

CARTAS CIENTÍFICAS



Mortalidad en los pacientes ingresados durante los fines de semana

Sr. Director: El número de personas que trabajan en un hospital disminuye durante los fines de semana, lo que puede condicionar que el cuidado de los pacientes se reduzca durante estos días. Algunos estudios han demostrado que la mortalidad de los pacientes ingresados durante el fin de semana es superior a la de quienes ingresan durante los días laborables¹. Nuestro objetivo ha sido estudiar si esto ocurría en nuestro centro. Para ello hicimos un estudio de los ingresos realizados durante un período de 6 años en servicios diferentes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en la Fundación Hospital Alcorcón de Madrid, y comparamos la tasa de mortalidad entre los pacientes ingresados los fines de semana y la de los que habían ingresado los días laborables.

Se identificó a todos los pacientes ingresados de forma urgente en nuestro hospital desde su apertura en marzo de 1998 hasta diciembre de 2003, a través de la base Conjunto Mínimo Básico de Datos del hospital. Para este análisis se excluyeron los ingresos programados, los trasladados de otros centros, los pacientes ingresados en la UCI, los ingresos por parto y los nacimientos. En cada caso se identificó el día de la semana en que había ingresado el paciente. Se consideró ingreso en fin de semana cuando éste se producía entre las 00.00 h del viernes a las 24.00 h del domingo. El resto de los días se consideraron laborables. Para cada paciente se identificó un GRD (grupo relacionado de diagnóstico) del diagnóstico al alta, que se consideró el motivo fundamental de su ingreso. El GRD es un sistema para clasificar los episodios de hospitalización de una misma categoría clínica que consumen una cantidad similar de recursos. El peso relativo es el coste respecto a la estancia promedio de todos los pacientes hospitalizados, y de forma indirecta indica la gravedad del proceso. Se comparó la mortalidad intrahospitalaria (global y a las 48 h del ingreso) de los pacientes ingresados durante los fines de semana y la de los que se habían ingresado en días laborables.

Durante el período de estudio hubo 37.986 ingresos urgentes en nuestro centro en unidades diferentes de la UCI y excluyendo los partos. Esto supone una media de 17,8 ingresos urgentes al día. La edad media de los pacientes fue de 52,59 (31,21) años y un 19,8% eran niños menores de 14 años. El 48,7% de los ingresados fueron mujeres. La estancia media fue de 6,43 [7,7] días. Un 23,6% de los ingresos (8.963 pacientes) se realizó durante el fin de semana. Durante el ingreso fallecieron 2.175 pacientes (5,7%). La edad (79,6 [12,5] frente a 50,9 [31,2] años; $p < 0,001$), el sexo femenino (un 6,1 frente al 5,4%; $p = 0,005$) y el peso medio del GRD (2,83 [1,36] frente a 1,55 [2,16]; $p < 0,0001$) se asociaron a mayor riesgo de mortalidad global. No hubo diferencias en la mortalidad global entre los individuos que ingresaron en fin de semana y los que lo hicieron en día laborable (un 6,0 frente al 5,6%; $p = 0,163$; odds ratio [OR]

bruta 1,07, intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,91-1,12; OR ajustada = 1,06, IC del 95%, 0,93-1,18). Cuando se analizaron sólo las muertes producidas en las primeras 48 h tras el ingreso las variables que se asociaron de forma significativa a mayor riesgo de fallecer fueron la edad (80,1 [12,3] frente a 52,1 [31,2] años; $p < 0,001$), el peso del GRD (2,49 [1,29] frente a 1,58 [1,48]) y el momento de ingreso, con un riesgo mayor para los individuos que ingresaron en fin de semana comparados con los que ingresaron en días laborables el 2,3 frente al 1,6%; $p < 0,001$. Estas diferencias se mantuvieron cuando se ajustó por posibles factores de confusión (OR bruta = 1,41, IC del 95%, 1,19-1,66; OR ajustada = 1,40, IC del 95%, 1,18-1,62).

Tras analizar más de 35.000 ingresos urgentes consecutivos en un centro hospitalario público, hemos comprobado que la mortalidad temprana, es decir, la que ocurre en las primeras 48 h del ingreso, es superior en los pacientes ingresados durante el fin de semana que en quienes ingresan en días laborables. Algunos estudios previos ya habían determinado este exceso de mortalidad¹⁻⁴, aunque es la primera vez que se comunica en España. Estas diferencias no pueden justificarse aparentemente por la gravedad de los pacientes, puesto que el peso medio del GRD, que indica la gravedad de la enfermedad, es similar en los 2 grupos, al igual que la edad media y el sexo de los pacientes. La diferencia parece estar más en relación con el modo de trabajar en los hospitales que con la gravedad de los pacientes. Durante los fines de semana se reducen el personal, la disponibilidad de ciertos procedimientos, la vigilancia global que tienen los pacientes. Además, el equipo quirúrgico, incluidos los anestesistas, es el de guardia, no los especializados en una determinada enfermedad. Todos estos factores pueden determinar que la evolución inicial del paciente sea diferente.

Trabajar los fines de semana es impopular. Para que el nivel de trabajo se mantuviera igual los fines de semana se debería aumentar el número de personas que trabajan, lo que implicaría un aumento del gasto sanitario. Igualmente podría ayudar la implantación de guías de práctica clínica⁵ o protocolos de actuación que permitieran un trabajo más uniforme durante toda la semana, a fin de reducir las diferencias en el tratamiento de los pacientes en función del día de ingreso.

Raquel Barba, Juan Emilio Losa,
María Velasco y Antonio Zapatero

Unidad de Medicina Interna.
Fundación Hospital Alcorcón.
Alcorcón. Madrid. España

1. Bell CM, Redelmeir DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. *N Engl J Med*. 2001;345:663-8.
2. Cram P, Hillis SL, Barnett M, Rosenthal GE. Effects of weekend admission and hospital teaching status on in-hospital mortality. *Am J Med*. 2004;117:151-7.

3. Heller G, Schnell R, Misselwitz B, Schmidt S. Risk of neonatal death on weekends vs weekdays. *JAMA*. 2003;290:2125-6.
4. Malloy MH, Freeman DH. Risk of neonatal death on weekends vs weekdays. *JAMA*. 2003;290:2124-5.
5. Bonfill X, Marzo M. Guías de práctica clínica: tenerlas, que sean de calidad y que salgan del armario. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:496-7.



Distribución geográfica de las mutaciones del gen HFE en España

Sr. Editor: La hemocromatosis hereditaria (HH) está producida por una absorción intestinal excesiva de hierro de la dieta desde el nacimiento, lo que da lugar a una acumulación gradual de este metal en diversos órganos (hígado, corazón, páncreas). Si no se trata de forma temprana puede causar alteraciones hepáticas, trastornos endocrinos, afectaciones cardíacas y lesiones articulares. Se trata de una enfermedad potencialmente grave y cuando se diagnostica tempranamente, antes de que se desarrollen las lesiones irreversibles, es posible prevenir las alteraciones asociadas y restablecer una esperanza de vida similar a la de la población general¹.

La HH se transmite por herencia autosómica recesiva. El descubrimiento en 1996 del gen *HFE* en el brazo corto del cromosoma 6 y de las alteraciones genéticas C282Y y H63D ha modificado tanto el concepto como el manejo clínico de la enfermedad, además de simplificar su diagnóstico².

En España el 85% de los pacientes con HH presenta el genotipo de homocigocidad para la mutación C282Y y un 5% presenta ambas mutaciones en estado heterocigoto (C282Y/H63D)³. Sin embargo, no todos los homocigotos para la mutación C282Y, así como los dobles heterocigotos (C282Y/H63D), desarrollan la enfermedad, aunque la presencia de cualquiera de estos 2 genotipos sin expresión fenotípica de la enfermedad debe considerarse una situación de predisposición para el desarrollo de la HH.

Nuestro objetivo es determinar la incidencia de las mutaciones C282Y y H63D del gen *HFE* en la Comunidad Autónoma de Madrid, ya que el análisis genético permitiría identificar tempranamente a individuos asintomáticos con un diagnóstico definitivo.

La población estudiada estuvo constituida por los españoles nacidos en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid desde el 1 de septiembre al 31 de diciembre de 2004. Se reclutó a un total de 551 neonatos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital y en todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los progenitores.

En todas las muestras se analizaron las mutaciones C282Y y H63D del gen *HFE* mediante amplificación por reacción en cadena de la polimerasa usando oligonucleótidos previamente descritos⁴.

El genotipo y la frecuencia alélica se presentaron con su recuento, porcentaje e intervalo de confianza del 95% en el total de los neonatos. Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de la χ^2 o con la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. El equilibrio genético de la población se analizó con el test de Hardy-Weinberg.

La frecuencia alélica de la mutación C282Y fue de un 2,3%. No se encontró ningún caso de homocigocidad y 23 (uno de cada 24 neonatos) fueron heterocigotos.

TABLA 1

Factores que se asocian a la mortalidad temprana y global

	OR mortalidad temprana (IC del 95%)	OR mortalidad global (IC del 95%)
Edad	1,83 (1,73-1,94)	1,74 (1,69-1,80)
Sexo ^a	1,12 (0,93-1,12)	1,21 (1,10-1,32)
Peso GRD	1,18 (1,15-1,21)	1,46 (1,42-1,50)
Ingreso en fin de semana	1,41 ^b (1,19-1,66)	1,07 ^b (0,91-1,12)
	1,40 ^c (1,18-1,62)	1,06 ^c (0,93-1,18)

GRD: grupo relacionado de diagnóstico; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

^aAjustado por edad. ^bBruta. ^cAjustada por otras variables (análisis multivariado).

TABLA 1

Estudios realizados en España en población control. Genotipos y frecuencia alélica de las mutaciones C282Y y H63D del gen HFE

Genotipo		Comunidad							
C282Y	H63D	Madrid (presente estudio)	Cataluña ³	Galicia ⁶	Extremadura ¹⁰	País Vasco ⁷	País Vasco ⁸	Cantabria ⁷	Islas Baleares ⁹
+/+	-/-	0	8 (0,15)	1 (2)	0	0	0	0	0
-/-	+/+	23 (4,2)	249 (4,6)	2 (4)	5 (4)	2 (7,1)	8 (6,9)	19 (9)	22 (3,3)
+/-	-/-	321 (58,3)	3.127 (58,2)	26 (52)	82 (65,6)	14 (50)	48 (41,4)	194 (91)	389 (58,5)
-/-	+/-	25 (4,5)	248 (4,6)	2 (4)	2 (1,6)	5 (17,9)	9 (7,7)		24 (3,6)
-/-	+/-	180 (32,7)	1664 (31)	18 (36)	36 (28,8)	7 (25)	47 (40,5)		225 (33,8)
-/-	+/-	2 (0,4)	74 (1,4)	1 (2)	0	0	4 (3,4)		5 (0,8)
Total de casos		551	5.370	50	125	28	116	213	665
Frecuencia alélica									
C282Y		25 (2,3)	339 (3,2)	5 (5)	5 (2)	2 (3,6)	8 (5,2)	19 (4,4)	27 (2)
H63D		232 (21,05)	2.194 (20,8)	23 (23)	40 (16)	17 (30,4)	116 (29,3)		278 (20,9)

Los datos se expresan como números (porcentaje).

gotos (4,2%). El alelo H63D estuvo presente en el 21,1% de los cromosomas; 25 neonatos (uno de cada 22) fueron homocigotos (4,5%) y 180 (uno de cada 3), heterocigotos (32,7%). La doble heterocigosis (C282Y/H63D) sólo se observó en 2 recién nacidos (0,4%) (uno de cada 275).

En la población de estudio los resultados de la distribución genética cumplían el equilibrio de Hardy-Weinberg.

En España y en población de origen español, los estudios epidemiológicos encaminados a conocer la incidencia de las mutaciones del gen HFE (C282Y y H63D) se han venido realizando en donantes de sangre, posiblemente porque es la muestra más fácil de obtener. Nuestro estudio y el realizado por Altés et al⁵, en Cataluña son los únicos llevados a cabo en neonatos en España, y el nuestro es el primero realizado en la Comunidad de Madrid.

No se ha realizado ningún estudio a gran escala, que abarque todo el territorio nacional, sino que se ha determinado la incidencia de distintas zonas de España: Galicia⁶, Cantabria⁷, País Vasco^{7,8}, Cataluña^{3,5}, Islas Baleares⁹, Extremadura¹⁰ y ahora, con nuestro estudio, Madrid (tabla 1).

En el caso de mutación C282Y, cuanto más al noroeste, mayor es la frecuencia, que desciende a medida que nos desplazamos hacia el este y sur de España. Galicia, situada en el norte, presenta la mayor incidencia, con un 5%, probablemente debido al origen celta de su población y su estratégica situación geográfica, aislada del resto de la península⁶; le siguen Cantabria, con un 4,4%⁷ y el País Vasco, con una frecuencia de entre un 3,6 y un 5,2%^{7,8}. Estas diferencias en el País Vasco se justificarían porque el primer estudio, donde el porcentaje es inferior, se llevó a cabo en población con antecedentes vascos⁷, mientras que el 5,2% se encontró en un estudio donde la población era residente en el País Vasco⁸. Este mayor porcentaje podría ser debido a que en España, hacia 1950, con el desarrollo industrial, hubo movimientos migratorios de las zonas más deprimidas, como Galicia, hacia

núcleos periféricos de grandes ciudades como Bilbao. En Cataluña la frecuencia se sitúa en un 3,1%^{3,5} y en las islas Baleares la incidencia no superó el 2%. La presencia de esta mutación probablemente sea debida a las invasiones y asentamiento de antiguas tribus europeas⁹. Hacia el sur los estudios realizados cifran en Extremadura una frecuencia de un 2%¹⁰ y en Madrid hemos determinado un 2,3% (tabla 1). Esta distribución coincide con la que se viene observando globalmente en Europa: cuanto más al norte, mayor es la frecuencia⁷.

Como cabía esperar, y al igual que en la mayoría de los estudios, a excepción de Cataluña y Galicia^{5,6}, no se ha encontrado ningún caso de homocigocidad para la mutación C282Y, probablemente debido al tamaño muestral, ya que para una frecuencia estimada del parámetro C282Y homocigoto del 0,5% con un error del 1%, el número de neonatos necesarios debería ser de 185.748. Ante la imposibilidad de reclutar un número tan elevado, dado el bajo índice de natalidad en España (de aproximadamente 1,2), se optó por reclutar a 551 neonatos con un error esperado del 1,4%.

En España, el comportamiento de la mutación H63D difiere de la C282Y. La mayor incidencia se localiza en el País Vasco (30,4%), donde se supone que tuvo origen la mutación durante el Paleolítico⁷, y según se desplaza hacia el este (Cataluña e islas Baleares) y oeste (Galicia) la frecuencia se sitúa en torno al 22%. El punto más al sur (Extremadura) muestra la menor incidencia (16%). Nuestro estudio, que abarcó el centro de la península, mostró un 21,05%, sin diferir demasiado del resto de los estudios en españoles⁵⁻¹⁰.

De este estudio cabe destacar la elevada incidencia de la doble heterocigosis (4%), lo que podría justificar un cribado neonatal, ya que tanto los homocigotos para la mutación C282Y (C282Y/C282Y) como los doble heterocigotos para la mutación C282Y y H63D (C282Y/H63D)¹ se consideran genotipos potencialmente causantes de la enfermedad y

conocer de antemano el genotipo podría ayudar a evitar que se desarrolle la enfermedad en la fase adulta.

Paloma Ropero-Gradilla,
Fernando A. González-Fernández,
Olga Briceño-Polacre y Ana Villegas-Martínez

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. España.

- Bothwell TH, Charlton RW, Motulsky AG. Haemochromatosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and biochemical basis of inherited disease. 7th ed. 1996. p. 2237-69.
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Genet*. 1996;13:399-408.
- Sánchez M, Villa M, Ingelmo M, Sanz C, Bruguera M, Ascaso C, et al. Population screening for hemochromatosis: a study in 5370 Spanish blood donors. *J Hepatol*. 2003;38:745-50.
- Aguilar P, Jaenjeau PH, Masmejean C, Guillard C, Biron C, Rabesandratana H, et al. Simple and rapid detection of the newly described mutations in the *HLA-H* gene. *Blood*. 1997;89:1835-6.
- Altés A, Ruiz A, Barceló MJ, Remacha AF, Puig T, Maya JA, et al. Prevalence of the C282Y, H63D, and S65C mutations of the *HFE* gene in 1146 newborns from a region of Northern Spain. *Genetic Testing*. 2004;8:407-10.
- Soto L, Vega A, Goyanes V, Valverde D. Haemochromatosis in Galicia (NW Spain) a Celtic influence? *Clin Genet*. 2000;57:454-5.
- Merryweather-Clarke AT, Pointon JJ, Jouanolle AM, Rochette J, Robson KJH. Geography of *HFE* C282Y and H63D mutations. *Genetic Testing*. 2000;4:183-98.
- De Juan MD, Reta A, Castiella A, Pozueta J, Prada A, Cuadrado E. *HFE* gene mutations analysis in Basque hereditary haemochromatosis patients and controls. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:961-4.
- Guix P, Picornell A, Parera M, Galvés A, Obregon A, Ramón MM, et al. Distribution of *HFE* C282Y and H63D mutations in the Balearic Islands (NE Spain). *Clin Genet*. 2002;61:43-8.
- Álvarez S, Mesa MS, Bandrés F, Arroyo E. C282Y and H63D mutation frequencies in a population from central Spain. *Disease Markers*. 2001;17:111-4.