléfono: 3164964891
 Email: nataliapastrana78@gmail.com

Anexo D. Carta De Certificación Del Semillero De Investigación



**EL SUSCRITO DIRECTOR DEL GRUPO DE INVESTICACIÓN DE
GENETICA**

CERTIFICA QUE:

Los siguientes estudiantes se encuentran vinculados al grupo de investigación y a la línea de investigación de Genética con el proyecto de investigación "PREVALENCIA DE ENFERMEDADES MULTIFACTORIALES EN NEONATOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO NEIVA-HUILA. 2016 A 2021" con la dirección del Dr. Henry Ostos, identificado C.C: 19.386.834

NOMBRE Y APELLIDO	Documento de identificación
CARLOS DANIEL CARLOSAMA URBANO.	C.C 1.083.923.608
NATALIA LUCIA PASTRANA TOVAR.	C.C 1.075.316.184
LAURA CAMILA TARAZONA CABRERA.	C.C 1.075.314.211

HENRY OSTOS
Director