

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS						
	CARTA DE AUTORIZACIÓN						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 2

Neiva, 17 de marzo de 2025

Señores
CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
Ciudad

El (Los) suscrito(s):

Harold Quintana Diaz, con C.C. No. 2236816

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado: Caracterización Clínico-Epidemiológica de Pacientes Pediátricos Diagnosticados con Enfermedades Genéticas en una Ciudad del Sur de Colombia, 2018 a 2022, presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar al título de Especialista en Pediatría;

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.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



**UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN DE BIBLIOTECAS**



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

Firma: _____

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 4

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedades genéticas en una ciudad del sur de Colombia, 2018 a 2022

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Quintana Diaz	Harold

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Ostos Alfonso	Henry

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Especialista en Pediatría

FACULTAD: Facultad de salud

PROGRAMA O POSGRADO: Pediatría

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2025 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 104

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:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



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

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Inglés

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|
| 1. Enfermedades genéticas | Genetic diseases |
| 2. Técnicas de diagnóstico molecular | Molecular diagnostic techniques |
| 3. Citogenética | Cytogenetics |
| 4. Exoma | Exome |
| 5. Anomalías Congénitas | <u>Congenital Abnormalities</u> |

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Las enfermedades genéticas son manifestaciones patológicas dadas por alteraciones del material genético a nivel de los genes o cromosomas y se originan desde la concepción, haciendo parte integral de una categoría patológica mayor denominada defectos congénitos. Se estima que existen alrededor de 10 000 síndromes de etiología genética, y según la Organización Mundial de la Salud, afectan al 7% de la población mundial. Muchas de estas enfermedades tienen una fisiopatología conocida y son prevenibles. Esta investigación tuvo como objetivo caracterizar a la población pediátrica diagnosticada con enfermedades genéticas en la ciudad de Neiva durante el período 2018-2022. Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de tipo transversal, que incluyó 360 pacientes menores de 18 años de edad, a quienes se les diagnosticó una enfermedad genética por medio de pruebas de citogenética y/o biología molecular. Los resultados revelan que el síndrome de Down fue el diagnóstico más frecuente (28,88%), seguido de la discapacidad intelectual (8,88%). El 72,2% de los pacientes tenía compromiso neurológico y el 21,7% compromiso del sistema cardiovascular. La prueba genética más utilizada fue el cariotipo representando el 34,7% de los casos, seguido por el exoma clínico completo 26,1%. Estos hallazgos destacan la importancia de reconocer rasgos dismorfológicos, comprender los mecanismos patológicos y los patrones de herencia de los distintos síndromes genéticos, asociado al uso racional de las pruebas genéticas, lo



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

3 de 4

cual permite un diagnóstico precoz, una menor tasa de morbilidad entre los afectados, así como en una reducción de la incidencia y recurrencia familiar de estas enfermedades.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Genetic diseases are pathological manifestations caused by alterations in genetic material at the level of genes or chromosomes, and they originate from conception, becoming an integral part of a broader pathological category known as congenital defects. It is estimated that there are approximately 10000 syndromes of genetic origin, and according to the World Health Organization, they affect 7% of the global population. Many of these diseases have a known pathophysiology and are preventable. This research aimed to characterize the pediatric population diagnosed with genetic diseases in the city of Neiva during the period 2018-2022. A descriptive, retrospective, cross-sectional observational study was conducted, which included 360 patients under 18 years of age who were diagnosed with a genetic disease through cytogenetic and/or molecular biology tests. The results reveal that Down syndrome was the most frequent diagnosis (28.88%), followed by intellectual disability (8.88%). Neurological impairment was present in 72.2% of patients, while 21.7% had cardiovascular system impairment. The most commonly used genetic test was the karyotype, which represented 34.7% of cases, followed by the complete clinical exome (26.1%). These findings underscore the importance of recognizing dysmorphological traits, understanding the pathological mechanisms and inheritance patterns of different genetic syndromes, and the rational use of genetic tests, which enables early diagnosis. This leads to a reduction in morbidity and mortality rates among those affected, as well as a decrease in the incidence and familial recurrence of these diseases.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: Néstor Daniel Ramírez B.

Firma:

Nombre Jurado: Javier Gutiérrez H.



UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
GESTIÓN DE BIBLIOTECAS



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

4 de 4

Firma:

Nombre Jurado: Martha Roció Vega

Firma:

Firma del jurado

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

**Caracterización Clínico-Epidemiológica de Pacientes Pediátricos Diagnosticados
con Enfermedades Genéticas en una Ciudad del Sur de Colombia, 2018 a 2022**

Harold Quintana Díaz

Universidad Surcolombiana

Facultad de Salud

Posgrado de Pediatría

Neiva-Huila

23 de enero de 2025

**Caracterización Clínico-Epidemiológica de Pacientes Pediátricos Diagnosticados
con Enfermedades Genéticas en una Ciudad del Sur de Colombia, 2018 a 2022**

Harold Quintana Díaz

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Pediatría

Asesor:

Henry Ostos Alfonso

Md. MSc Genética Humana

Universidad Surcolombiana

Facultad de Salud

Posgrado de Pediatría

Neiva

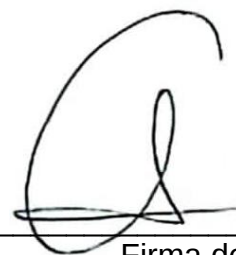
2025

Nota de aceptación:

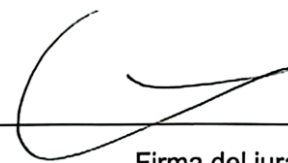
APROBADO

A complex, stylized handwritten signature in black ink, featuring multiple loops and a long horizontal stroke extending to the right.

Firma del presidente del jurado

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, open loop on the left and a smaller, more compact loop on the right, connected by a horizontal line.

Firma del jurado

A handwritten signature in black ink, featuring a large, open loop on the left and a horizontal line extending to the right, with a small upward stroke at the end.

Firma del jurado

Neiva, 11 febrero del 2025

Dedicatoria

A mis queridos padres, quienes con su amor y apoyo constante han hecho posible cada uno de mis logros. Este trabajo es un pequeño homenaje para ellos.

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud a todos los docentes por su dedicación, enseñanzas y apoyo. Su sabiduría y experiencia han sido fundamentales para mi formación académica y personal, me han guiado para ser un profesional íntegro. Agradezco al Dr. Ostos por su orientación para la culminación exitosa de este trabajo.

Contenido

	Pág.
Introducción.....	16
1. Justificación.....	18
2. Planteamiento del problema	20
3. Pregunta de investigación.....	23
4. Objetivos.....	24
4.1. Objetivo General	24
4.2. Objetivos Específicos.....	24
5. Marco Conceptual	25
5.1. Generalidades	25
5.2. Epidemiología	25
5.3. Clasificación de Enfermedades Genéticas	26
5.4. Pruebas Genéticas	28
5.4.1. Cariotipo	29
5.4.2. Hibridación Genómica Comparativa con Microarrays	29
5.4.3. Secuenciación de Nueva Generación.....	31
5.4.4. Panel Molecular	33
5.4.5.Exoma... ..	33
5.4.6. Exoma Clínico.....	34
5.4.7. Secuenciación de ADN Mitocondrial	34

5.4.8. Secuenciación de Único Gen	35
	Pág.
5.4.9. Secuenciación del Genoma	35
5.5. Asesoramiento Genético	36
6. Metodología.....	38
6.1. Tipo, Diseño General y Sitio del Estudio	38
6.2. Tiempo del Estudio, Unidad de Observación y Análisis	38
6.3. Población y Muestra de Estudio	39
6.4. Criterios de selección.....	39
6.4.1. Criterios de Inclusión.....	39
6.4.2. Criterios de Exclusión.....	39
6.5. Recolección de la Información	40
6.6. Variables	40
6.7. Análisis de Datos	41
6.8. Control de Sesgos	41
7. Aspectos Administrativos y Éticos.....	43
7.1. Riesgo	43
7.2. Alcance	43
7.3. Costo – Beneficio.....	44
7.4. Impacto	44
8. Resultados.....	45
8.1. Características Sociodemográficas y Clínicas	47
8.2. Antecedentes Obstétricos de la Madre.....	50

8.3. Antecedentes Familiares	52
	Pág.
8.4. Características Clínicas	55
8.5. Métodos Diagnósticos.....	58
8.6. Prevalencia Enfermedades Genéticas	59
8.7. Seguimiento Clínico.....	61
8.8. Mortalidad.....	63
9. Discusión	64
10. Conclusiones.....	69
11. Limitaciones	72
12. Recomendaciones	73
Referencias Bibliográficas.....	74
Anexos	83

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1 Características sociodemográficas de los menores.....	47
Tabla 2 Edad de los padres de los menores diagnosticados con síndrome de Down	49
Tabla 3 Número de embarazos de las madres	51
Tabla 4 Características clínicas de los menores diagnosticados con enfermedades genéticas....	55
Tabla 5 Clasificación diagnóstica de los menores con enfermedades genéticas.....	60

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 Proceso de selección de los participantes en el estudio	46
Figura 2 Exposición de riesgo de los padres incluidos en el estudio	50
Figura 3 Antecedentes obstétricos de las madres	52
Figura 4 Antecedentes patológicos familiares	53
Figura 5 Antecedentes de enfermedades genéticas en los familiares	54
Figura 6 Antecedentes de consanguinidad familiares	55
Figura 7 Compromiso en órganos o sistemas	57
Figura 8 Dismorfismo	58
Figura 9 Método de diagnóstico de enfermedades	59
Figura 10 Adherencia a controles médicos	62
Figura 11 Oportunidad de cita médica	63

Lista de Anexos

	Pág.
Anexo A. Instrumento para la recolección de datos y Enlace de Formulario en Google Forms	84
Anexo B. Operacionalización de Variables	93
Anexo C. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores	101
Anexo D. Acta de Aprobación del Comité de Ética.....	103

Resumen

El desarrollo integral y la salud del ser humano surge como consecuencia de un conjunto de interacciones biológicas entre miles de genes y las experiencias ambientales bio-psico-sociales de la persona. Las enfermedades genéticas son manifestaciones patológicas dadas por alteraciones del material genético a nivel de los genes o cromosomas y se originan total o parcialmente desde la concepción, haciendo parte integral de una categoría patológica mayor denominada defectos congénitos (Penchaszadeh, 1993). Se estima que existen alrededor de 10 000 síndromes de etiología genética, y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afectan al 7% de la población mundial (Abarca, et al, 2018). Muchas de estas enfermedades tienen una fisiopatología conocida y son prevenibles (Rubio, et al, 2020). Esta investigación tuvo como objetivo caracterizar a la población pediátrica diagnosticada con enfermedades genéticas en la ciudad de Neiva durante el período 2018-2022. Se realizó un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de tipo transversal, que incluyó 360 pacientes menores de 18 años de edad, a quienes se les diagnosticó una enfermedad genética por medio de pruebas de citogenética y/o biología molecular. Los resultados revelan que el síndrome de Down fue el diagnóstico más frecuente (28,88%) en la población estudiada, seguido de la discapacidad intelectual (8,88%) y el retardo global del desarrollo (6,11%). El 72,2% de los pacientes tenía compromiso neurológico y el 21,7% compromiso del sistema cardiovascular. La prueba genética más utilizada fue el cariotipo representando el 34,7% de los casos, seguido por el exoma clínico completo 26,1% y el panel molecular 23,6%. Estos hallazgos destacan la importancia de

reconocer rasgos dismorfológicos, comprender los mecanismos patológicos y los patrones de herencia de los distintos síndromes genéticos, asociado al uso racional de las pruebas genéticas, lo cual permite un diagnóstico precoz, dando como resultado a nivel de la evidencia, una menor tasa de morbilidad y mortalidad entre los afectados, así como en una reducción de la incidencia y recurrencia familiar de estas enfermedades.

Palabras clave: Enfermedades genéticas, técnicas de diagnóstico molecular, citogenética, Exoma, Anomalías Congénitas.

Abstract

The integral development and health of the human being arise from a set of biological interactions between thousands of genes and the bio-psycho-social environmental experiences of the individual. Genetic diseases are pathological manifestations caused by alterations in genetic material at the level of genes or chromosomes, and they originate either partially or entirely from conception, becoming an integral part of a broader pathological category known as congenital defects (Penchaszadeh, 1993). It is estimated that there are approximately 10000 syndromes of genetic origin, and according to the World Health Organization (WHO), they affect 7% of the global population (Abarca, et al, 2018). Many of these diseases have a known pathophysiology and are preventable (Rubio, et al, 2020). This research aimed to characterize the pediatric population diagnosed with genetic diseases in the city of Neiva during the period 2018-2022. A descriptive, retrospective, cross-sectional observational study was conducted, which included 360 patients under 18 years of age who were diagnosed with a genetic disease through cytogenetic and/or molecular biology tests. The results reveal that Down syndrome was the most frequent diagnosis (28.88%) in the studied population, followed by intellectual disability (8.88%) and general developmental delay (6.11%). Neurological impairment was present in 72.2% of patients, while 21.7% had cardiovascular system impairment. The most commonly used genetic test was the karyotype, which represented 34.7% of cases, followed by the complete clinical exome (26.1%) and the molecular panel (23.6%). These findings underscore the importance of recognizing dysmorphological traits, understanding the pathological mechanisms and inheritance patterns of different genetic syndromes, and the rational use of genetic tests, which enables early diagnosis. This leads to a reduction in

morbidity and mortality rates among those affected, as well as a decrease in the incidence and familial recurrence of these diseases.

Keywords: Genetic diseases, molecular diagnostic techniques, cytogenetics, Exome, Congenital Abnormalities.

Introducción

El desarrollo integral y la salud del ser humano surge como consecuencia de un conjunto de interacciones biológicas entre miles de genes y las experiencias ambientales bio-psicosociales de la persona.

Las enfermedades genéticas corresponden a una repercusión nociva, producida por cualquier tipo de alteración en algún punto del genoma humano, teniendo como resultado, la síntesis de proteínas defectuosas que no cumplirán sus funciones biológicas adecuadamente, produciendo manifestaciones patológicas dadas por alteraciones del material genético y se originan total o parcialmente desde la concepción, haciendo parte integral de una categoría patológica mayor denominada defectos congénitos (Penchaszadeh, 1993). Se estima que existen alrededor más de 10000 síndromes de etiología genética, y según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afectan al 7% de la población mundial, provocan retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual en aproximadamente 1-3% de la población general, trastornos del espectro autista en 0,7% y malformaciones congénitas en 2-3% de individuos (Abarca, et al, 2018). En Colombia al igual que en el resto del mundo aproximadamente 25 de cada 1000 recién nacidos presentan anomalías congénitas, 53 de cada 1000 nacidos vivos tienen algún componente genético en su patología de base, la cual se manifestará antes de los 25 años de edad, el 30% de mortalidad en edad pediátrica corresponde a enfermedades de causa genética, muchas de estas enfermedades tienen una fisiopatología conocida y son prevenibles (Rubio, et al, 2020).

Desde hace varias décadas una de las técnicas más utilizadas para el estudio de este tipo de enfermedades, es el cariotipo, este examen puede detectar anomalías cromosómicas

numéricas y/o estructurales, en un 3-5% de estos pacientes. Con el fin de incrementar este rendimiento diagnóstico, se han logrado técnicas con mejor resolución como la hibridación in situ fluorescente (FISH) y amplificación de sondas múltiples dependientes de ligación (MLPA), las cuales han permitido incrementar la tasa diagnóstica entre 2,4-5,8% respectivamente, aclarando así el diagnóstico en un gran porcentaje de individuos con un resultado previo de cariotipo normal (Robayo, 2020).

En los últimos años, las pruebas genéticas y los avances en las tecnologías de secuenciación de última generación han reducido el costo de las pruebas, han mejorado la precisión, acortado ostensiblemente el tiempo de resultados y han aumentado considerablemente la velocidad de generación de datos de secuenciación. La secuenciación de nueva generación (NGS) y la tecnología de hibridación genómica comparativa con *arrays* (aCGH) aparecen como esperanza para estos pacientes que cursan con patologías sin un diagnóstico establecido, aumentan significativamente la resolución en la observación cromosómica y poseen las tasas más altas de rendimiento diagnóstico si las comparamos con las técnicas tradicionales. La secuenciación del exoma, que secuencia la región codificante de proteínas del genoma, se ha aplicado rápidamente al descubrimiento de variantes en entornos de investigación y los recientes aumentos en la precisión han permitido el desarrollo de la secuenciación clínica del exoma (CES) para la identificación de mutaciones en pacientes con presuntas enfermedades genéticas (Lee H, et al, 2014).

1. Justificación

En Colombia al igual que en el resto del mundo aproximadamente entre 25 a 62 de cada 1000 recién nacidos presentan anomalías congénitas, 53 de cada 1000 nacidos vivos tienen algún componente genético en su patología de base, la cual se manifestará antes de los 25 años de edad, el 30% de mortalidad en edad pediátrica corresponde a enfermedades de causa genética, muchas de estas enfermedades tienen una fisiopatología conocida y son prevenibles (Rubio, et al, 2020).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2010, se estima que 270000 muertes en todo el mundo fueron atribuibles a anomalías congénitas durante los primeros 28 días de vida, siendo los defectos del tubo neural (DTN) una de las anomalías más graves y comunes. En un esfuerzo por disminuir el número de anomalías congénitas en todo el mundo, la 63.^a Asamblea Mundial de la Salud adoptó una resolución sobre defectos congénitos, entre otros objetivos, esta resolución alienta a los países a desarrollar capacidades internas relacionadas con la prevención de anomalías congénitas y la concientización sobre sus efectos (Durán, et al, 2019).

Los avances tecnológicos sucedidos en genética médica inician desde el año 1960 y han revolucionado el diagnóstico de las enfermedades genéticas en todo el mundo. En la presente investigación se identifican las pruebas citogenéticas y/o de biología molecular más utilizadas en el diagnóstico de enfermedades genéticas, las cuales abarcan desde el cariotipo que es una representación, en forma de fotografía del conjunto de cromosomas de una célula, clasificados por pares y según su tamaño, hasta pruebas moleculares que detectan microdeleciones/microduplicaciones y mutaciones que serían imperceptibles con otro tipo de

examen, incluso están siendo utilizadas en diagnóstico prenatal donde reportan una mayor sensibilidad y especificidad que otras pruebas estandarizadas en la detección de anomalías cromosómicas (Jorde, et al, 2020).

El desarrollo de programas de vigilancia poblacional que registren con exactitud las enfermedades genéticas permite conocer mejor el impacto de morbilidad de estas anomalías, los riesgos de padecerlas, referir oportunamente a los neonatos identificados a servicios apropiados, y utilizar la prevalencia para evaluar los programas de prevención o atención clínica. Así mismo, se utilizará la información recopilada para informar a los entes interesados y los responsables de la elaboración de políticas públicas acerca de la importancia de invertir en programas orientados a reducir los casos de enfermedades genéticas (OMS, 2015).

Este estudio es relevante porque no hay antecedentes de estudios previos en el departamento del Huila que caractericen la población pediátrica con diagnósticos de enfermedades genéticas, y con base en los resultados obtenidos de la investigación, se podrán orientar estrategias enfocadas a fortalecer medidas preventivas, de detección temprana y una rehabilitación oportuna de estas patologías, teniendo en cuenta que el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo es la única institución de salud que ofrece consulta de genética médica en la región del sur de Colombia.

Se considera factible porque se cuenta con el talento humano, recursos económicos y disponibilidad de tiempo para su desarrollo. Los datos de la investigación fueron obtenidos de las historias clínicas electrónicas realizadas por un único especialista en estas patologías, a las cuales su acceso, fue aprobado previamente para el desarrollo de la investigación.

2. Planteamiento del problema

Las anomalías congénitas son un grupo variado de enfermedades que originan defectos estructurales o funcionales (metabólicos) que ocurren durante la vida intrauterina y se detectan en el embarazo, el parto o en etapas posteriores de la vida (OMS, 2023); (Rojas y Walker, 2012). Aproximadamente en el 50% de los casos de defectos congénitos se ha logrado identificar su etiología, relacionándose principalmente con modificaciones genéticas a nivel cromosómico, combinación de factores hereditarios, carencias de micronutrientes o teratógenos presentes en el medio ambiente (OMS, 2010).

Las enfermedades o síndromes de etiología genética pertenecen al grupo de anomalías congénitas causados por alteraciones del material genético a nivel de los genes o cromosomas y se originan total o parcialmente desde la concepción (Penchaszadeh, 1993).

En los últimos años las anomalías congénitas han producido un impacto directo en el aumento de las tasas de mortalidad infantil y generan más del 30% de discapacidad en la población general (7); a nivel mundial su prevalencia oscila entre 2% y 3% y se ha calculado que aproximadamente 3,3 millones de niños menores de 5 años fallecen debido a anomalías congénitas. En términos de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), los defectos congénitos representan entre 25,3 y 38,8 millones de AVAD, por lo cual estas anomalías se encuentran dentro de las principales causas de carga de la enfermedad en el mundo (Instituto Nacional de Salud, 2018).

Los defectos al nacer pueden ocurrir debido a malformaciones congénitas, deformaciones o disrupciones. En Colombia, dentro de las enfermedades genéticas que tienen mayor impacto en la morbilidad se encuentran el síndrome de Down (17,82 por 10000

nacidos vivos), las cardiopatías congénitas (15,73 por 10000 nacidos vivos), el labio y paladar hendido y los defectos de cierre de tubo neural (Ministerio de Salud Pública y Protección Social – Colciencias, 2013).

A través del tiempo se ha evidenciado una notificación creciente de defectos congénitos a nivel nacional, pasando de una prevalencia de 44,5 por 10000 nacidos vivos en 2012 hasta 117,0 casos por 10000 nacidos vivos en 2020, con un discreto descenso de casos en 2021 evidenciado por una prevalencia de 105,8 casos por 10000 nacidos vivos, lo cual puede estar relacionado con una disminución real de casos o con un subregistro de la notificación de estos eventos (Instituto Nacional de Salud, 2021).

De acuerdo con la clasificación de los defectos congénitos notificados en Colombia en el año 2021, el 92,5% corresponde a malformaciones congénitas, el 7,2% a defectos metabólicos y el 0,3% a defectos sensoriales. La hipoacusia es el defecto sensorial más notificado; los desórdenes de la glándula tiroidea representan el 96% de los defectos metabólicos y de acuerdo con los principales grupos de malformaciones congénitas, los más notificados son los defectos del sistema circulatorio con el 27,3%, los defectos del sistema osteomuscular con el 24,3% y los defectos del sistema nervioso central con el 13% (Instituto Nacional de Salud, 2021).

Según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) se ha evidenciado una situación de aumento en las prevalencias colombianas para defectos congénitos como la polidactilia (7 casos por cada 10000 nacidos vivos), coartación de la aorta (1,45 casos por cada 10000 nacidos vivos) y transposición de grandes vasos (0,88 casos por cada 10000 nacidos vivos). Así mismo al comparar estos defectos congénitos priorizados por pertenencia étnica, se identifica que las prevalencias en poblaciones indígenas para defectos congénitos del sistema nervioso central (SNC) y fisuras de labio y paladar son mayores a las de

otros grupos poblacionales. Así mismo, de acuerdo con la afiliación al sistema de salud el 47,5% de los casos notificados se encuentra en el régimen subsidiado, 79,5% reside en el área urbana y por sexo la mayor proporción se encuentra en el hombre (52,9 %) (Instituto Nacional de Salud, 2021).

A la semana epidemiológica 37 del 2022 la razón de mortalidad perinatal y neonatal tardía en Colombia es de 13,2 muertes por cada 1000 nacidos vivos, específicamente en el departamento del Huila, ha sido de 12,0 muertes por cada 1000 nacidos vivos. Según las causas de muerte, las malformaciones congénitas presentaron una proporción de 8,1% a nivel nacional (Instituto Nacional de Salud, 2022).

En concordancia con lo expuesto anteriormente, la Asamblea Mundial de la Salud adoptó en el 2010 una resolución especial sobre los defectos congénitos, donde estimula a sus estados miembros a fomentar la sensibilización acerca de la importancia de los defectos congénitos como causa de morbilidad y mortalidad; a desarrollar sistemas de vigilancia orientados a contar con datos sobre los defectos congénitos en el marco de los sistemas nacionales de información sanitaria; a crear capacidades en materia de prevención y tratamiento de los defectos congénitos y a intensificar las investigaciones y los estudios sobre la etiología, el diagnóstico y la prevención de los principales defectos congénitos (Durán, et al, 2019).

Por tal motivo, la presente investigación realizó una caracterización a nivel epidemiológico, clínico y paraclínico de los pacientes pediátricos con alteraciones genéticas confirmadas por pruebas de citogenética y/o biología molecular en el municipio de Neiva, contribuyendo al conocimiento de las principales enfermedades genéticas que son diagnosticadas en la población pediátrica del municipio y fortalecer así la vigilancia y monitoreo de este evento.

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedades genéticas en una ciudad del sur de Colombia, durante el periodo comprendido entre el año 2018 a 2022?

4. Objetivos

4.1. Objetivo General

Caracterizar a la población pediátrica diagnosticada con enfermedades genéticas en la ciudad de Neiva durante el período 2018-2022, abordando sus características sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas.

4.2. Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población pediátrica diagnosticada con enfermedades genéticas en la ciudad de Neiva durante el período comprendido entre 2018 y 2022.
- Determinar los métodos de diagnóstico de las enfermedades genéticas en la población pediátrica de la ciudad de Neiva entre el 2018 al 2022.
- Establecer la prevalencia de las enfermedades genéticas en la población pediátrica atendida en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva en el periodo comprendido entre 2018 a 2022.
- Describir el seguimiento clínico de la población pediátrica con enfermedades genéticas de la ciudad de Neiva entre el 2018 al 2022.
- Determinar la mortalidad en la población pediátrica diagnosticada con enfermedades genéticas en la ciudad de Neiva durante el período comprendido entre 2018 y 2022.

5. Marco Conceptual

5.1. Generalidades

Las enfermedades o síndromes de etiología genética pertenecen al grupo de anomalías congénitas causados por alteraciones del material genético a nivel de los genes o cromosomas y se originan total o parcialmente desde la concepción (Penchaszadeh, 1993). Representan una repercusión nociva sobre la salud del paciente, producida por cualquier tipo de alteración en algún punto del genoma humano, teniendo como resultado, la síntesis de proteínas defectuosas que no cumplirán sus funciones biológicas adecuadamente, produciendo un fenotipo y una sintomatología característica dependiendo del sistema u órgano afectado (Robayo, 2020).

Estas entidades genéticas presentan variabilidad clínica o fenotípica, y pueden manifestarse como hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia, neuroregresión, anomalías congénitas, talla baja, microcefalia, inmunodeficiencias primarias, esquizofrenia, trastornos del espectro autista, trastornos de conducta, atención e hiperactividad, demencia, movimientos anormales, cáncer, entre otros; incluso, hay entidades, como la parálisis cerebral infantil, en las que anteriormente no se describía un componente genético y ahora se considera que hasta un 20% de los casos tiene una causa genética (Abarca, et al, 2018).

5.2. Epidemiología

Existen alrededor de 6000 enfermedades genéticas, las cuales provocan retraso global del desarrollo o discapacidad intelectual en aproximadamente 1-3% de la población general, trastornos del espectro autista en 0,7% y malformaciones congénitas en 2-3% de individuos,

estos datos implican que de 3 a 6.7 de cada 100 niños que nacen, tienen una de estas anomalías (Robayo, 2020).

Además, del problema individual de estas enfermedades debido al importante grado de discapacidad que generan, el impacto social de las enfermedades hereditarias es enorme por su carácter potencialmente recurrente en una misma familia y por su elevado costo sociosanitario (Robayo, 2020). En términos de utilización de recursos sanitarios, sin contar el número de consultas, se calcula que la patología genética es directamente responsable del 10% de los ingresos hospitalarios infantiles e indirectamente responsable del 50% de dichos ingresos. Adicionalmente, hay que tener en cuenta la enorme carga de cuidados que representa para otros miembros de la familia y para la sociedad en general (González y García, 2008).

La epidemiología de las enfermedades genéticas es variable y depende del tipo de la población estudiada, la demografía, raza, las diferencias regionales en la detección prenatal, la edad materna y el tipo de metodología de prueba de diagnóstico utilizada. El 15% de los embarazos reconocidos clínicamente resultan en muerte fetal. Las alteraciones genéticas son más frecuentes en los abortos espontáneos (50% de las muertes fetales <20 semanas) que en los mortinatos (6 a 13% de las muertes fetales ≥ 20 semanas). Sin embargo, la incidencia de alteraciones genéticas es menor entre los nacidos vivos que entre los abortos, los fetos del segundo trimestre o los mortinatos (González y García, 2008).

5.3. Clasificación de Enfermedades Genéticas

Las enfermedades genéticas pueden ser cromosómicas, monogénicas o multifactoriales (González y García, 2008). Las enfermedades cromosómicas hacen referencia a toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular con afectación del número o de la

estructura de los cromosomas. Pueden involucrar uno, dos o más cromosomas y pueden involucrar solo una parte de un cromosoma o el cromosoma completo. Involucran anomalías congénitas, deficiencia del crecimiento y la discapacidad intelectual, aunque algunas de estas enfermedades pueden tener poco o ningún efecto clínico (aproximadamente 1 de cada 500 personas sanas tienen un reordenamiento cromosómico equilibrado). En general, estas enfermedades representan aproximadamente el 15% de las anomalías congénitas mayores diagnosticadas antes del año de vida en Europa y se asocian al 25% de las muertes perinatales por anomalías congénitas, siendo las más frecuentes las trisomías 21, 18 y 13 (Gimeno, et al, 2016).

Las enfermedades monogénicas son el resultado de mutaciones puntuales en un solo gen, por delección, inserción o sustitución de un nucleótido por otro; estas alteraciones se pueden clasificar en: **a)** silenciosas (no cambia el aminoácido); **b)** de cambio de sentido o **missense** (cambia el aminoácido); **c)** sin sentido o **nonsense** (cambia por un codón de **stop**), y **d)** de **splicing**, que afectan al ácido ribonucleico (ARN). Estas enfermedades generalmente se reconocen por sus sorprendentes patrones de herencia familiar. Los ejemplos incluyen anemia de células falciformes, fibrosis quística, enfermedad de Huntington y distrofia muscular de Duchenne (Ribate y Ramos, 2008).

Las enfermedades consideradas multifactoriales o complejas, se heredan varios alelos de genes diferentes que proporcionan un riesgo genético o predisposición individual a su desarrollo, manifestándose sólo en ciertas condiciones ambientales, representantes de este grupo de enfermedades son nefropatías asociadas a hipertensión, asma, diabetes y la susceptibilidad al cáncer (Guillén, et al, 2011).

5.4. Pruebas Genéticas

Durante las últimas décadas, la medicina genómica ha permitido acercar el conocimiento de la genética molecular al ámbito de la consulta médica. Son varios los estudios que aportan al diagnóstico, la definición de pronósticos, así como la posibilidad de brindar asesoramiento genético basado en datos científicos precisos. Los avances en la secuenciación genómica han promovido la reclasificación de entidades según un criterio etiológico. Con el advenimiento de nuevas pruebas moleculares y de citogenética humana se ha creado una verdadera revolución para el diagnóstico de enfermedades genéticas y se está demostrando continuamente una relación causal entre diversas alteraciones genéticas, sus manifestaciones fenotípicas y clínicas. Además, se han establecido las etiologías genéticas específicas de una amplia variedad de síndromes (Robayo, 2020).

El objetivo principal de las pruebas genéticas es determinar la probabilidad de que un individuo tenga o desarrolle una determinada afección o fenotipo de enfermedad y, en algunos casos, predecir qué terapias serán más efectivas para el tratamiento (Schriiver y Zehnder, 2024).

A continuación, describimos las principales pruebas genéticas utilizadas en la actualidad, iniciando desde las más tradicionales para ir mostrando su evolución, hasta llegar a las pruebas con tecnología más avanzada y novedosa, las cuales han evolucionado en los últimos años de manera exponencial, gracias al proyecto genoma humano y que hoy en día están disponibles en muchos laboratorios a nivel mundial, por lo que es nuestra obligación conocerlas y darles el mejor uso posible.

5.4.1. Cariotipo

El análisis del genoma humano y la aplicación de las pruebas genéticas en medicina se remontan a finales de los años 50 del pasado siglo. El cariotipo ha sido la prueba clásica para el análisis de los cromosomas (citogenética), que con una resolución de 400 a 550 bandas permite detectar reordenamientos cromosómicos y anomalías mayores de 5 a 10 megabases en cualquier lugar del genoma. El análisis cromosómico ha permitido diagnosticar trastornos como el síndrome de Down (trisomía 21) o el síndrome del maullido del gato (deleción del cromosoma 5p-). Sin embargo, a pesar de representar el genoma completo, el nivel de resolución microscópico del cariotipo no alcanza el plano molecular de la secuencia del ADN, lo cual limita de forma marcada su capacidad para el diagnóstico genético del conjunto de enfermedades y síndromes genéticos (Palau, y García, 2018).

5.4.2. Hibridación Genómica Comparativa con Microarrays

Las pruebas de citogenética han sido el Gold estándar durante décadas ya que permite visualizar y analizar todo el contenido cromosómico de un individuo para detectar cualquier tipo de reordenamiento cromosómico. La técnica aCGH por las siglas en inglés de *Comparative Genomic Hybridization con array* desempeña la misma labor, pero aumentando la resolución con respecto al clásico cariotipo (Miller, et al, 2010).

El objetivo de esta técnica de citogenética molecular es comparar de forma rápida y precisa el ADN del paciente con una muestra control, permitiendo la detección simultanea de pérdidas (deleciones), ganancias (duplicaciones) y reordenamientos no equilibrados. Estas alteraciones en la cantidad de material genético se conocen como variaciones en el número de copias (CNV), por sus siglas en inglés de copy number variations (Posada, et al, 2016).

La metodología empleada para llevar a cabo esta prueba se basa en técnicas de biología molecular. El proceso comienza con la extracción de ADN genómico a partir de una muestra de sangre periférica del paciente. Luego, se marca con fluorocromos y en proporciones iguales tanto el ADN extraído de la muestra como el ADN control, que generalmente proviene de una mujer debido a la mayor dosis génica del cromosoma X en comparación con el cromosoma Y masculino. Posteriormente, se realiza el proceso de hibridación sobre una placa de microarreglos previamente diseñada con secuencias genómicas específicas de diferentes tamaños, adheridas a ella mediante un proceso de siliconización. Estas secuencias derivan de fragmentos genómicos clonados que provienen de cromosomas artificiales bacterianos (BAC) o plásmidos (Coe, et al, 2009).

El siguiente paso consiste en escanear los datos arrojados posterior a la hibridación, para esto se utilizan avanzados programas bioinformáticos que utilizan sistemas de imágenes digitales y algoritmos de lectura que sirven para cuantificar las cantidades absolutas y relativas de cada uno de los fluoróforos utilizados en el marcaje, la relación entre intensidad, cantidad y solapamiento de los fluorocromos será el mecanismo de medición para evaluar pérdidas o ganancias de material genético (Moeschler, et al, 2006).

La interpretación clínica de la aCGH ha enfrentado varios desafíos debido a la complejidad de la información que proporciona. Por esta razón, diversas asociaciones médicas a nivel mundial han intentado unificar y establecer una única clasificación de resultados, que consiste en categorizar las CNV encontradas según su relación con un fenotipo patológico. Así, las CNV detectadas en individuos sanos se interpretan como variantes benignas, mientras que las asociadas con anomalías fenotípicas se consideran CNV patogénicas o probablemente patogénicas. Las variaciones para las cuales no existen suficientes evidencias en la literatura que

demuestren su asociación directa con fenotipos patológicos o su presencia en poblaciones sanas se clasifican como CNV de significado clínico incierto (VOUS), por sus siglas en inglés: variants of uncertain significance (Lee, et al, 2007).

A pesar de sus numerosas ventajas en comparación con las pruebas de citogenética clásicas o tradicionales, como el menor tiempo para obtener resultados, el uso de técnicas automatizadas no operador dependiente, no necesidad de realizar cultivo celular, detección simultánea de cambios en el número de copias a nivel genómico y la identificación de reordenamientos cromosómicos no equilibrados, la aCGH presenta algunas desventajas frente a otras pruebas moleculares. Entre ellas se incluyen su elevado costo, así como la incapacidad para detectar translocaciones balanceadas, poliploidías, mutaciones puntuales y deleciones o inserciones en mosaico con un porcentaje inferior al 30-40%, dependiendo de la plataforma comercial utilizada (Saldarriaga, et al, 2014).

5.4.3. Secuenciación de Nueva Generación

La secuenciación masiva o NGS por las siglas en inglés de *Next generation sequencing* hace referencia a la evolución de los métodos de secuenciación de ADN de terminación de cadena y digestión enzimática ideados por Fred Sanger y Maxam - Gilbert respectivamente, en la década de los 70, los cuales buscaban determinar la forma en que se agrupan los nucleótidos adenina, timina, guanina y citosina en un fragmento de ADN, evidenciando de esta manera el orden en que estos aparecen en la cadena molde de ADN a medida que se sintetiza la hebra complementaria (Heather y Chain, 2016).

NGS ofrece la capacidad de leer más de un millón de pares de bases en un solo tiempo, aumentando la capacidad de análisis genético, y reduce los costos y el tiempo de ejecución. El

proceso involucra la extracción de ADN, fragmentación, secuenciación y análisis bioinformático de los resultados. Existen diversas plataformas exhibidas por varias casas comerciales, su diferencia radica en el tipo de secuenciador de alto rendimiento utilizado ya que cada uno maneja su propio protocolo de técnicas para la formación de las librerías y del método usado en la secuenciación final (Bautista, 2010).

A través de la historia han existido múltiples técnicas de secuenciación de ADN, pero debido a la complejidad en su ejecución o fiabilidad en sus resultados el método Sanger se ha mantenido vigente, gracias a su elevada eficacia y altísima calidad. Actualmente es utilizado como Gold estándar en la confirmación de resultados obtenidos por medio de NGS, sin embargo, a pesar de la automatización del proceso y de sus cualidades, este tipo de secuenciación es altamente costosa para ejecutar proyectos de gran envergadura (Hert, et al, 2008).

Sin importar el tipo de estudio en el que será utilizada o la plataforma de secuenciador usado en su ejecución, esta técnica siempre tendrá los mismos objetivos, además de realizarse con pasos muy similares; el primero de ellos es la extracción de ADN genómico del probando o caso índice, seguido de la disolución de la cadena molde en múltiples fragmentos de inferior tamaño, se usará además el método de captura si queremos realizar una secuenciación dirigida, posteriormente se realizará la secuenciación de las librerías fabricadas y por último el análisis de bioinformática mediante software específicos de los resultados obtenidos (Xuan, et al, 2013).

NGS se utiliza en áreas clínicas y de investigación para secuenciar exomas, paneles moleculares, estudiar cáncer y analizar genes específicos, ARN y metagenomas. Este enfoque facilita la detección de mutaciones puntuales, indels y translocaciones, y ha mejorado significativamente el diagnóstico genético (Schriiver y Zehnder, 2024).

5.4.4. *Panel Molecular*

Los paneles moleculares por NGS son utilizados en la práctica clínica y corresponden a la secuenciación de grupos de genes, abarcan el estudio de dos o más genes de los cuales ya se conoce su relación directa con un fenotipo patogénico definido, lo que nos permite realizar una búsqueda dirigida a regiones *hot spots* previamente conocidas o la cobertura de genes completos. Su uso está indicado en casos de enfermedades que tengan un origen común como en el caso de las Rapsopatías o enfermedades que presenten características de heterogeneidad genética y solapamiento, como ejemplo citaremos el caso de la poli neuropatía de Charcot Marie Tooth, ataxias, distrofias musculares, distonía, parkinson, epilepsias y displasias esqueléticas. Una desventaja importante que presentan estos exámenes es que al utilizar sondas dirigidas específicas no permitirían el hallazgo de nuevas mutaciones en otras regiones no contenidas dentro del paquete de genes a secuenciar (Robayo, 2020).

5.4.5. *Exoma*

El exoma representa aproximadamente el 1.5% del genoma total y está compuesto por exones, que son las partes del ADN responsables de codificar proteínas. Estos exones se alternan con intrones, que son regiones que no codifican proteínas. El análisis del exoma permite identificar variantes genómicas en los aproximadamente 20000 genes que lo componen, lo que lo convierte en un examen complejo de interpretar, ya que puede detectar alrededor de 40000 variantes genéticas. Por esta razón, se recomienda realizarlo junto con un análisis genético de los progenitores del paciente. Esta técnica se utiliza principalmente para resolver casos complejos, con gran heterogeneidad genética, cuando otros métodos diagnósticos han fallado y no existen características clínicas específicas. Además, este tipo de secuenciación presenta un alto

rendimiento en la búsqueda de enfermedades de carácter recesivo, mutaciones nuevas aún no descritas o en la investigación de nuevos genes causantes de fenotipos anormales (Martínez y Pérez, 2018).

5.4.6. *Exoma Clínico*

Se trata de una variante del exoma tradicional, conocido como exoma dirigido. Se trata de un panel molecular muy amplio que incluye más de 5000 genes relacionados con fenotipos patológicos. Este enfoque se concentra únicamente en la parte del genoma que codifica proteínas y sus regiones adyacentes, cubriendo solo el 20% del exoma completo. Su uso se recomienda en casos donde exista sospecha de un síndrome específico, cuando los exámenes moleculares previos hayan fallado, o cuando estemos en presencia de patologías con heterogeneidad extrema donde no sea posible la realización de pruebas a padres de familia del paciente (Rubio, et al, 2020).

5.4.7. *Secuenciación de ADN Mitocondrial*

El ADN mitocondrial humano (mtDNA) es el material genético presente en las mitocondrias, que son organelos encargados de producir ATP y llevar a cabo procesos de fosforilación oxidativa. Este ADN es de doble cadena, circular y cerrado, y es independiente del ADN nuclear. Contiene 37 genes y se encuentra en la mayoría de las células del cuerpo, excepto en los eritrocitos y las fibras del cristalino. La técnica de secuenciación del ADN mitocondrial consiste en analizar únicamente el material genético de las mitocondrias, sin incluir el ADN del núcleo. Se han identificado diversas mutaciones en el mtDNA, posiblemente debido a la falta de un sistema eficiente de reparación del ADN. Esta técnica se utiliza principalmente en el ámbito clínico para investigar enfermedades de difícil diagnóstico que afectan al sistema neurológico y

muscular, como el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome de Pearson, el síndrome de Leigh y la neuropatía óptica de Leber, entre otras (Carroll, et al, 2014).

5.4.8. Secuenciación de Único Gen

El estudio monogénico se refiere al análisis de un único gen, cuyo vínculo entre genotipo y fenotipo está bien documentado. Esta prueba es adecuada como opción de primera línea en el diagnóstico clínico cuando existe una sospecha elevada de encontrar una mutación específica, basada en la evaluación clínica del paciente, en una enfermedad con baja heterogeneidad genética. Un ejemplo de esto es la fibrosis quística, ocasionada por mutaciones en el gen CFTR. Además, el estudio de un solo gen es útil para detectar enfermedades cuyo mecanismo patogénico no puede ser identificado mediante la secuenciación Sanger, pero que se sabe son causadas por mutaciones presentes solo en el gen que se estudiara, como es el caso de patologías ocasionadas por mutaciones dinámicas de expansión de tripletes que observamos en el síndrome de X-frágil, corea de Huntington o estudios de metilación de la región 15q11-q13 para el síndrome de Prader Willi o Angelman (Ribate y Ramos, 2008).

5.4.9. Secuenciación del Genoma

Un genoma hace referencia a la totalidad del material genético de un organismo. El genoma humano fue secuenciado en su totalidad en el año 2003 tras aproximadamente 15 años de trabajo, gracias a este logro, hoy en día podemos contar con la secuenciación del genoma completo o *whole genome sequencing* (WGS) de una persona, esta técnica nos permite explorar aproximadamente entre el 85% a 95% de la totalidad un genoma humano, ofreciendo una importante ventaja al estudiar de manera simultánea el exoma, las secuencias intrónicas, intergénicas y el ADN mitocondrial. Desafortunadamente su realización requiere de

secuenciadores de gran capacidad, sumado esto a la complejidad en el análisis de la cantidad de información que suministra lo convierten en una técnica costosa, disponible casi siempre con fines de investigación, no siendo utilizado con frecuencia en la práctica clínica diaria (Lay y León, 2015).

Es importante resaltar que en países desarrollados el uso de este tipo de ayudas diagnósticas anteriormente descritas se encuentra afianzado, por lo que son utilizadas de rutina en comparación con países en vía de desarrollo. En Colombia, la resolución 5857 de 2018 que actualiza integralmente el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC), ordena la inclusión de diversas pruebas para genética, a pesar de esto, existen todavía dudas sobre el uso correcto de estos exámenes, además de las barreras interpuestas por un sistema de salud que simplifica este tipo de paraclínicos a exámenes costosos que no brindan mayor beneficio para el paciente y poseen una relación costo beneficio desfavorable en términos económicos (Robayo, 2020).

El uso apropiado de las pruebas genéticas, incluida la comprensión de las limitaciones y los desafíos de los enfoques de prueba disponibles, es crucial para el uso exitoso de estas pruebas con el fin de mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes (Schriiver y Zehnder, 2024).

5.5. Asesoramiento Genético

Un aspecto fundamental en la práctica médica genética es el asesoramiento genético (AG). El AG es un proceso de comunicación, en el que se informa el riesgo de producción de una enfermedad congénita o un defecto congénito en un individuo, pareja o su familia, de la forma en que este riesgo puede evitarse o minimizarse y, en caso de producirse, cómo mejorar su pronóstico. Este proceso es de una importancia creciente en la medicina moderna y debe ser

un acto sanitario de categoría superior que debe proporcionarse por personal especializado en este campo. Para ofrecer un asesoramiento genético correcto se debe partir de un diagnóstico exacto que conlleva una anamnesis cuidadosa, una evaluación clínica y paraclínica adecuada, y una historia familiar exhaustiva. Exige tomar el tiempo adecuado para cumplir con cada uno de los componentes implícitos de este proceso. Además, es necesario conocer las peculiaridades inherentes a cada situación específica, como la etapa prenatal o la posnatal, y en esta última el diagnóstico en un niño o adulto, el diagnóstico de portadores, el diagnóstico presintomático o de predisposición. Tener en cuenta todos estos factores precisa un alto conocimiento de las enfermedades genéticas, habilidades de comunicación y respeto por las normas éticas vigentes y las diferentes culturas. El respeto a la autonomía en las opciones reproductivas es la piedra angular en la ética del asesoramiento genético. (Guillén, et al, 2011)

6. Metodología

6.1. Tipo, Diseño General y Sitio del Estudio

El estudio epidemiológico realizado fue de tipo observacional con un componente descriptivo retrospectivo transversal, en el que se llevó a cabo una caracterización sociodemográfica, clínica y de diagnóstico de la población pediátrica con enfermedades genéticas en la ciudad de Neiva – Huila, desde el año 2018 al 2022, sin pretender realizar intervención, ni establecer fuerzas de asociación.

El estudio fue realizado en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en la ciudad de Neiva-Huila. Esta institución es de tercer nivel de atención y único punto de referencia regional para atención y diagnóstico de pacientes con enfermedades genéticas.

Para el año 2022, mencionado hospital contaba con un promedio anual de atención de 1500 pacientes menores de 18 años de edad, valorados por el servicio de genética médica. Los pacientes que son atendidos en esta área del hospital, provienen principalmente del Huila y en menor medida de otros departamentos como Tolima, Caquetá, Putumayo y Cauca.

La recolección de datos se llevó a cabo retrospectivamente tomando como fuente de información primaria las historias clínicas electrónicas contenidas en la plataforma Indigo del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Todos los datos sociodemográficos, clínicos y paraclínicos fueron verificados en forma cruzada para asegurar la exactitud de los mismos.

6.2. Tiempo del Estudio, Unidad de Observación y Análisis

El tiempo del estudio son 5 años comprendidos desde el 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022.

6.3. Población y Muestra de Estudio

La población de estudio son todos los pacientes pediátricos entre los 0 días a los 17 años, 11 meses y 29 días de edad, que han sido atendidos y diagnosticados con enfermedades genéticas por pruebas de citogenética y/o biología molecular por el servicio de genética humana del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, durante el periodo 2018 a 2022.

No se realizó cálculo muestral ya que se aplicó un censo, en el cual se incluyeron a todos los casos presentados durante el periodo de estudio.

6.4. Criterios de selección

6.4.1. Criterios de Inclusión

- Pacientes de 0 días a los 17 años, 11 meses y 29 días de edad, atendidos por el servicio de genética humana, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, durante el periodo del estudio.
- Pacientes que tengan diagnóstico de enfermedad genética confirmado por pruebas de citogenética y/o biología molecular, durante el periodo del estudio.

6.4.2. Criterios de Exclusión

- Historias clínicas con información contradictoria o insuficiente, con respecto a datos sociodemográficos, clínicos o paraclínicos consignados en la atención médica.

6.5. Recolección de la Información

La recolección de datos se llevó a cabo utilizando fuentes de información primaria. Tras la aprobación del proyecto por los comités de ética y científico del hospital, se solicitó acceso a las historias clínicas electrónicas de menores diagnosticados con enfermedades genéticas. Este proceso incluyó inicialmente la determinación de la elegibilidad del menor para posteriormente, proceder a la identificación y extracción de información relevante sobre variables sociodemográficas, clínicas y de diagnóstico relacionadas con las enfermedades genéticas en la población de 0 días a los 17 años, 11 meses y 29 días de edad.

Previo al inicio de la recolección de datos, se diseñó un formulario en Google Forms (Ver **Anexo A**). Los datos extraídos de las historias clínicas fueron registrados en mencionado instrumento por el residente e investigador principal del estudio, junto con un estudiante de internado rotatorio que, previamente fue capacitado para la búsqueda de información en las historias clínicas y su correcto registro. Para asegurar la fiabilidad del proceso, se realizó un pilotaje con cinco historias clínicas, lo cual permitirá resolver dudas y corregir posibles errores en la recopilación de datos.

Dado que Google Forms permite la obtención directa de una base de datos en Excel, esta base se descargó y ajustó para su análisis mediante software estadístico.

6.6. Variables

Las variables del estudio se agruparon según características sociodemográficas, antecedentes obstétricos de la madre, antecedentes familiares, características clínicas, métodos de diagnóstico, clasificación diagnóstica y seguimiento clínico.

La operacionalización de las variables se realizó acorde a la tabla descrita en el Anexo B,

(Ver **Anexo B**).

6.7. Análisis de Datos

El análisis de los datos se realizó mediante estadística descriptiva y univariada, inicialmente a las variables cuantitativas se les hizo análisis de su distribución, en caso de tener una distribución normal se hizo uso de estadística paramétrica, en caso contrario se usaron métodos no paramétricos.

Las variables cualitativas se describieron a partir de tablas y gráficas y para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Todos los cálculos y gráficos se realizarán en los softwares Stata 1.5 ® y R 4.3.2 ®.

6.8. Control de Sesgos

Los principales riesgos de sesgo en este estudio fueron el sesgo de selección y el sesgo de medición. Para mitigar el riesgo de sesgo de selección, se han establecido criterios de inclusión precisos. Además, se capacitó al estudiante encargado de apoyar en la recolección de datos para que verificara estos criterios en las historias clínicas de manera rigurosa antes de proceder con la recopilación de datos de cada caso. La implementación de un censo y la inclusión de todos los menores que cumplan con los criterios de inclusión minimizan el riesgo de sesgo de selección.

En relación con el sesgo de medición, se diseñó un formulario estandarizado que incluye preguntas de selección de respuesta única. El llenado de este formulario generó automáticamente la base de datos, lo que ayudó a disminuir los errores de digitación. Además, se ejecutó un programa de capacitación en la recopilación de datos, que incluía un pilotaje en el uso del

formulario para minimizar los errores en la extracción de la información. Finalmente, el investigador principal llevó a cabo un seguimiento constante de la recopilación de datos para asegurar su precisión y calidad.

7. Aspectos Administrativos y Éticos

En el proceso de ejecución de este estudio el autor respetó los principios éticos de investigación de beneficencia y no maleficencia, debido a que la investigación permitió medir las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes pediátricos con enfermedades genéticas, lo que permitió conocer la situación de salud de los pacientes con este tipo de patologías y crear una línea de base para futuras investigaciones.

Se tomaron los datos de historias clínicas para su análisis con fines científicos, además no se divulgaron los nombres ni cualquier otro tipo de información personal sobre los pacientes que hicieron parte de esta investigación, esto quedará sustentando por medio de la firma del acuerdo de confidencialidad (Ver **Anexo C**), donde ningún paciente se verá afectado de manera negativa por este estudio.

7.1. Riesgo

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo, ya que la información se obtuvo a partir de revisión de historias clínicas, en las cuales no se realizó ninguna modificación o intervención sobre las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes.

7.2. Alcance

A través de este estudio se identificaron las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de los pacientes con enfermedades genéticas, lo que permitió plantear acciones de

mejoramiento en el abordaje clínico e integral de estos pacientes, así mismo, los resultados de esta investigación servirán como referencia para futuros estudios de investigación relacionados con el tema.

7.3. Costo – Beneficio

La aplicación de este estudio no representa costos significativos para el autor, ni para la institución de salud en la que se realizó.

Beneficio para los participantes: El conocimiento de los resultados de este estudio permitió identificar la situación epidemiológica de los pacientes con diagnósticos de enfermedades genéticas.

Beneficio para los investigadores: El autor contribuyo con la generación de nuevo conocimiento, así como el desarrollo y fortalecimiento de competencias a nivel investigativo.

Beneficio para las instituciones: Se socializaron los resultados obtenidos con los profesionales de salud que se desempeñan en el área de pediatría del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo, dando a conocer la situación epidemiológica de los pacientes diagnosticados con enfermedades genéticas y brindando una línea de base para futuros estudios de investigación sobre este tema.

7.4. Impacto

El impacto de este proyecto es positivo dado que no hay estudios referentes al tema a nivel local, regional y pocos a nivel nacional. Por tanto, será de gran ayuda a la comunidad científica y a quienes deseen seguir investigando sobre el tema.

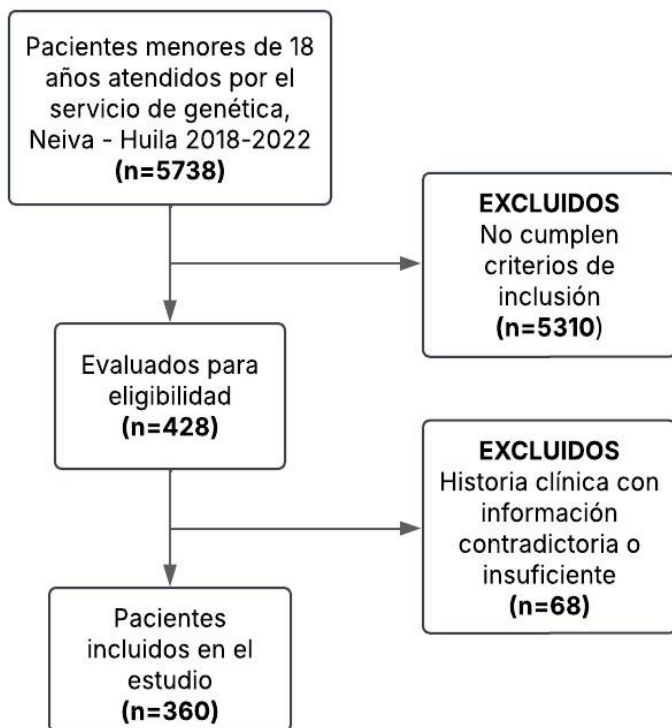
8. Resultados

Se analizaron 5738 historias clínicas correspondientes a la totalidad de pacientes menores de 18 años atendidos por el servicio de genética humana, en el periodo comprendido entre el año 2018 y 2022, en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva

– Huila. Se excluyeron 5310 pacientes porque no cumplieron los criterios de inclusión. Posteriormente, se excluyeron 68 pacientes más, por presentar una historia clínica con información contradictoria o insuficiente para el estudio. Finalmente, la muestra de pacientes incluidos en el estudio estuvo conformada por 360 menores que fueron diagnosticados con enfermedades genéticas por métodos de citogenética y/o biología molecular, en la ciudad de Neiva durante el período entre el 2018 y el 2022 (Ver **Figura 1**).

Figura 1

Proceso de selección de los participantes en el estudio



Nota. El gráfico representa el proceso de selección de los participantes en el estudio, Hospital Universitario Moncaleano Perdomo, Neiva 2018-2022.

Previo a los análisis se evaluó la normalidad de las variables cuantitativas; dado que la hipótesis de normalidad no pudo ser confirmada, se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas para los análisis correspondientes.

A continuación, se describen las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes.

8.1. Características Sociodemográficas y Clínicas

En la tabla 1 se presentan las principales características sociodemográficas de los menores que conformaron la muestra de este estudio.

Tabla 1

Características sociodemográficas de los menores

Variable	Categoría	F	%
Sexo	Hombre	208	57,78
	Mujer	152	42,22
Edad Mediana = 4 años RIQ* = 1,5 a 9 años Min= 1 mes Max= 16 años	Lactante menor	51	14,17
	Lactante mayor	46	12,78
	Preescolar	107	29,72
	Escolar	113	31,39
	Adolescente	43	11,94
Estrato socioeconómico	Bajo-bajo	1	0,28
	Bajo	157	43,61
	Medio-bajo	138	38,33
	Medio	47	13,06
	Medio-alto	16	4,44
	Alto	1	0,28
Régimen de salud	Contributivo	115	31,94
	Subsidiado	221	61,39
	Excepción	4	1,11
	Especial	16	4,44
	No asegurado	4	1,11
Procedencia	Neiva	177	49,17
	Resto del Huila	113	31,39
	Tolima	6	1,67
	Caquetá	54	15,00
	Putumayo	6	1,67
	Cauca	1	0,28
	Otro	3	0,83

Pertenencia étnica	Indígena	20	5,56
	Negro, mulato o afrocolombiano	2	0,56
	Otro	338	93,89

Nota. Esta tabla muestra la caracterización sociodemográfica de los menores diagnosticados con enfermedades genéticas, Neiva 2018-2022. **RIQ*:** Rango intercuartil.

En la población pediátrica con diagnóstico de enfermedades genéticas en Neiva entre

2018 y 2022, predominaron los hombres (57,78%), mientras que la mediana de edad se situó en 4 años, con un rango intercuartílico (RIQ) de 1,5 a 9 años. El grupo etario más representado fue el de edad escolar (31,39%), seguido de los preescolares (29,72%). En cuanto al estrato socioeconómico, la mayoría de los pacientes pertenecía al nivel bajo (43,61%) o medio-bajo (38,33%). Respecto al régimen de salud, más de la mitad estaba afiliada al régimen subsidiado (61,39%), mientras que solo un pequeño porcentaje no contaba con aseguramiento (1,11%).

La procedencia geográfica se concentró principalmente en Neiva (49,17%) y en municipios del resto del Huila (31,39%), con una menor representación de departamentos vecinos como Caquetá (15,00%). En términos de pertenencia étnica, el 5,56% de los niños fueron identificados como indígenas, aunque la categoría "Otro" agrupó al 93,89% de los casos. Estos resultados reflejan un perfil sociodemográfico diverso, con una predominancia de pacientes en contextos de vulnerabilidad social.

En relación con la edad parental de los niños diagnosticados con enfermedades genéticas, la mediana de las madres fue de 32 años (RIQ: 25-39), mientras que la de los padres fue de 35 años (RIQ: 29-40). De acuerdo a la literatura mundial, el síndrome de Down es la aneuploidía de autosomas más frecuente y la primera causa de discapacidad intelectual de origen

genético a nivel global. Así mismo, la edad parental avanzada (mayor de 35 años para las madres y mayor de 40 años para los padres), es el principal factor de riesgo para esta enfermedad (Blanco, et al, 2023). Por esta razón se investigó la edad de los padres de los menores diagnosticados con síndrome de Down, encontrando que el 52,89% de las madres tenían más de 35 años de edad y el 29,80% de los padres tenían más de 40 años de edad, al momento del nacimiento del paciente.

Tabla 2

Edad de los padres de los menores diagnosticados con síndrome de Down

Edad de la madre	Frecuencia	Porcentaje	Edad del padre	Frecuencia	Porcentaje
> 35 años	55	52,89%	> 40 años	31	29,80%
< = 35 años	49	47,11%	< = 40 años	73	70,20%

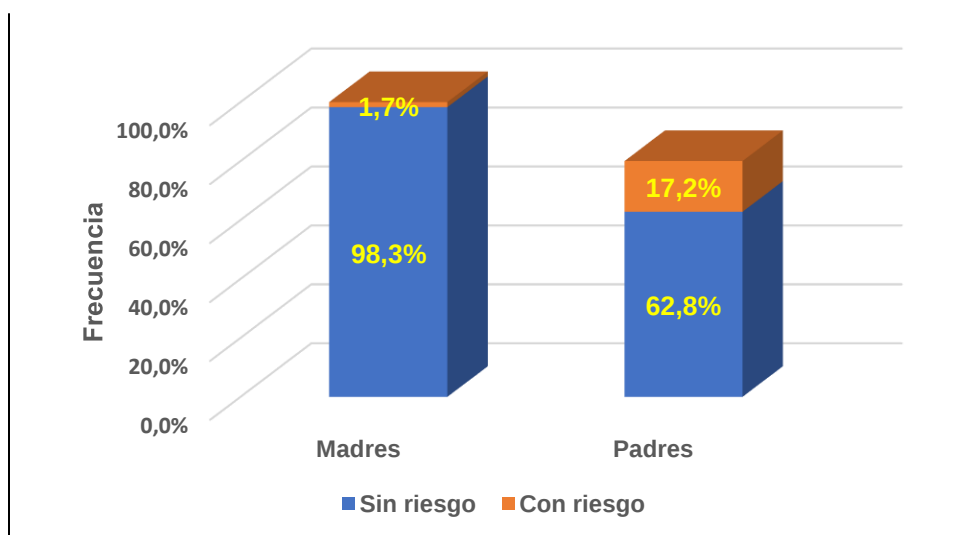
Nota. Esta tabla muestra la edad de los padres de los menores diagnosticados con síndrome de Down, Neiva 2018-2022.

En relación a exposiciones de riesgo, en la cual se incluye durante la etapa de pregestacional y gestacional, el consumo de alcohol, psicoactivos, cigarrillo, contacto y exposición a agentes químicos (Ej. plaguicidas), biológicos y ambientales relacionados con la aparición de enfermedades genéticas, solo el 1,7% de las madres presentó exposiciones considerada de riesgo, en contraste con el 17,2% de los padres (Ver **Figura 2**). De igual manera, la exposición de riesgo más frecuente de los padres, fue la exposición a agentes químicos (Plaguicidas) de uso muy común en la agricultura, encontrando que más del 90% de los padres y madres presentaban esta exposición de riesgo, seguido de la exposición a sustancias ilícitas psicoactivas que correspondió aproximadamente a un 6%, las otras exposiciones de riesgo no

presentaron un valor representativo. Por otro lado, se encontró que la enfermedad genética más frecuente en los padres con exposición de riesgo fue el síndrome de Down en 71,4%, seguido de enfermedades como el síndrome de Ehlers-Danlos, esclerosis tuberosa y distrofias musculares con aproximadamente el 5% cada una.

Figura 2

Exposición de riesgo de los padres incluidos en el estudio



Nota. El gráfico representa exposiciones de riesgo de los padres relacionados con la aparición de enfermedades genéticas, Neiva 2018-2022.

8.2. Antecedentes Obstétricos de la Madre

Sobre la paridad, se observó que el 64,74% de las madres había tenido uno o dos embarazos previos. Solo un pequeño porcentaje (3,76%) reportó más de cinco embarazos. En términos de la edad gestacional, la mayoría de los nacimientos (77,8%) ocurrieron a término (37-42 semanas), mientras que el 22,2% fueron pretérmino (Menor a 37 semanas).

Tabla 3*Número de embarazos de las madres*

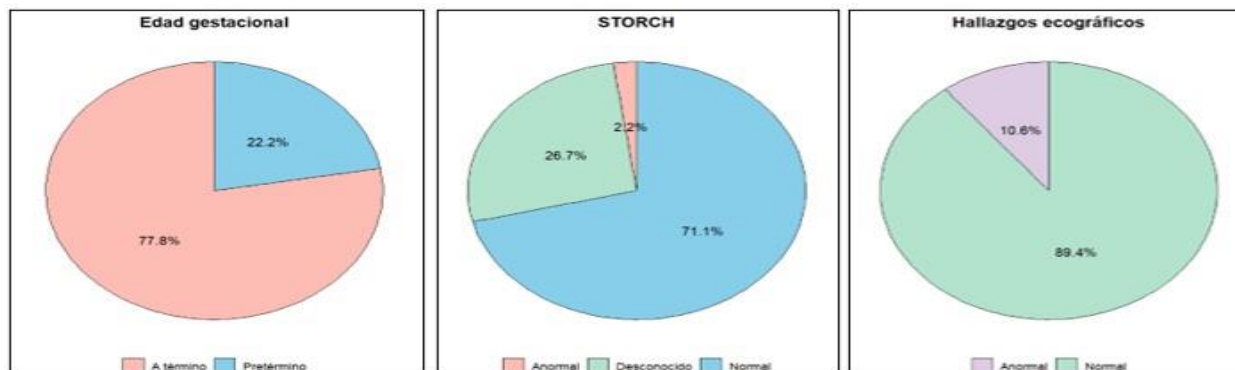
Embarazos Madres	Frecuencia	Porcentaje
1	105	30,35
2	119	34,39
3	65	18,79
4	30	8,67
5	14	4,05
Más de 5	13	3,76

Nota. Esta tabla muestra la paridad de las madres de los menores diagnosticados con enfermedades genéticas, Neiva 2018-2022.

Respecto al análisis del perfil STORCH, solo el 2,2% de las madres presentó resultados anormales y en el 26,7% de las madres este dato no se conocía, lo que sugiere un bajo impacto de infecciones congénitas en esta población. Finalmente, los hallazgos ecográficos revelaron que solo el 10,6% de los estudios tuvieron alguna alteración.

Figura 3

Antecedentes obstétricos de las madres

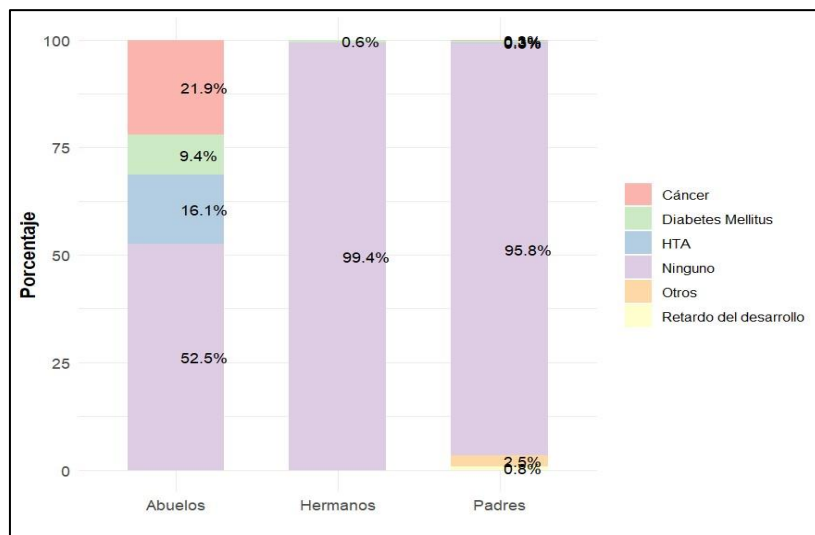


Nota. El gráfico representa los antecedentes obstétricos de las madres con relación a la edad gestacional, STORCH y hallazgos ecográficos, Neiva 2018-2022.

8.3. Antecedentes Familiares

En los antecedentes patológicos familiares no se identificaron enfermedades relevantes en los padres (95,83%), ni en los hermanos (99,4%). Las condiciones menos frecuentes incluyeron "Retardo del desarrollo" con un 0,8% como antecedente familiar en los padres y "Diabetes Mellitus" con un 0,6% como antecedente familiar en los hermanos. Resultados que resalta una baja incidencia de antecedentes clínicos en este grupo.

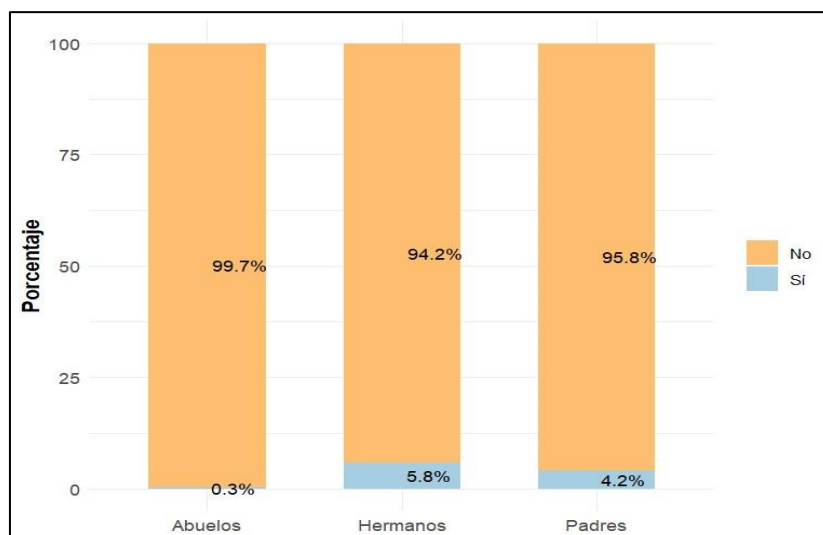
En cuanto a los abuelos, el 52,5% no reportó antecedentes patológicos, mientras que las condiciones más comunes fueron la hipertensión arterial (16,1%), la diabetes mellitus (9,4%) y el cáncer (21,9%) (Ver **Figura 4**).

Figura 4*Antecedentes patológicos familiares*

Nota. El gráfico representa las patologías presentes en los familiares, Neiva 2018-2022.

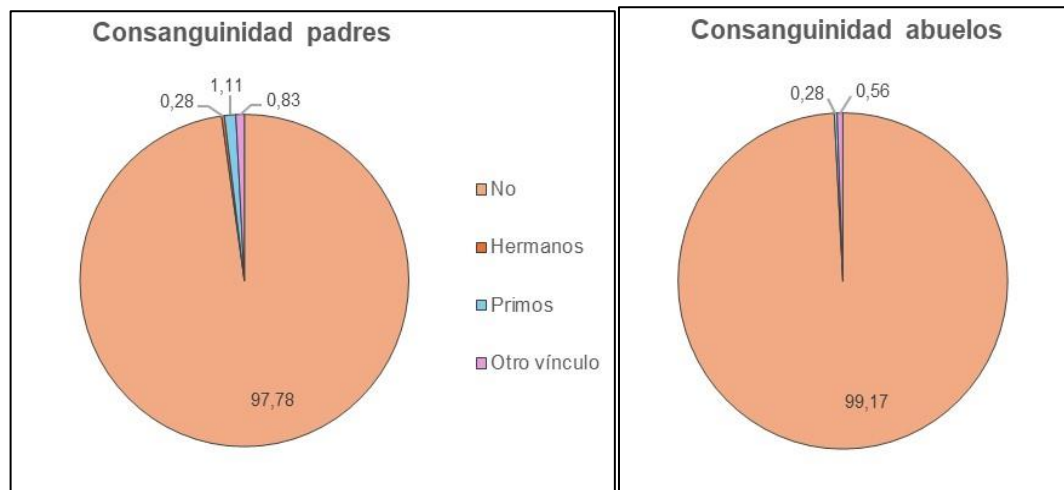
En cuanto a los antecedentes familiares relacionados con enfermedades mentales se encontró una baja prevalencia de trastornos mentales declarados en el núcleo familiar, debido a que ninguno de los padres y ninguno de los hermanos tenía este tipo de antecedente familiar y solo el 0,3% de los abuelos lo presentaba.

Por otro lado, en cuanto a las enfermedades genéticas familiares (Ver **Figura 5**), se observó también una baja prevalencia, debido a que solo el 5,8% de los hermanos y el 4,2% de los padres presentaron antecedentes de enfermedades genéticas. En los abuelos, los antecedentes de enfermedades genéticas también fueron poco frecuentes, solo un 0,3% reportó dichas condiciones.

Figura 5*Antecedentes de enfermedades genéticas en los familiares*

Nota. El gráfico representa antecedentes de enfermedades genéticas en los familiares (abuelos, hermanos y padres), Neiva 2018-2022.

Finalmente, al revisar la consanguinidad (Ver **Figura 6**), se encontró que, tanto en padres como en abuelos, la gran mayoría no reportó vínculos consanguíneos (97,78% y 99,17%, respectivamente). Los vínculos más frecuentes en los casos reportados correspondieron a relaciones de primos 1,11%, otros vínculos 0,83%. Los vínculos entre hermanos fueron menores al 0,3% en la categoría de consanguinidad de los padres y abuelos.

Figura 6*Antecedentes de consanguinidad familiares*

Nota. El gráfico representa antecedentes de consanguinidad en padres y abuelos, Neiva 2018-2022.

8.4. Características Clínicas

En la tabla 4 se presenta algunas de algunas de las características clínicas de relevancia en estos menores y en la figura 7 el compromiso en los diferentes órganos o sistemas.

Tabla 4*Características clínicas de los menores diagnosticados con enfermedades genéticas*

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Tamaño del cráneo	Microcefalia	118	32,78
	Normocefalia	214	59,44
	Macrocefalia	28	7,78
Diagnóstico Genético	Síndrome de Down	104	28,88
	Discapacidad intelectual	32	8,88
	Retardo global del desarrollo	22	6,11
	Síndrome de Ehrlés Danlos	19	5,27
	Distrofia muscular	11	3,05
	Síndrome de Marfan	10	2,77
	Neurofibromatosis	7	1,94
	Displasia esquelética	6	1,66
	Talla baja	5	1,38
	Síndrome de DiGeorge	5	1,38

Nota. Esta tabla muestra las características clínicas de los menores diagnosticados con enfermedades genéticas, Neiva 2018-2022.

El análisis de las características clínicas mostró que el 32,78% de los niños tenía microcefalia, y solo el 7,78% macrocefalia, lo que evidencia una mayor prevalencia de alteraciones en el tamaño craneal hacia la reducción. Entre los diagnósticos genéticos, el síndrome de Down fue el más frecuente (28,88%), seguido de la discapacidad intelectual (8,88%) y el retardo global del desarrollo (6,11%).

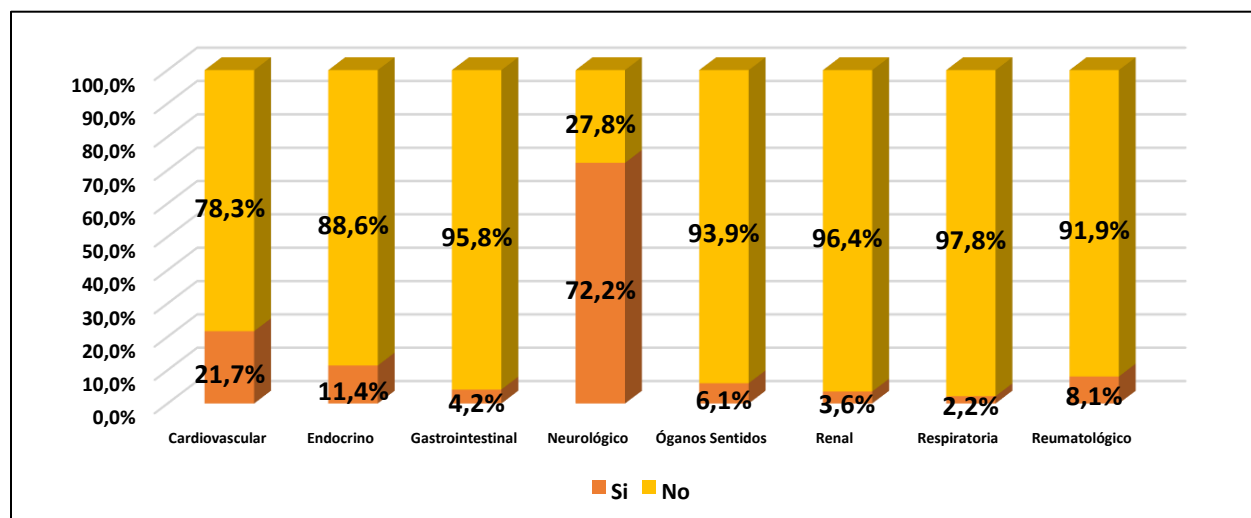
Por otro lado, al evaluar el compromiso en aparatos o sistemas, el sistema neurológico fue el más comúnmente afectado (72,2%), seguido por compromiso en el sistema cardiovascular (21,7%). En contraste, el sistema renal (3,6%), respiratorio (2,2%) y gastrointestinal (4,2%)

mostraron menor frecuencia de compromiso, destacando la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas asociadas a estas enfermedades genéticas.

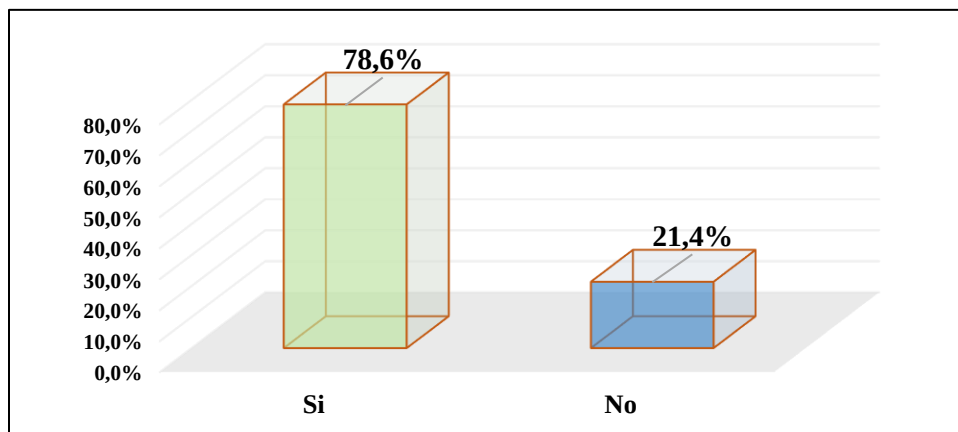
Durante el estudio se evaluó también el fenotipo de los pacientes, encontrado que el dimorfismo se presentó en el (78,6%) de los niños evaluados. Lo cual revela la importancia que tiene la realización de un examen físico detallado para poder sospechar una enfermedad genética.

Figura 7

Compromiso en órganos o sistemas



Nota. El gráfico representa el compromiso en órganos o sistemas, en los menores diagnosticados con enfermedades genéticas, Neiva 2018-2022.

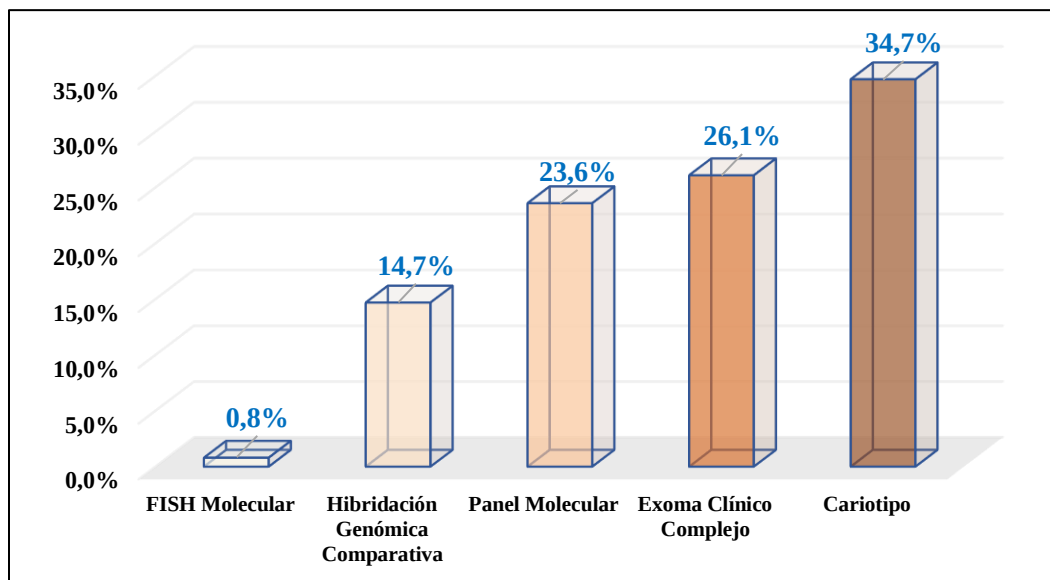
Figura 8*Dismorfismo*

Nota. El gráfico representa la presencia de dismorfismo en los menores diagnosticados con enfermedades genéticas, Neiva 2018-2022.

8.5.Métodos Diagnósticos

Los métodos diagnósticos empleados en la identificación de enfermedades genéticas en la población pediátrica de Neiva entre el 2018 y el 2022 mostraron que el cariotipo fue el más utilizado, representando el 34,7% de los casos. Le siguieron el exoma clínico completo (26,1%) y el panel molecular (23,6%), mientras que la hibridación genómica comparativa tuvo un uso menor (14,7%).

Por otro lado, el método FISH molecular fue el menos frecuente, con una representación del 0,8%. Estos resultados reflejan una mayor dependencia de técnicas de diagnóstico convencionales y avanzadas, con una menor implementación de métodos altamente específicos como FISH molecular.

Figura 9*Método de diagnóstico de enfermedades*

Nota. El gráfico representa los métodos diagnósticos para enfermedades genéticas en la población pediátrica de Neiva (2018 – 2022).

8.6. Prevalencia Enfermedades Genéticas

De los 360 menores que fueron diagnosticados con enfermedades genéticas en la ciudad de Neiva en el periodo entre 2018 y 2022, el 46,1% (166) presentaba una cromosomopatía, el 44,2% (159) una enfermedad monogénica y el 9,7% (35) una enfermedad multifactorial. En la tabla 5 se presenta la clasificación diagnóstica de los menores incluidos en el estudio.

En cuanto al tipo de herencia, el patrón más frecuente fue la herencia autosómica dominante, con un 38,89%, seguida de la autosómica recesiva con un 9,72% y herencia ligada al X con un 3,33%. En un 48,06% de los casos, el tipo de herencia no aplicaba debido a las características de la enfermedad.

Respecto al tipo de variante genética, el 22,78% de las mutaciones identificadas fueron clasificadas como patogénicas, mientras que el 13,89% fueron probablemente patogénicas, el

19,72% fueron de significado clínico incierto y no se encontró ninguna variante benigna. En cuanto a los genes implicados, el gen COL fue el más frecuente (5,83%), seguido por el gen FBN (2,22%), mientras que los genes NF1, TNXB y SCN representaron cada uno 1,67% o menos.

Finalmente, dentro de los fenómenos genéticos asociados a la enfermedad, la no disyunción fue la alteración más común, presente en el 26,94% de los casos, mientras que la deleción 22q11, la translocación robertsoniana y otras alteraciones cromosómicas como la deleción 7q11 o la ausencia del cromosoma X tuvieron una menor frecuencia (entre 1,11% y 1,67%). Respecto a la cigosidad, el 43,06% de los casos fueron heterocigotos, el 8,88% homocigotos y en el 47,78% no aplicaba esta variable porque el método diagnóstico utilizado no permite saber esta información.

Tabla 5

Clasificación diagnóstica de los menores con enfermedades genéticas

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Tipo de herencia	Autosómica Dominante	140	38,89
	Autosómica Recesiva	35	9,72
	Ligada al cromosoma X	12	3,33
	No aplica	173	48,06
	<i>Total</i>	360	100
Tipo de variante genética	Patogénica	82	22,78
	Probablemente Patogénica	50	13,89
	Significado Incierto	71	19,72
	Benigna	0	0
	No aplica	157	43,61
	<i>Total</i>	360	100
Gen	Gen COL	21	5,83
	Gen FBN	8	2,22

	Gen NF1	6	1,67
	Gen TNXB	6	1,67
	Gen SCN	5	1,39
	Otros	141	39,17
	No aplica	173	48,05
	Total	360	100
Fenómeno genético (Aplica solo diagnostico por citogenética)	No disyunción	97	26,94
	Deleción 22q11	6	1,67
	Translocación Robertsoniana	5	1,39
	Deleción 7q11	5	1,39
	Ausencia del cromosoma X	4	1,11
	Otros	56	15,56
	No aplica	187	51,94
	Total	360	100
Cigosidad	Homocigoto	32	8,88
	Heterocigoto	155	43,06
	No aplica	173	48,06
	Total	360	100

Nota. Esta tabla muestra la clasificación diagnóstica de los menores con enfermedades genéticas, Neiva 2018-2022.

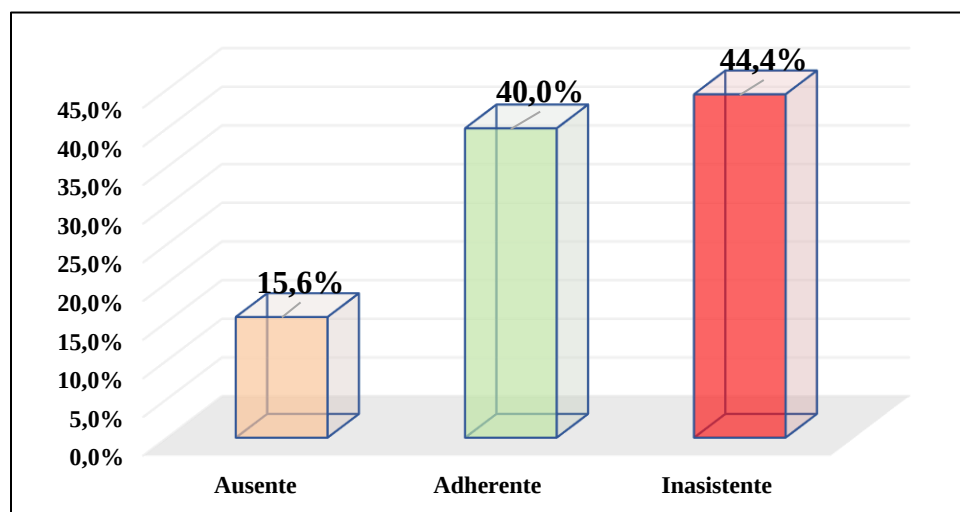
8.7. Seguimiento Clínico

En cuanto a la captación de los pacientes pediátricos que pasaron por un proceso de diagnóstico y se confirmó su enfermedad genética en Neiva entre el 2018 y el 2022, se encontró que muchos de estos pacientes tuvieron la evaluación inicial en el ámbito intrahospitalario, de estos a ninguno se le confirmó la enfermedad genética durante la hospitalización, debido al tiempo que demora el resultado de la prueba genética solicitada, el cual puede variar en condiciones normales de dos semanas a tres meses según la prueba solicitada, por consiguiente, el diagnóstico de estos pacientes se confirmó en el 100% de los casos en la consulta externa.

Respecto a la adherencia a los controles médicos, el 44,4% de los pacientes presentó irregularidades en la asistencia a uno o más controles posteriores al diagnóstico, mientras que un 15,6% de los menores no volvió a controles médicos tras el diagnóstico (ver **Figura 10**).

Figura 10

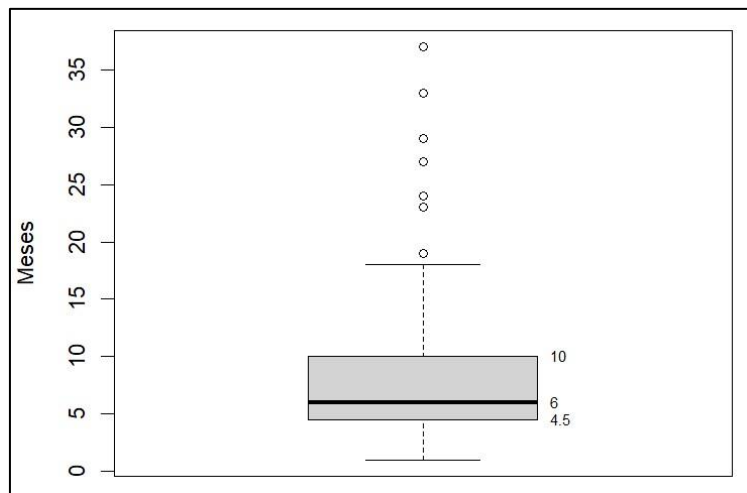
Adherencia a controles médicos



Nota. El gráfico representa la adherencia a los controles médicos en los menores con enfermedades genéticas de Neiva (2018 – 2022).

En cuanto a la oportunidad en la consulta médica de control, el tiempo transcurrido desde la solicitud del examen hasta la consulta médica de control con el reporte del diagnóstico tuvo una mediana de 6 meses (RIQ = 4,5-10), con un rango que varió entre 1 mes y 37 meses (Ver **Figura 11**).

Figura 11
Oportunidad de cita médica



Nota. El gráfico representa la oportunidad en la cita médica de control en los menores con diagnóstico de enfermedades genéticas de Neiva (2018 – 2022).

8.8. Mortalidad

Al finalizar el periodo de observación de este estudio, la mortalidad no pudo ser evaluada debido a que el 100% de los pacientes fueron diagnosticados en la consulta externa y en este ámbito no es posible identificar esta variable.

9. Discusión

El diagnóstico genético hace referencia al resultado positivo de una prueba molecular, en un individuo en riesgo o sospechoso de determinado padecimiento. En este estudio se analizaron 5,738 historias clínicas de pacientes que consultaron con diversas anomalías fenotípicas, con el fin de identificar la causa de su enfermedad. Se encontró que en 360 pacientes (6.27%) mediante pruebas genéticas, se identificó una alteración a nivel genómico. Esto permitió obtener criterios de causalidad para brindar un diagnóstico etiológico genético y brindarle al paciente un abordaje adecuado y un tratamiento dirigido a su enfermedad. En un estudio robusto realizado por Lee y colaboradores (Lee H, et al, 2014), donde se realizó secuenciación del exoma clínico a 814 pacientes con enfermedades genéticas sospechosas no diagnosticadas en el Centro de Genómica Clínica de la Universidad de California en Los Ángeles entre enero de 2012 y agosto de 2014. Se encontró que la tasa general de diagnóstico molecular con esta prueba fue del 26% (IC del 95%: 23%-29%). Un resultado muy similar a lo encontrado en esta investigación, en donde el 26,1% de los pacientes tuvieron un diagnóstico etiológico genético al emplearse esta misma prueba de secuenciación. Esto demuestra que, a pesar de las dificultades para acceder a la atención en salud en nuestro sistema y el alto costo de las pruebas genéticas, estas resultan ser de gran valor para el diagnóstico de estas enfermedades.

Así mismo en el estudio realizado por Lee y colaboradores (Lee H, et al, 2014), de los 814 pacientes estudiados, aproximadamente el 6% tenía evidencia genética de consanguinidad. En esta investigación el 3% de los pacientes estudiados presentaban algún tipo de consanguinidad a nivel de padres o abuelos. Consideramos el aumento en la educación sobre los riesgos de la consanguinidad y las políticas de salud pública que promueven el asesoramiento

genético pueden haber reducido la incidencia de consanguinidad en ciertas regiones (Nouri, et al, 2017).

Por otro lado, en un estudio latinoamericano realizado por Lay-Son y colaboradores (Lay Son, et al, 2015), se encontró una asociación protectora entre el sexo femenino y la menor prevalencia de anomalías genéticas, en esta investigación podemos correlacionar mencionado hallazgo al encontrar el 42,2% de afección en el sexo femenino en comparación con un porcentaje mayor del 57,7% encontrado en el sexo masculino.

En un estudio realizado en Chile por Allende y colaboradores (Allende, et al, 2011) donde se estudiaron 180 pacientes con sospecha de enfermedades genéticas, a quienes se les realizaron pruebas de citogenética y/o biología molecular para confirmar el diagnóstico. Se encontró que en los casos donde se confirmó síndrome de Down por cariotipo, el 88% correspondían a una trisomía por fenómeno de no disyunción, el restante de casos correspondía a trisomías en mosaico 6% y por translocación 6%. En esta investigación se encontró que los grupos se conservaban con algunas diferencias en los porcentajes, la trisomía por no disyunción correspondió al 93,3% de los casos, en comparación con la traslocación 4,8% y el mosaicismo 1,9%. Lo cual está a favor de la literatura mundial que el fenómeno de no disyunción aporta la gran mayoría de los casos de Síndrome de Down a nivel global, con algunas diferencias en los porcentajes de traslocación y mosaicismo, los cuales pueden variar en algunas regiones.

Así mismo en un estudio realizado por Sotonica y colaboradores (Sotonica, et al, 2016) el cual fue de tipo observacional y transversal, realizado en el Centro de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sarajevo, Bosnia y Herzegovina, evaluaron 127 niños con Síndrome de Down de edades entre 1 y 180 meses. Indicaron que la edad paterna o materna avanzada son un factor de riesgo para Síndrome de Down, y establecen una edad mayor de 35

años para las madres y de 40 para los padres. En esta investigación se encontró que la edad parental para todas las enfermedades genéticas tuvo una mediana de 32 años para las madres (RIQ: 25-39), mientras que la de los padres fue de 35 años (RIQ: 29-40) y específicamente hablando de Síndrome de Down se encontró que el 52,89% de las madres tenían más de 35 años de edad y el 29,80% de los padres tenían más de 40 años de edad, al momento del nacimiento del paciente. Hallazgo que corrobora la fuerte evidencia que tiene la edad materna y paterna avanzadas como uno de los factores de riesgo con más relevancia en el desarrollo de patologías como el Síndrome de Down.

Por otra parte, un tema relevante para nuestro sistema de salud, son los costos elevados de las pruebas genéticas utilizadas como herramientas diagnósticas. En Colombia, la resolución número 5857 del 26 de diciembre de 2018 que actualiza integralmente el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC), ordena la inclusión de diversas pruebas genéticas descritas a lo largo de este trabajo de investigación, a pesar de esto, existen todavía dudas sobre el uso correcto de estos exámenes, además de las barreras interpuestas por un sistema de salud que simplifica este tipo de paraclínicos a exámenes costosos que poseen una relación costo beneficio desfavorable en términos económicos.

Algo contradictorio, si tenemos en cuenta estudios como el realizado por Stephen Kingsmore del Instituto de Medicina Genómica de los Niños Rady en San Diego, California, EE.UU, donde se demostró en una cohorte de 42 pacientes, que la realización precoz de secuenciación de genoma completo en niños hospitalizados en unidades de cuidado intensivo, aumenta drásticamente la velocidad de diagnóstico, ellos reportan un ahorro de hasta 2 millones de dólares en costos de atención médica en este grupo de pacientes, gracias a la administración de tratamiento médico personalizado y a la no realización de pruebas de rutina no concluyentes,

lo que deriva en disminución de estancias hospitalarias y mejoría en cifras de morbilidad y mortalidad (Farnaes, et al, 2018).

Otro estudio denominado INSIGHT1, consistió en la realización de secuenciación de genoma completo a un grupo de pacientes pediátricos menores de 4 meses, quienes se encontraban hospitalizados en una Unidad de Cuidado Intensivo y presentaban patologías sin etiología establecida, sus resultados demuestran que la tasa diagnóstica de este examen es por mucho, más elevada que las pruebas genéticas de rutina y que la medicina de precisión mejora el pronóstico de vida y disminuye notablemente gastos de hospitalización, al reemplazar el diagnóstico clínico y el manejo empírico con diagnóstico genético y tratamiento diferenciado por genotipo (Petrikin, et al, 2018).

Según el fondo colombiano de enfermedades de alto costo, las atenciones en los servicios de salud de las enfermedades huérfanas, de las cuales más del 80% son de origen genético, están por encima del percentil 95% y se establecen allí por varios años, debido a su carácter de cronicidad y a que su diagnóstico, según datos de gestión de riesgo tarda más de 5 años. Con base en la presente investigación se considera importante seguir evaluando las barreras existentes en el acceso a los servicios de salud y los factores que llevan a una demora en la oportunidad de la población pediátrica diagnosticada con enfermedades genéticas, demora en la oportunidad que puede llegar hasta los 37 meses según los resultados de esta investigación. Además, también se encontró que hay tasas bajas de adherencia a los controles médicos y de seguimiento de la enfermedad (40%), si bien podrían estar involucrados factores sociodemográficos del paciente, probablemente también podrían estar involucrados temas de autorizaciones por parte de las EPS y altos costos de las pruebas de diagnóstico genético.

De esta manera podemos entender que la realización de exámenes moleculares, sí tiene una relación costo beneficio favorable, ya que el diagnóstico oportuno y la consejería genética adecuada nos permitirán realizar una intervención poblacional, fortaleciendo los programas de promoción y prevención de enfermedades, disminuyendo el riesgo de ocurrencia y recurrencia de una enfermedad genética en una familia, lo que a su vez tendrá impacto directo en la protección financiera brindada por la sociedad a estos pacientes, generando rentabilidad a largo plazo dentro del sistema.

10. Conclusiones

La población pediátrica diagnosticada con enfermedades genéticas en Neiva durante el período 2018-2022 muestra una distribución de características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas que permite identificar patrones relevantes para el abordaje clínico y epidemiológico. La información obtenida resalta la importancia de reconocer los patrones dismorfológicos, junto con la comprensión de los mecanismos patológicos y los patrones de herencia de los distintos síndromes genéticos, lo cual permite un diagnóstico precoz.

Se encontró evidencia a favor que un gran porcentaje de pacientes con enfermedades genéticas cursan con compromiso neurológico, el cual es posible sospechar con la elaboración de una historia clínica detallada y un examen neurológico completo. Reconocer una enfermedad genética a tiempo, disminuye el tiempo de diagnóstico, permite el inicio de un tratamiento adecuado y disminuye las secuelas de la enfermedad, así mismo reduce la incidencia y recurrencia familiar de estas enfermedades.

En cuanto a los métodos de diagnóstico utilizados, se observó una prevalencia de las pruebas citogenéticas, las cuales, aunque tienen un rendimiento menor que otras pruebas moleculares de última generación, aportan información valiosa para el diagnóstico y sirven como punto de partida para el estudio de las enfermedades genéticas de la población pediátrica. Esto sugiere que, si bien los avances en genética han permitido diagnósticos más certeros con técnicas más avanzadas, ya que nos facilitan la detección de aberraciones cromosómicas que no son visibles mediante el análisis de las técnicas tradicionales como el cariotipo, aún existen barreras en cuanto a la accesibilidad y la implementación generalizada de técnicas de diagnóstico molecular en la región.

La prevalencia de enfermedades genéticas en la población pediátrica atendida por el servicio de genética en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, es un reflejo de las tendencias nacionales e internacionales, con un enfoque particular en ciertos trastornos genéticos prevalentes. Sin embargo, es fundamental continuar con la recolección y análisis de datos para obtener una estimación más precisa y poder tomar decisiones informadas en políticas de salud pública. Del mismo modo, se recalca la importancia de estudiar genéticamente todo paciente con fenotipo de síndrome de Down, ya que además de confirmar la alteración cromosómica, detecta translocaciones que pueden ser heredadas. Esta situación hace necesario estudiar a los padres para entregar una asesoría genética adecuada.

El seguimiento clínico en pacientes con enfermedades genéticas presenta algunos desafíos persistentes en términos de diagnóstico precoz, continuidad del seguimiento y la accesibilidad a servicios especializados. La demora en la oportunidad de diagnóstico de hasta 37 meses resalta la urgencia de optimizar los procesos de identificación temprana de enfermedades genéticas en la población pediátrica. Esta demora podría tener consecuencias graves sobre el desarrollo y la calidad de vida de los niños afectados, lo que hace esencial mejorar la eficiencia en el acceso a los servicios médicos.

Por otra parte, los factores sociodemográficos del paciente, junto con posibles dificultades en la autorización de servicios por parte de las EPS y los altos costos de las pruebas de diagnóstico genético, parecen influir considerablemente en la adherencia al seguimiento clínico. Abordar estos factores podría mejorar significativamente los resultados en la población pediátrica con enfermedades genéticas.

Finalmente, a pesar de que todos los pacientes incluidos en la investigación fueron diagnosticados con enfermedades genéticas mediante pruebas de citogenética y biología

molecular, no fue posible evaluar la mortalidad durante el período de estudio. Esto se debe a que, a la totalidad de los pacientes, se le confirmó el diagnóstico de enfermedad genética en el contexto de la consulta externa, donde no se tiene acceso completo a la información sobre la mortalidad, lo que limita la capacidad de determinar el impacto de estas enfermedades a nivel de mortalidad en esta población específica. Esta conclusión resalta la necesidad de ajustar el diseño de futuras investigaciones para incluir información completa sobre los desenlaces de los pacientes.

11. Limitaciones

Se identificó como limitación durante la realización del estudio, la dificultad para realizar un seguimiento adecuado a largo plazo de los pacientes, lo cual afecta la evaluación del impacto a largo plazo de los diagnósticos y tratamientos proporcionados.

12. Recomendaciones

Es necesario implementar programas que disminuyan las barreras de acceso a la valoración médica de genética y a las pruebas de diagnóstico molecular de última generación en aquellos casos en los que se indiquen, dado que su alto rendimiento diagnóstico y su impacto directo en el pronóstico y tratamiento de los pacientes está claramente demostrado.

Es fundamental aumentar la capacitación en dismorfología, reconocimiento y diagnóstico de enfermedades genéticas en todas las facultades de medicina, tanto en programas de pregrado como de posgrado, con el fin de fomentar un enfoque clínico adecuado para estos pacientes desde los primeros niveles de atención.

Se debe promover la formación y actualización continua del personal médico que trabaja con enfermedades genéticas, lo que optimizará el uso y la interpretación de las pruebas genéticas, además, de mejorar la calidad y la velocidad del diagnóstico.

Es imprescindible diseñar e implementar programas de seguimiento a los pacientes con enfermedades genéticas. En este trabajo se evidencia un alto porcentaje de ausentismo de los pacientes luego de realizar el diagnóstico clínico de enfermedad genética y confirmarse por pruebas de citogenética y/o biología molecular.

Las enfermedades genéticas son entidades que incluyen un tratamiento y rehabilitación crónica de secuelas. Se deben establecer programas de apoyo para los familiares y cuidadores de estos pacientes.

Referencias Bibliográficas

Abarca Barriga, H.H, Chávez Pastor, M., Trubnykova, M., La Serna-Infantes, J.E., Poterico, J.A.

(2018). *Factores de riesgo en las enfermedades genéticas*. Acta Médica Perú.

2018;35(1):43–50. <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v35n1/a07v35n1.pdf>

Alliende, M.A., Curotto, B., Guerra, P., Santa María, L., Hermosilla R., Orphanópoulos, D.,

Villanueva, J., Wettig, E. Barraza, X. (2011). *Caracterización citogenético-molecular de enfermedades genéticas en el Hospital Base de Puerto Montt*. Revista Médica de Chile

2011; 139: 298-305.

[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011000300003)

98872011000300003

Bautista R. (2010). *Las tres generaciones de la secuenciación*. Researchgate. 2010;3(128):4.

[https://www.researchgate.net/publication/44708460_Las_tres_generaciones_de_l](https://www.researchgate.net/publication/44708460_Las_tres_generaciones_de_la_secuenciacion)

a_secuenciacion

Blanco Montaña, A., Ramos Arenas, M., Yerena Echevarría, B.A., Miranda Santizo, L.D., Ríos

Celis, A.L., Dorantes Gómez, A.T., Morato Rangel, A.J., Meza Hernández, J.A.,

Acosta Saldivar, E.D., Aguilar-Castillo, C.D. y Cárdenas Conejo, A. (2023). *Factores de riesgo en el origen del síndrome de Down*. Rev. Med. Inst Mex. Seguro Soc.;61(5):638–644.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10599770/pdf/04435117-61-5-638.pdf>

- Carroll, C.J., Brilhante, V. y Suomalainen A. (2014). *Next-generation sequencing for mitochondrial disorders*. National Library of Medicine. 2014;171(8):1837-53.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3976608/#:~:text=NGS%20of%20mitochondrial%20disorders,%20is%20also%20targeted%20sequencing%5D>.
- Coe, B.P., Lockwood, W.W., Chari, R., Lam, W.L. (2009). *Comparative genomic hybridization on BAC arrays. Microarray Analysis of the Physical Genome*: National Library of Medicine. Springer; 2009. p. 7-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19488868/>
- Durán, P., Liascovich, R., Barbero, P., Bidondo, M.P., Groisman, B., Serruya, S., De Francisco, L. A., Becerra Posada, F. y Gordillo Tovas, A. (2019). *Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro*. Revista Panamericana Salud Pública. 2019;43:1–8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526783/pdf/rpsp-43-e44.pdf>
- Farnaes, L., Hildreth, A., Sweeney, N.M., Clark, M.M., Chowdhury, S., Nahas, S., Cakici, J.A., Benson, W., Kaplan, R.H., Kronick, R., Bainbridge, M.N., Friedman, J., Gold, J.J, Ding, Y., Veeraraghavan, N., Dimmock, D. y Kingsmore, S.F. (2018). *Rapid wholegenome sequencing decreases infant morbidity and cost of hospitalization*. National Library of Medicine.2018;3(1):1-8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644095/>
- Gimeno Martos, S., Cavero Carbonell, C., López-Maside, A, Bosch Sánchez, S., Martos Jiménez, C., Zurriaga, O. (2016). *Anomalías cromosómicas: la experiencia del Registro de Anomalías Congénitas de la Comunitat Valenciana*. An Pediatr. 2016;84(4):203–10.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403315003719>

González Lamuño, D. y García Fuentes, M. (2008). *Enfermedades de base genética*. Anales

Sistema Sanitario de Navarra. Anales Sis San Navarra. Vol 31 supl. 2:105–26.

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-

66272008000400008#:~:text=Las enfermedades monogénicas son trastornos,o en el pequeño genoma

Guillén Navarro, E., Ballesta Martínez, M. y López González, V. (2011). *Genética y enfermedad*.

Concepto de genética médica. Nefrol Supl Extraordin. 2011;2(1). Nefrogenética:

<https://www.revistanefrologia.com/es-genetica-enfermedad-concepto-genetica-medicaarticulo-X2013757511002585>

Hert, D.G., Fredlake, C.P. y Barron A. E. (2008). *Advantages and limitations of next-generation sequencing technologies: a comparison of electrophoresis and non-electrophoresis methods*. National Lybrary of Medicine. 2008;29(23):4618-26.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19053153/>

Heather, J.M. y Chain, B. (2016) *The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA*.

National Lybrary of Medicine. 2016;107(1):1-8.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4727787/>

Instituto Nacional de Salud. (2018). *Informe de evento defectos congénitos, Colombia, año 2018*.

Proceso Vigilancia y Análisis del Riesgo en salud Pública.

[https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DEFECTOS CONGÉNITOS_2018.pdf](https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DEFECTOS%20CONG%C3%99NITOS_2018.pdf)

Instituto Nacional de Salud. (2021). *Comportamiento de la notificación al Sivigila de las enfermedades huérfanas - raras, Colombia, 2021 hasta semana epidemiológica 20.*

Defectos congénicos. Boletín Epidemiológico Semanal (BES). Semana epidemiológica 24

– 13 al 19 de junio 2021.

http://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_24.pdf Instituto Nacional de Salud. (2022). *Ministerio de Salud de*

Colombia. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana epidemiológica 37 de 2022.

<https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Paginas/Vista-Boletin-Epidemiologico.aspx>

Jorde, L. B., Carey, J.C., Bamshad, M.J. (2020). *Genética Médica.* Sexta Edición.

Lay Son R., G. y León P., L. (2015). Perspectivas actuales sobre el diagnóstico genómico en pediatría. *Revista Chilena de Pediatría.* 2015;86(1):3-11.

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062015000100002

Lay Son, G., Espinoza, K., Vial, C., Rivera, J.C., Guzmán, M.L. y Repetto G.M. (2015).

Chromosomal microarrays testing in children with developmental disabilities and congenital anomalies. Science Direct. 2015;91(2):189-95.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755714001508>

Lee, C., Iafrate, A.J. y Brothman A.R. (2007). *Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders.* National Library of Medicine. 2007;39(7s): S48.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17597782/>

Lee, H., Deignan, J. L. , Dorrani N., Strom S.P, Kantarci, S. , Quintero Rivera, F. , Kingshuk,

D., Toy, T., Harry, B. , Yourshaw, M. , Fox, M. , Fogel, B.L. , Martinez

Agosto, J.A. , Wong, D.A. , Chang, V.Y, Shieh, P. B. , Palmer, C. G ,
Dipple, K.M. , Grody, W.W. , Vilain, E, Nelson, S.F. (2014). Clinical Exome
Sequencing for

Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. JAMA. 312(18):1880-1887.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326637/>

Martínez De La Piscina M. I., Pérez de Nanclares Leal G.P. (2018). *Nuevas tecnologías
aplicadas en la detección de alteraciones genéticas*. Revista Española Pediátrica.
[https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E25/P1-E25-S1385-
A462.pdf](https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E25/P1-E25-S1385-A462.pdf)

Miller, D., Adam, M., Aradhya, S., Biesecker, L., Brothman, A., Carter, N., Church, D.,
Crolla,

J., Eichler, E., Epstein, C., Faucett, W., Feuk, L., Friedman, J., Hamosh, A.,
Jackson,

L., Kaminsky, E., Kok, K., Krantz, I, Kuhn, R., Lee, C., Ostell, J., Rosenberg,
C., Scherer, S., Spinner, N., Stavropoulos, D., Tepperberg, J., Thorland, E.,
Vermeesch,

J., Waggoner, D., Watson, M., Martin, C., Ledbetter, D. (2010). *Consensus
statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals
with developmental disabilities or congenital anomalies*. 2010;86(5):749-64.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20466091/>

Ministerio de Salud Pública y Protección Social – Colciencias. (2013). *Guía de práctica clínica.
Detección de anomalías congénitas en el recién nacido*. Centro Nacional de Seguridad
Social en Salud. Colombia.

https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Anom_Conge.pdf

Moeschler, J.B., Shevell M. y American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. (2006).

Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays.

National Lybrary of Medicine. 2006;117(6):2304-16.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16740881/>

Nouri, N., Nouri, N., Tirgar, S., Soleimani, E., Yazdani, Y., Zahedi, F. y Larijani, B. (2017).

Consanguineous marriages in the genetic counseling centers of Isfahan and the ethical

issues of clinical consultations. J Med Ethics Hist Med. National Lybrary of Medicine.

2017; 45(10);12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29416832/>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2010). *Defectos congénitos - Informe de la*

Secretaría. 63.^a Asamblea Mundial de la Salud.

https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2015). *Vigilancia de anomalías congénitas. Manual para gestores de programas.*

http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177241/9789243548722_spa.pdf

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2023). *Trastornos congénitos. Notas descriptivas.*

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>

- Palau, F., García, A. (2018). *Genoma humano y medicina. Anales de Pediatría*. (English Edition). 2018; 89(1). <https://www.analesdepediatria.org/es-linkresolver-genomahumano-medicina-S1695403318301723>
11. Penchaszadeh V. B. (1933). *Genética y salud pública*. Bol Sanit Panam. 1993;115(1):1–11.
<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16327/v115n1p1.pdf?sequence=1>
- Petrikin, J.E., Cakici, J.A., Clark, M.M., Willig, L.K., Sweeney, N.M., Farrow, E.G., Saunders, C.J., Thiffault, I., Miller, N.A., Zellmer, L., Herd, S.M., Holmes, A.M. Batalov, S., Veeraraghavan, N., Smith, L.D., Dimmock, D.P., Leeder, J.S. y Kingsmore, S.F. (2018). *The NSIGHT1-randomized controlled trial: rapid whole-genome sequencing for accelerated etiologic diagnosis in critically ill infants*. National Lybrary of Medicine. 2018;3(1):1-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29449963/>
- Posada Guiran, S., Osorio V.A., Garzón Guerrón L.G., Ramírez Cheyne J. (2016) *Hibridación genómica comparativa: su interpretación y uso como herramienta diagnóstica en retardo mental inespecífico y síndromes de microdelección/microduplicación*. Medicas UIS. 2016;29(2):11.
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192016000200012
- Ribate, M.P. y Ramos F.J. (2008). *Dismorfología clínica y genética II: técnicas de diagnóstico molecular en los síndromes pediátricos*. Anales de Pediatría Continuada. An Pediatría Contin. 2008;6(3):147–54. <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatriacontinuada-51-articulo-dismorfologia-clinica-genetica-ii-tecnicas-S1696281808748698>

Robayo Gómez, P.A. (2020). *Importancia de las técnicas de secuenciación de nueva generación y la hibridación genómica comparativa – Array en el diagnóstico etiológico de pacientes que acuden a consulta médica de genética*. 21(1):1–51.

<https://bonga.unisimon.edu.co/bitstreams/475068db-966e-4db9-af25-0207532eda49/download>

Rojas. M. y Walker, L. (2012). *Malformaciones congénitas: Aspectos generales y genéticos*. Int J

Morphol; 30(4):1256–65. <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijmorphol/v30n4/art03.pdf>

Rubio, S., Pacheco Orozco, R. A., Gómez, A. M., Perdomo, S. y García Robles, R. (2020).

Secuenciación de nueva generación (NGS) deADN: presente y futuro en la práctica clínica. Universitas Medica. Colombia. Vol 6. No. 2

<https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/27461/24137>

Saldarriaga, W., García Perdomo, H.A., Arango Pineda, J., Fonseca, J., (2014). *Karyotype versus genomic hybridization for the prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities: a*

metaanalysis. National Lybrary of Medicine. 2015;212(3):330. e1-. e10.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305409/>

Schriiver, I., Zehnder, J. L. (2024). *Herramientas para genética y genómica: Citogenética y genética molecular*. UpTo Date. <https://www.uptodate.com/contents/tools-for-geneticsand-genomics-cytogenetics-and-molecular-genetics>

Sotonica, M., Mackic Djurovic, M., Hasic, S, Kiseljakovic, E., Jadric, R. y Ibrulj S. (2016).

Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. Medical Archives. National Lybrary of Medicine. 2016 Apr

1;70(2):88–91. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147778/>

Xuan, J., Yu. Y., Qing, T., Guo, L, Shi L. (2013). *Next-generation sequencing in the clinic:*

promises and challenges. National Lybrary of Medicine. 2013;340(2):284-95.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23174106/>

Anexos

Anexo A. Instrumento para la Recolección de Datos y Enlace de Formulario en Google

Forms

Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedades genéticas en una ciudad del sur de Colombia, 2018 a 2022.

Características Sociodemográficas

Correo electrónico* _____

Identificación* _____

Edad (en meses, poner solo el número) *

1. Años

2. Meses 3. Días Otros:

Grupo de edad*

1. Neonato (0 a 28 días)
2. Lactante menor (29 días a 12 meses)
3. Lactante mayor (12 a 24 meses)
4. Preescolar (2 a 5 años)
5. Escolar (6 a 11 años)
6. Adolescente (12 a 17 años)

Sexo*

1. Hombre
2. Mujer
3. Indeterminado

Régimen de Salud*

1. Contributivo
2. Subsidiado
3. Excepción
4. Especial
5. No asegurado

Procedencia*

1. Neiva
2. Resto del Huila
3. Tolima
4. Caquetá
5. Putumayo
6. Cauca
7. Otro

Pertenencia étnica*

1. Indígena
2. Rom, gitano
3. Raizal
4. Palenquero
5. Negro, mulato o afrocolombiano
6. Otro

Estrato socio económico*

1. Bajo-bajo
2. Bajo
3. Medio-bajo
4. Medio
5. Medio-alto
6. Alto

Riesgo ocupacional madre*

1. Ocupación de riesgo
2. Sin riesgo
3. Sin dato

Riesgo ocupacional padre*

1. Ocupación de riesgo

2. Sin riesgo
3. Sin dato

Edad madre (poner solo el número) *

Edad padre (poner solo el número) *

Antecedentes obstétricos de la madre

Paridad de la madre (poner solo el número de embarazos) *

Hallazgos ecográficos *

1. Normal
2. Anormal

STORCH *

1. Normal
2. Anormal 3. Desconocido Otros:

Clasificación del parto según edad gestacional *

1. Pretérmino (Menor a 37 semanas)
2. A término (37-42 semanas)
3. Postérmino (Mayor a 42 semanas)

Antecedentes padres

Antecedentes de alguno de los dos padres, si alguno cumple se debe marcar

Antecedentes patológicos *

1. Cáncer
2. HTA
3. Diabetes Mellitus

4. Retardo del desarrollo
5. Otro
6. Ninguno Otros:

Enfermedades mentales (con diagnóstico de psiquiatría) *

Sí
No

Enfermedades genéticas *

Sí
No

Consanguinidad de los padres *

0. No
1. Hermanos
2. Medio Hermanos
3. Primos
4. Otro vínculo

Antecedentes abuelos

Antecedentes de alguno de los dos abuelos, si alguno cumple se debe marcar

Antecedentes patológicos *

1. Cáncer
2. HTA
3. Diabetes Mellitus
4. Ninguno

Enfermedades mentales (con diagnóstico de psiquiatría) *

Sí
No

Enfermedades genéticas *

Sí
No

Consanguinidad de los abuelos (ya sea los maternos o paternos) *

- 0. No
- 1. Hermanos
- 2. Medio Hermanos
- 3. Primos
- 4. Otro vínculo

Antecedentes hermanos

Antecedentes de alguno de los hermanos, si alguno cumple se debe marcar

Antecedentes patológicos *

- 1. Cáncer
- 2. HTA
- 3. Diabetes Mellitus
- 4. Ninguno

Enfermedades mentales (con diagnóstico de psiquiatría) *

Sí
No

Enfermedades genéticas *

Sí
No

Características clínicas

Diagnóstico Genético *

Tamaño del cráneo *

1. Microcefalia
2. Normocefalia
3. Macrocefalia

Compromiso de órganos de los sentidos *

1. Sí
2. No

Compromiso del sistema cardiovascular *

1. Sí
2. No

Compromiso del sistema respiratorio *

1. Sí
2. No

Compromiso del sistema gastrointestinal *

1. Sí
2. No

Compromiso del sistema renal *

1. Sí
2. No

Compromiso del sistema osteomuscular *

1. Sí
2. No

Compromiso Reumatológico *

1. Si
2. No

Compromiso neurológico *

1. Sí
2. No

Compromiso del sistema endocrino *

1. Si
2. No

Dismorfismo

1. Si
2. No Otros:

Métodos de diagnóstico**Pruebas diagnósticas ***

1. Cariotipo
2. Exoma clinico completo
3. Hibridacion genomica comparativa
4. Panel molecular 5. FISH molecular Otros:

Tipo de variante genética *

1. Patogénica
2. Probablemente Patogénica
3. Significado Incierto
4. Benigna
5. No aplica

Gen

Fenómeno Genético (Aplica solo para diagnóstico por citogenética)

Tipo de herencia *

1. Autosómica Dominante
2. Autosómica Recesiva
3. Ligada al cromosoma X
4. No aplica

Cigosidad *

1. Homocigoto
2. Heterocigoto
3. No aplica / Sin informacion Otros:

Clasificación diagnóstica
Tipo de enfermedad genética *

1. Monogénica
2. Cromosómica
3. Multifactorial

Seguimiento Clínico
Captación del paciente *

1. Ambulatorio
2. Hospitalario

Tiempo transcurrido desde la solicitud del examen, hasta la consulta medica de control con el reporte del mismo (En meses). Sino es posible establecer el tiempo, colocar SIN DATOS*

Adherencia a los controles médicos *

1. Adherente
2. Inasistente (irregularidad en la asistencia de 1 o más controles)
3. Ausente (No volvió a controles después del diagnóstico).

Desenlace del paciente *

1. Vivo
2. Muerto

En el siguiente enlace se ubica el formulario Google Forms:

Enlace: https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfH1b2P5qayf9XG-GKjGkeQwyDCA1z2herAk7l9PmLOpSTmtQ/viewform?usp=sf_link

Anexo B. Operacionalización de Variables

DIMENSIÓN	VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	TIPO
Características sociodemográficas	Edad	Cantidad estandarizada en la que se mide el tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento.	Tiempo en meses o años	Cuantitativa, de razón
	Grupo de edad	Clasificación del grupo de edad según la OMS para menores de edad. Neonato 0- 28 días, lactante menor 29 días a 12 meses, lactante mayor 12 a 24 meses, preescolar 2 a 5 años, escolar 6 a 11 años, adolescente 12 a 17 años.	1. Neonato 2. Lactante menor 3. Lactante mayor 4. Preescolar 5. Escolar 6. Adolescente	Cualitativa, ordinal
	Sexo	Hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres.	1. Hombre 2. Mujer 3. Indeterminado	Cualitativa, nominal
	Régimen de salud	Se relaciona con el régimen de afiliación al sistema general de seguridad social en salud, en el que se encuentra el paciente.	1. Contributivo 2. Subsidiado 3. Excepción 4. Especial 5. No asegurado	Cualitativa, nominal
	Municipio de procedencia	Corresponde al lugar geográfico donde posiblemente el paciente adquirió o al cual se atribuye la exposición al agente o factor de riesgo que ocasionó el evento.	1. Neiva 2. Resto del Huila 3. Tolima 4. Caquetá 5. Putumayo 6. Cauca 7. Otro	Cualitativa, nominal
	Pertenencia Étnica	Se define como patrimonio cultural compartido por un grupo de personas.	1. Indígena 2. Rom, gitano 3. Raizal 4. Palenquero 5. Negro, mulato o afrocolombiano 6. Otro	Cualitativa, nominal

	Estrato socio económico	Permite clasificar la población de una	1. Bajo-bajo 2. Bajo	Cualitativa, ordinal
--	-------------------------	--	-------------------------	----------------------

	localidad, a través de sus viviendas, en distintos estratos o grupos de personas con características sociales y económicas similares.	3. Medio-bajo 4. Medio 5. Medio-alto 6. Alto	
Edad de la madre	Lapso que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Edad en años	Cuantitativa, de razón
Edad del padre	Lapso que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Edad en años	Cuantitativa, de razón
Exposición de riesgo de la madre	Se define como la situación en la que la madre está en contacto con un factor o agente que puede aumentar el riesgo de producir una enfermedad genética, durante la etapa de pregestacional y gestacional. Se incluye el consumo de alcohol, psicoactivos, cigarrillo, exposición a agentes químicos (Ej. plaguicidas), biológicos y ambientales.	1. Con exposición de riesgo 2. Sin exposición de riesgo	Cualitativa, nominal

Exposición de riesgo del padre	Se define como la situación en la que el padre está en contacto con un factor o agente que puede aumentar el riesgo de producir una enfermedad genética, durante la etapa de pregestacional y gestacional. Se incluye el consumo de alcohol, psicoactivos, cigarrillo, exposición a agentes químicos (Ej. plaguicidas), biológicos y ambientales.	1. Con exposición de riesgo 2. Sin exposición de riesgo	Cualitativa, nominal
--------------------------------	---	--	----------------------

Antecedentes obstétricos de la madre	Paridad de la madre	Número total de embarazos que ha tenido una mujer, incluyendo abortos.	Número	Cuantitativa, de razón
	Hallazgos ecográficos	Sirven para determinar la estática fetal, estimar el crecimiento, evaluar la cantidad de líquido amniótico, localizar la placenta, valorar el bienestar fetal y la presencia de malformaciones fetales.	1. Normal 2. Anormal	Cualitativa, nominal
	STORCH	Grupo de infecciones congénitas que pueden ser transmitidas de una madre al feto durante el embarazo	1. Normal 2. Anormal 3. Desconocido	Cualitativa, nominal
	Clasificación del parto según edad gestacional	Número de semanas de gestación al momento del nacimiento.	1. Pretérmino (Menor a 37 semanas) 2. A término (37-42 semanas) 3. Postérmino (Mayor a 42 semanas)	Cualitativa, ordinal
	Antecedentes padres			

Antecedentes familiares	Antecedentes patológicos	Registro de enfermedades crónicas de familiares del paciente.	1. Cáncer 2. HTA 3. Diabetes Mellitus 4. Retardo del desarrollo 5. Otros 6. Ninguno	Cualitativa, nominal
	Enfermedades mentales	Registro de enfermedades de salud mental de familiares del paciente, con diagnóstico de psiquiatría.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
	Enfermedades genéticas	Registro de enfermedades genéticas de familiares del paciente.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
	Consanguinidad de los padres	Parentesco de los padres que comparten un vínculo sanguíneo.	0. No 1. Hermanos 2. Medio Hermanos 3. Primos	Cualitativa, nominal

			4. Otro vínculo	
	Antecedentes abuelos			
	Antecedentes patológicos	Registro de enfermedades crónicas de familiares del paciente.	1. Cáncer 2. HTA 3. Diabetes Mellitus 4. Ninguno	Cualitativa, nominal
	Enfermedades mentales	Registro de enfermedades de salud mental de familiares del paciente, con diagnóstico de psiquiatría.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
	Enfermedades genéticas	Registro de enfermedades genéticas de familiares del paciente.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
	Consanguinidad de los padres	Parentesco de los padres que comparten un vínculo sanguíneo.	0. No 1. Hermanos 2. Medio Hermanos 3. Primos 4. Otro vínculo	Cualitativa, nominal
	Antecedentes hermanos			

	Antecedentes patológicos	Registro de enfermedades crónicas de familiares del paciente.	1. Cáncer 2. HTA 3. Diabetes Mellitus 4. Ninguno	Cualitativa, nominal
	Enfermedades mentales	Registro de enfermedades de salud mental de familiares del paciente.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
	Enfermedades genéticas	Registro de enfermedades genéticas de familiares del paciente.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Características clínicas	Tamaño de la cabeza	Medida del perímetro cefálico.	1. Microcefalia 2. Normocefalia 3. Macrocefalia	Cualitativa, nominal
	Diagnóstico Genético	Dictamen definitivo del médico especialista en donde se identifica una enfermedad, afección o lesión a partir del cuadro clínico del paciente, hallazgos al examen físico y	1. Síndrome de Down 2. Discapacidad intelectual 3. Retardo global del desarrollo 4. Síndrome de Ehrlers Danlos 5. Distrofia muscular	Cualitativa, nominal

	resultados de las pruebas genéticas.	6. Síndrome de Marfan 7. Neurofibromatosis 8. Displasia esquelética 9. Talla baja 10. Síndrome de DiGeorge 11. Otros	
Compromiso de órganos de los sentidos	Alteración que compromete la anatomía y/o función de la visión, audición, gusto, olfato y tacto.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Compromiso del sistema cardiovascular	Alteración que compromete la anatomía y/o función del corazón y los vasos sanguíneos.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal

Compromiso del sistema respiratorio	Alteración que compromete la anatomía y/o función de los pulmones y las vías respiratorias.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Compromiso del sistema gastrointestinal	Alteración que compromete la anatomía y/o función de las vías digestivas altas y bajas.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Compromiso del sistema renal	Alteración que compromete la anatomía y/o función de riñones y vías urinarias.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Compromiso del sistema osteomuscular	Alteración que compromete la anatomía y/o función de los músculos y huesos	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Compromiso del sistema neurológico	Alteración que compromete la anatomía y/o función del cerebro y demás órganos neurológicos.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Compromiso del sistema endocrino	Alteración que compromete la anatomía y/o función del sistema endocrino.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal

	Dimorfismo	Alteración en la forma, proporción o simetría de una estructura corporal.	1. Si 2. No	Cualitativa, nominal
Métodos de diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Prueba aplicada para diagnosticar una enfermedad genética.	1. Cariotipo 2. Exoma clínico completo 3. Hibridación genómica comparativa 4. Panel molecular 5. FISH molecular	Cualitativa, nominal
Clasificación diagnóstica	Variante genética	Cambios permanentes en la secuencia de ADN de un gen, que pueden causar o aumentar el riesgo de padecer la enfermedad.	1. Patogénica 2. Probablemente Patogénica 3. Significado Incierto 4. Benigna 5. No aplica	Cualitativa, nominal

	Gen	Unidad funcional y física de la herencia genética, cuya alteración se encuentra involucrada en la aparición de una o varias enfermedades.	1. Gen COL 2. Gen FBN 3. Gen NF1 4. Gen TNXB 5. Gen SCN	Cualitativa, nominal
	Fenómeno Genético (Aplica solo diagnósticos por citogenética)	Alteración que puede causar anomalías cromosómicas o trastornos genéticos.	1. No disyunción 2. Deleción 22q11 3. Translocación robertsoniana 4. Deleción 7q11 5. Ausencia del cromosoma X	Cualitativa, nominal
	Tipo de herencia mendeliana	Patrones de transmisión hereditaria que permiten comprender cómo se hereda una enfermedad y establece el riesgo de adquirir la misma.	1. Autosómica Dominante 2. Autosómica Recesiva 3. Ligada al cromosoma X 4. No aplica	Cualitativa, nominal
	Cigosidad	Grado de similitud de los alelos responsable de un rasgo genético en un organismo.	1. Homocigoto 2. Heterocigoto 3. Sin información	Cualitativa, nominal
	Tipo de enfermedad genética	Alteración genética y/o mutación que conlleva al diagnóstico.	1. Monogénica 2. Cromosomopatía 3. Multifactorial	Cualitativa, nominal
	Captación del paciente	Ámbito en el que se realiza el diagnóstico genético del paciente.	1. Ambulatorio 2. Hospitalario	Cualitativa, nominal
Seguimiento Clínico	Oportunidad atención	Tiempo transcurrido desde la solicitud del examen, hasta la consulta médica de control con el reporte de este.	Tiempo en meses	Cuantitativa, de razón
	Adherencia a los controles médicos	Asistencia a los controles médicos indicados durante el año posterior al diagnóstico.	1. Adherente 2. Inasistente (irregularidad en la asistencia de 1 o más controles) 3. Ausente (No volvió a controles después del diagnóstico).	Cualitativa, nominal

	Desenlace del paciente	Condición final del paciente durante el tiempo de estudio.	1. Vivo 2. Muerto	Cualitativa, nominal
--	------------------------	--	----------------------	----------------------

Anexo C. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: ABRIL 2018
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001G
		PÁGINA: 1 de 2

Yo, HAROLD QUINTANA DIAZ, identificado con cédula de ciudadanía número 2236816 expedida en la ciudad de IBAGUÉ - TOLIMA como investigador principal del proyecto CHARACTERIZACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DIAGNOSTICADOS que se realizará en la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva, me comprometo a: CON INFORMACIONES GENÉTICAS EN UNA CIUDAD DEL SUR DE COLOMBIA, 2018 - 2022.

1. Mantener total confidencialidad del contenido de las historias clínicas y de todo tipo de información que sea revisada sobre los pacientes que participarán en el estudio a realizar.
2. Velar porque los coinvestigadores y demás colaboradores en esta investigación guarden total confidencialidad del contenido de las historias clínicas revisadas y de todo tipo de información.
3. Mantener en reserva y no divulgar ningún dato personal de las historias clínicas u otros documentos revisados.
4. Obtener de las historias clínicas solamente los datos necesarios de acuerdo con las variables que se van analizar en el trabajo.
5. Utilizar los datos recolectados solamente para el cumplimiento de los objetivos de esta investigación y no de otras subsiguientes.
6. Ser responsable y honesto en el manejo de las historias clínicas y de todo documento que se revise y que esté bajo custodia de la E.S.E. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.
7. Continuar guardando la confidencialidad de los datos y respetando todos los puntos de este acuerdo aun después de terminado el proyecto de investigación.
8. Asumir la responsabilidad de los daños, prejuicios y demás consecuencias profesionales civiles y /o penales a que hubiere lugar en el caso de faltar a las normas éticas y legales vigentes para la realización de investigación con seres humanos.

Por medio de la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 14 días, del mes de JULIO del año 2022.

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

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL



FIRMA
C.C. 2236816
Teléfono: 3115322424
Email: heralddquintrana42@hotmail.com

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

NOMBRE COINVESTIGADOR 1

NOMBRE COINVESTIGADOR 2



FIRMA
C.C. 14386834
Teléfono: 300611282
Email: wryosbs@yahoo.com

FIRMA
C.C.
Teléfono:
Email:

NOMBRE COINVESTIGADOR 3

NOMBRE COINVESTIGADOR 4

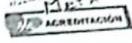
FIRMA
C.C.
Teléfono:
Email:

FIRMA
C.C.
Teléfono:
Email:

Soporte legal: De acuerdo con la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso, el mantenimiento y la protección de los datos, la información y los activos relacionados siguiendo las pautas establecidas en la norma ISO 27001.

Referente a cumplir con los lineamientos éticos establecidos según la Resolución N° 008430 de 1993, "Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud".

Anexo D Acta de Aprobación del Comité de Ética

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 1 de 3

ACTA DE APROBACIÓN N° 07-11

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: Julio 27 de 2023.

Nombre completo del Proyecto: “Caracterización Clínico-Epidemiológica de Pacientes Pediátricos Diagnosticados con Enfermedades Genéticas en una Ciudad del Sur de Colombia, 2018 a 2022”.

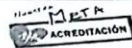
Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador Harold Quintana Diaz, y el coinvestigador Henry Ostos Alfonso.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo actualizo mediante la Resolución N.º 0511- de 12 de julio de 2023 por medio de la cual se deroga la Resolución 0784 de 2019 y se crea actualizado del Comité de Ética, Bioética e Investigación de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, 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: 2 de 3

- 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/o 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: Harold Quintana Diaz.



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