



Revista de Salud Pública

ISSN: 0124-0064

revistasp\_fmbog@unal.edu.co

Universidad Nacional de Colombia

Colombia

Velasco, Harvy M.; Martín, Ángela M.; Galvis, Johanna; Buelvas, Lina; Sánchez, Yasmín;  
Umaña, Luis A.; Acosta, Johanna

Genética clínica comunitaria: Exploración de patología genética en Boyacá, Colombia

Revista de Salud Pública, vol. 19, núm. 1, enero-febrero, 2017

Universidad Nacional de Colombia

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=42250687006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

# Genética clínica comunitaria: Exploración de patología genética en Boyacá, Colombia

Clinical community genetics: exploring genetic disorders in Boyacá, Colombia

Harvy M. Velasco, Ángela M. Martín, Johanna Galvis, Lina Buelvas, Yasmín Sánchez,  
Luis A. Umaña y Johanna Acosta

HV: MD., Esp. Genética Médica, M. Sc. Ciencias Biológicas, M. Sc. Genética Humana, Departamento de Morfología, Universidad Nacional de Colombia. hmvelascop@unal.edu.co

AM: MD., M. Sc. Genética Humana. Departamento de Morfología, Universidad Nacional de Colombia. ammartinr@unal.edu.co

JG: MD., M. Sc. Genética Humana. , M. Sc. Genética Humana, Departamento de Morfología, Universidad Nacional de Colombia. juana7@gmail.com

LB: MD., M. Sc. Genética Humana. Departamento de Morfología, Universidad Nacional de Colombia. linapatriabuelvas@gmail.com

YS: MD., Esp. Neuropediatría. Facultad de Medicina, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Hospital San Rafael. Tunja, Boyacá, Colombia. yassg@hotmail.com

LU: MD., Esp. Pediatría. Esp. Genética Clínica. Esp. Genética Bioquímica Médica. Department of Pediatrics, Division of Genetics and Metabolism, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA. umanagen@gmail.com

JA: MD., Esp. Genética Médica. Instituto de Ortopedia Roosevelt. , M. Sc. Genética Humana, Departamento de Morfología, Universidad Nacional de Colombia. joacaguio@hotmail.com

Recibido 19 enero 2016/Enviado para Modificación 9 julio 2016/Aceptado 11 diciembre 2016

## RESUMEN

**Objetivo** Explorar la presencia de patología genética sindrómica en el Departamento de Boyacá, mediante un acercamiento de medicina genética comunitaria.

**Materiales y Métodos** Un grupo conformado por genetistas, neurólogo pediátrico y genetista bioquímico, llevó a cabo jornadas clínicas en las cuales se evaluaron pacientes con sospecha de enfermedad genética. Se obtuvieron datos demográficos, epidemiológicos y clínicos y se realizó el cálculo de frecuencias de los mismos. En los centros de referencia visitados se realizaron actividades de capacitación al personal médico.

**Resultados** Se encontraron dos agrupamientos genéticos: MPSIII y Síndrome de Ellis Van Creveld, con incidencias mayores a lo reportado en la literatura, además una alta frecuencia de patologías de herencia autosómica recesiva, así como sospecha de síndromes de microdeleción-microduplicación.

**Conclusiones** Se deben establecer mecanismos no convencionales de atención médica para facilitar el acceso a las comunidades a un diagnóstico y tratamiento adecuados en genética. Se espera que el apoyo brindado a los pacientes, familias y personal asistencial de los hospitales a través de las jornadas clínicas y la capacitación, permitan alcanzar este objetivo y a la vez sea un punto de inicio de procesos de prevención primaria y secundaria.

**Palabras Clave:** Enfermedades raras, errores innatos del metabolismo, aberraciones cromosómicas, Mucopolisacardiosis III, Síndrome de Sanfilippo, Síndrome de Ellis-Van Creveld (*fuente: DeCS, BIREME*).

## ABSTRACT

**Objectives** To explore the incidence of syndromic genetic pathologies in Boyacá, Colombia, through a community genetics approach.

**Materials and Methods** A group made up by different medical specialists (geneticists, a pediatric neurologist, and a biochemical geneticist) developed clinical campaigns, in which patients with clinical suspicion of genetic diseases were involved. Demographic, epidemiological and clinical data were collected, and frequency calculations were made based on the collected data. Several training workshops for health personnel were done in each center visited.

**Results** Two genetic clusters were found: mucopolysaccharidosis type III, and Ellis-Van Creveld Syndrome, both of them with higher incidences than those found in the literature. Also, a high frequency of autosomal recessive diseases was found, as well as microdeletion/microduplication syndromes.

**Conclusions** Conventional mechanisms of medical attention must be established, in order to facilitate the access to an appropriate diagnosis and treatment. This work intended to provide support to patients, families and health care services personnel through the workshops and clinical campaigns, and to become a starting point to develop primary and secondary prevention processes.

**Key Words:** Rare diseases, inborn errors of metabolism, chromosome disorders, Mucopolysaccharidosis III, Sanfilippo syndrome, Ellis-Van Creveld syndrome (*source: MeSH, NLM*).

**E**n los últimos años Colombia ha experimentado cambios significativos en sus frecuencias y en las cargas de las enfermedades, haciendo que la patología genética se convierta en una de las principales causas de morbilidad, sobre todo infantil (1,2). Según datos del DANE la primera causa de mortalidad infantil en el país desde 1977 es el grupo denominado "afecciones originadas en el periodo perinatal" con el 43 % de los fallecimientos. La segunda causa, desde 1994, la constituyen las anomalías congénitas con el 11 % de los niños fallecidos, indicando que el 54 % de los decesos pediátricos antes del primer año de vida puede ser explicado por causas genéticas (3,4). Se estima que en alrededor del 40 % de los casos de discapacidad, en cualquiera de sus grados, una etiología de origen genético es detectable; esto soporta el impacto de las alteraciones genéticas dentro de la morbilidad no solo infantil sino también a largo plazo (5).

La gran mayoría de las patologías genéticas hacen parte del grupo de enfermedades huérfanas, un grupo de patologías que cuentan con reconocimiento especial dentro del marco legal Colombiano (6). Sin embargo, similar a lo descrito en otros países en vías de desarrollo, la mayoría de la población colombiana tiene un acceso muy limitado a los servicios de Genética Médica por factores económicos, geográficos, de distribución de la prestación del servicio, así como la reducida disponibilidad de personal de la salud con entrenamiento especializado, retrasando una oportuna atención a este grupo de pacientes y familias (7,8).

Existen reportes entre la comunidad médica nacional sobre la presencia de zonas geográficas con mayor frecuencia de enfermedades de origen genético ya sea por antecedentes de efectos multifundadores, como es el caso de Antioquia (4), o por posible endogamia y consanguinidad como se ha visto en el altiplano Cundiboyacense. Esta apreciación es soportada por los resultados de Gómez y Wilches (9,10), quienes lograron definir frecuencias mayores a las esperadas para algunas enfermedades recesivas como Mucopolisacaridosis y detectaron un posible haplotipo ancestral común en Enfermedad de Gaucher.

La gran afluencia de pacientes provenientes de Boyacá a la consulta clínica de la Maestría de Genética Humana de la Universidad Nacional junto a la limitada información sobre la carga de la enfermedad genética en este departamento, generó la necesidad de realizar una exploración inicial de la patología genética empleando una metodología de medicina comunitaria que en principio pudiese eliminar algunas barreras de acceso y ampliar el conocimiento epidemiológico de esta región del país.

## MÉTODOS

Con base en la información referida por algunos neuropediatras y pediatras de Boyacá, los datos referentes a la densidad poblacional en el Departamento y por información extraída de las historias clínicas de pacientes de la consulta clínica de la Maestría de Genética Humana de la Universidad Nacional, se seleccionaron algunas regiones de Boyacá para la realización de trabajo de campo. Se visitaron las cabeceras municipales de Sogamoso, Soatá, Chiquinquirá, Garagoa, Cocuy y Tunja, convocando a la población de estudio en las instituciones prestadoras del servicio de salud (cobertura total de aproximadamente 400 000 habitantes). La actividad consistió en dos visitas: la primera realizada en año 2013 y la segunda en año 2014.

En cada visita se llevó a cabo, primero una sesión de sensibilización sobre las enfermedades genéticas al personal de salud y segundo, la ejecución de jornadas clínicas en búsqueda de pacientes con sospecha de alguna patología genética, donde se levantaron datos epidemiológicos, demográficos y clínicos con la ayuda de un grupo de médicos especialistas (genetistas, neuropediatra y genetista bioquímico) y un grupo de maestrantes de Genética Humana de la Universidad Nacional.

Los diagnósticos encontrados en la jornada se clasificaron en 5 grupos:

- Cromosómico, que incluye rearreglos, delecciones, duplicaciones y anomalías numéricas.
- Monogénico, para desórdenes conocidos con un gen causante.

- Multifactorial, condiciones para las cuales interacciones gen-gen, gen-ambiente, han sido descritas o sugeridas en la literatura previamente.
- Ambiental, pacientes con secuelas de noxas prenatales externas, sin compromiso genético.
- Idiopático. En este grupo clasificamos condiciones con alta sospecha de etiología genética, en la cual no se dispone de una prueba molecular específica para su diagnóstico.

Además se realizó otra caracterización:

Pacientes en Estudio: es decir, aquellos con manifestaciones inespecíficas pero sugestivas de alguna entidad genética sindrómica y que no han sido estudiados previamente, siendo difícil su diagnóstico por sólo anamnesis y examen físico. A estos pacientes se solicitaron estudios de extensión según el caso.

El análisis estadístico se realizó con una descripción de las principales variables socio-demográfica y clínica de los pacientes.

## RESULTADOS

Se evaluaron 152 pacientes que habían sido referidos por los médicos tratantes (Tabla 1). Empleando anamnesis y exámenes clínicos detallados se realizaron los respectivos diagnósticos clínicos. En aquellos pacientes que habían sido diagnosticados previamente, se reevaluó la información disponible y se brindó la asesoría genética, recomendando seguimiento a cada caso.

**Tabla 1.** Número total de pacientes valorados en las dos jornadas (2013-2014) de exploración de patología genética en seis centros de Boyacá

Población	Número de pacientes evaluados
Cocuy	27
Soata	37
Tunja	30
Chiquinquirá	17
Garagoa	25
Sogamoso	17
<b>TOTAL</b>	<b>152</b>

La media de la edad de los pacientes fue de 14,6 años con un rango desde los 0,1 años (1 mes de edad), hasta los 70 años de edad. De los 152 pacientes, seis (3,9 %) contaban con pruebas diagnósticas confirmatorias de su patología genética (Tabla 2).

En cuanto a la clasificación de los diagnósticos encontrados (Tabla 2), se observó que 13,2 % (n=20) correspondían a enfermedades cromosómicas (incluyendo sospecha de síndromes de microdeleción-microduplicación); 40,1 % (n=61) a enfermedades monogénicas o sospecha de estas; 22,4 % (n=28) a enfermedades de tipo multifactorial, 5,9 % (n=9) de tipo idiopático y 9,8 % (n=15) de tipo ambiental (Tabla 2). El 50,8 % de los diagnósticos o su sospecha fueron aportados por casos únicos, excepto en los diagnósticos de MPS III, Ellis-Van Creveld, X Frágil, Distrofia Cintura Miembro, Esclerosis Tuberosa y sospecha de Síndrome de Norrie.

Además se encontró un grupo de pacientes (12,5 %; n=19) con características clínicas heterogéneas tales como: neurorregresión, ataxia, corea, discapacidad cognitiva, manifestaciones sugestivas de enfermedad neuromuscular de origen metabólico, manifestaciones neurocutáneas, entre otras, que carecían de estudios previos útiles para el diagnóstico. En 6,6 % (n=10) de estos pacientes se considera la posibilidad de un error innato del metabolismo (EIM). Por tanto en los 19 pacientes se ordenaron estudios complementarios ya que la anamnesis y el examen físico no fueron suficientes -en estos casos difíciles- para orientar un diagnóstico específico.

Dentro de las enfermedades monogénicas, en el 5 % (n=8) se encontró diagnóstico clínico no confirmado de síndrome de X frágil. Un paciente (procedente de Tunja) tenía confirmación molecular de la enfermedad y por tanto se brindó el asesoramiento genético a esta familia.

Cabe anotar, que se encontraron 3,2 % (n=5) con cuadro compatible con Distrofia Cintura Miembro, siendo tres de ellos consanguíneos. El diagnóstico fue realizado clínicamente pues se solicitó prueba molecular confirmatoria la cual aún no había sido realizada previamente en estos pacientes.

Se encontró que del total de pacientes vistos, el 15,7 % (24 individuos) referían consanguinidad parental. De estos pacientes, se encontró consanguinidad de los padres en 21 individuos, y en tres pacientes la

consanguinidad se presentó entre abuelos de ambas líneas parentales. En el 8,5 % de los casos (13 individuos) se desconoce el antecedente de consanguinidad, debido a que en su gran mayoría son pacientes en abandono social, bajo el cuidado del Estado, y en quienes no se dispone de datos de los padres, e incluso no hay datos pre o perinatales.

**Tabla 2.** Clasificación de los diagnósticos encontrados en 152 pacientes de los 6 centros de referencia del Departamento de Boyacá

Grupo causa	n	Diagnóstico	Casos
Cromosómica	20	Del 22q11 (sospecha)	2
		48,xxx (sd. Klinefelter) confirmado*	1
		Síndrome de prader willi (sospecha)	2
		Isocromosoma xp (fenocopia síndrome de Turner, confirmado) *	1
Multifactorial	28	Sospecha trastorno genómico/microdeleción-microduplicación	14
		Asociación vacterl	1
		Síndrome de Russell Silver	3
		Microtia aislada	1
		Hemivértebra aislada	1
		Déficit cognitivo/retardo mental	9
		Esquizofrenia	1
		Talla baja (prenatal, postnatal, simétrica)	8
		Trastorno del aprendizaje	2
		Deficit de atención e hiperactividad	1
Idiopatico	9	Transtorno inespecífico del comportamiento	1
		Epilepsia, aislada	3
		Retardo mental severo, aislado	1
		Hemangioma	1
		Esquizofrenia infantil	1
		Hemorragia intraparenquimatosa sin malformación arteriovenosa	1
		Hipotiroidismo congénito	1
		Teratoma neonatal	1
		Acondroplasia – hipocondroplasia [ad]	1
Monogénicas	61	Charcot-marie-tooth (sosp)	1
		Síndrome de x frágil (sosp)	8
		X fragil confirmado*	1
		Distrofia cintura miembro (sosp) [ar]	5
		Esclerosis tuberosa [ad]	2
		Distrofia muscular de Duchenne* [xl]	1
		Niemann pick tipo c (sosp) [ar]	2
		Gaucher (sosp) [ar]	2
		Mps ii no neuronopático (sosp) [xl]	2
		Mps i (sosp) [ar]	1
		Mps iii** [ar]	5
		Displasia esquelética Dyggve-Melchior-Clausen. [ar]	1
		Porfiria eritropoyética* [ad]	1
		Síndrome de rubinstein taybi [ad]	2
		Síndrome Leopard (sosp) [ad]	1
		Síndrome de Noonan [ad]	1
		Síndrome de Moebius [ad]	1
		Síndrome de baller gerold (sosp) [ar]	1
		Enf mitocondrial (sosp)	1
En estudio	19	Hipofosfatasia letal perinatal (sosp) [ar]	1
		Exostosis múltiple [ad]	1
		Síndrome de sotos [ad]	1
		Síndrome de Cornelia de Lange (probable tipo v) [xl]	1
		Distrofia neuronal axonal [ar]	1
		Nistagmus horizontal autosómico recesivo [ar]	2
		Glucogenosis – error innato del metabolismo [ar]	1
		Mano y pie hendido [ar]	1
		Síndrome de Ellis van Creveld [ar]	3
		Síndrome Sando [ar]	2
En estudio	19	Leiomiomatosis con predisposición a cáncer renal (sosp) [ad]	1
		Parálisis periódica hiperkalemica [ad] vs. Paraparesia espástica familiar [ar]	2
		Síndrome de Norrie [xl]	3
		Síndrome de Sturge Weber (27)	1
		Disgenesia gonadal asociado a discapacidad cognitiva	1
		Regresión cognitiva + paraparesia	1
		Enfermedad neuromuscular (sospecha eim)***	2
		Enfermedad sustancia gris	1
		Neurocutaneos (angiofibromas, manchas café con leche)	2
		Corea	1
En estudio	19	Neuroregresión ***	1
		Escoliosis dorsolumbar (enfermedad neuromuscular vs mucopolisacaridosis)***	1

## Velasco – Patología genética en Boyacá, Colombia

Grupo causa	n	Diagnóstico	Casos
		Cuadriparésia espástica + epilepsia (dos hermanos afectados)	2
		Esquizofrenia vs Niemann Pick c***	1
		Ataxia (sospecha eim)***	2
		Hipotonía+ epilepsia ***	1
		Deficit cognitivo + fascies llamativa (sospecha eim)***	2
		Hidrocefalia	1
		Secuelas hipoxia /parálisis cerebral	8
		Storch	2
		Prematuro extremo	1
Ambiental	15	Bridas amnióticas	1
		Coleteatoma oído medio	1
		Hernias discales	1
		Pancreatitis	1
Total	152		

(SOSEP) Sospecha de la enfermedad; \*diagnóstico de enfermedad genética confirmado por prueba específica; \*\*diagnóstico confirmado en uno de esos casos por prueba enzimática; \*\*\*sospecha de EIM; [AD] Autosómico dominante; [AR] Autosómico recesivo; [XL] Herencia ligada a X.

Por otro lado, se identificaron dos posibles agrupamientos de patologías raras con una frecuencia más alta de la esperada en la población general. Estas condiciones fueron el Síndrome de Ellis-Van Creveld (EVC) y la Mupolisacardosis tipo III (MPS III).

### Mucopolisacardosis tipo III

Se identificaron 5 pacientes (3,2 %), cuatro de ellos procedentes de una misma familia con hallazgos clínicos compatibles con MPS III y excreción aumentada de Heparán Sulfato en orina. El Pedigree de 6 generaciones (datos no mostrados) de esta familia demostró ascendencia multifamiliar común y otros 6 individuos afectados. Al realizar el cálculo de frecuencias, se encontró una frecuencia más alta de la esperada en la población general (1:28 000), caracterizando así un agrupamiento de pacientes afectados por MPS III (Tabla 3).

**Tabla 3. Incidencia de los agrupamientos de MPS III y EVC encontrados**

Diagnóstico	Casos	Incidiencia**	Incidiencia reportada en la literatura(15,16)***
MPS III*	11	1/36 360 (2,8/100 000)	1/70 000 (0,3-4,1/100000)
EVC*	3	0,66/100 000	1/60 000(1,66/100 000)

\* Se incluye otros familiares afectados, que no fueron evaluados clínicamente, pero fueron identificados en el árbol genealógico; \*\* Sobre la población de la región evaluada, es decir, 400 000 individuos. \*\*\*La prevalencia de 4,1 ha sido reportada únicamente en Países Bajos. En Colombia, la incidencia reportada es de 0,7/100 000 (10).

### Síndrome de Ellis Van Creveld (EVC)

Se identificaron 3 pacientes (2 %), dos de ellos consanguíneos, con hallazgos clínicos y paraclínicos compatibles con EVC. Al realizar el cálculo de frecuencias, se encontró una frecuencia de 0,7:100 000 (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

Con este tipo de actividades exploratorias sobre la situación de la patología genética en Boyacá, logramos encontrar un importante número de diagnósticos nuevos y se logró dar seguimiento a aquellos pacientes previamente valorados.

Se observó una gran heterogeneidad en los diagnósticos de síndromes monogénicos, siendo el 50,8 % aportados por casos únicos, excepto en los diagnósticos de MPS III, Ellis van Creveld, X Frágil, Distrofia Cintura Miembro, Esclerosis Tuberosa y sospecha de Síndrome de Norrie (Tabla 2). Esta heterogeneidad era de esperarse, pues como se documenta en la literatura, las enfermedades raras tienen una baja incidencia al ser consideradas por separado, pero esta incidencia cobra relevancia en conjunto (6,11).

El porcentaje de pacientes hijos de padres consanguíneos encontrado en nuestro estudio es de 15,7 %. En el mundo, las frecuencias reportadas de matrimonios consanguíneos son tan altas como 55,4 % en Afganistán, y tan bajas como 0,2 % en Australia, de acuerdo con los reportes del sitio web Global consanguinity ([www.consang.net](http://www.consang.net)). En este mismo sitio, se ha reportado un porcentaje de consanguinidad en Colombia del 1,1 %, y sólo en la región antioqueña de 4,4 %, siendo en su gran mayoría uniones entre primos hermanos y en una menor proporción entre primos segundos.

En Colombia, los estudios de isonomia y haplotipificación se han realizado en su mayoría en Antioquia, donde se conoce que desde tiempos coloniales esta población se ha comportado como un aislado genético, cuyos polimorfismos del cromosoma Y son de descendencia europea, y el ADN mitocondrial es amerindio (12). No hay estudios sobre endogamia en la población de Boyacá, sin embargo, dado el elevado porcentaje de pacientes hijos de padres consanguíneos, es necesario determinar el porcentaje de endogamia en esta población, teniendo en cuenta que no todos los pacientes hijos de padres consanguíneos se encuentran afectados por enfermedad. Así como ha sido reportado en diferentes estudios (13), se infiere que la endogamia en determinada población se presenta por efecto de barreras geográficas, intereses económicos y otros aspectos socio-culturales que se encuentran fuera del propósito de este estudio (14).

Un aspecto interesante de la población analizada en este estudio fue el hallazgo de una frecuencia mayor de la esperada para dos enfermedades genéticas y un de ellas con un probable agrupamiento genético: síndrome de Ellis-Van Creveld (15) y Mucopolisacaridosis tipo III (16) (Tabla 3).

La mucopolisacaridosis tipo III, o Síndrome de Sanfilippo (OMIM 252900, 252920, 252930, 252940) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia en una de las 4 enzimas encargadas de la degradación del Heparán Sulfato (17). Clínicamente se caracteriza por presentar un desarrollo normal desde el nacimiento hasta la manifestación de síntomas, que se presenta entre los 2 y 6 años, con cambios comportamentales, regresión del neurodesarrollo, siendo éste más marcado a nivel del lenguaje, y alteraciones del ciclo circadiano (16). Al examen físico se evidencia facies tosca, con cejas prominentes y sinofris, cabello ralo y seco, y la gran mayoría presenta hipertricosis. No es común encontrar visceromegalias en estos pacientes (17).

El síndrome de Ellis-Van Creveld (OMIM 225500) es una displasia esquelética autosómica recesiva, vista en clusters en poblaciones aisladas como los Amish de la vieja orden de Pensilvania, caracterizada por acortamiento de miembros, tórax estrecho, polidactilia postaxial, y uñas y dientes displásicos. En el 60 % de los individuos puede haber anomalías cardíacas congénitas y su capacidad cognitiva es normal (18).

También llama la atención que se encontraron cinco casos de sospecha de Distrofia Cintura Miembro, tres de ellos consanguíneos, mientras los dos restantes procedían de familias diferentes. La confirmación del diagnóstico mediante la prueba molecular permitirá brindar datos confiables sobre la epidemiología de esta enfermedad en la región.

La Distrofia Cintura Miembro (OMIM 608099) es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios de debilidad muscular progresiva que afecta predominantemente los músculos de la cintura pélvica y escapular y que tienen patrones de herencia tanto autosómico dominante como recesivo. Los avances en su diagnóstico, incluyendo a tecnología de Secuenciación de Siguiente Generación (Next Generation Sequencing) expandió el número de formas reconocidas (19). La confirmación del diagnóstico ante un paciente con sospecha de enfermedad muscular es crucial para un adecuado manejo, pues el tratamiento con Creatina ha demostrado un aumento significativo de la fuerza muscular en pacientes con distrofinopatías (20), entidades que hacen parte del diagnóstico diferencial en pacientes con sospecha de distrofia cintura-miembro.

En cuanto a los errores innatos del metabolismo (EIM), se encontró una frecuencia importante de sospecha de estas enfermedades (6,6 %; n=10), incluyendo nuevos posibles casos de Enfermedad de Gaucher y Mucopolisacaridosis tipo II no neuronopático. Los EIM suelen tener presentaciones inespecíficas, como problemas de alimentación, regresión del neurodesarrollo, déficit cognitivo, ataxia, distonía, etc. lo cual, sumado al desconocimiento de estas entidades entre los profesionales de la salud, dificulta el acceso al servicio especializado que requieren estos pacientes para llegar al diagnóstico específico (21).

Ciertos EIM como la deficiencia de biotinidasa, fenilcetonuria, acidemias metilmalónica y propiónica, déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), defectos de la biosíntesis de Creatina y algunas enfermedades de depósito lisosomal (incluidas Gaucher y MPSII), disponen de tratamiento que puede cambiar de manera positiva el curso de la enfermedad, reduciendo la discapacidad asociada a la misma (22).

Por otra parte, observó un alto número de casos con sospecha de trastorno genómico, quienes no han sido estudiados de forma parcial. La Hibridación genómica comparativa por array (aCGH) es un examen de aplicación clínica disponible y según las guías del Colegio Americano de Genética Médica y el Colegio Americano de Pediatría este examen está indicado en pacientes con déficit cognitivo de origen no claro sumado a características dismórficas cuyo diagnóstico no puede ser resuelto por citogenética convencional. En estos casos, el aCGH aporta hasta un 19 % de rendimiento diagnóstico sobre el cariotipo bandeo G (23,24). Los síndromes de microdelección-microduplicación deben ser confirmados mediante aCGH, ya que en las regiones con pérdida o ganancia de material genético pueden estar involucrados genes con predisposición a

complicaciones específicas (por ejemplo ciertos tipos de cáncer, epilepsia, neuroregresión) lo cual tiene importancia en el manejo, seguimiento y pronóstico (25).

Observamos que el diagnóstico de muchas de estas patologías no es oportuno: 96 % de los pacientes están aún en proceso de confirmar su diagnóstico y la edad promedio es 14 años. Existen múltiples barreras de acceso que retrasan los procesos de manejo integral; la distribución de profesionales capacitados en el diagnóstico y manejo de estas condiciones es inequitativo ya que la mayoría suelen estar concentrados en centros metropolitanos con instituciones médicas de alto nivel de complejidad e instituciones de educación superior con programas de investigación biomédica. El entrenamiento en la identificación de pacientes con posibles enfermedades genéticas en las facultades de Medicina del país es limitado y la capacidad de detección en el primer nivel de atención en salud es heterogénea.

Lo anterior, ha sido observado en otros países en vías de desarrollo (8) y a su vez ha creado la necesidad de detección oportuna de dichas enfermedades puesto que el diagnóstico temprano puede ayudar a la instauración temprana de terapias que pueden modificar el curso de la enfermedad y disminuir la morbitmortalidad asociada con dichas enfermedades. Estos hallazgos también refuerzan la necesidad de mejoramiento del acceso o un pronto diagnóstico de enfermedades genéticas ya que estas poblaciones demuestran tener un riesgo incrementado de patologías genéticas primordialmente de origen autosómico recesivo, con respecto a poblaciones donde estos fenómenos de aislamiento génico son infrecuentes (26).

En conclusión, la actividad de medicina genética comunitaria desarrollada para la detección de patología genética sindrómica en el departamento de Boyacá surgió como una iniciativa para mejorar el acceso a la consulta especializada de pacientes y familias con enfermedades genéticas y promover el conocimiento de las mismas en la región. La patología genética hace parte del grupo de enfermedades huérfanas y el nuevo marco legal de la salud en Colombia reconoce su importancia, así como el impacto positivo que tiene su detección oportuna, manejo y seguimiento en los indicadores de salud.

Esperamos que el apoyo brindado a los pacientes, familias y personal asistencial de los hospitales de los municipios participantes de esta actividad se traduzca a mediano y largo plazo en un diagnóstico más oportuno que permita el manejo, tratamiento específico cuando aplique y asesoramiento genético necesarios para una mejor calidad de vida, reducir la discapacidad y disminuir la morbitmortalidad •

**Conflictos de Intereses:** Ninguno.

## REFERENCIAS

1. Bernal J, Suarez F. La carga de la enfermedad genética en Colombia, 1996-2025. *Universitas Médica* 2008; 49(1): 12-28.
2. Medina V, Margarita R, Martínez-Gómez C. Geografía de la mortalidad infantil en Colombia de 1985-1994. *Departamento Administrativo Nacional* 1999; 12:1-146.
3. Ministerio de la Protección Social. Anexo Técnico: Objetivos, Metas y Estrategias Prioritarias en Salud. Plan Nacional de Salud Pública 2007-2010. Decreto Número 3039 de 2007.
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Alianza CINETS. Guía de práctica Clínica. Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. Guía No. 03, Colombia; 2013.p. 1-356
5. García A, Carrillo M, Cobos A, Santacruz M. Transversalidad de Discapacidad Lineamientos 2006. Documento de Investigación No.13 Facultad de Rehabilitación y Desarrollo Humano. Primera edición. Colombia. Editorial Universidad del Rosario; 2006. p. 1-24.
6. Ministerio de Salud y de la Protección Social, Congreso de Colombia. Ley 1392 de 2010. Colombia. Diario Oficial 47758; julio 2 de 2010.
7. Acosta AX, Abe-Sandes K, Giugliani R, Bittles AH. Delivering Genetic Education and Genetic Counseling for Rare Diseases in Rural Brazil. *J. Genet. Couns.* 2013; 22(6):830-4
8. Christianson A, Model B. Medical genetics in developing countries. *Annu. Rev. Genomics. Hum. Genet.* 2004; 5:219-65.
9. Wilches R, Vega H, Echeverri O, Barrera LA. Colombian haplotypes of the Gaucher disease-causing N370S mutation may originate from a possible common ancestral haplotype. *Biomedica*. 2006; 26(3):434-41.
10. Gomez AM, Garcia-Robles R, Suarez-Obando F. Estimation of the mucopolysaccharidoses frequencies and cluster analysis in the Colombian provinces of Cundinamarca and Boyaca. *Biomedica*. 2012; 32(4):602-9.
11. Aymé S. From ICD10 to ICD11: proposal for a general approach and incorporation of rare diseases. Presentation to the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP); London. April 9; 2009. (August 10, 2010) [Internet]. Disponible en: [http://www.eurodis.org/IMG/pdf/ICD\\_revision\\_S\\_Ayme\\_EMEA\\_March\\_09.pdf](http://www.eurodis.org/IMG/pdf/ICD_revision_S_Ayme_EMEA_March_09.pdf). Consultado Enero de 2017.
12. Carvajal-Carmona L, Ophoff R, Service S, Hartlala J, Molina J, Leon P, et al. Genetic demography of Antioquia (Colombia) and the Central Valley of Costa Rica. *Hum. Genet.* 2003; 112: 534-541.
13. Bittles AH, Black ML. Consanguinity, human evolution and complex diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 26:107 Suppl 1:1779-86
14. Machado TMB, Bomfim TF, Souza VL, Soares N, Santos FL et al. Types of marriages, population structure and genetic disease. *J. Biosoc. Sci.* 2013; 45:461-470.
15. D'Asdia MC, Torrente I, Consoli F, Ferese R, Magliozzi M et al. Novel and recurrent EVC and EVC2 mutations in Ellis Van Creveld Syndrome and Weyer sacrofacial dysostosis. *Eur. J. Med. Genet.* 2013; 56:80-87.
16. De Ruijter J, Valstar MJ, Wijburg FA. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo Syndrome): emerging treatment strategies. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011; 12(6):923-30.
17. Gilkes JA, Helderman CD. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) - disease presentation and experimental therapies. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2014; 12 Suppl 1:133-40
18. Baujat G, Le Merrer M. Ellis Van-Creveld syndrome. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 2: 27.

## Velasco – Patología genética en Boyacá, Colombia

19. Magri F, Brajkovic S, Govoni A, Brusa R, Comi GP1. Revised genetic classification of Limb Girdle Muscular Dystrophies. *Curr. Mol. Med.* 2014; 14(8):934-943
20. Kley R, Tarnopolsky M, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 5(6): CD004760
21. Burton BK. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. *Pediatrics.* 1998; 102(6):E69
22. Van Karnebeek CD, Stockler S. Treatable inborn errors of metabolism causing intellectual disability: a systematic literature review. *Mol. Genet. Metab.* 2012; 105(3):368-81.
23. Manning M, Hudgins L. Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities. Professional Practice and Guidelines Committee. *Genet. Med.* 2010; 12(11):742-5.
24. Vallespin E, Palomares-Bralo M, Mori MÁ, Martín R, García-Miñaúr S, Fernández L, et al. Customized high resolution CGH-array for clinical diagnosis reveals additional genomic imbalances in previous well-defined pathological samples. *Am. J. Med. Genet.* 2013; 161A(8):1950-60.
25. Adams SA, Coppinger J, Saitta SC, Stroud T, Kandamurugu M, Fan Z, Ballif BC, et al. Impact of genotype-first diagnosis: the detection of microdeletion and microduplication syndromes with cancer predisposition by aCGH. *Genet. Med.* 2009; 11(5):314-22.
26. Arcos-Burgos M, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin. Genet.* 2002; 61(4):233-47.
27. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *New. Eng. J. Med.* 2013; 368:1971-1979.