

Estudio descriptivo de pacientes con patología genética en una unidad de cuidados intensivos pediátricos

Descriptive study of patients with genetic pathology in a pediatric intensive care unit

Estudo descritivo de pacientes com patologia genética internados em unidade de terapia intensiva pediátrica

Mariana Moraes¹, Soledad Rodríguez², Alejandra Tapié³,
Alicia Fernández⁴, Víctor Raggio⁵

Resumen

Atendiendo a la importancia de la patología genética en pediatría, causa significativa de morbi-mortalidad infantil y teniendo en cuenta el aumento de pacientes con dicha patología en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), realizamos un estudio prospectivo, descriptivo y transversal desde el 1° de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021 en una UCIP de Uruguay. Se enrolaron todos los pacientes egresados de la UCIP con diagnóstico de patología genética confirmada o sospechada. La prevalencia de patología genética fue de 17/244. Las enfermedades monogénicas fueron las más frecuentes (9/17), seguidas de las enfermedades genéticas sospechadas sin orientación etiológica (6/17) y luego las anomalías cromosómicas (2/17). La frecuencia de mortalidad, así como los días de internación promedio para estos pacientes fue mayor; 12/17 fueron sometidos a alguna maniobra invasiva durante su estadía. Creemos que es fundamental que los actores de la salud cuenten con la formación adecuada para detectar signos de alarma que permitan sospechar una enfermedad genética, contar con los recursos humanos especializados en dicha área, así como con los recursos financieros; lo que se logra a través de políticas de salud que contemplen estas enfermedades, las que individualmente son poco frecuentes, pero que en conjunto afectan a una parte importante de la población.

Palabras clave: Genética Médica
Enfermedades Raras
Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico

1. Especialista Pediatría. Especialista Terapia Intensiva Pediátrica. Diploma en Genética Médica, orientación pediátrica. Asist. Depto. Genética. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Especialista Endocrinología. Asist. Depto. Genética. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Especialista Pediatría. Prof. Adj. Depto. Genética. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Especialista Pediatría. Especialista Terapia Intensiva Pediátrica. Asociación Española.

5. Prof. Agdo. Depto. Genética. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Genética. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 23 agosto 2023.

Fecha aprobado: 19 marzo 2024.

Summary

Given the importance of genetic pathology in pediatrics, a significant cause of infant morbidity and mortality, and taking into account the increase in patients with this pathology in Pediatric Intensive Care Units (PICU), we carried out a prospective, descriptive and cross-sectional study from January 1, 2020 to December 31, 2021 in a PICU in Uruguay. All patients discharged from the PICU with a diagnosis of confirmed or suspected genetic pathology were enrolled. The prevalence of genetic pathology was 17/244. Monogenic diseases were the most frequent (9/17), followed by suspected genetic diseases with no etiological orientation (6/17) and then chromosomal abnormalities (2/17). The frequency of mortality as well as the average days of hospitalization for these patients was higher. 12/17 underwent some invasive maneuvers or prosthesis placement during their stay. We believe it is essential that health providers have adequate training to detect warning signs to suspect a genetic disease, have specialized human resources in this area, as well as financial resources; this can mainly be achieved through health policies that contemplate this disease that individually are rare, but overall affect a significant part of the population.

Key words: Medical Genetics
Rare Diseases
Pediatric Intensive Care Units

Resumo

Considerando a importância da patologia genética em pediatria, causa significativa de morbimortalidade infantil, e tendo em conta o aumento de pacientes com esta patologia em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), realizamos um estudo prospectivo, descritivo e transversal de 1º de janeiro de 2020 a 31 de dezembro de 2021 em uma UTIP no Uruguai. Foram incluídos todos os pacientes que receberam alta da UTIP com diagnóstico de patologia genética confirmada ou suspeita. A prevalência de

patologia genética foi de 17/244. As doenças monogênicas foram as mais frequentes (9/17), seguidas pelas suspeitas de doenças genéticas sem orientação etiológica (6/17) e depois pelas anomalias cromossômicas (2/17). A frequência de mortalidade, bem como a média de dias de internação desses pacientes, foi maior. 17/12 foram submetidos a alguma manobra invasiva durante sua internação. Acreditamos ser fundamental que as assistências médicas tenham formação adequada para detectar sinais de alerta que lhes permitam suspeitar de uma doença genética, tenham recursos humanos especializados nesta área, bem como recursos financeiros; o que é alcançado por meio de políticas de saúde que contemplem essas doenças, que individualmente são raras, mas que em conjunto afetam uma parte importante da população.

Palavras chave: Genética Médica
Doenças Raras
Unidades de Terapia Intensiva
Pediátrica

Introducción

La tasa de mortalidad infantil (TMI) ha experimentado un descenso paulatino en las últimas décadas. Entre 1990 y 2009 se redujo en 53% (de 20,4 a 9,56 cada 1.000 nacidos vivos). Las causas de esta reducción fueron la aplicación de los antibióticos, el auge de la cooperación internacional en materia de salud y las acciones preventivas (vacunación, terapia de rehidratación oral, servicios prenatales, atención del parto, expansión de servicios básicos, incremento de la escolaridad), haciendo hincapié en los hogares más vulnerables^(1,2). En el año 2019 fue de 6,8, manteniendo la tendencia global descendiente y en el año 2021 se registró la TMI más baja de 6,2, probablemente vinculado a la reducción de las infecciones respiratorias en la edad pediátrica durante los meses de la pandemia COVID-19⁽³⁾. Estas políticas de salud han situado a las enfermedades genéticas entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad infantil no prevenibles⁽⁴⁾. Las malformaciones congénitas, que pueden tener un origen genético o no, son defectos estructurales presentes al nacimiento. Representan la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años, afectando a uno de cada 33 recién nacidos y causando 3,2 millones de discapacidades al año⁽²⁻⁵⁾.

Si bien la mayoría de las enfermedades son el resultado de una acción combinada de los genes y el ambiente, nos referimos a enfermedad genética cuando los factores genéticos son el determinante único o principal en su patogénesis. Se reconocen tres tipos principales: anomalías cromosómicas (microscópicas o submicroscópicas), enfermedades monogénicas y enfermedades multifactoriales⁽⁶⁾, si bien hoy se conocen una gran variedad de otros mecanismos que agregan complejidad a la etiopatogenia. Aunque individualmente son poco frecuentes, en conjunto afectan a una proporción importante de la población general y son, por lo tanto, un problema de salud pública.

En el área de la genética humana se ha producido una revolución diagnóstica con la secuenciación masiva del genoma humano y otras técnicas de análisis genómico. Esto ha permitido disponer de herramientas que permiten caracterizar la relación entre la variación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la predisposición a enfermedades, proporcionando información vinculada a la patogénesis, estrategias para la prevención y el tratamiento^(7,8).

El impacto de las enfermedades genéticas en la morbilidad infantil es muy significativo⁽⁹⁾. La mayoría de los trastornos crónicos pediátricos que requieren ingreso hospitalario son de causa genética o tienen una susceptibilidad genética significativa. Los costos de internación, así como la duración, son mayores en esta población⁽¹⁰⁻¹²⁾.

A nivel de las UCIP se ha producido un cambio en el perfil fenotípico de los niños ingresados, con un aumento de pacientes portadores de enfermedades genéticas⁽¹³⁾. Estas enfermedades también impactan en la mortalidad de los niños hospitalizados, estando presentes en el 34% de los fallecimientos⁽⁷⁾. Como indicador no sistematizado, en la unidad de cuidado intensivo pediátrico (CIP) de la Asociación Española fallecieron seis pacientes en el año 2019, cinco de los cuales eran portadores de una patología genética, la cual estuvo directamente involucrada en la causa del deceso.

Atendiendo a la importancia de la patología genética en pediatría y teniendo en cuenta que no hay hasta el momento publicaciones en nuestro medio que evalúen específicamente la prevalencia de éstas en una UCIP, es que decidimos evaluar la prevalencia de patología genética confirmada o sospechada en pacientes egresados de una UCIP y describir si la presencia de patología genética repercute en los días de internación, la realización de maniobras invasivas y en la mortalidad. En los casos en los que se produjeron defunciones, evaluar si se realizó autopsia clínica.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal desde el 1º de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021 en la UCIP de la Asociación Española, una institución de asistencia médica colectiva de tercer nivel de la ciudad de Montevideo, Uruguay. Esta unidad cuenta con diez camas y recibe pacientes desde el mes de vida a los 14 años. En promedio ingresan unos 400 pacientes por año.

Población de estudio: se consideraron todos los pacientes egresados de la UCIP con diagnóstico de patología genética confirmada o sospechada. Se definió enfermedad genética confirmada ante la presencia de criterios clínicos que confirmen el diagnóstico (cuando esto es posible) y/o un fenotipo compatible con un estudio genético confirmatorio, y enfermedad genética sospechada ante la sospecha clínica en base a fallo del crecimiento, retraso del desarrollo/discapacidad intelectual, dismorfias/malformaciones congénitas, elementos característicos de ciertos síndromes genéticos y antecedentes familiares de enfermedad genética.

Las enfermedades genéticas analizadas se clasificaron en anomalías cromosómicas: numéricas o estructurales –balanceadas o desbalanceadas–, definidas a nivel citogenético o por técnicas moleculares (microdeleciones y microduplicaciones); enfermedades monogénicas; mitocondriales; asociadas a impronta genómica; por expansión de tripletes. Se excluyen las enfermedades de probable herencia multifactorial.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, tipo de enfermedad genética, realización de estudios genéticos, días de internación, realización de maniobras invasivas, fallecimiento, realización de necropsia.

Se definió como maniobra invasiva a los procedimientos que aumentan el riesgo de daño al paciente: intubación endotraqueal, asistencia ventilatoria mecánica, vía venosa central, vía venosa percutánea, vía venosa profunda, punción lumbar, traqueostomía, fibrobroncoscopia, gastrostomía, derivación ventricular externa.

Para la recolección de dichas variables se elaboró una tabla en Excel a la que se volcaron los datos. Las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (rango). Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia absoluta y relativa. La media de la estadía hospitalaria y la frecuencia de la mortalidad en los pacientes con patología genética se compararon con las correspondientes a la población total que ingresó al CIP en el mismo período del estudio. Estos datos fueron proporcionados por el departamento de estadística de la institución. La comparación se realizó utilizando el test de chi cuadrado y la prueba de

T student para muestra única, con un nivel de significancia de 5%. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS.

Se solicitó el consentimiento informado a los padres o tutores para la inclusión en el estudio una vez ingresados al pool de pacientes con patología genética sospechada o confirmada, respetándose en todo momento la identidad del paciente. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética institucional.

Resultados

La prevalencia de patología genética confirmada o sospechada en pacientes egresados del CIP fue de 17/244. La mediana de edad para los pacientes con enfermedad genética fue de 16 meses; 9/17 eran de sexo masculino. Las enfermedades genéticas más frecuentes fueron las monogénicas (9/17), seguidas de enfermedad genética sospechada sin orientación etiológica (6/17) y luego anomalías cromosómicas (2/17). Tenían confirmación molecular o citogenética tres de los 17 pacientes. En la tabla 1 se muestran los pacientes con patología genética confirmada a nivel molecular o cromosómico, en la tabla 2 los pacientes sin confirmación molecular y en la tabla 3 los pacientes con patología genética sospechada. Los días de internación promedio para este grupo fue de 12,5 días con un intervalo de confianza de 95% (1,31-23,7). Se destaca que una de las pacientes, portadora de síndrome nefrótico congénito, tuvo una internación prolongada de tres meses. El promedio de días de internación del total de pacientes fue de 3,5 días (p 0,107). De los pacientes con patología genética, 12/17 fueron sometidos a alguna maniobra invasiva durante la internación. Fallecieron cinco pacientes del total de pacientes ingresados durante el período de estudio (5/244), de los cuales dos presentaban patología genética (2/17): uno era portador de fibrosis quística y el restante de síndrome nefrótico congénito. Los otros tres fallecidos (3/227) fueron por: ahogamiento, encefalitis autoinmune y probable tumor hepático maligno. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de mortalidad entre los pacientes con patología genética versus los que no la poseen (p 0,0034). No se realizó autopsia a ninguno de los pacientes fallecidos.

Discusión

Las enfermedades genéticas pueden presentarse a cualquier edad, pero las más evidentes y graves generalmente comienzan en la infancia⁽⁷⁾, lo que impone a los pediatras a adquirir conocimientos sobre aquéllas. Son, a su vez, una causa importante de internación, determinando una tercera parte de las admisiones hos-

Tabla 1. Pacientes con patología genética confirmada a nivel molecular o cromosómico, o ambos.

Edad	Sexo	Diagnóstico	Estudio genético
4 años y 5 meses	F	Síndrome de Down	47, XX+21 (trisomía libre)
1 año y 2 meses	M	Sd. Williams y Sd. microdelección 16p11.2	arr[GRCh37] 7q11.23(72557179_75045079)x1 arr[GRCh37] 16p11.2(29428531_30190029)x1
17 años y 4 meses	F	Fibrosis quística	CFTR: G542X / 2183AA>G (heterocigosis compuesta)

pitalarias pediátricas⁽⁴⁾. A nivel regional, en Argentina, en el Hospital Pediátrico Juan P. Garrahan, se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron 2.300 historias clínicas en cinco salas de internación y se constató una mayor prevalencia de enfermedades total o parcialmente genéticas, así como mayores días de internación, porcentaje de reinternaciones y defunciones en este grupo⁽⁹⁾. En Uruguay, un estudio realizado en el Centro Hospitalario Pereira Rossell concluyó que 5,1% de los pacientes que ingresaron a cuidados moderados presentaron un defecto congénito. Estos pacientes tuvieron mayores tasas de reingresos, más días de internación y un mayor porcentaje de ingreso a UCIP⁽¹⁴⁾.

A nivel de las UCIP, el nuevo perfil fenotípico de los pacientes que ingresan, con aumento de pacientes portadores de enfermedades crónicas entre las que se incluyen las genéticas, podría estar vinculado a su mayor detección debido a la incorporación de nuevas tecnologías genómicas en la práctica clínica, así como al aumento de la sobrevivencia de estos pacientes asociado a terapias génicas en auge, mejoras en la calidad de vida de la población, a los avances de la medicina y al soporte de funciones vitales en domicilio, entre otras⁽¹⁵⁻²⁶⁾.

Nuestro estudio evidenció que la prevalencia de patología genética confirmada o sospechada en pacientes egresados del CIP fue 17/244. Se destaca que el estudio transcurre durante los meses de la pandemia COVID-19, período en el que las UCI pediátricas presentaron una franca caída de los ingresos, vinculada a las medidas de confinamiento, protección e higiene, así como el cierre de centros educativos. En Uruguay no existen, hasta nuestro conocimiento, estudios que evalúen la prevalencia de patología genética en una UCIP. A nivel internacional existen múltiples trabajos que evalúan la patología genética y malformaciones congénitas en UCI neonatales (UCIN), pero no pediátricas. Como estudio anecdótico, se destaca un trabajo realizado por Fitz Patrick en Escocia durante los años 1987-1988, en el que se encontró una prevalencia de

Tabla 2. Pacientes con patología genética sin confirmación molecular (diagnóstico clínico).

Edad	Sexo	Diagnóstico	Características fenotípicas que llevaron al diagnóstico
1 mes y 8 días	F	Síndrome de Joubert	Hipotonía, trastorno deglutorio, dismorfias (hipertelorismo, micrognatia). RNM de cráneo normal. AF: hermana fallecida a los 2 meses de vida por hipotonía y severa/WES, trío: variante patogénica en heterocigosis en el gen CEP290 heredada por línea paterna.
16 meses	M	Síndrome L1/Sd. MASA	Encefalopatía crónica con hipotonía axial y paraplejía espástica, ventriculomegalia, agenesia del cuerpo caloso, pulgares en aducción.
3 años y 1 mes	M	Retinitis pigmentosa	Estrabismo convergente bilateral y disminución de la agudeza visual. AF: padre y abuelo por línea paterna portadores de retinitis pigmentaria. Estudio molecular de su padre: mutación patogénica en el gen NR2E3 (autosómica dominante).
9 meses	F	Síndrome de Cornelia de Lange	RGD/hipotonía/dificultad en la alimentación. Estrabismo convergente de ojo derecho. Fallo del crecimiento de comienzo prenatal. Hipoacusia bilateral. Dismorfias (hipertricosis con extensión del cabello a la frente, cejas tupidas, sinofris, pestañas largas, narinas antevertidas, filtrum largo, comisuras bucales descendidas). Pulgares de implantación proximal. Cariotipo y Array CGH normales.
3 meses	M	Esferocitosis autosómica dominante	Anemia crónica. Múltiples transfusiones. Esferocitos en la lámina periférica. AF: madre, hermano de 8 años y abuelo por línea materna portadores de esferocitosis (compatible con una herencia autosómica dominante).
1 mes	F	Síndrome nefrótico congénito	Síndrome nefrótico resistente al tratamiento. Polihidramnios, placenta grande.
28 días	F	Displasia cortical focal	Epilepsia refractaria al tratamiento. RNM: displasia cortical focal tipo II perirolándica y parietal a izquierda.
10 años y 3 meses	M	Neurofibromatosis tipo 2	Meningioma frontal confirmado por AP, neurinoma del acústico bilateral y neurofibromas de raquis a nivel de C3,T2,T9,T10.

Abreviaturas. AF: antecedentes familiares, AP: anatomía patológica, RGD: retraso global del desarrollo, RNM: resonancia nuclear magnética, WES: secuenciación de exoma.

Tabla 3. Pacientes con patología genética sospechada.

Edad	Sexo	Características fenotípicas
2 meses	M	Displasia renal bilateral, trastorno deglutorio, comunicación interventricular (CIV), dismorfias menores. Sin estudios genéticos.
14 años y 9 meses	F	Dificultad en el aprendizaje, hipoplasia renal bilateral, dismorfias (microrretrognatia, paladar hendido), hipotiroidismo. Sin estudios genéticos.
10 años y 5 meses	F	RGD, hipoplasia cerebelosa/ataxia, espasticidad de MMII con pies en valgo, enfermedad renal crónica secundaria a hidronefrosis bilateral con doble vía excretora, hipoplasia vesical, dismorfias menores (estrabismo, sinofris, cara alargada). Sin estudios genéticos.
12 años y 4 meses	M	TEA. Hipotónico. Colitis ulcerosa crónica. AF: en su madre se planteó una enfermedad de Steinert que no fue confirmada. Paciente sin estudios genéticos.
7 meses	M	RGD. Heterotopía neuronal y agenesia parcial de cuerpo caloso. Hipoacusia bilateral. Coloboma de iris que compromete polo posterior bilateral. Sin estudios genéticos.
1 año y 7 meses	M	RGD. Agenesia del cuerpo caloso y colpocefalia. Hipoplasia del nervio óptico derecho con compromiso de la mácula homolateral. Hipoacusia bilateral. Atresia de colon transverso (colostomizado). Asimetría corporal con compromiso facial. Criptorquidia bilateral. Cariotipo y Array CGH normales.

Abreviaturas. AF: antecedentes familiares, RGD: retraso global en el desarrollo, TEA: trastorno del espectro autista.

5,7% (47/821) de enfermedades cromosómicas o monogénicas en el total de pacientes ingresados a UCIP. Estos pacientes tuvieron más reingresos, estancias medias más largas y una tasa de mortalidad más alta que el resto de los pacientes⁽¹⁵⁾. Es de destacar que fue realizado durante un período en el que no se contaba con técnicas de secuenciación masiva ni otras tecnologías de análisis sobre el genoma como de las que disponemos hoy.

El aumento creciente en el diagnóstico de enfermedades genéticas, así como de pacientes internados con dicha patología, requiere cambios significativos en el proceso de la educación médica y en las políticas de salud pública⁽⁹⁾. La prestación de servicios genéticos debería estar integrada en todos los niveles de la atención sanitaria, siendo fundamental la capacitación del equipo de salud en el conocimiento de dichas enfermedades⁽¹⁶⁾. Se estima que existen unas 7.000 enfermedades raras, las que individualmente son poco frecuentes, pero que en conjunto afectan al 7% de la población. Como cada una de estas enfermedades por separado es muy infrecuente, un médico general o pediatra no estarán familiarizados con éstas. Por lo tanto, como actores de la salud, debemos detectar los signos de alarma que permitan sospecharlas, realizar una derivación oportuna a genetista, así como contar con disponibilidad de la especialidad. Establecer un diagnóstico es fundamental para el paciente y su familia. Más allá de la reducción en la ansiedad que supone contar con un diagnóstico, este puede tener implicancias directas en la atención del paciente y el asesoramiento familiar^(17,18); 6/17 pacientes incluidos en el estudio presentaban sospecha de patología genética, sin orientación etiológica específica al momento de la internación en UCIP. Esto refiere a lo que se ha denominado “odisea diagnóstica” de las enfermedades genéticas, que sostiene que el promedio en el diagnóstico de éstas es de aproximadamente 4,4 años⁽¹⁹⁾. Esto puede ser debido a múltiples factores: el gran número de enfermedades, su baja frecuencia, la presentación con signos inespecíficos y la existencia de formas atípicas (cada vez más se habla de un “espectro” de presentaciones). Por otro lado, la falta de recursos, tanto humanos como financieros, contribuye a la falta de diagnóstico.

En el estudio se evidenció una duración de la internación mayor en pacientes con patología genética (12,5 días) respecto al promedio de días del total de pacientes (3,5 días). Muchos pacientes con afecciones genéticas agregan comorbilidades y mayor requerimiento de cuidados especiales, por lo que son ingresados en las UCIP para monitorización y tratamientos que superan los recursos asistenciales de las salas de internación pediátrica. Esto genera un aumento de la

demanda de camas de UCIP, dificultando la optimización de sus recursos. Al respecto, en el Hospital Infantil La Paz (España) se creó una unidad de niños con patología crónica compleja. La creación de estas unidades de cuidados moderados facilita su ingreso a sala, con la consecuente reducción del gasto sanitario y aumento de disponibilidad de camas en UCIP para otros pacientes críticos⁽²⁰⁾.

Como se objetiva en los resultados, más de la mitad de los pacientes con enfermedad genética fueron sometidos a alguna maniobra invasiva durante su estadía en la UCIP. Impresiona una frecuencia mayor respecto a pacientes sin patología genética, si bien sería necesario confirmar esta hipótesis mediante un estudio analítico que compare ambas poblaciones.

Teniendo en cuenta la alta contribución de las enfermedades genéticas a la morbimortalidad infantil, se ha acelerado el estudio y la integración de técnicas de análisis masivo sobre el genoma en las UCIP. En varios estudios en los que se analiza el exoma completo, genoma completo y/o ADN mitocondrial en pacientes internados en UCIP con sospecha de enfermedad genética, se logró realizar un diagnóstico genético en 36%-45% de los casos. Esto determinó cambios en el tratamiento instituido^(21,22). En nuestro medio se han desarrollado programas piloto pequeños centrados en el uso de secuenciación masiva en el diagnóstico de enfermedades raras de causa genética. No se han desarrollado, hasta donde sabemos, programas sistemáticos en UCIP, pero sí hay casos aislados donde el diagnóstico molecular específico cambió el pronóstico y las decisiones terapéuticas. Es de prever que en el futuro se desarrollen programas más amplios en este sentido en virtud de la disminución de los costos de estas técnicas y la generación de recursos humanos locales especializados en su uso.

Durante el período de estudio, fallecieron cinco pacientes del total de pacientes ingresados (5/244). Dos de estos cinco pacientes eran portadores de patología genética (fibrosis quística y síndrome nefrótico congénito), lo que representa una frecuencia de mortalidad significativamente mayor en este grupo respecto a los pacientes sin patología genética. No se realizó autopsia a ninguno de los pacientes fallecidos debido a las dificultades en el acceso a ésta, ya que dicha prestación no se encuentra disponible a nivel mutual. Conocer las causas de muerte y las características de los niños que fallecen en el hospital resulta necesario para mejorar la calidad de la atención y contribuir a prevenir las muertes evitables⁽²³⁾. La autopsia proporciona información valiosa para afinar diagnósticos, proporciona explicaciones fisiopatológicas de los procesos que han conducido a la muerte, brindando datos objetivos que pudieron pasar inadvertidos. Es consi-

derada un indicador de calidad asistencial y un excelente instrumento docente^(24,25). La recuperación de las tasas de autopsia es fundamental⁽²⁵⁾.

En todos los casos de fallecimiento se respetaron las medidas del “buen morir”, tratando en forma enérgica el dolor, permitiendo a la familia acompañar a su ser querido en todo momento, tomarlo en brazos y despedirse. Es fundamental en las UCIP estar familiarizados con el cuidado de calidad en niños que padecen enfermedades que amenazan sus vidas y generan una gran limitación funcional. La adecuación del esfuerzo terapéutico, evitando medidas fútiles que prolongan la vida biológica sin proporcionar recuperación, pero que también incluye los cuidados que aseguran el alivio y el confort del paciente son fundamentales⁽²⁶⁾.

Una de las limitaciones de este trabajo fue que se realizó durante la pandemia COVID-19, momento en el que los ingresos a las UCIP disminuyeron drásticamente, determinando una menor población de estudio. Sin embargo, a pesar de esto, fue posible describir la prevalencia de pacientes con patología genética en una UCIP, los días de internación y la mortalidad. Si bien los días de internación de los pacientes con patología genética fue mayor, este valor no es estadísticamente significativo, lo que podría estar relacionado al tamaño de la muestra, que es pequeña, a lo que se añade que una paciente presentó una internación muy prolongada. Es necesario un nuevo estudio para evaluar la hipótesis de que estos pacientes son sometidos más frecuentemente a maniobras invasivas durante su estadía que el resto de la población.

Conclusiones

La prevalencia de enfermedad genética sospechada o confirmada en pacientes egresados del CIP fue 17/244. Las enfermedades monogénicas fueron las más frecuentes, seguidas de enfermedad genética sospechada sin orientación etiológica y luego anomalías cromosómicas. Estos pacientes tuvieron estadías más prolongadas y una mayor frecuencia de mortalidad. Creemos que es fundamental que los actores de la salud cuenten con la formación adecuada para detectar los signos de alarma que permitan sospechar una enfermedad genética, contar con los recursos humanos especializados en dicha área, así como acceso a estudios sobre el genoma. Esto se logra a través de políticas de salud que contemplen estas enfermedades, las que individualmente son poco frecuentes, pero que en su conjunto afectan a una parte importante de la población.

Agradecimientos

A los compañeros del CIP de la Asociación Española

que contribuyeron a registrar los datos.

Referencias bibliográficas

1. Todd R, Triunfo P. Mortalidad infantil en Uruguay: un análisis de supervivencia. *Cuad Econ* 2010; 29(53):97-118.
2. Giachetto G. Mortalidad infantil en Uruguay: una mirada crítica. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81(3):139-40.
3. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Tasa de mortalidad infantil, neonatal y posneonatal cada mil nacidos vivos. Total país. Montevideo: MSP, 2021. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-desarrollo-social/indicador/tasa-mortalidad-infantil-neonatal-posneonatal-cada-mil-nacidos-vivos-total-pais>. [Consulta: 2 febrero 2023].
4. Álvarenga R. El pediatra y la genética médica. *Hondur Pediatr* 1997; 18(1):17-20.
5. Organización Panamericana de la Salud. Organización mundial de la salud. Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/2-3-2015-anomalias-congenitas-son-segunda-causa-muerte-ninos-menos-5-anos-americas>. [Consulta: 2 febrero 2023].
6. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Thompson y Thompson: genética en medicina. 8 ed. Barcelona: Elsevier, 2016.
7. Korf B. Genética humana: Implicaciones genéticas en la medicina pediátrica. En: Kliegman R, Behrman R, Jensen H, Stanton B, eds. *Nelson Tratado de Pediatría*. 18 ed. Barcelona: Elsevier, 2008:485-525.
8. Claussnitzer M, Cho J, Collins R, Cox N, Dermitzakis E, Hurler M, et al. A brief history of human disease genetics. *Nature* 2020; 577(7789):179-89. doi: 10.1038/s41586-019-1879-7.
9. Teiber M, Obregón M, Barreiro C. Prevalencia de la patología genética en pacientes pediátricos internados en un hospital de alta complejidad. *Med Infant* 2012; 19(2):88-94.
10. McCandless S, Brunger J, Cassidy S. The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004; 74(1):121-7. doi: 10.1086/381053.
11. Carnevale A, Hernández M, Reyes R, Paz F, Sosa C. The frequency and economic burden of genetic disease in a pediatric hospital in Mexico City. *Am J Med Genet* 1985; 20(4):665-75. doi: 10.1002/ajmg.1320200412.
12. Yoon P, Olney R, Khoury M, Sappenfield W, Chavez G, Taylor D. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations: a population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151(11):1096-103. doi: 10.1001/archpedi.1997.02170480026004.
13. Santos F. Avances en genética clínica y sus retos actuales. *An Pediatr* 2022, 97(4):281.e1-5. doi: 10.1016/j.anpedi.2022.08.007.
14. Márquez S, Vomero A, Tapié A, Famolaro M, Raggio V, Giachetto G. Hospitalización relacionada con defectos congénitos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2015; 86 (3):167-75.
15. Fitz D, Skeoch C, Tolmie J. Genetic aspects of admissions to a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child* 1991; 66(5):639-41. doi: 10.1136/adc.66.5.639.
16. Organización Mundial de la Salud. Control de las enfermedades genéticas. Ginebra: OMS, 2005. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB116/B116_3-sp.pdf. [Consulta: 2 febrero 2023].
17. Cortés F. Las enfermedades raras. *Rev Med Clin Condes* 2015; 26(4):425-31.
18. Gold N, Harrison S, Rowe J, Gold J, Furutani E, Biffi A,

et al. Low frequency of treatable pediatric disease alleles in gnomAD: An opportunity for future genomic screening of newborns. *HGG Adv* 2021; 3(1):100059. doi: 10.1016/j.xhgg.2021.100059.

19. Michael W: Zebras do exist: the diagnostic odyssey of rare-disease patients. Disponible en: <https://rarepatientvoice.global/wp-content/uploads/2020/09/Zebbras-Do-Exist-the-Diagnostic-Oddysey-of-Rare-Patients.pdf>. [Consulta: 2 febrero 2023].

20. Climent F, García M, Escosa L, Rodríguez A, Albajara L. Unidad de niños con patología crónica compleja. Un modelo necesario en nuestros hospitales. *An Pediatr* 2018; 88(1):12-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.04.002.

21. Kingsmore S, Cole F. The role of genome sequencing in neonatal intensive care units. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2022; 23:427-48. doi: 10.1146/annurev-genom-120921-103442.

22. Ouyang X, Zhang Y, Zhang L, Luo J, Zhang T, Hu H, et al. Clinical utility of rapid exome sequencing combined with mitochondrial dna sequencing in critically ill pediatric patients with suspected genetic disorders. *Front Genet* 2021; 12:725259. doi: 10.3389/fgene.2021.725259.

23. Ferrari A, Ferreira A, De Leonardis D, Fernández A, Imbriaco J. Mortalidad hospitalaria en un hospital pediátrico de referencia nacional: Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Rev Méd Urug* 2002; 18(1):59-65.

24. Alonso E, Pérez J, Rodríguez J, Ruiz J, del Cerro M, Hierro L, et al. Mortalidad infantil en un hospital de nivel terciario. Limitación de esfuerzo terapéutico, correspondencia clínico-patológica y precisión diagnóstica. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76(6):343-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.09.025.

25. Fernández A, Rodríguez A, Palenzuela S, González N, Gutiérrez C, Alberti M. El valor de la necropsia en una unidad de cuidado intensivo pediátrico. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72(3):211-6.

26. Bernadá M, Notejane M. Planificación avanzada del cuidado y adecuación del esfuerzo terapéutico en pediatría. Fundamento y procedimiento. *Arch Pediatr Urug* 2022; 93(1):e603. doi: 10.31134/AP.93.1.18.

Correspondencia: Dra. Mariana Moraes.

Correo electrónico: marianamoraes_16@hotmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica, y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Mariana Moraes, ORCID 0000-0001-7555-0857.

Soledad Rodríguez, ORCID 0000-0002-9823-0108.

Alejandra Tapié, ORCID 0000-0002-3069-925X.

Alicia Fernández, ORCID 0000-0003-2490-295X.

Víctor Raggio, ORCID 0000-0001-5389-5002.