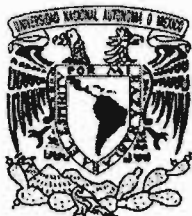


11216



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

"EPIDEMIOLOGIA DE LAS ATRESIAS
CONGÉNITAS DEL TUBO DIGESTIVO"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA
P R E S E N T A:

DR. ALEJANDRO MARTINEZ JUÁREZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. OSVALDO MAXIMO MUTCHINICK BARINGOLTZ

MÉXICO, D.F.

2005



0348730



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
— México, D.F.



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Alejandro Martínez Juárez

FECHA: 27-Sept-05

FIRMA: [Signature]

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Desarrollo Embrionario del Aparato Digestivo	1
1.1.1. Formación del tubo digestivo primitivo	1
1.1.2. Formación del esófago	2
1.1.3. Formación de los intestinos	4
1.1.4. Desarrollo anorrectal	6
1.2. Malformaciones Congénitas	8
1.3. Malformaciones Congénitas del Tubo Digestivo	11
1.3.1. Atresia esofágica	11
1.3.2. Atresia intestinal	14
1.3.3. Atresia anorrectal	18
1.4. Etiología de las Atresias y Estenosis del Tubo Digestivo	22
1.5. Epidemiología	28
1.5.1. Prevalencia	28
1.5.2. Distribución por sexos	29
1.6. Factores de riesgo asociados	30
1.6.1. Peso, talla y edad gestacional	30
1.6.2. Factores demográficos y reproductivos	31
a) <i>Edad materna</i>	31
b) <i>Edad paterna</i>	32
c) <i>Paridad y orden de gestación</i>	33
d) <i>Metrorragia y pérdidas fetales</i>	33
e) <i>Gemelaridad</i>	34
1.6.3. Factores genéticos	34
a) <i>Malformados en la familia</i>	34
b) <i>Consanguinidad</i>	35
1.6.4. Factores ambientales	36
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
3. JUSTIFICACIÓN	41
4. HIPÓTESIS	42
5. OBJETIVOS	43
5.1. Objetivo General	43
5.2. Objetivos Específicos	43

6. MATERIAL	44
6.1. Diseño del programa	44
6.2. Recolección de la Información	45
6.3. Selección de la muestra	46
6.4. Criterios de selección	50
6.4.1. Criterios de inclusión	50
6.4.2. Criterios de exclusión	50
6.5. Definiciones operacionales	50
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	52
8. RESULTADOS	55
8.1. Características Epidemiológicas de las ATD	55
8.1.1. Prevalencias al nacimiento y distribución por tipo de presentación clínica	55
8.1.2. Patrones malformativos	56
8.1.3. Distribución por sexos	58
8.2. Características de los RN con ATD	59
8.2.1. Peso, Talla, Perímetro Cefálico y Edad Gestacional	59
8.3. Análisis de Factores de Riesgo	67
8.3.1. Antecedentes reproductivos de los padres	67
a) <i>Edad Materna</i>	67
b) <i>Edad Paterna</i>	69
c) <i>Orden de Gestación</i>	69
d) <i>Metrorragia durante el Primer Trimestre del Embarazo</i>	72
e) <i>Pérdidas Fetales</i>	73
f) <i>Gemelaridad</i>	74
8.3.2. Factores Genéticos	75
a) <i>Consanguinidad</i>	75
b) <i>Parientes con Malformaciones Congénitas</i>	76
8.3.3. Factores ambientales	78
a) <i>Exposición Materna durante el Primer Trimestre del Embarazo</i>	78
9. DISCUSIÓN	83
BIBLIOGRAFÍA	97

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Desarrollo Embrionario del Aparato Digestivo

1.1.1. Formación del tubo digestivo primitivo

Durante la tercera semana del desarrollo, al concluir el proceso de gastrulación, el embrión está constituido por tres capas germinales circulares planas: endodermo, mesodermo y ectodermo. El endodermo puede observarse como el techo del saco vitelino y el ectodermo como el piso de la cavidad amniótica. Al final de esta semana, el embrión sufre dos plegamientos simultáneos (cefálico y caudal) a lo largo de su plano sagital, adquiriendo forma de "C". Al mismo tiempo ocurre un plegamiento en sentido ventral de las porciones laterales de las tres hojas blastodérmicas, las cuales se fusionan hacia la línea media en la porción más rostral y más caudal del cuerpo embrionario. Estos movimientos morfogenéticos dan como resultado la formación de un tubo endodérmico llamado tubo digestivo primitivo. Este tubo queda comunicado ventralmente, en todo su tercio medio, con el saco vitelino mediante el conducto onfaloentérico. La porción de intestino primitivo que todavía se comunica con el saco vitelino se denomina intestino medio y las porciones rostral y caudal restantes se denominan intestino anterior y posterior, respectivamente (Figura 1).¹⁻³

1.1.2. Formación del esófago

Entre la tercera y cuarta semanas del desarrollo, en el intestino anterior, a nivel inmediatamente caudal a las bolsas faríngeas, ocurre un estrechamiento brusco y aparece una pequeña evaginación ventral (la yema pulmonar) que se separa cada vez más de la pared del intestino anterior mediante la formación del tabique traqueo-esofágico y que dará lugar a la tráquea y primordios pulmonares (Figura 2). La región del intestino anterior que queda inmediatamente caudal a la yema del pulmón es el esófago. Este segmento al comienzo es muy corto, y parece como si el estómago (que se distingue como una región dilatada en la porción caudal del intestino anterior) llegara casi hasta la faringe (figura 3). Hacia la séptima semana, después de que el intestino se alarga de forma considerable, el esófago adopta unas proporciones similares a las postnatales en relación con la localización del estómago.

En sus etapas más incipientes el epitelio del esófago es cilíndrico estratificado. Hacia la octava semana éste prolifera y ocluye la luz del esófago, posteriormente aparecen en él unas grandes vacuolas que se fusionan y a finales de la octava semana se completa la recanalización del esófago, pero esta vez con un epitelio ciliado de múltiples capas. Alrededor de la semana 14 este epitelio es remplazado por el epitelio escamoso estratificado que caracteriza al esófago adulto. ^{4, 5}

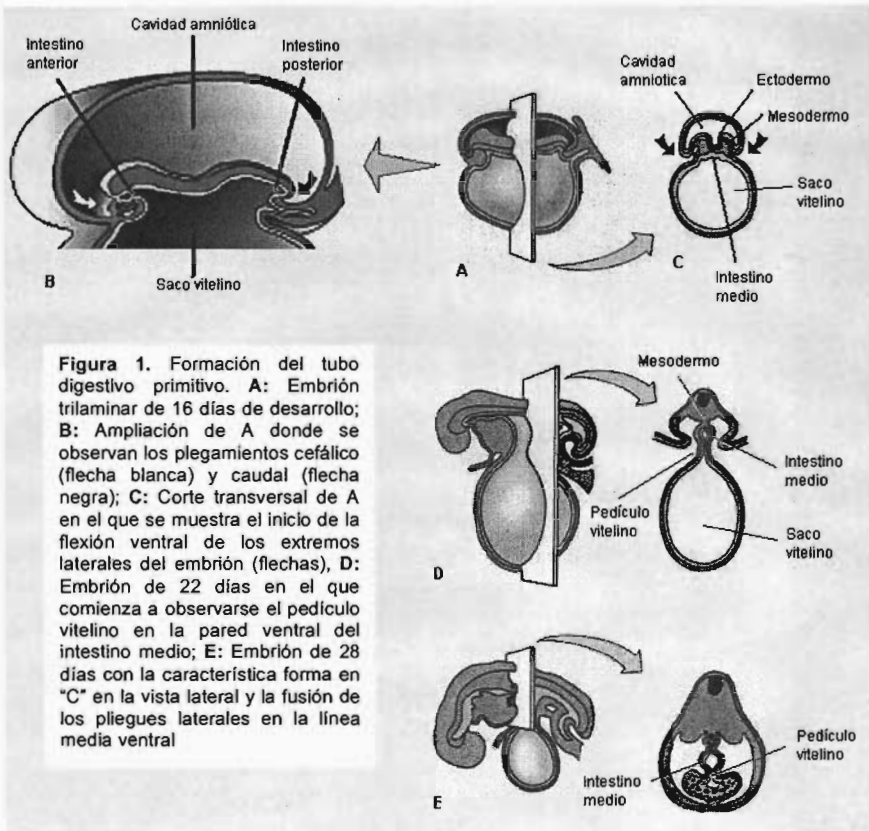


Figura 1. Formación del tubo digestivo primitivo. **A:** Embrión trilaminar de 16 días de desarrollo; **B:** Ampliación de A donde se observan los plegamientos cefálico (flecha blanca) y caudal (flecha negra); **C:** Corte transversal de A en el que se muestra el inicio de la flexión ventral de los extremos laterales del embrión (flechas); **D:** Embrión de 22 días en el que comienza a observarse el pedículo vitelino en la pared ventral del intestino medio; **E:** Embrión de 28 días con la característica forma en "C" en la vista lateral y la fusión de los pliegues laterales en la línea media ventral

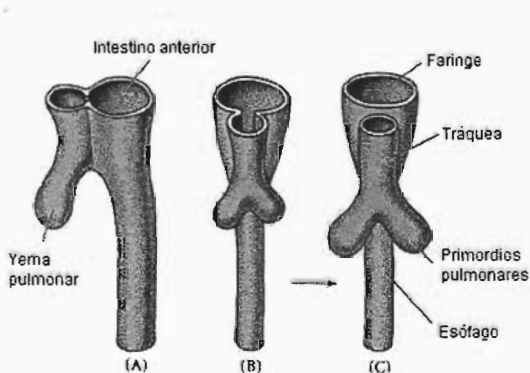


Figura 2. División del intestino anterior en esófago y divertículo respiratorio durante la tercera y cuarta semanas del desarrollo humano. (A) Vista lateral, final de la semana 3. (B,C) Vistas ventrales, semana 4.

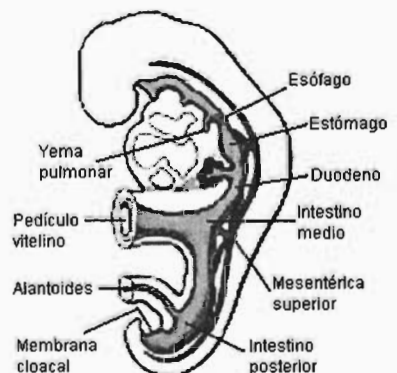


Figura 3. Embrión de cuatro semanas de desarrollo.

1.1.3. Formación de los intestinos

Los intestinos (delgado y grueso) se forman de la parte caudal del intestino primitivo anterior, y de todo el intestino primitivo medio y posterior. Hay dos puntos de referencia útiles para comprender su transformación macroscópica. El primero es el pedículo vitelino, que se extiende desde la pared anterior del intestino medio hasta el saco vitelino. El segundo es una rama de la aorta que llega a la pared dorsal del intestino medio, la arteria mesentérica superior. Esta arteria sirve como eje alrededor del cual se producirá más tarde la rotación del intestino (Figura 3).¹

Ya en la quinta semana, la longitud del intestino crece más que la del embrión, por lo que el intestino medio se pliega ventralmente, formando un asa similar a una horquilla, con un brazo superior y otro inferior. El brazo inferior de esta asa intestinal rota en sentido contrario a las manecillas del reloj, alrededor del brazo superior. La principal consecuencia de esta rotación es que se lleva al colon por delante del intestino delgado, de manera que pueda adoptar con facilidad su posición en forma de "C" a lo largo de la pared ventral del abdomen (Figura 4). Hacia la sexta y séptima semanas, el volumen del intestino en desarrollo es mayor al que puede alojarse en la cavidad abdominal, por lo que se hernia hacia el interior del cordón umbilical. Hacia la décima semana la cavidad abdominal ha crecido lo suficiente para dar cabida al tracto intestinal, y las asas de intestino herniadas vuelven a la cavidad abdominal. Las asas del intestino delgado se introducen primero; a medida que lo hacen, empujan la parte distal del colon —que nunca se hernió— hacia el lado izquierdo de la cavidad peritoneal, así se establece la posición definitiva del colon descendente. Después de que el intestino delgado ha ocupado su posición intrabdominal, la parte

proximal del colon que se había herniado también regresa a la cavidad, esta vez su extremo cecal se sitúa hacia la derecha y hacia abajo.

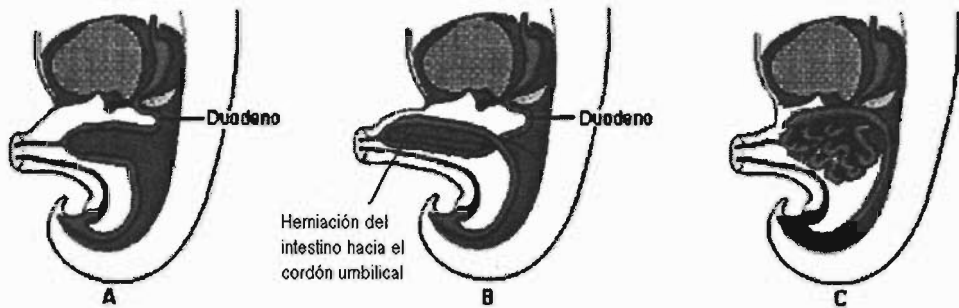


Figura 4. Desarrollo de los intestinos. A. Pliegue ventral del intestino medio. B. Herniación intestinal. C. Retorno de las asas intestinales a la cavidad abdominal.

Durante la quinta semana del desarrollo el epitelio del intestino delgado empieza una fase de proliferación rápida cuyo resultado es la oclusión temporal de la luz del mismo entre las semanas sexta a séptima. En un par de semanas la luz se recanaliza, pero además aparecen varias pequeñas vacuolas secundarias semejantes a hendiduras por debajo de la superficie del epitelio poliestratificado, así como unos cordones de mesodermo que se proyectan hacia la luz del intestino. Una combinación de coalescencia de las vacuolas secundarias y un crecimiento continuo y ascendente de mesénquima por debajo del epitelio (evaginaciones) provoca la formación de numerosas vellosidades intestinales. En esta época el epitelio se transforma de estratificado a cilíndrico simple.^{6, 7}

1.1.4. Desarrollo anorrectal

Los dos tercios superiores (unos 25mm) del canal anal adulto derivan del intestino posterior; el tercio inferior (alrededor de 13mm) procede del proctodeo. El proctodeo es una invaginación de ectodermo cuyo fondo está delimitado por una membrana que la separa del extremo del intestino posterior conocida como membrana cloacal. El proctodeo se forma por la flexión ventral que sufre la porción caudal del cuerpo del embrión (Figura 5A).

Durante la tercera semana del desarrollo, en la pared anterior de la región más caudal del intestino posterior, surge una evaginación que se extiende hacia el pedículo vitelino: el alantoides (que más adelante crecerá y formará el seno urogenital). A comienzos de la cuarta semana la desembocadura en común del intestino posterior y de la base del alantoides se dilata y forma una cavidad conocida como cloaca, que en su extremo más distal está limitada por la membrana cloacal. Esta membrana está compuesta por endodermo de la cloaca y ectodermo del proctodeo. (Figura 5A).

En la porción superior de la cloaca, un tabique de tejido mesodérmico llamado septo uorrectal se sitúa entre el intestino posterior y la base de la alantoides. Durante la sexta y la séptima semanas, el tabique uorrectal crece hacia la membrana cloacal. Al mismo tiempo, unas crestas procedentes del mesodermo pericloacal se extienden desde las zonas laterales hacia el interior de la cloaca. La combinación del crecimiento hacia la línea media de las crestas laterales y el crecimiento del tabique uorrectal hacia la membrana cloacal divide a la cloaca en los senos rectal y urogenital. Una vez que la cloaca se divide, la membrana cloacal

también se subdivide en una membrana anal, que cierra el extremo del intestino posterior, y una membrana urogenital, que cierra el seno urogenital y lo aísla del exterior (Figura 5 B y C).

Hacia el final de la octava semana la membrana anal se rompe por apoptosis y permite la libre comunicación entre el intestino posterior y el exterior. El área en la cual se fusionan el tabique uorrectal y los pliegues mesodérmicos laterales con la membrana cloacal se convierte en el cuerpo perineal, que representa la zona de división entre los sistemas digestivo y urogenital.^{8,9}

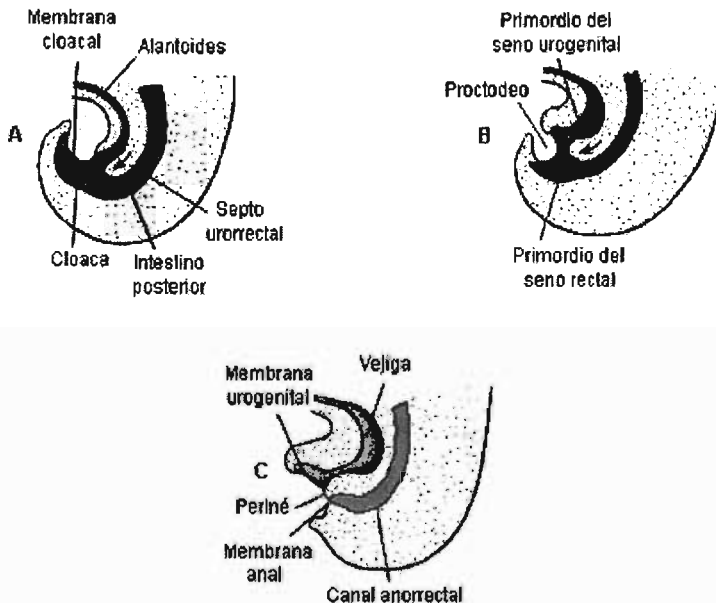


Figura 5. Etapas sucesivas de la división de la cloaca en recto y seno urogenital por el tabique uorrectal. A, B y C, Vistas desde el lado izquierdo, a las cuatro, seis y siete semanas, respectivamente.

1.2. Malformaciones Congénitas

Las malformaciones congénitas (MC) son defectos morfológicos de órganos o tejidos que resultan de una anomalía intrínseca del desarrollo embrionario y que se encuentran presentes al nacimiento, sean evidentes o no. Ocupan un lugar preponderante en la patología humana, tanto por su relativa frecuencia como por las repercusiones funcionales, estéticas, psicológicas, sociales y económicas que condicionan. La severidad de éstas es variable y va desde las que son consideradas alteraciones morfológicas que cursan con consecuencias médicas de fácil solución (MC menores), hasta las que alteran de tal forma los órganos y/o partes del cuerpo que requieren tratamiento médico quirúrgico para restituir la salud del paciente (MC mayores) y otras que son incompatibles con la vida.^{10 - 14}

Según Mutchinick y cols. (1988), "la frecuencia de las MC externas en la mayoría de las poblaciones estudiadas es de alrededor de 2% en recién nacidos vivos (RNV) y de casi 12% en recién nacidos muertos (RNM). La cifra de 2% se eleva aproximadamente 0.5% si se incluyen los defectos internos y a cerca de 3.5% si se consideran tanto RNV como RNM. Estudios de seguimiento hasta los cinco años de edad muestran que esta prevalencia se eleva a 10%". Si bien la frecuencia de las MC en su conjunto es muy similar en diferentes estudios y diversas poblaciones, consideradas por diagnóstico específico la prevalencia de las mismas muestra marcadas diferencias entre distintas poblaciones y también entre diversos grupos étnicos de una misma población. La variación observada también es debida en gran parte a aspectos relacionados con la definición de MC y a los métodos de detección de las mismas utilizados en los diversos estudios.^{15, 16}

En otro estudio, el autor previamente citado (Mutchinick, 1989) señala que “en los países desarrollados, las MC o sus complicaciones causan aproximadamente el 25% de las muertes durante la infancia y un 60% de las camas en hospitales pediátricos están ocupadas por niños internados para tratamiento quirúrgico de éstas”. En países en vías de desarrollo, como el nuestro, se espera que en la medida en que mejore el nivel socioeconómico y cultural de la población y la cobertura de los servicios de salud, se observe un aumento relativo en la proporción de muertes debidas a MC y de la tasa de morbilidad por aumento en la sobrevivencia de los RN malformados.¹⁷

Las MC pueden ser de etiología genética (mutaciones génicas o anomalías cromosómicas), ambiental (tanto por defectos nutricionales como por el efecto teratogénico de agentes biológicos, químicos y físicos, frecuentemente condicionados por el estilo de vida de la madre de los productos afectados) o multifactorial, debida a la interacción entre una predisposición genética variable con factores ambientales diversos. De acuerdo con López y cols. (2001), se considera que alrededor de 70% de las malformaciones son de origen desconocido, 20% se relacionan con mutaciones génicas, 7 a 8% con aberraciones cromosómicas y menos de 3% con teratógenos comprobados.¹⁸

La determinación precisa de una etiología multifactorial de las MC es difícil debido a que en la mayoría de las instancias se desconocen los genes y los agentes ambientales implicados. Para abordar este problema, uno de los métodos más utilizados en el estudio de la etiología de las MC son los estudios epidemiológicos, especialmente los de casos y controles, que tienen como propósito detectar aquellos

factores de riesgo que puedan estar relacionados con determinadas alteraciones del desarrollo embrionario normal.¹⁵

Para poder identificar algún agente como posible factor de riesgo es necesario demostrar que se encuentra asociado con el desarrollo de la malformación y que su presencia preceda al desarrollo del defecto.¹⁹

Cuadro 1.1. Malformaciones más frecuentes del tubo digestivo según su localización anatómica		
Esófago	Intestino delgado	Colon, recto y ano
Atresia	Atresia	Atresia
Estenosis	Estenosis	Estenosis
Fístula traqueo- esofágica	Malrotación	Megacolon aganglionar
Esófago corto con hernia hiatal congénita	Duplicación	Duplicación
	Diverticulosis	Diverticulosis
	Persistencia del conducto vitelino:	Extrofia de cloaca
	Divertículo de Meckel	Fístulas:
	Quiste vitelino	recto-vesical
	Fístula vitelina	recto-vaginal
	Seno umbilical	recto-uretral
		recto-perineal
		recto-escrotal

1.3. Malformaciones Congénitas del Tubo Digestivo

El tubo digestivo (TD) es objeto de múltiples MC mayores y menores (Cuadro 1.1). De éstas, las atresias y estenosis que pueden ocurrir a cualquier nivel del mismo, desde el esófago hasta el ano, tienen gran importancia debido a su frecuencia y por la morbilidad y mortalidad que condicionan. Con base en su localización anatómica, las atresias del tubo digestivo (ATD) se clasifican en: esofágicas, intestinales y anales.²⁰⁻²²

1.3.1. Atresia esofágica

La atresia esofágica (AE) se caracteriza por la oclusión total del esófago. Es frecuente que se acompañe de fístula traqueo-esofágica (FTE) que conecta un bronquio o la tráquea con alguna porción del esófago. En base a la presencia y localización de la FTE se ha establecido un sistema de clasificación para este tipo de MC (Fig. 6).

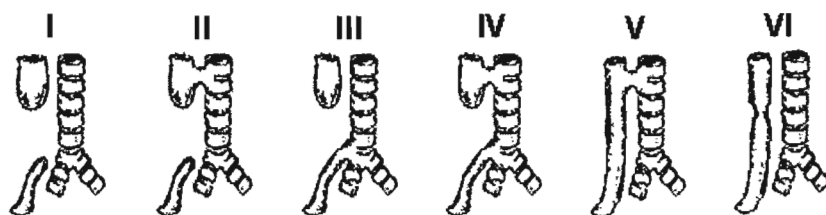


Figura 6. Diferentes tipos de atresia esofágica. De izquierda a derecha: Tipo I: Atresia esofágica sin fístula. Tipo II: Atresia esofágica con FTE proximal. Tipo III: Atresia esofágica con FTE distal. Tipo IV: Atresia esofágica con FTE proximal y distal. Tipo V: FTE sin atresia de esófago. Tipo VI: Estenosis esofágica sin atresia de esófago.

La AE con fistula traqueo-esofágica en la porción distal del esófago es la variedad más frecuente de esta malformación, encontrándose en el 76 a 90% de los casos. Según el registro de la sección quirúrgica de la Academia Americana de Pediatría (RSQAAP) y de una serie de casos descrita en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), los diferentes tipos de AE se presentan en las proporciones descritas en el cuadro 1.2.^{23, 24}

Cuadro 1.2. Frecuencia de los diferentes tipos de AE en México		
Tipo de atresia	RSQAAP (%)	INP (%)
I	7.7	8.2
II	0.8	0.6
III	86.5	87.2
IV	0.7	0.6
V	4.2	3.1
VI	0.1	0.3

Fuente: Maza y cols. 1994

Las manifestaciones clínicas comienzan en las primeras horas de vida extrauterina, observándose secreciones orales y faríngeas excesivas, así como regurgitación inmediata, cianosis y tos al intentar alimentarlo. Dado que la forma más frecuente de fistula comunica la tráquea y el esófago distal, el abdomen se distiende, en ocasiones hasta interferir con la respiración. Si la fistula comunica el esófago con

la tráquea se puede producir una aspiración masiva al intentar alimentar al RN por primera vez. Los lactantes con atresia pero sin fístula tienen un abdomen excavado, sin gases. Aunque la broncoaspiración de secreciones faríngeas es un hallazgo casi constante en los niños con AE, lo que puede provocar la muerte es la neumonitis química secundaria a la aspiración de contenido gástrico a través de la fístula distal. El diagnóstico debe ser precoz, en la misma sala de partos durante la evaluación inicial del RN, pues la aspiración pulmonar es una determinante fundamental del pronóstico.

El diagnóstico se confirma por la imposibilidad de pasar una sonda al estómago. En general la sonda se detiene bruscamente a 10 u 11 cm del nivel de la encía superior y las radiografías muestran la sonda enrollada en el fondo de saco superior del esófago. A veces, la radiografía simple de tórax muestra el aspecto típico de un esófago dilatado con aire. La presencia de aire en abdomen indica la existencia de una fístula entre la tráquea y el esófago distal.^{23, 25-27}

La AE es una urgencia quirúrgica. La selección de la estrategia terapéutica depende de las condiciones del paciente, pero en muchas ocasiones exigen que la cirugía se realice en dos etapas; la primera suele ser la ligadura de la fístula y la inserción de un tubo de gastrostomía para alimentación, siendo la segunda la anastomosis de ambos extremos del esófago.^{28, 29} Los alimentos por vía oral suelen tolerarse a los 8-10 días después de la anastomosis primaria.

A pesar de que la sobrevida de los pacientes con AE mejoró significativamente en años recientes como consecuencia del desarrollo tecnológico, aún existe una alta incidencia de complicaciones postoperatorias a corto y largo plazo. Son frecuentes la fuga (27%) y la estenosis (49%) de la anastomosis. Ésta última puede requerir de

dilataciones. La motilidad postoperatoria del esófago distal es siempre anormal, favoreciendo el reflujo gastroesofágico (52%) y la broncoaspiración, con la consecuente neumonía o atelectasia (57%). Otras complicaciones menos frecuentes son traqueomalacia (26%) y recurrencia de la FTE (7%).^{30, 31} Es frecuente la existencia de otras malformaciones congénitas asociadas (ver más adelante), y a menudo, éstas son el motivo más importante de muerte en los pacientes con AE.³²⁻³⁴

1.3.2. Atresia intestinal

La atresia intestinal (AI) es la oclusión total de la luz de algún segmento del intestino delgado. En este defecto, los extremos intestinales proximal y distal a la interrupción terminan en un saco ciego y puede haber una brecha en el mesenterio. El asa intestinal proximal está dilatada en gran medida y el intestino distal a la lesión se encuentra colapsado y frecuentemente contiene meconio. Raramente, los segmentos atrésicos son múltiples. Este tipo de malformaciones se puede categorizar en tres grupos basándose en la localización anatómica de la lesión en: atresia duodenal, yeyunal e ileal. En base a su morfología se pueden distinguir tres tipos de atresia intestinal: 1) oclusión de la luz en forma de diafragma, 2) fondo de saco ciego sin continuidad con el segmento distal y 3) segmentos del intestino unidos por cordones.

35-38

Un tipo especial de atresia intestinal, tanto por su morfología como por su etiología (ver más adelante), es la que ocurre en la región yeyunal proximal con discontinuidad del intestino, amplio defecto mesentérico y disposición helicoidal del

segmento distal del íleon alrededor de una arteria mesentérica superior anormal, por lo que recibe el nombre de atresia intestinal en "cáscara de manzana" (Fig. 7).^{39, 40}

Aunque generalmente se considera que la localización más frecuente de la atresia en intestino delgado es el duodeno (45-49%), seguida del yeyuno (36%) y el íleon (14%), en algunas poblaciones como Francia y California se ha descrito un patrón de frecuencias diferente.^{20, 36, 41, 42}

Las manifestaciones clínicas de la AI varían dependiendo del nivel de la atresia, pero generalmente se presentan durante el primer día de vida extrauterina e incluyen distensión abdominal, vómitos (bilíares o no), e ictericia.

La obstrucción intestinal alta se caracteriza por vómitos que persisten aún después de suspender la ingestión de alimentos y solo en algunos casos se acompaña de distensión abdominal. En las atresias duodenales y en las yeyunales altas puede presentarse polihidramnios. Cuando se observa este signo se debe aspirar el estómago del RN. La aspiración de 10-15 ml o más de líquido gástrico, especialmente si es bilioso, sugiere la existencia de una obstrucción intestinal alta. En algunas ocasiones la estenosis duodenal puede causar un cuadro clínico similar al de la estenosis pilórica (distensión epigástrica, presencia de ondas gástricas y vómitos en proyectil); sin embargo, la distensión puede no ser persistente ya que disminuye con los vómitos. Éstos últimos suelen contener bilis si la obstrucción ocurre por debajo de la ampolla de Vater. Cuando la atresia está en la parte superior del intestino delgado pueden evacuarse inicialmente algunas deposiciones meconiales.

La obstrucción intestinal baja se caracteriza principalmente por distensión más generalizada y con abombamiento de los flancos, pudiendo los vómitos presentarse tardíamente e incluso fecaloides.

Las radiografías abdominales muestran distensión del intestino por encima del sitio de obstrucción pudiéndose ver en las asas distendidas múltiples niveles hidro-aéreos. La cantidad de asa intestinal distendida puede proveer información sobre el nivel de la obstrucción (Fig. 8). Algunos signos radiológicos ayudan a un diagnóstico preciso, como el de “doble burbuja” en la placa en posición erecta para la atresia duodenal. Esta imagen se compone por el aire que se encuentra en el techo del estómago y del duodeno distendido, separado por una línea que se produce por el contenido líquido de ambas vísceras (Fig. 9). Con las radiografías simples resulta difícil diferenciar si las asas dilatadas corresponden al intestino delgado o al colon, por lo que puede ser necesario un estudio de colon con material de contraste. Un colon pequeño (microcolon) sugiere falta de uso y la presencia de obstrucción proximal a la válvula ileocecal. ^{35, 37, 43-49}

Si no se trata con prontitud, el curso clínico de la AI progresa rápidamente y el lactante muere en pocos días. Si se realiza un diagnóstico precoz con un tratamiento oportuno y adecuado la recuperación suele ser total. El tratamiento es quirúrgico, la atresia intestinal requiere resección de la porción proximal dilatada del intestino, seguido por una anastomosis término-terminal. Los lactantes pueden resistir una resección masiva del intestino delgado si la lesión lo requiere. Si existe un diafragma mucoso, una plastia con resección parcial de la membrana es una alternativa preferible a la resección de un asa. ⁴⁹⁻⁵¹

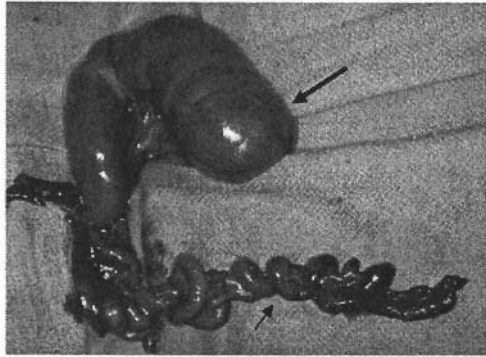


Figura 7. Atresia Intestinal en cáscara de manzana. Se observan el muñón duodenal (flecha gruesa) y el resto del asa yeyunoileal en disposición helicoidal (flecha delgada). www.vh.org



Figura 8. Radiografía simple de abdomen que muestra la imagen de cuatro burbujas, característica de una atresia a nivel yeyunal. Una de las burbujas se debe a un muñón duodenal muy dilatado (flecha). *Acta Pediatr Mex* 2002;23(1):18-20

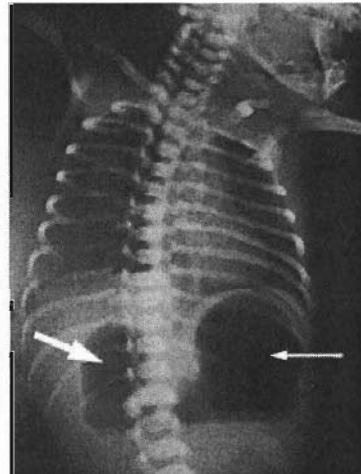


Figura 9. Radiografía simple de abdomen que muestra el signo característico de "doble burbuja" que confirma el diagnóstico de atresia duodenal. Se observan las dilataciones del estómago (flecha delgada) y del duodeno proximal (flecha gruesa). *Am Fam Physician* 2000;61:2791-8

1.3.3. Atresia anorrectal

La atresia anal (AA) se caracteriza por la falta de continuidad del canal anorrectal, resultado de la oclusión total del recto y/o ano. La desembocadura anal puede estar ausente por completo o estar presente ya sea como una foseta perineal o como un orificio anal bien desarrollado que termina en un fondo de saco ciego de varios centímetros de longitud. Frecuentemente (70% de los casos) se acompaña de una fístula, la cual puede desembocar en cualquiera de las estructuras anatómicas adyacentes.



Figura 10. Tipos de atresia anal. De izquierda a derecha: Tipo 1 (estenosis anal), Tipo 2 (membrana anal), Tipo 3 (agenesia anal) y Tipo 4 (agenesia anorrectal)

Aunque anteriormente se describían cuatro tipos de AA basándose en las características estructurales de la malformación (Fig. 10), en la actualidad con fines terapéuticos se prefiere una clasificación anatómica que considera tres grupos de atresias: *altas* o *supraelevadoras*, *intermedias* o *transelevadoras* y *bajas* o *infraelevadoras*, de acuerdo a si el fondo de saco ciego proximal se encuentra por

arriba, a nivel o por debajo del músculo elevador del ano, respectivamente. Cerca del 80% de todos los casos de AA son de tipo 3. Las malformaciones ano-rectales altas ocurren en 47.5% de los pacientes, las intermedias en 12.5% y las bajas en 35%. El 5% restante incluye malformaciones raras no clasificables o no especificadas. En los varones predominan las AA altas (58%) y en mujeres las AA bajas (59%).

La fístula puede ser recto-vesical, recto-uretral o recto-perineal (ano-cutánea) en varones, y recto-vaginal, recto-vestibular, o recto-perineal en mujeres (Fig. 11).

52-57

Las manifestaciones clínicas de la AA varían de acuerdo al tipo. Cuando la atresia no se acompaña de fístula se presentan distensión abdominal, vómito, ausencia de evacuaciones y deshidratación. En las mujeres, rara vez se presentan estos signos. Aproximadamente en la mitad de los pacientes las fístulas son lo suficientemente grandes para permitir la evacuación de las heces, en estos casos el cuadro puede tolerarse durante años, en los varones puede observarse salida de meconio con la orina y en las mujeres a través del canal vaginal.

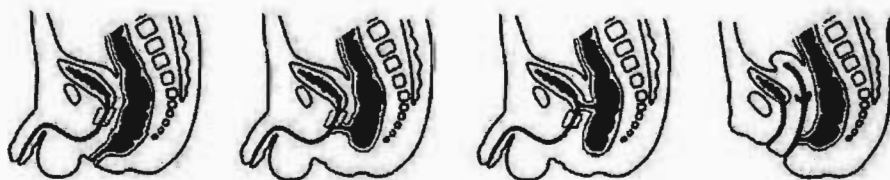


Figura 11. Diferentes tipos de fístulas rectales. De izquierda a derecha: recto-perineal, recto-uretral, recto-vesical y recto-vaginal.

El diagnóstico por lo general se establece en la exploración inicial del recién nacido. Tan solo con la inspección del periné se puede determinar el nivel del fondo de saco en aproximadamente el 80% de los varones y el 90% de las mujeres. Una membrana anal imperforada es rápidamente identificada como una membrana translúcida que se distiende progresivamente por el meconio que tiene detrás. Clínicamente, si se observa una fístula en cualquier parte de la piel perineal en un varón o fuera del himen en una mujer, se puede asumir que se trata de una lesión baja. Estas fístulas pueden no ser visibles al nacimiento, pero el peristaltismo empujará gradualmente al meconio a través de ellas. Los exámenes meticulosos repetidos durante las primeras 24 horas de vida la revelarán finalmente. Una depresión anal pobremente desarrollada, un periné redondeado, o anomalías vertebrales sugieren una lesión alta.^{58, 59}

Una forma simple para determinar el nivel del fondo de saco ciego rectal es obteniendo una radiografía pélvica lateral después de sostener al niño con las piernas hacia arriba durante algunos minutos para permitir el paso de aire al saco ciego rectal (invertograma) (Figura 12). Este estudio en la práctica es poco preciso, pues diferentes factores como el aumento de la presión intraabdominal y el inadecuado desplazamiento del gas condicionan impresiones erróneas. Las radiografías con medio de contraste inyectado a través de un catéter fino insertado en la fístula confirman su presencia. En caso necesario, el nivel del saco ciego puede identificarse más precisamente mediante ultrasonido perineal o resonancia magnética pélvica. Ésta última se recomienda sobre todo para aquellos pacientes en quienes será necesaria una segunda cirugía para corregir la malformación o en aquellos con una elevada sospecha de una AA alta en el diagnóstico inicial.^{56, 60}

El tratamiento varía de acuerdo a la severidad de la malformación. Para la estenosis anal con una localización normal del orificio anal, solo se necesitan dilataciones. Los RN con una AA baja pueden tratarse mediante anoplastia, la cual comprende una sola cirugía perineal. Aquellos con lesiones intermedias o altas requieren de una reconstrucción en tres tiempos quirúrgicos. En el primero se realiza una colostomía. El segundo tiempo, que se realiza 3 a 6 meses después, consiste en la corrección de la anatomía anorrectal, incluyendo la resección de la fístula y la reconstrucción de la musculatura perineal. El último tiempo se realiza algunos meses después y consiste en el cierre de la colostomía. Dos semanas después del segundo tiempo quirúrgico deben comenzarse una serie de dilataciones anales la cuales habitualmente concluyen varios meses después del cierre de la colostomía.

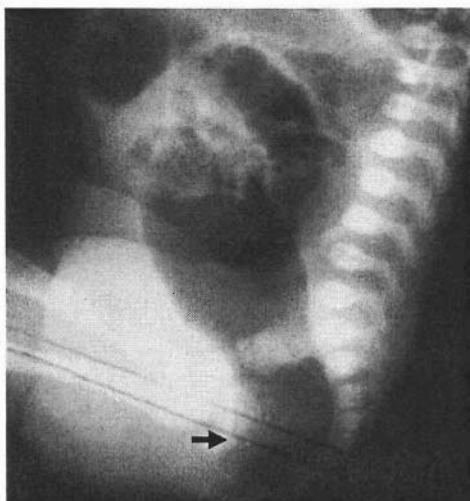


Figura 12. Radiografía pélvica lateral que muestra una atresia anal por debajo de la unión entre el tercio inferior y el tercio medio del isquion, marcado por la línea inferior trazada sobre la imagen (flecha).
RadioGraphics 1999;19:1219-1236

En los casos en que la AA es la única malformación, la sobrevida es casi del 100%. La evolución de estos pacientes depende de la severidad de la atresia y de su asociación con otras malformaciones. Cuanto más alto sea el fondo de saco ciego y más extensa la operación, serán mayores las complicaciones en el postoperatorio; éstas incluyen; constipación, dehiscencia, retracción, formación de fístulas y divertículos, estenosis vaginal y uretral secundarias, e incontinencia por rebosamiento. La continencia fecal es la principal meta después de la corrección de la atresia. Los factores pronósticos para la continencia incluyen el nivel del fondo de saco y la integridad del sacro. Los mejores resultados se observan en pacientes con atresias bajas y sacro normal, en quienes se ha reportado que la incontinencia fecal ocurre hasta en 40% de los pacientes seguidos a largo plazo. En aquellos con lesiones intermedias la incontinencia se reporta en 50 a 70%, y en lesiones altas es cercana al 100%.⁶¹⁻⁶⁷

1.4. Etiología de las Atresias y Estenosis del Tubo Digestivo

A pesar de que los movimientos morfogenéticos involucrados en la patogenia de las ATD se han podido caracterizar de manera aceptable, la causa de estas malformaciones no se conoce aún; pero tal como sucede con muchos defectos congénitos, su patogénesis se relaciona con factores genéticos y ambientales.

La mayoría de los autores proponen que la atresia esofágica se debe a la desviación del tabique traqueoesofágico en una dirección posterior a la normal, como consecuencia de lo cual existe una separación incompleta del esófago y del tubo

laringotraqueal, que se pone de manifiesto con la existencia de una fístula entre estas estructuras. La atresia esofágica aislada y sobre todo aquella en la cual existe atresia del tubo digestivo a otro nivel, se puede relacionar a la falta de recanalización del esófago durante la octava semana del desarrollo. Se cree que el motivo de esta interrupción del desarrollo es la falla en los mecanismos que inician y controlan la apoptosis de las células endodérmicas.⁶⁸⁻⁷¹

La causa de la atresia intestinal parece variar con relación a su localización y a la coexistencia de otras malformaciones. Se piensa que la causa más frecuente de atresia duodenal es una falla en la recanalización durante la séptima y la octava semanas del desarrollo. La atresia duodenal también puede resultar de la compresión del intestino en desarrollo por un páncreas anular. En contraste, la causa más frecuente de las atresias ileal y yeyunal, sobre todo cuando se presenta atresia ileoyeyunal múltiple, se cree que es la disrupción del aporte sanguíneo al intestino delgado durante la etapa fetal. Sin embargo, un análisis detallado de piezas quirúrgicas de atresias de intestino delgado demostró que las formas hereditarias de atresia múltiple y algunos casos no hereditarios son el resultado de un proceso malformativo más que de uno isquémico. En cambio para la atresia en "cáscara de manzana" los hallazgos anatomopatológicos proponen a la isquemia intestinal durante el periodo fetal como mecanismo exclusivo, por ausencia de un segmento de la arteria mesentérica superior, que es la responsable de la irrigación del intestino medio. Los mecanismos patogénicos que pueden causar dicha disrupción vascular incluyen anomalías tanto en la formación como en la reabsorción de los vasos sanguíneos fetales durante el desarrollo, la compresión o la torsión de los vasos mesentéricos por un vólvulo, o la liberación de émbolos desde un gemelo

monocigótico muerto a través de conexiones vasculares placentarias. La herniación del intestino dentro de una gastrosquisis o de un onfalocele también puede producir este tipo de atresias secundarias. En la actualidad también se propone al desarrollo anormal de la notocorda y la inducción deficiente de ésta sobre el endodermo subyacente como condicionantes de las atresias del intestino medio.^{36, 39, 46, 72-74}

Las causas de AA también son diversas. En la AA de tipo membranoso existe una falla en el proceso de apoptosis que condiciona la perforación de la membrana anal a finales de la octava semana del desarrollo. El mecanismo que condiciona esta alteración en la apoptosis aún no ha sido identificado. La agenesia anal o anorrectal que no se acompaña de fístula se cree que se produce por una desviación dorsal del tabique uorrectal.

La presencia de una fístula que comunique el tracto anorrectal con el urogenital se ha tratado de explicar mediante dos mecanismos. El más conocido es aquel que propone la falta de fusión de las crestas laterales del mesodermo pericloacal en algún punto de la línea media de la cloaca. Sin embargo, recientemente Nievelstein y colaboradores (1998), basados en el análisis de embriones humanos, propusieron que las fístulas uorrectales son realmente orificios ectópicos, ya sea por la presencia de un orificio anal que se sitúa sobre el seno urogenital o por un orificio uretral que desemboca sobre el seno anorrectal. Estas desembocaduras ectópicas de los orificios anal y uretral estarían condicionadas por la falta de formación de la porción posterior o anterior, respectivamente, de la membrana anal y de la porción de cloaca suprayacente.

Aunque comúnmente casi todas las malformaciones anorrectales se atribuyen al desarrollo anómalo del tabique uorrectal, en los defectos más altos como es la

atresia rectal, la causa podría ser la recanalización anómala del colon. En los casos en que un segmento del recto se encuentra ausente, con mayor probabilidad la causa puede ser la irrigación sanguínea defectuosa como se describió para los casos de atresia del intestino delgado.^{7, 9, 56, 75}

Por otro lado, el hecho de que los diferentes tipos de atresias se encuentren frecuentemente asociados a otras anomalías congénitas, indica que el defecto se produce debido a una alteración difusa de la organogénesis durante el primer trimestre de la gestación, involucrando a los mecanismos de formación del tubo digestivo y de otros sistemas orgánicos.^{76, 77}

Hasta la fecha, no se han encontrado alteraciones cromosómicas específicas responsables de los diferentes tipos de atresias, a pesar de que éstas pueden estar presentes con mayor frecuencia en pacientes con dichas alteraciones.

La recurrencia de las ATD en algunas familias sugiere una contribución importante de los factores genéticos. Se han publicado varios reportes de casos familiares de AE, AI y AA, tanto aisladas como asociadas a otras malformaciones y se han descrito todas las formas de herencia mendeliana en cada tipo de ATD; sin embargo, debido a la baja frecuencia de estos casos hereditarios no se ha podido establecer un patrón de herencia específico para alguna de las ATD y se han considerado como entidades muy raras o incluso familiares únicas. Cabe destacar que los tipos de ATD que han mostrado agregación familiar más frecuentemente son la atresia duodenal y en "cáscara de manzana".^{40, 78-90}

Con base en algunos casos familiares se han realizado esfuerzos para identificar genes candidatos asociados a la patogenia de las ATD, pero aún no se tienen resultados consistentes. El único estudio sobresaliente es el de Celli y

colaboradores (2000), quienes identificaron una asociación importante entre la atresia esofágica sindrómica familiar y la haploinsuficiencia de la región 2p23-p24.⁹¹⁻

94

Los estudios con animales han permitido identificar parcialmente algunas de las rutas de señalización celular que participan en la diferenciación del tubo digestivo y proponer algunos genes como posibles causantes de las ATD.

La vía de señalización *hedgehog* es la que más se ha asociado con las ATD. En los mamíferos se han descrito tres tipos de proteínas hedgehog: *Sonic*, *Indian* y *Desert*. Las tres son primeros mensajeros codificados por genes diferentes, y secretados por diversos centros de organización embrionaria. De ellas, la proteína *Sonic hedgehog* (*Shh*) es la más abundante y conocida. Se sabe que en el humano está codificada en 7q36, participa en la proliferación y especificación celular, el establecimiento de los patrones titulares y la inhibición de apoptosis.^{1,95}

Existen diversas evidencias de la posible participación de la vía *hedgehog* en la patogenia de las ATD. En un modelo murino desarrollado por Ramalho-Santos y cols. (2000), los mutantes para el gen *Shh* presentaron oclusión duodenal en el 67% y ano imperforado en el 100% de los animales estudiados.⁹⁶ En humanos, la alteración de dicha ruta de señalización se ha relacionado con la presencia de holoprosencefalia y con los síndromes de Greig y Pallister-Hall.⁹⁷ Entre las malformaciones intestinales asociadas con la holoprosencefalia en humanos se encuentran atresia esofágica y ano imperforado,⁹⁸ las cuales han sido encontradas en los ratones mutantes *Shh*. En el síndrome de Pallister-Hall, producido por mutaciones en el gen *GLI3* (que codifica un transductor de señales de *SHH*), una de las manifestaciones clínicas es ano imperforado.⁹⁹ Además, en cerdos se ha

propuesto al gen *Gli2*, otro mediador de *SHH*, como posible candidato para AA.¹⁰⁰ También resulta interesante que algunas de las malformaciones presentes en pacientes con asociación VATER (entre ellas alteraciones vertebrales, FTE y ano imperforado) forman parte del fenotipo descrito para los animales mutantes *Shh*^{96, 101} y para los embriones murinos expuestos a Adriamicina durante los días embrionarios 6 a 9.¹⁰² De hecho, se ha evidenciado que dicho fármaco tiene su principal acción teratogénica sobre la notocorda, interfiriendo con la inducción que ésta tiene sobre otros tejidos, entre ellos el tubo digestivo, y que está mediada por *Shh*.¹⁰³

Por lo anterior, se ha propuesto que las mutaciones en los genes *hedgehog* (*Shh* y posiblemente *lhh* o *Dhh*) o en otros que participen en su ruta de señalización (como los genes *Gli2* y *Gli3*) pueden condicionar ATD así como otras malformaciones asociadas, mediante la inducción de proliferación celular y la inhibición de apoptosis.

Por otra parte, aunque no ha sido esclarecida a nivel molecular la manera en que el intestino primitivo del embrión se regionaliza, se ha identificado que dicho evento depende de una interacción compleja en la que al menos participan algunos genes *Hox* (*Hoxd3*, *Hoxd4* y *Hoxd13*), *Parahox* (*Pdx1* y *Cdx*) y otros factores de transcripción como los miembros de las familias *Nkx* y *Sox*.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ Se ha propuesto que la mutación en algunos de estos genes también podría estar relacionada con diversas malformaciones del tracto digestivo, entre ellas las ATD, sin embargo aún no existe evidencia concluyente al respecto.

1.5. Epidemiología

La epidemiología de las ATD no ha sido bien caracterizada, principalmente porque la mayoría de las publicaciones referentes a estas MC han sido series de casos quirúrgicos, frecuentemente de un solo hospital de referencia. Por el contrario, son escasos los estudios referentes a ATD basados en programas de detección de MC.

1.5.1. Prevalencia

Tanto la prevalencia de las ATD en conjunto, como la de cada tipo de atresia (esófago, intestino y ano), han mostrado importantes variaciones en los estudios basados en programas de detección de MC. La prevalencia global por 10,000 RN (vivos y muertos) reportada para las ATD varía entre 6.41 y 11.26, para AE entre 1.73 y 4.1, para AI entre 1.78 y 2.36, y para AA entre 2.9 y 4.8.

En dichos estudios además se han calculado las prevalencias por 10,000 RN según el tipo de presentación clínica. La prevalencia de casos aislados varía, para la AE entre 0.96 y 2.01, para la AI entre 1.22 y 1.51, y para la AA entre 1.11 y 2.26. Para malformados múltiples ésta varía de 0.26 a 1.51 en AE, de 0.24 a 0.45 en AI y de 1.36 a 2.99 en AA. Con respecto a los casos de etiología cromosómica se han reportado prevalencias entre 0.05 y 0.37 para AE, entre 0.23 y 0.40 para AI, y entre 0.08 y 0.28 para AA.^{20, 24, 54, 107-113}

Solo en algunos de los estudios basados en programas de detección de malformaciones congénitas se analizaron exclusivamente datos de RNV. En éstos, las prevalencias por 10,000 RNV han sido similares a las expuestas anteriormente,

tanto para AE (1.51), como para AI (1.29 – 2.80) y AA (3.96). En uno de estos estudios, realizado en Chile,¹¹⁴ se reportó la prevalencia más alta de AA (7.7).

Con relación a las prevalencias por 10,000 RNV según el tipo de presentación clínica, la información es escasa. No se tienen cifras para AE. Para la AI las prevalencias de casos aislados, múltiples y cromosómicos son 1.49, 0.60 y 0.27, respectivamente. Para las AA las prevalencias de casos aislados y múltiples son 3.13 y 4.56, respectivamente.^{36, 114-117}

Por otro lado, en el reporte anual de la *Internacional Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* (ICBDMS) del 2002, basado en datos de 34 registros de malformaciones de diferentes países alrededor del mundo, las prevalencias por 10,000 RN para AE variaron entre 0.84 y 4.00; para AI entre 0.48 y 3,79, y para AA entre 0.63 y 5.27. En tres de estos registros (Italia, Nueva Zelanda y Sudáfrica) solo se incluyeron RNV, obteniendo prevalencias para AE entre 1.67 y 2.97, para AI de 1.54, y para AA entre 1.87 y 2.87.¹¹⁸

1.5.2. Distribución por sexos

En la literatura se han comunicado diferentes MC en las que existe predominio de algún sexo. Una forma de estimar la proporción entre sexos es calculando el índice de masculinidad (masculinos/femeninos). Para este cálculo se excluyen los casos con alteraciones cromosómicas, debido a que éstas frecuentemente predominan en algún sexo.

En la AE se ha encontrado consistentemente un predominio en el sexo masculino, con índices de masculinidad (IM) entre 1.12 y 1.78 para el total de los

casos; para los casos aislados entre 1.09 y 1.62; para los múltiples entre 1.31 y 1.55; y para los cromosómicos entre 0.33 y 1.32.^{20, 24, 109, 113}

Aunque se ha señalado que las AI ocurren preferentemente en el sexo femenino, no se ha encontrado un predominio consistente, ya que se han encontrado IM entre 0.78 y 1.02. Para los casos aislados, múltiples y cromosómicos se han reportado IM de 1.03, 0.95 y 0.72, respectivamente.^{20, 36, 41, 42}

En AA se han encontrado IM entre 0.96 y 3.07 para el total de los casos; para los casos aislados entre 1.60 y 1.70; para los múltiples entre 1.43 y 2.0; y para los cromosómicos entre 1.30 y 1.33.^{25, 48, 65, 88, 117} Además, en diversos estudios se ha demostrado que en los varones predominan las malformaciones anorrectales altas o intermedias y en las mujeres las malformaciones bajas.^{20, 52, 55, 79}

1.6. Factores de riesgo asociados

1.6.1. Peso, talla y edad gestacional

El bajo peso al nacimiento es una característica prácticamente constante en los tres tipos de ATD, aunque no siempre se han encontrado diferencias significativas en los estudios de casos y controles.

En la AE, la mayoría de los estudios han reportado un peso significativamente menor. En el estudio de Calzolari y colaboradores (1993) se encontró un promedio de peso de 2 731g para el total de los casos. Torfs y colaboradores (1995), a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas, también identificaron un

promedio de peso menor tanto para el total de los casos (2 236g), como para los aislados (2 379g) y múltiples (2 325g).

En la AI se ha reportado que más de la mitad de los casos tienen un peso menor a 2 500g tanto en el total de los casos (52-59%), como en aislados (54%) y múltiples (73%). Martínez-Frías y colaboradores (2000) encontraron que el peso promedio de los casos aislados en el registro español fue de 2 583g y en el registro latinoamericano de 2 776g.

Para la AA se ha reportado un promedio de peso de 3 020g para el total de los casos. En los casos aislados éste varía entre 3 106g y 3 243g, y en los múltiples entre 2 585g y 2 935g. Cuschieri y colaboradores (2001 y 2002) además identificaron un menor peso en los casos de AA con fístula rectal que en aquellos sin fístula, tanto en malformados aislados como múltiples.

Por otra parte, varios estudios han demostrado una clara asociación entre ATD y un periodo gestacional pretérmino. Los promedios de edad gestacional (en semanas) reportados para las distintas ATD, son los siguientes: AE aislada: 36.3; AE múltiple: 34.7; AI aislada: 37.0; AA aislada: 37.8; y AA múltiple: 35.1. No se encontró algún reporte sobre AI múltiple.^{24, 36, 113, 116, 119-121}

1.6.2. Factores demográficos y reproductivos

a) Edad materna

La literatura biomédica ha comunicado repetidamente la asociación entre diversas malformaciones congénitas y la edad materna en los extremos de la vida

reproductiva, considerando como grupos de mayor riesgo a las madres de menos de 19 y a las mayores de 35 años de edad.¹²²⁻¹²⁷ Sin embargo, no se han obtenido resultados consistentes que demuestren una clara asociación entre la edad materna y los diferentes tipos de ATD.

En la AE, se ha encontrado un mayor riesgo tanto en madres menores de 20 años, como en aquellas de edad avanzada (principalmente en mayores de 35 años).^{107, 109, 113, 128} En algunos casos solo se observó significancia estadística marginal^{20, 119} y en dos estudios no.^{24, 129}

Se ha reportado que la mayor influencia de la edad materna sobre el riesgo de AI ocurre principalmente en madres menores de 20 años.²⁰ En algunas poblaciones, incluyendo España y Latinoamérica, a pesar de encontrar una mayor proporción de casos en madres de edad avanzada, no se han identificado asociaciones significativas.^{36, 116}

La asociación de esta variable con un mayor riesgo de AA también se ha observado tanto en madres jóvenes como de edad avanzada, siendo más importante en estas últimas (35 años o más);^{20, 54, 114} aunque también se cuenta con un estudio en el que no se demostraron dichas asociaciones.¹¹²

b) Edad paterna

Aunque varios estudios han demostrado que existe asociación entre la edad paterna y algunos padecimientos congénitos, principalmente alteraciones génicas, pocos se han encargado de buscar la asociación de esta variable con las ATD.¹³⁰

En la búsqueda bibliográfica realizada para el presente trabajo solo se identificaron dos estudios al respecto, uno en población española y sudamericana sobre AI aislada y el otro en población francesa sobre AA. En ambos se concluyó que la edad paterna no parece influir sobre el riesgo de presentar dichas malformaciones.^{112, 116}

c) Paridad y orden de gestación

Varios autores han encontrado que la paridad y el orden de gestación pueden ser considerados factores de riesgo para ATD. Tanto la AE como la AA han mostrado tener un mayor riesgo en los productos del primer embarazo. Para la AE esta asociación ha sido consistente y se ha calculado un riesgo de 1.35 (IC_{95%} 1.2-1.6) en casos aislados y de 1.25 (IC_{95%} 1.0-1.6) en múltiples.^{20, 24, 129} Para AA los hallazgos no han sido consistentes, pues a pesar de que Harris y cols (1995) encontraron una disminución en el riesgo con el incremento de la paridad, Stoll y cols (1997) no encontraron esta asociación. Hasta el momento no se ha reportado efecto de la paridad y el orden de la gestación sobre el riesgo para AI.^{20, 116}

d) Metrorragia y pérdidas fetales

A pesar de que algunos estudios señalan a la metrorragia durante el primer trimestre del embarazo como un antecedente frecuente en productos con AI y AA, solo se han encontrado diferencias significativas en dos poblaciones. En un estudio de AI en población latinoamericana, el 12.4% de los casos y el 2.2% de los controles

presentaron dicho antecedente ($p < 0.01$).¹¹⁶ Además, en población francesa con AA, se presentó metrorragia en 14.8% de los casos y en 4.3% de los controles ($p < 0.01$).¹¹² Para la AE, no se cuenta con información al respecto.

Por otra parte, solo se identificaron dos investigaciones en las que se estudió el antecedente de pérdidas fetales previas. En ellas no se encontró algún efecto de esta variable sobre el riesgo de AE y AA.^{24, 112}

e) Gemelaridad

En varios estudios ha quedado demostrado un incremento en el riesgo de presentar ATD en productos de embarazos gemelares. La proporción de gemelos reportada para el total de los casos con AE varía entre 3.5% y 6.1%, para AI entre 3.2% y 5.5%, y para AA entre 2.3% y 5.2%.^{20, 24, 36, 109, 113, 115, 116, 119, 131, 132}

Hasta el momento, solo se tiene conocimiento de un estudio, sobre AA, en el que no se encontró esta asociación. En dicho estudio, realizado en población francesa, solo se encontró un caso (entre 108) en que el afectado fue producto de un embarazo gemelar.¹¹²

1.6.3. Factores genéticos

a) Malformados en la familia

Para algunas malformaciones los familiares de los casos presentan con mayor frecuencia alguna MC mayor, la cual puede o no coincidir con la del caso en estudio.

En la AE se ha encontrado que el 1.7% de los hermanos de los casos presentan MC mayores. En la AA, la proporción de familiares de primer grado con alguna MC mayor es de 6.5%. Aunque en general dichas MC son muy variables, frecuentemente comprenden defectos del cierre del tubo neural.^{24, 109, 112, 119}

A pesar de que en la literatura existen algunos reportes aislados de casos familiares de AE, AI o AA, en los que se han descrito prácticamente todas las formas de herencia mendeliana,^{40, 78-90} en los estudios basados en registros poblacionales de MC solo una pequeña proporción de los casos con AE o AA tiene historia familiar para la misma malformación y en estos casos no se ha identificado algún patrón de herencia.^{24, 109, 112, 113, 114, 119}

En contraste, solo se cuenta con un estudio en el cual se analizó esta variable en AI. En él, se estudió la población del Programa de Defectos Congénitos de Atlanta de 1968 a 1989, sin encontrar casos familiares entre los 176 casos diagnosticados con AI.³⁶

b) Consanguinidad

Esta variable se ha asociado con un mayor riesgo de ATD, ya que en diferentes poblaciones (Noruega, España, Francia y Chile) se ha encontrado una proporción significativamente mayor de casos con padres consanguíneos, tanto en AE como en AI y AA,^{24, 112, 114, 116} Sin embargo, una investigación realizada con población del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) no encontró asociación entre consanguinidad y AE, AI o AA.¹³³ La falta de asociación

entre consanguinidad y AI había sido comunicada previamente en esta misma población por Martínez-Frías y cols (2000).¹¹⁶

1.6.4. Factores ambientales

La exposición materna a enfermedades agudas, enfermedades crónicas, factores físicos y químicos, durante el primer trimestre de embarazo ha sido estudiada por diversos autores.

Hasta el momento no se ha reportado alguna enfermedad materna, aguda o crónica, que modifique el riesgo de AE. En cambio, se ha sugerido que las enfermedades infecciosas maternas aumentan el riesgo de AI^{115, 116} y que la diabetes materna puede aumentar el riesgo de AA,^{112, 134} aunque una investigación previa no encontró asociación entre AA y diabetes materna.¹³⁵

Pese a que se a sugerido que el consumo prenatal de cocaína puede jugar un papel importante en el desarrollo de AI,¹³⁶ se tiene conocimiento de al menos un estudio en el cual no se encontró asociación entre la exposición fetal a cocaína y diferentes malformaciones congénitas.¹³⁷ Una investigación realizada en diferentes ciudades de Estados Unidos y Canadá encontró una frecuencia elevada de AI con el uso materno de pseudoefedrina sola y en combinación con acetaminofén.¹³⁸ Otro estudio reportó una asociación potencial entre la atresia yeyunal y el azul de metileno usado durante la amniocentesis en embarazos gemelares para distinguir el líquido de cada saco amniótico.¹³⁹

A pesar de que sustancias como aspirina, fenilpropanolamina, ibuprofeno, antihistamínicos, guaifresina, dextrometorfan, vitaminas, hierro, otros minerales y los

inductores de ovulación, no han mostrado un efecto en el riesgo para AI, ^{115, 116, 138} y que las cefalosporinas, la ampicilina y las benzodiacepinas no modifican el riesgo de AE, AI o AA, ^{140, 141, 142} en un estudio de AA realizado por Stoll y cols (1997), se encontró una proporción significativamente mayor de madres con antecedente de ingesta de algún tipo de medicamento, incluyendo antibióticos, antiespasmódicos y estrógenos. ¹¹² Por otra parte, no se ha encontrado asociación entre los diferentes tipos de atresia y la exposición a pesticidas. ^{115, 143}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque se han realizado múltiples esfuerzos por tratar de caracterizar la epidemiología de los diferentes tipos de ATD, la metodología empleada no siempre ha sido la más apropiada, ya que la mayoría de los estudios se basa en series de casos quirúrgicos. Esto hace necesario un enfoque basado en un programa de detección de malformaciones congénitas. En la literatura existen pocos estudios basados en programas de este tipo, pero con base en ellos se ha podido establecer que las características epidemiológicas de las ATD presentan variaciones importantes dependiendo del grupo racial estudiado, así como del nivel de la atresia (esofágica, intestinal o anal) y de su tipo de presentación (aislada o múltiple).

Más aún, en nuestro país el estudio de las ATD se ha limitado a una pequeña serie de investigaciones con los problemas metodológicos ya mencionados.¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ En la revisión realizada para el presente trabajo, solo se encontró un estudio internacional sobre AE basado en varios programas de detección de malformaciones congénitas, que incluyó población mexicana (RYVEMCE), en el cual se demostró que en nuestro país dicha malformación tenía un comportamiento relativamente diferente al de otras poblaciones. Ejemplo de ello fueron la baja frecuencia de esta malformación en México (1.73 / 10 000 RN) comparada con las otras poblaciones estudiadas (entre 2.13 en Dinamarca y 3.88 en Italia), una mayor mortalidad en casos múltiples (48%) y la ausencia de consanguinidad entre los padres de los casos.²⁴ No tenemos conocimiento de estudios similares referentes a AA y AI que incluyan población mexicana, pero seguramente sus características epidemiológicas también mostrarían diferencias con otras poblaciones, debido a las particularidades

de la constitución genética en la población mexicana y de las características ambientales de nuestro medio.

Resulta poco comprensible la escasez de estudios epidemiológicos sobre ATD en nuestro país si se considera que en el año 2000 la atresia esofágica fue la 11ª causa de mortalidad infantil en México, siendo solo más frecuentes otras malformaciones como las cardíacas, del tubo neural, y de la pared abdominal.¹⁴⁹ De hecho, en muchas ocasiones estas últimas y otras causas menos frecuentes de mortalidad infantil han recibido mayor atención por parte de la comunidad científica nacional. Además, debe considerarse que en la mayoría de los casos, las ATD son malformaciones que no comprometen la vida del RN, por lo que otros problemas relacionados frecuentemente con estas malformaciones son las secuelas físicas y emocionales que ocasionan, los diferentes tipos de discapacidad y el elevado costo de su tratamiento. Pese a esta repercusión en la morbilidad de nuestra población, continúa siendo un problema poco estudiado.

Como podría esperarse, también son pocos los trabajos publicados sobre factores de riesgo para ATD, por lo que no se ha podido establecer claramente la relación que guardan muchos de ellos con estas malformaciones.^{20, 48, 54, 105} Por la revisión hecha de lo descrito en la literatura, podríamos resaltar que las ATD son un grupo de defectos congénitos que han mostrado diferencias significativas en su asociación a diversos factores y que estas diferencias parecen ser más frecuentes o más pronunciadas para los casos aislados que para los múltiples. Por estos motivos, se puede deducir que aquellos casos de ATD aislada podrían ser resultado de diferentes susceptibilidades al efecto de factores ambientales que entran y salen del medio, o que están o no en una determinada zona geográfica, mientras que los

casos con ATD asociada tendrían una base más genéticamente definida y menos influenciable por factores externos.

Hasta el momento, no existe algún agente (genético, sociodemográfico, ambiental o reproductivo) directamente relacionado con la patogenia de alguna ATD. La edad materna, gemelaridad, paridad, consanguinidad de los padres, y la existencia de familiares malformados son, posiblemente, los factores de riesgo más estudiados. Recientemente, ¹²⁸ se ha propuesto la edad materna avanzada (39 años o más) como factor de riesgo para AE; aunque para las atresias intestinales y anales parece existir un riesgo mayor en los extremos de la edad materna reproductiva (menos de 20 y más de 35 años). La frecuencia de gemelaridad en los estudios de ATD, a pesar de que ha sido difícil determinarla con precisión, ha sido significativamente mayor tanto en AE, como en AI y AA, por lo que se ha asociado a un mayor riesgo de padecer estas malformaciones. De manera similar, son varios los estudios que señalan en estos tres tipos de atresia, una frecuencia significativamente mayor de consanguinidad entre los padres de los casos que en las respectivas poblaciones de referencia. También se ha propuesto que una mayor paridad parece tener efecto protector para AE y AA, aunque no se han reportado diferencias significativas para AI. Otro factor que se ha encontrado frecuentemente en AE y AA, pero del que no se cuenta con información para AI, es una mayor frecuencia de familiares malformados, en la mayoría de los casos con malformaciones distintas a las ATD y de localización muy heterogénea.

Por el contrario, existen factores que han sido estudiados sin mostrar asociación con ATD (edad paterna y pérdidas fetales previas) y otros más para los que aún no se puede descartar alguna asociación debido, por un lado, a la

discordancia encontrada en diferentes estudios (p.e. diabetes materna y consumo prenatal de cocaína) y, por otro, a la falta de publicaciones referentes a dichos factores (p.e. metrorragia durante el primer trimestre de embarazo, enfermedades infecciosas maternas y exposición a factores físicos y químicos).

Tomando en cuenta todo lo anterior se puede entender que las ATD son un grupo de malformaciones importante como causa de morbilidad en nuestro medio y que hasta la actualidad ha sido poco estudiado. Esto hace necesario conocer sus características epidemiológicas y desarrollar investigaciones que estudien exclusivamente a una muestra de la población mexicana en búsqueda de factores de riesgo, utilizando la metodología más apropiada.

3. JUSTIFICACIÓN

Conocer la frecuencia de las ATD, será de gran importancia en el área sanitaria nacional. Siendo este grupo de malformaciones una causa de morbilidad y mortalidad frecuente en nuestro país, conocer sus prevalencia permitirá estimar la magnitud del problema, considerar su prioridad entre los problemas de salud en población pediátrica y calcular la cantidad de recursos que podrían ser necesarios para paliar sus secuelas. De este modo se podrían diseñar programas de prevención secundaria más eficaces y desarrollar planes para mejorar la atención especializada que requieren en la actualidad.

El estudio de la ATD, analizando por separado sus tipos de presentación clínica podrá servir para alcanzar la máxima eficacia en la planificación de los

recursos sanitarios. Esto es importante, ya que la morbimortalidad no será la misma si un RN presenta sólo alguna ATD o si la presenta asociada a otros defectos congénitos graves o leves. Incluso el impacto será diferente si la ATD forma parte de un síndrome de causa conocida, ya que eso implica, automáticamente, unas medidas preventivas diferentes derivadas del conocimiento de la causa.

Por otra parte, la identificación de algún agente (genético, sociodemográfico, ambiental o reproductivo) capaz de influir en la aparición de alguna ATD permitirá identificar a los grupos con mayor riesgo de padecerlas en nuestro medio. A su vez, es uno de los hallazgos más útiles, ya que, identificando un agente probablemente causal, se podrán elaborar programas y efectuar acciones encaminadas a la prevención primaria de estas malformaciones. Además, la identificación de factores de riesgo para ATD será, sin duda, la base de nuevas líneas de estudio para aumentar el conocimiento que se tiene hasta la actualidad acerca de la etiología y la fisiopatología de estas malformaciones.

4. HIPÓTESIS

Los recién nacidos con ATD se asocian a algunos factores de riesgo genéticos, sociodemográficos, ambientales y reproductivos, los cuales son diferentes para la atresia de esófago, intestinal y anorrectal, y que a su vez difieren de los reportados para otras poblaciones.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Determinar posibles factores de riesgo genéticos, sociodemográficos, ambientales y reproductivos asociados a cada tipo de ATD, en una muestra de recién nacidos de la población mexicana.

5.2. Objetivos Específicos

- a) Conocer la prevalencia de AE, AI y AA en una muestra de RNV de distintas regiones del país.
- b) Identificar la distribución por sexos de las diferentes ATD
- c) Determinar las características antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico) de los RNV con AE, AI y AA.
- d) Determinar posibles factores de riesgo particulares para AE, AI o AA.
- e) Determinar si las diferentes ATD comparten características epidemiológicas.
- f) Conocer coincidencias y diferencias con las características epidemiológicas de las ATD descritas para otras poblaciones.

6. MATERIAL

Se utilizó la base de datos del Programa Mexicano de “Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas” (RYVEMCE), el cual fue diseñado para investigar diversos aspectos de las malformaciones congénitas en una muestra de la población mexicana. Para ello fue estructurado desde su inicio (1977) como un sistema de registro y análisis de datos sobre recién nacidos vivos y muertos de distintas regiones del país.

6.1. Diseño del Programa

El RYVEMCE tiene un diseño multicéntrico de casos y controles, basado en el examen clínico sistematizado de todos los nacimientos vivos y muertos para la detección de malformaciones congénitas mayores y menores, y para la obtención de información relacionada con los productos malformados y sus respectivos controles.

Según este diseño, la población en estudio está representada por todos los RNV y RNM consecutivos que ocurren en los hospitales que colaboran con el programa. En el RYVEMCE se define como “caso”, a todo RNV o RNM que presente MC mayores y/o menores detectables durante el tiempo de permanencia del producto en el hospital. Por cada caso se selecciona un recién nacido “control”. Se define como tal al producto del nacimiento siguiente al del malformado, del mismo sexo, no malformado, pero no necesariamente sano. Para los RNM no se obtienen controles, utilizándose en los análisis comparativos, controles nacidos vivos también

pareados por sexo, lugar y momento de nacimiento. Estos controles son obtenidos de la misma base de datos.

El RYVEMCE está compuesto por dos grupos básicos, el de *Médicos Responsables* del estudio en los hospitales participantes y el *Grupo Coordinador*. El primer grupo está formado por pediatras y genetistas de los establecimientos incorporados al Programa. Éstos son los encargados de la detección de los recién nacidos con defectos congénitos y de la selección de sus respectivos controles, así como de la recolección y el envío de la información requerida. El Grupo Coordinador está en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Este grupo es el encargado de revisar, corregir, procesar y analizar los datos recibidos, así como de mantener un contacto permanente con los *Médicos Responsables*.

6.2. Recolección de la Información

De cada recién nacido malformado y su correspondiente control se llena un formulario especialmente diseñado para este estudio, el cual incluye preguntas sobre diversos aspectos clínicos, reproductivos, genéticos y ambientales de la población encuestada (Fig. 13). Los datos que se recogen se obtienen del examen del recién nacido, de la historia obstétrica y por interrogatorio a la madre durante su estancia hospitalaria postparto. En total se recoge la información de 38 variables repartidas en las siguientes áreas: información general, datos antropométricos, diagnósticos, datos prenatales y perinatales, exposiciones periconcepcionales, datos previos a la concepción y datos familiares.

Los formularios con la información de los malformados y de sus respectivos controles junto con el cómputo total de nacimientos ocurridos en cada centro, son enviados mensualmente al Grupo Coordinador. La información recibida es revisada, codificada e incorporada en una base de datos para el procesamiento posterior de la misma.

6.3. Selección de la muestra

Se emplearon los datos colectados en la base de datos del RYVEMCE durante el periodo comprendido entre enero de 1978 y diciembre de 2002. Durante estos 25 años colaboraron 46 hospitales, distribuidos en 17 de las entidades federativas del país (Tabla 6.1 y Fig. 14). En ellos se examinó un total de 955,202 nacimientos, de los cuales 20,072 presentaron defectos congénitos, 18,097 de ellos fueron RNV y 1,975 RNM. Entre la población de RNV con defectos congénitos, 619 presentaron ATD. De éstos, 147 tuvieron AE (23.75%), 91 AI (14.70%) y 381 AA (61.55%), cada grupo incluía casos aislados, múltiples, asociaciones, síndromes y secuencias (Tabla 6.2).

[illegible]

Tabla 6.1. Hospitales participantes en el Programa RYVEMCE durante el periodo de estudio

Nombre	Período de participación																								
	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00	01	02
Centro Materno Infantil "Maximino Ávila Camacho"																									
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"																									
Instituto Nacional de Perinatología																									
Hospital General de México																									
Hospital de La Mujer																									
Hospital de Gineco-Obstetricia IMSS, Puebla																									
Hospital José María Salvatierra, BCS.																									
Hospital Universitario de Torreón																									
Hospital General de Occidente S.S. Guadalajara																									
Hospital ISSSTE Zacatecas																									
Hospital General de Zacatecas																									
Hospital Universitario de Puebla																									
Hospital "Fernando Quiroz" ISSSTE																									
Hospital Civil de Oaxaca																									
Hospital Clínica del ISSSTE Oaxaca																									
Hospital General de Zona IMSS, Torreón																									
Hospital General de Tlanepantla SSA																									
Hospital "O'Horan" Mérida																									
Hospital "Vasco de Quiroga" ISSSTE Morelia																									
Hospital General "Ignacio Moreno Prieto" SLP																									
Hospital General de Cuernavaca																									
Hospital "20 De Noviembre" ISSSTE																									
Hospital Clínica 16 IMSS Torreón																									
Hospital Civil de Guadalajara																									
Nuevo Hospital Civil de Guadalajara																									
Hospital General de Tlaxcala																									
Hospital General de Apizaco																									
H. de Gineco-Obstetricia Santa Ana Chiautempan																									
Hospital General de Calpulalpan																									
UMF No. 8 IMSS																									
Hospital General de Huanuquillo																									
H. Central Norte de Concentración Nal. Pemex																									
H. de Gineco-Obstetricia de la U. Veracruzana																									
H. "Valentín Gómez Farías" ISSSTE Guadalajara																									
Hospital Civil de Occidente																									
Hospital Estatal ISSSTE Xalapa																									
Hospital Civil "Dr. Luis F. Nachón" Xalapa																									
Hospital General de Iztapalapa																									
Hospital General de Ciudad Victoria																									
Hospital Pemex Minatitlán																									
Hospital Materno Infantil Cuajimalpa																									
Hospital IMSS Pachuca																									
Hospital General "Dr. Dario Fernández"																									
Hospital General de Pachuca																									
Centro de Especialidades Médicas Veracruz																									
Hospital General de Chetumal																									



Figura 14. Distribución geográfica de hospitales participantes en el RYVEMCE durante el periodo de estudio

TABLA 6.2. TAMAÑO Y DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE RNV CON ATD POR TIPO DE ATRESIA

	AE		AI		AA		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Aislados	96	65.3	60	65.9	187	49.1	343	55.4
Múltiples	42	28.6	9	9.9	137	35.9	188	30.4
Asociaciones	3	2.0	1	1.1	16	4.2	20	3.2
Secuencias	0	0	3	3.3	11	2.9	14	2.3
Síndromes	6	4.1	18	19.8	30	7.9	54	8.7
Total	147	100.0	91	100.0	381	100.0	619	100.0

6.4. Criterios de Selección

6.4.1 Criterios de inclusión

- Se incluyeron todos aquellos casos con algún tipo de ATD, a saber: AE con o sin FTE, AI (duodenal, ileal o yeyunal) y AA con o sin fístula rectal, que se presentaran como única malformación o asociada a otras MC.
- También se incluyeron los correspondientes RN controles de los casos con ATD.

6.4.2 Criterios de exclusión

- Se excluyeron todos aquellos casos que presentaron ATD como parte de síndromes génicos, síndromes cromosómicos, asociaciones específicas y secuencias.

6.5. Definiciones operacionales

- **Caso:** recién nacido vivo en el que se diagnostique alguna ATD durante el tiempo de permanencia del producto en el hospital.
- **Control:** nacimiento siguiente al caso, no malformado, del mismo sexo, nacido en el mismo hospital, no necesariamente sano.

- **Recién nacido muerto (RNM):** aquel producto nacido muerto con peso igual o mayor a los 500gr y/o edad gestacional igual o mayor de las 20 semanas.
- **Recién nacido malformado:** todo RNV o RNM que presente malformaciones macroscópicas externas y/o internas, mayores y/o menores, detectables durante el tiempo de permanencia del RN en el hospital.
- **Malformación menor:** hallazgo morfológico anormal que no causa serias consecuencias médicas o estéticas al paciente.
- **Malformación mayor:** anomalía estructural que altera de tal forma órganos y/o partes del cuerpo que requieren tratamiento médico quirúrgico para restituir la salud del paciente.
- **Malformación aislada:** recién nacido con una sola malformación congénita mayor.
- **Malformado múltiple:** recién nacido vivo o muerto con dos o más MC mayores que forman un cuadro en el que no se reconoce un patrón malformativo.
- **Patrón malformativo:** combinación de diferentes MC que sugiere una relación patogénica entre ellas. Comprende los síndromes, asociaciones, y secuencias.
- **Síndrome:** presencia en un mismo RN de un patrón de anormalidades reconocido, resultado de diversos errores en la morfogénesis, teniendo la mayoría de las veces una misma etiología. Ej.: Síndrome de Down, síndrome de Turner.

- **Asociación:** conjunto de malformaciones congénitas que describen un patrón reconocido, no considerado como un síndrome pero que tienden a asociarse entre sí con una frecuencia superior de la que cabría esperar por azar por lo que podrían tener una etiología común. Ej.: Asociación VATER, asociación CHARGE.
- **Secuencia:** grupo de MC, en el que puede demostrarse con base en fundamentos embriológicos, que son el resultado de una cascada de eventos, procedente de un defecto primario que por si mismo es frecuentemente una malformación aislada. Ej.: Secuencia de regresión caudal, secuencia de Potter.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la caracterización de la muestra se incluyeron sólo RNV con ATD y sus respectivos controles. Debido a que se identificaron números muy pequeños de asociaciones, secuencias y síndromes en los tres tipos de atresia estudiados, estos casos se excluyeron del resto del análisis estadístico (no se incluyen dentro de malformados múltiples).

Para el análisis de las variables estudiadas se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas. En el caso de las variables continuas (peso, talla, perímetro cefálico y edad gestacional) se utilizaron medidas de tendencia central así como la prueba t de Student para la comparación de promedios de muestras independientes. Para la comparación de frecuencias de variables nominales (sexo, sobrevivida,

presentación, tipo de parto y embarazo gemelar) se usó la prueba de chi cuadrada con intervalos de confianza al 95%. En caso de obtener valores esperados menores de 5 en la chi cuadrada, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Se investigaron posibles factores de riesgo de tipo genético, reproductivo y ambiental relacionados a las ATD, contrastándolos con el grupo control (tablas 7.1 a 7.3). Para su análisis estadístico se calculó la razón de momios (RM) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

En todas las pruebas se estableció un valor de significancia estadística del 5%.

TABLA 7.1. VARIABLES REPRODUCTIVAS CONSIDERADAS COMO POSIBLES FACTORES DE RIESGO

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Edad materna	Años cumplidos de la madre al inicio del embarazo	Ordinal	<15, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45 y +
Edad paterna	Años cumplidos del padre al inicio del embarazo	Ordinal	<15, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50 y +
Orden de gestación	Lugar que ocupa el RN dentro de la hermandad, incluyendo abortos	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4 y +
Metrorragia durante el primer trimestre de embarazo	Salida de sangre a través de la vagina durante el primer trimestre del embarazo	Binaria	Sí, No
Pérdidas fetales	Número de abortos en la hermandad	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4 y +

TABLA 7.2. VARIABLES GENÉTICAS CONSIDERADAS COMO POSIBLES FACTORES DE RIESGO

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Miembros malformados en la familia	Otro miembro en la familia con una o más malformaciones congénitas	Binaria	Sí, No/ Tipo de MC
Consanguinidad	Relación de parentesco consanguíneo entre los padres del RN	Binaria	Sí, No/ Grado de parentesco

TABLA 7.3. VARIABLES AMBIENTALES CONSIDERADAS COMO POSIBLES FACTORES DE RIESGO

Variable	Definición	Tipo	Categorías
Exposición periconcepcional materna a:			
• enfermedades agudas¹	Haber cursado con una enfermedad aguda durante el primer trimestre de embarazo	Binaria	Sí, No
• enfermedades crónicas²	Haber cursado con una enfermedad crónica durante el primer trimestre de embarazo	Binaria	Sí, No
• factores físicos³	Haber estado expuesta a algún factor físico con potencial teratógeno durante el primer trimestre del embarazo	Binaria	Sí, No
• Factores químicos⁴	Exposición a fármacos y otras sustancias citotóxicas durante el primer trimestre del embarazo	Binaria	Sí, No

¹ Choque anafiláctico, hepatitis, influenza o gripe, parotiditis, rubéola, sarampión, varicela, citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes genital, otra.

² Asma bronquial, diabetes, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer, tuberculosis, sífilis, SIDA, otra.

³ Traumatismo severo, choque eléctrico, radiografía dental, radiografía no abdominopelviana, radiografía abdominopelviana, radioscopia, estancia en sala de rayos, radioterapia, otro.

⁴ Antibióticos, antieméticos, corticoides, hormonas, tranquilizantes, anovulatorios, anestésicos, antiparasitarios, citostáticos, otro.

8. RESULTADOS

8.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LAS ATD

8.1.1. Prevalencias al nacimiento y distribución por tipo de presentación clínica

Se diagnosticaron 619 recién nacidos con ATD correspondiendo a un total de 955,202 RNV examinados, dando una prevalencia de 6.48 por 10,000 NV. De éstos, 343 (55.4%) presentaron ATD aislada, 188 (30.4%) fueron identificados como malformados múltiples y 88 (14.2%) como patrones malformativos, con prevalencias de 3.59, 1.97 y 0.92 por 10,000 RNV, respectivamente (tabla 8.1).

TABLA 8.1. PREVALENCIA⁽¹⁾ EN RNV DE LAS DISTINTAS ATD POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

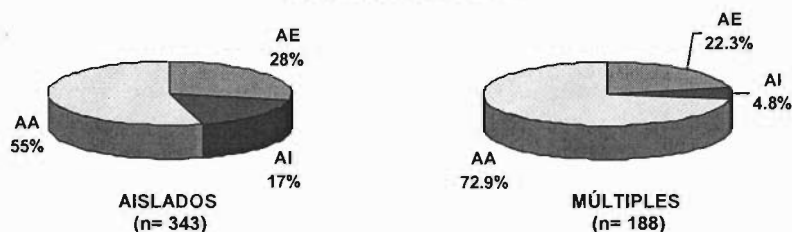
	Atresia Esofágica			Atresia Intestinal			Atresia Anal			TOTAL		
	n	P	IC95%	n	P	IC95%	n	P	IC95%	n	P	IC95%
Aislados	96	1.01	0.81-1.23	60	0.63	0.48-0.81	187	1.96	1.69-2.26	343	3.59	3.22-3.99
Múltiples	42	0.44	0.32-0.59	9	0.09	0.04-0.18	137	1.43	1.20-1.70	188	1.97	1.68-2.27
PM	9	0.09	0.04-0.18	22	0.23	0.01-0.35	57	0.60	0.45-0.77	88	0.92	0.74-1.14
TOTAL	147	1.54	1.30-1.81	91	0.95	0.77-1.17	381	3.99	3.60-4.41	619	6.48	5.98-7.01

⁽¹⁾ Por 10 000 RNV.

P= Prevalencia, PM= Patrones Malformativos

Como se observa en la tabla 8.1 y en la figura 8.1, el grupo de ATD aisladas estuvo integrado por 96 (28.0%) AE, 60 (17.5%) AI y 187 (54.5%) AA, con prevalencias de 1.01, 0.63 y 1.96 por 10 000 RNV, respectivamente. El grupo de MM estuvo compuesto por 42 (22.3%) AE, 9 (4.8%) AI y 188 (72.9%) AA, con prevalencias de 0.53, 0.33 y 2.03 por 10 000 RNV, respectivamente.

FIGURA 8.1. DISTRIBUCIONES POR TIPO DE ATRESIA EN MALFORMADOS AISLADOS Y MÚLTIPLES



8.1.2. Patrones malformativos

Se observaron 88 casos (14.2%) de ATD que correspondieron a algún patrón malformativo; 34 de ellos fueron asociaciones específicas, 53 síndromes cromosómicos y sólo uno fue síndrome génico (tabla 8.2.).

Entre las AE se observaron 9 casos (6.1%); de éstos, 3 correspondieron a asociaciones específicas y 6 a síndromes cromosómicos, para una prevalencia de 0.03 y 0.06 por 10 000 NV, respectivamente. Con respecto a las asociaciones, 2

fueron consideradas VATER y una CHARGE. Los casos con síndromes cromosómicos fueron tres trisomías 21 y tres trisomías 18.

Entre las AI hubo 22 casos (24.2%), de los cuales 1 fue asociación, 3 correspondieron a secuencias, 17 a síndromes cromosómicos y 1 a síndromes génicos, para una prevalencia de 0.01, 0.03, 0.18 y 0.01 por 10 000 NV, respectivamente. El caso de asociación fue VATER y las 3 secuencias, de gastrosquisis. Todos los síndromes cromosómicos fueron trisomía 21. El único síndrome génico detectado correspondió a una artrogriposis congénita múltiple.

En las AA se presentaron 57 casos (7.9%). De ellos, 16 fueron asociaciones específicas, 11 secuencias y 30 síndromes cromosómicos, con prevalencias de 0.17, 0.12 y 0.31 por 10 000 RNV, respectivamente. Todas las asociaciones fueron VATER, entre las secuencias se identificaron 5 de extrofia vesical y 6 de regresión caudal. Todos los casos con síndrome cromosómico fueron trisomía 21.

TABLA 8.2. PROPORCIÓN DE ATD POR PRESENTACIÓN CLÍNICA INCLUYENDO PATRONES MALFORMATIVOS

	AE		AI		AA		Total		P*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aislados	96	65.3	60	65.9	187	49.1	343	55.4	3.59
Múltiples	42	28.6	9	9.9	137	35.9	188	30.4	1.97
Asociaciones	3	2.0	1	1.1	16	4.2	20	3.2	0.21
Secuencias	0	0	3	3.3	11	2.9	14	2.3	0.15
Síndromes									
Cromosómicos	6	4.1	17	18.7	30	7.9	53	8.5	0.55
Génicos	0	0	1	1.1	0	0	1	0.2	0.01
Total	147	100.0	91	100.0	381	100.0	619	100.0	6.48

* Prevalencia por 10,000 RNV

8.1.3. Distribución por sexos.

La tabla 8.3 muestra la distribución por sexos de los RN con ATD por tipo de atresia y presentación clínica. Debido a que algunos patrones malformativos, principalmente alteraciones cromosómicas, se presentan con mayor frecuencia en un sexo, en el análisis de la distribución por sexos no se incluyeron los RN con dichos patrones. La proporción de casos masculinos observada en AE, AI y AA fue muy diferente tanto en aislados como en múltiples. Para los aislados la proporción más baja ocurrió en AI (48.3%), seguida de AE (53.1%) y de AA (69.5%); para los múltiples, hubo menos casos masculinos en AE (43.9%) que en AA (60.2) y en AI (66.7%). Por otra parte, en la muestra estudiada se identificó un IM de 1.05 (488,733 varones y 466,311 mujeres). El IM estimado para los casos aislados y múltiples de AE y AI, así como para los casos múltiples de AA, no difirió significativamente del IM calculado para la población de estudio. En contraste, se encontró que para la AA aislada el IM fue significativamente mayor ($OR=2.18$, $IC_{95\%}=1.58-3.01$, $P<0.001$).

TABLA 8.3. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE ACUERDO AL TIPO DE ATRESIA Y AL TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

	Masculino	Femenino	Intersexo	IM	IC _{95%}
Esofágica					
aislada	51	45	0	1.13	1.05 – 1.31
múltiple	18	23	1	0.78	0.56 – 0.93
Intestinal					
Aislada	29	31	0	0.94	0.79 – 0.99
múltiple	6	3	0	2.00	1.13 – 8.47
Anal					
Aislada	130	57	0	2.28	1.89 – 2.84
Múltiple	62	41	34	1.51	1.29 – 1.89

8.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RN CON ATD

8.2.1. Peso, Talla, Perímetro Cefálico y Edad Gestacional

La variable peso se estudió en gramos, la talla y el perímetro cefálico en centímetros. La duración de la gestación se estimó con base en la fecha de última menstruación reportada por la madre.

Con respecto al análisis de la variable *peso*, se observó (tabla 8.4) que en los RN con AE, AI y AA éste fue significativamente menor que en sus respectivos controles ($p < 0.001$). La diferencia en el promedio de peso de los casos aislados con respecto al de los controles fue de 756g en AE, 589g en AI, y 262g en AA. Para los múltiples estas diferencias fueron 688g, 833g y 632g, respectivamente.

Entre las atresias aisladas, los RN con AE fueron, en promedio, los de menor peso (2,369g), el cual fue 204g menor al de AI y 472g menor al de AA. Entre el peso de los RN con AI y AA aisladas hubo una diferencia de 268g. La AE y la AI mostraron diferencias significativas con AA, pero entre AE y AI se obtuvo un valor marginal (Tabla 8.5).

Al comparar entre sí las ATD múltiples (Tabla 8.6), se observó que la de menor peso fue la AI (2,100g), 238g por debajo del peso de la AE y 471g del de AA. A su vez, la AE tuvo un peso 233g menor al de AA. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el peso de AI y AE, pero sí de ambas con AA.

TABLA 8.4. PROMEDIOS DE PESO DE LOS RN CON ATD Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES POR TIPO DE ATRESIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tipo de atresia	Presentación clínica	Casos			Controles			p
		n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE	Aislados	94	2 369	591	94	3 134	424	< .001
	Múltiples	42	2 338	673	42	3 026	533	<.001
AI	Aislados	60	2 573	672	60	3 162	578	<.001
	Múltiples	9	2 100	436	9	2 933	235	<.001
AA	Aislados	185	2 841	714	185	3 103	533	<.001
	Múltiples	122	2 571	612	135	3 203	462	<.001

TABLA 8.5. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE PESO AL NACIMIENTO ENTRE CASOS AISLADOS

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	94	2 369	591	60	2 573	672				.05
AE vs AA	94	2 369	591				185	2 841	714	<.001
AI vs AA				60	2 573	672	185	2 841	714	.03

TABLA 8.6. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE PESO AL NACIMIENTO ENTRE CASOS MÚLTIPLES

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	42	2 338	673	9	2 100	436				.32
AE vs AA	42	2 338	673				122	2 571	612	.04
AI vs AA				9	2 100	436	122	2 571	612	.03

Al analizar la variable *talla*, se observó (tabla 8.7) que en los RN con AE, AI y AA ésta fue significativamente menor que en los controles ($p < 0.001$). En los casos aislados la talla promedio tanto de AE, como de AI, fue 3.2cm menor a la de sus respectivos controles y la de AA 1.4cm. Los malformados múltiples mostraron diferencias mayores con sus respectivos controles, siendo estas 3.5cm en AE, 4.1cm en AI, y 3.1cm en AA.

Entre los casos aislados (Tabla 8.8), la AE mostró la talla promedio más baja (46.7cm), seguida de la AI (47.2cm), sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. Por el contrario, se encontró una talla significativamente mayor para AA (48.4cm) en comparación con AE y AI.

Entre los malformados múltiples (Tabla 8.9), el grupo con menor talla promedio fue AI (45.3cm), por sólo seis milímetros menos que AE (45.9cm), sin diferir estadísticamente. Ambos grupos mostraron una talla menor a la de AA (46.9cm), aunque solo de manera significativa para AE, lo cual pudo deberse al bajo número de casos en el grupo de AI múltiple (8).

Con relación a la variable *perímetro cefálico* (Tabla 8.10), también se observaron promedios significativamente menores en casos con AE, AI y AA. En los aislados esta variable fue 9mm menor en AE y AI, y 7mm menor en AA en comparación a sus respectivos controles. Para los malformados múltiples, las diferencias entre el perímetro cefálico de los casos y los controles de AE, AI y AA fueron 1.1cm, 1.7cm y 1.4cm, respectivamente.

Entre las atresias aisladas, los tres grupos mostraron promedios de perímetro cefálico muy similares, sin diferir estadísticamente (Tabla 8.8). Esto mismo ocurrió para las atresias múltiples (Tabla 8.9).

TABLA 8.7. PROMEDIOS DE TALLA DE LOS RN CON ATD Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES POR TIPO DE ATRESIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tipo de atresia	Presentación clínica	Casos			Controles			p
		n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE	Aislados	84	46.7	3.9	91	49.9	4.1	<.001
	Múltiples	41	45.9	3.8	42	49.4	2.8	<.001
AI	Aislados	59	47.2	3.6	57	50.4	2.3	<.001
	Múltiples	8	45.3	2.1	8	49.4	1.7	.001
AA	Aislados	184	48.4	3.9	181	49.8	2.9	<.001
	Múltiples	105	46.9	3.3	127	50.0	2.0	<.001

TABLA 8.8. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE TALLA AL NACIMIENTO ENTRE CASOS AISLADOS

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	84	46.7	3.9	59	47.2	3.6				.38
AE vs AA	84	46.7	3.9				184	48.4	3.9	.001
AI vs AA				59	47.2	3.6	184	48.4	3.9	.03

TABLA 8.9. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE TALLA AL NACIMIENTO ENTRE CASOS MÚLTIPLES

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	41	45.9	3.8	8	45.3	2.1				.66
AE vs AA	41	45.9	3.8				105	46.9	3.3	.09
AI vs AA				8	45.3	2.1	105	46.9	3.3	.16

TABLA 8.10. PROMEDIOS DE PERÍMETRO CEFÁLICO DE LOS RN CON ATD Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES POR TIPO DE ATRESIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tipo de atresia	Presentación clínica	Casos			Controles			p
		n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE	Aislados	74	33.6	1.6	92	34.5	1.2	<.001
	Múltiples	33	33.3	1.8	39	34.4	1.1	.003
AI	Aislados	52	33.4	1.5	55	34.3	1.4	.002
	Múltiples	7	32.3	1.5	9	34.0	1.0	.016
AA	Aislados	169	33.8	1.6	176	34.5	1.4	<.001
	Múltiples	93	33.1	2.1	132	34.5	1.2	<.001

TABLA 8.11. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACIMIENTO ENTRE CASOS AISLADOS

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	74	33.6	1.6	52	33.4	1.5				.69
AE vs AA	74	33.6	1.6				169	33.8	1.6	.27
AI vs AA				52	33.4	1.5	169	33.8	1.6	.16

TABLA 8.12. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE PERÍMETRO CEFÁLICO AL NACIMIENTO ENTRE CASOS MÚLTIPLES

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	33	33.3	1.8	7	32.3	1.5				.15
AE vs AA	33	33.3	1.8				93	33.1	2.1	.57
AI vs AA				7	32.3	1.5	93	33.1	2.1	.30

Al estudiar la variable *edad gestacional* (Tabla 8.13) se observó que en los tres grupos de atresia estudiados, tanto en aislados como múltiples, la edad gestacional fue significativamente menor a la de sus respectivos grupos control.

Para los casos con AE aislada el promedio de edad gestacional fue 1.6 semanas menor al de su grupo control. En la AI aislada esta diferencia fue de 1.9 semanas, y en la AA aislada, de 1.1 semanas. Para los casos múltiples de AE, AI y AA las diferencias con la edad gestacional promedio de sus controles fueron de 2.0 semanas en los tres grupos.

Al comparar las distintas atresias aisladas, se observó que las diferencias entre sus promedios de edad gestacional fueron menores a una semana (0.2 entre AE y AI, 0.5 entre AE y AA, y 0.7 entre AI y AA); dichos promedios resultaron estadísticamente similares (Tabla 8.14).

Entre los casos múltiples, la AE mostró el promedio de edad gestacional más bajo, siendo 0.7 semanas menor que en AI y 0.3 que en AA, por lo que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 8.15).

Al estratificar por intervalos de edad gestacional (Tablas 8.16 a 8.18), se observó que la distribución de los casos con AE, AI y AA difirió marcadamente de la de sus respectivos controles a expensas de un mayor número de nacimientos de menor edad gestacional en los casos. La proporción de productos de menos de 39 semanas de gestación fueron (en aislados/múltiples) para AE 52.8/62.5%, para AI 59.1/83.3% y para AA 52.4/61.6%. En contraste, entre los grupos control la proporción más alta para RN de menos de 39 semanas de gestación fue 37.2% (en controles de AE múltiple).

TABLA 8.13. PROMEDIOS DE EDAD GESTACIONAL DE LOS RN CON ATD Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES POR TIPO DE ATRESIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tipo de atresia	Presentación clínica	Casos			Controles			p
		n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE	Aislados	70	37.7	3.7	84	39.3	1.9	.001
	Múltiples	32	37.0	4.5	35	39.0	2.8	.03
AI	Aislados	44	37.5	2.6	50	39.4	1.8	<.001
	Múltiples	6	37.7	1.7	8	39.7	0.9	.02
AA	Aislados	147	38.2	3.1	151	39.3	2.3	.001
	Múltiples	99	37.3	3.1	106	39.3	1.9	<.001

TABLA 8.14. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO ENTRE CASOS AISLADOS

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	70	37.7	3.7	44	37.5	2.6				.72
AE vs AA	70	37.7	3.7				147	38.2	3.1	.27
AI vs AA				44	37.5	2.6	147	38.2	3.1	.14

TABLA 8.15. COMPARACIÓN DEL PROMEDIO DE EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO ENTRE CASOS MÚLTIPLES

	AE			AI			AA			P
	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	n	$\bar{x}$	DS	
AE vs AI	32	37.0	4.5	6	37.7	1.7				.70
AE vs AA	32	37.0	4.5				99	37.3	3.1	.69
AI vs AA				6	37.7	1.7	99	37.3	3.1	.73

TABLA 8.16. DISTRIBUCIÓN DE EDAD GESTACIONAL EN AE POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

SEG	Aislados						Múltiples					
	Casos			Controles			Casos			Controles		
	n	%	PA	n	%	PA	n	%	PA	n	%	PA
<37	25	35.7	35.7	10	11.9	11.9	8	25.0	25.0	3	8.6	8.6
37-38	12	17.1	52.8	20	23.8	35.7	12	37.5	62.5	10	28.6	37.2
39-40	24	34.3	87.1	40	47.6	83.3	9	28.1	90.6	18	51.4	88.6
>40	9	12.9	100.0	14	16.7	100.0	3	9.4	100.0	4	11.4	100.0
Total	70	100.0		84	100.0		32	100.0		35	100.0	

SEG= Semanas de edad gestacional, PA= Porcentaje acumulado

TABLA 8.17. DISTRIBUCIÓN DE EDAD GESTACIONAL EN AI POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

SEG	Aislados						Múltiples					
	Casos			Controles			Casos			Controles		
	n	%	PA	n	%	PA	n	%	PA	n	%	PA
<37	18	40.9	40.9	3	6.0	6.0	2	33.3	33.3	0	0.0	0.0
37-38	8	18.2	59.1	14	28.0	34.0	3	50.0	83.3	2	25.0	25.0
39-40	14	31.8	90.9	26	52.0	86.0	1	16.7	100.0	5	62.5	87.5
>40	4	9.1	100.0	7	14.0	100.0	0	0.0		1	12.5	100.0
Total	47	100.0		50	100.0		6	100.0		8	100.0	

SEG= Semanas de edad gestacional, PA= Porcentaje acumulado

TABLA 8.18. DISTRIBUCIÓN DE EDAD GESTACIONAL EN AA POR TIPO DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

SEG	Aislados						Múltiples					
	Casos			Controles			Casos			Controles		
	n	%	PA	n	%	PA	n	%	PA	n	%	PA
<37	37	25.2	25.2	24	15.5	15.5	39	39.4	39.4	12	11.3	11.3
37-38	40	27.2	52.4	30	19.4	34.9	22	22.2	61.6	21	19.8	31.1
39-40	42	28.6	81.0	69	44.5	79.4	29	29.3	90.9	56	52.8	83.9
>40	28	19.0	100.0	32	20.6	100.0	9	9.1	100.0	17	16.1	100.0
Total	147	100.0		155	100.0		99	100.0		106	100.0	

SEG= Semanas de edad gestacional, PA= Porcentaje acumulado

8.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO

8.3.1. Antecedentes Reproductivos de los Padres

a) *Edad Materna*

En la tabla 8.19 se muestran los promedios de edad materna para los casos aislados y múltiples (excluyendo asociaciones, síndromes y secuencias) de AE, AI, AA y la de sus respectivos controles. Éstos no mostraron diferencias significativas entre casos y controles ni entre los diferentes tipos de atresia.

TABLA 8.19. PROMEDIOS DE EDAD MATERNA POR TIPO DE ATRESIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

	AISLADOS				MÚLTIPLES			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	$\bar{x}$	(DE)	$\bar{x}$	(DE)	$\bar{x}$	(DE)	$\bar{x}$	(DE)
Esofágica	24.76	(6.84)	23.81	(5.93)	25.56	(6.78)	26.17	(6.86)
Intestinal	24.74	(6.50)	24.63	(6.46)	22.22	(2.91)	20.00	(2.83)
Anal	25.92	(6.75)	24.37	(6.05)	24.74	(6.64)	24.29	(6.20)

Después de estratificar por quinquenios de edad materna, en los casos aislados (tabla 8.20) se observó que la frecuencia de AA fue significativamente mayor en hijos de madres de 35 años y más (OR= 2.59, IC95% 1.15 – 6.28). Para la AE se observó una tendencia similar aunque ésta no alcanzó significancia estadística (OR=3.29, IC95% .94–14.46, p=0.07). La AI no mostró mayor frecuencia significativa

en algún grupo de edad materna. Con respecto a los casos múltiples (tabla 8.21), ninguno de los grupos etáreos mostró diferencias estadísticamente significativas en AE, AI o AA.

TABLA 8.20. FRECUENCIA POR QUINQUENIO DE EDAD MATERNA EN CASOS AISLADOS DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<20	25	26.3	25	26.3	15	25.9	15	25.0	36	20.9	43	25.3
20-24	30	31.6	31	32.6	16	27.6	18	30.0	45	26.2	58	34.1
25-29	15	15.8	23	24.2	13	22.4	10	16.7	38	22.1	36	21.2
30-34	13	13.7	12	12.6	8	13.8	9	15.0	29	16.9	23	13.5
=35	12	12.6	4	4.2	6	10.3	8	13.3	24	14.0	10	5.9
Total	95	100.0	95	100.0	58	100.0	60	100.0	172	100.0	170	100.0

TABLA 8.21. FRECUENCIA POR QUINQUENIO DE EDAD MATERNA EN CASOS MÚLTIPLES DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<20	6	14.6	8	19.0	1	11.1	3	33.3	34	25.0	37	27.2
20-24	16	39.0	13	31.0	6	66.7	5	55.6	40	29.4	46	33.8
25-29	9	22.0	6	14.3	2	22.2	1	11.1	29	21.3	25	18.4
30-34	6	14.6	8	19.0	0	0.0	0	0.0	18	13.2	13	9.6
=35	4	9.8	7	16.7	0	0.0	0	0.0	15	11.0	15	11.0
Total	41	100.0	42	100.0	9	100.0	9	100.0	136	100.0	136	100.0

b) Edad Paterna

Los promedios de edad paterna de los casos aislados y múltiples de AE, AI, AA, así como de sus respectivos controles, no difieren significativamente, como puede observarse en la tabla 8.22. Al estratificar la edad paterna por quinquenios en malformados aislados y múltiples de los tres tipos de ATD (tablas 8.23 y 8.24), y comparar la proporción de casos y controles en cada uno de ellos, se observó una frecuencia significativamente mayor de casos múltiples de AA en padres de 35 años y más (OR= 2.03, IC95% 1.01–4.19, $p=0.048$). En el resto de los grupos no se observaron diferencias significativas.

c) Orden de Gestación

En los tres tipos de atresia, las proporciones por orden de gestación fueron semejantes entre casos y controles, tanto en los malformados aislados como en los múltiples (Tablas 8.25 y 8.26). Se observó una mayor frecuencia de casos y controles nacidos de madres primíparas. Para determinar diferencias significativas entre casos y controles en cada una de las diferentes órdenes de paridad se aplicó una prueba de X^2 (o exacta de Fisher en caso necesario) a cada una de ellas. Solo se encontró un riesgo significativo de AA aislada en productos de la gesta 4 o posterior (OR=1.73, IC_{95%} 1.02–2.94, $p= 0.04$). Al estratificar esta variable por quinquenios de edad materna, para averiguar si la diferencia encontrada estaba determinada por una mayor proporción de madres de edad avanzada, no se encontró diferencia significativa (tabla 8.27).

TABLA 8.22. PROMEDIOS DE EDAD PATERNA POR TIPO DE ATRESIA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

	AISLADOS				MÚLTIPLES			
	Casos		Controles		Casos		Controles	
	$\bar{x}$	(DE)	$\bar{x}$	(DE)	$\bar{x}$	(DE)	$\bar{x}$	(DE)
Esofágica	27.99	(7.93)	26.41	(6.39)	29.84	(7.84)	29.93	(8.97)
Intestinal	28.65	(8.47)	27.45	(6.65)	23.13	(2.90)	25.00	(8.19)
Anal	29.28	(7.51)	27.37	(6.83)	28.19	(8.75)	26.74	(6.27)

TABLA 8.23. FRECUENCIA POR QUINQUENIO DE EDAD PATERNA EN CASOS AISLADOS DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<20	11	12.6	10	10.9	6	11.1	6	10.9	7	4.2	16	9.6
20-24	21	24.1	33	35.9	13	24.1	14	25.5	45	27.3	48	28.7
25-29	20	23.0	23	25.0	11	20.4	15	27.3	40	24.2	51	30.5
30-34	18	20.7	17	18.5	12	22.2	13	23.6	34	20.6	26	15.6
=35	17	19.5	9	9.8	12	22.2	7	12.7	39	23.6	26	15.6
Total	87	100.0	92	100.0	54	100.0	55	100.0	165	100.0	167	100.0

TABLA 8.24. FRECUENCIA POR QUINQUENIO DE EDAD PATERNA EN CASOS MÚLTIPLES DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<20	2	5.4	1	2.4	1	12.5	2	22.2	16	13.0	15	11.6
20-24	7	18.9	11	26.8	4	50.0	4	44.4	35	28.5	35	27.1
25-29	13	35.1	9	22.0	3	37.5	2	22.2	29	23.6	41	31.8
30-34	4	10.8	8	19.5	0	0.0	0	0.0	14	11.4	21	16.3
=35	11	29.7	12	29.3	0	0.0	1	11.1	29	23.6	17	13.2
Total	37	100.0	41	100.0	8	100.0	9	100.0	123	100.0	129	100.0

TABLA 8.25. FRECUENCIA POR ORDEN DE GESTACIÓN EN CASOS AISLADOS DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

OG	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	41	44.6	42	44.2	20	33.9	24	40.0	58	31.2	73	39.7
2	19	20.7	23	24.2	9	15.3	15	25.0	44	23.7	45	24.5
3	14	15.2	9	9.5	13	22.0	11	18.3	33	17.7	33	17.9
=4	18	19.6	21	22.1	17	28.8	10	16.7	51	27.4	33	17.9
Total	92	100.0	95	100.0	59	100.0	60	100.0	186	100.0	184	100.0

OG= Orden de Gestación

TABLA 8.26. FRECUENCIA POR ORDEN DE GESTACIÓN EN CASOS MÚLTIPLES DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

OG	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	15	36.6	12	28.6	5	55.6	7	77.8	43	43.9	57	41.9
2	10	24.4	9	21.4	3	33.3	2	22.2	26	26.5	38	27.9
3	6	14.6	11	26.2	1	11.1	-	--	9	9.2	19	14.0
=4	10	24.4	10	23.8	-	--	-	--	20	20.4	22	16.2
Total	41	100.0	42	100.0	9	100.0	9	100.0	98	100.0	136	100.0

OG= Orden de Gestación

TABLA 8.27. DISTRIBUCIÓN POR QUINQUENIOS DE EDAD MATERNA EN CASOS Y CONTROLES DE AA AISLADA, PRODUCTOS DE LA GESTA =4

EM	CASOS		CONTROLES		p
	n	%	n	%	
<20	1	2.0	1	3.0	1.00 *
20 – 24	4	7.8	5	15.2	0.31 *
25 – 29	15	29.4	7	21.2	0.56 **
30 – 34	15	29.4	10	30.3	0.88 **
=35	16	31.4	10	30.3	0.89 **
Total	51	100.0	33	100.0	

EM= Edad Materna, * Prueba exacta de Fisher, ** Chi cuadrada

d) Metrorragia durante el Primer Trimestre del Embarazo

El número de casos en cada grupo con antecedente materno de metrorragia durante el primer trimestre de embarazo se muestra en las tablas 8.28 y 8.29 en malformados aislados y múltiples, respectivamente.

A pesar de que en ninguno de los grupos se observó un riesgo significativo con relación a esta variable, se observaron valores marginales para el riesgo de AA múltiple con antecedente de metrorragia durante el primer trimestre del embarazo (OR= 2.41, IC_{95%} 0.94-6.68, p= 0.07).

TABLA 8.28. ANTECEDENTE DE METRORRAGIA DURANTE EL PRIMER TRIESTRE DE EMBARAZO EN CASOS AISLADOS DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

METRORRAGIA	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NO	84	87.5	90	93.8	52	86.6	57	95.0	162	86.6	167	89.3
SI	6	6.3	4	4.1	4	6.7	2	3.3	22	11.8	16	8.6
NE	6	6.3	2	2.1	4	6.7	1	1.7	3	1.6	4	2.1
Total	96	100.0	96	100.0	60	100.0	60	100.0	187	100.0	187	100.0

NE= No Especificado

TABLA 8.29. ANTECEDENTE DE METRORRAGIA DURANTE EL PRIMER TRIESTRE DE EMBARAZO EN CASOS MÚLTIPLES DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

METRORRAGIA	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NO	35	83.3	40	95.2	9	100.0	9	100.0	113	82.5	128	93.4
SI	6	14.3	2	4.8	0	0.0	0	0.0	17	12.4	8	5.8
NE	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	5.1	1	0.8
Total	42	100.0	42	100.0	9	100.0	9	100.0	137	100.0	137	100.0

NE= No Especificado

e) Pérdidas Fetales

Tanto en los casos aislados como en los múltiples de las tres ATD, existió una mayor proporción de madres con abortos previos (tablas 8.30 y 8.31), aunque solo se observó un riesgo incrementado para los casos aislados con AI (OR= 7.6, IC_{95%} 1.55–72.24, p= 0.008) y para los aislados con AA (OR= 2.03, IC_{95%} 1.13 – 3.73, p=0.02).

TABLA 8.30. PROPORCIÓN DE MADRES CON PÉRDIDAS FETALES PREVIAS EN CASOS AISLADOS DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

ABORTO PREVIO	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NO	83	86.5	87	90.6	45	75.0	57	95.0	142	75.9	162	86.6
SI	11	11.4	8	8.3	12	20.0	2	3.3	41	21.9	23	12.3
NE	2	2.1	1	1.1	3	5.0	1	1.7	4	2.2	2	1.1
Total	96	100.0	96	100.0	60	100.0	60	100.0	187	100.0	187	100.0

NE= No Especificado

TABLA 8.31. PROPORCIÓN DE MADRES CON PÉRDIDAS FETALES PREVIAS EN CASOS MÚLTIPLES DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

ABORTO PREVIO	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NO	36	85.7	32	76.2	8	88.9	9	100.0	118	86.1	125	91.2
SI	5	11.9	10	23.8	1	11.1	0	0.0	18	13.1	12	8.8
NE	1	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0
Total	42	100.0	42	100.0	9	100.0	9	100.0	137	100.0	137	100.0

NE= No Especificado

f) Gemelaridad

Las tablas 8.32 y 8.33 muestran los nacimientos múltiples (Nm) registrados. Las proporciones de Nm en AE, AI y AA fueron, en aislados 3.1%, 0.0% y 4.3%, respectivamente, y en múltiples 0.0%, 11.1% y 4.4%, respectivamente. La proporción de Nm en la población es de aproximadamente 1%; por lo tanto, esta proporción se encuentra incrementada en AE aislada, AI múltiple, y en AA tanto aislada como múltiple. Sin embargo, al comparar con sus respectivos controles, solo se encontró un riesgo incrementado en AA aislada (OR= 8.13, IC_{95%} 1.07-362.89, p=0.03)

TABLA 8.32. FRECUENCIA DE EMBARAZOS MÚLTIPLES EN LOS CASOS AISLADOS DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

Atresia	Casos			Controles		
	Único	Múltiple	NE	Único	Múltiple	NE
Esofágica	92	3	1	93	0	3
Intestinal	60	0	0	60	0	0
Anal	179	8	0	182	1	4
Total	331	11	1	335	1	7

NE= No especificado

TABLA 8.33. FRECUENCIA DE EMBARAZOS MÚLTIPLES EN LOS CASOS MÚLTIPLES DE AE, AI, AA Y SUS RESPECTIVOS CONTROLES

Atresia	Casos			Controles		
	Único	Múltiple	NE	Único	Múltiple	NE
Esofágica	41	0	1	40	1	1
Intestinal	8	1	0	9	0	0
Anal	129	6	2	133	2	2
Total	178	7	3	182	3	3

NE= No especificado

De los casos de Nm observados en los grupos de ATD, 17 fueron gemelares y uno de trillizos (incluido en el grupo de AA aisladas). En ninguno de los Nm se presentó más de un producto con ATD.

En todos los casos gemelares se registró el sexo de ambos productos. De estos casos 11 fueron de sexos concordantes (8 con atresias aisladas y 3 múltiples) y 6 de sexos discordantes (2 con atresias aisladas y 4 múltiples). La proporción de gemelos con sexos discordantes fue mayor en los casos aislados ($8/10 = 80\%$) que en los múltiples ($3/7 = 43\%$).

8.3.2. Factores Genéticos

a) Consanguinidad

En total se detectaron 7 casos de consanguinidad entre los padres de los malformados, 2 de ellos en aislados y 5 en múltiples (tablas 8.34 y 8.35).

En la AE se detectó un caso en aislados, del cual se desconoce el tipo de parentesco, y dos en múltiples, uno de primos dos grados aparte y otro de tasa de parentesco no especificada.

Con respecto a AI, solo se observó un caso en aislados, del cual no se especificó la tasa de parentesco.

En AA se detectaron tres casos, todos en malformados múltiples, dos de ellos correspondieron a primos hermanos y en el restante no se especificó la tasa de consanguinidad.

En los controles solo se identificó un caso (en AA múltiple), en el cual no se especificó la tasa de parentesco.

TABLA 8.34. PROPORCIÓN DE CONSANGUINIDAD EN CASOS Y CONTROLES CON ATD AISLADA

CONSANGUINIDAD	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NO	89	92.7	94	97.9	57	95.0	57	95.0	183	97.9	178	95.2
SI	1	1.0	0	0.0	1	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
NE	6	6.3	2	2.1	2	3.3	3	5.0	4	2.1	9	4.8
Total	96	100.0	96	100.0	60	100.0	60	100.0	187	100.0	187	100.0

NE= No Especificado

TABLA 8.35. PROPORCIÓN DE CONSANGUINIDAD EN CASOS Y CONTROLES CON ATD MÚLTIPLE

CONSANGUINIDAD	ESOFÁGICA				INTESTINAL				ANAL			
	casos		controles		casos		controles		casos		controles	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
NO	38	90.4	41	97.6	9	100.0	9	100.0	128	93.4	136	99.3
SI	2	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.2	1	0.7
NE	2	4.8	1	2.4	0	0.0	0	0.0	6	4.4	0	0.0
Total	42	100.0	42	100.0	9	100.0	9	100.0	137	100.0	137	100.0

NE= No Especificado

b) Parientes con Malformaciones Congénitas

Para el análisis de esta información se consideró cualquier MC mayor presente en algún pariente, organizándose en tres categorías: 1) con la misma ATD que el propósito, 2) con ATD diferente a la del propósito, y 3) con alguna MC diferente de

ATD. Para cada grupo se obtuvo el número de casos y controles con familiares malformados de primero, segundo y tercer grado o mayor (tabla 8.36). Los resultados muestran que los casos presentaron una mayor frecuencia de parientes malformados que los controles, tanto en AE, como en AI y AA. En los controles no se observaron parientes malformados con ATD.

TABLA 8.36. NUMERO DE CASOS Y CONTROLES CON PARIENTES MALFORMADOS DE 1ro, 2do Y 3er GRADOS

Tipo de atresia	Malformación del pariente	CASOS			CONTROLES		
		Parientes			Parientes		
		1 ^{er} grado	2 ^o grado	3 ^{er} grado	1 ^{er} grado	2 ^o grado	3 ^{er} grado
AE (n=138)	AE	0	0	0	0	0	0
	Otra ATD	0	1	0	0	0	0
	Otra MCM	4	3	3	1	3	3
	Total	4	4	3	1	3	3
AI (n= 69)	AI	1	0	0	0	0	0
	Otra ATD	0	0	1	0	0	0
	Otra MCM	4	3	4	0	0	3
	Total	5	3	5	0	0	3
AA (n=324)	AA	3	1	0	0	0	0
	Otra ATD	1	1	0	0	0	0
	Otra MCM	7	8	13	3	6	5
	Total	11	10	13	3	6	5
AE+AI+AA (n=531)	Total	20	17	21	4	9	11

MCM= Malformación Congénita Mayor

Considerando el total de RN con ATD, al realizar la comparación entre el número total de casos y de controles con parientes de 1er grado malformados, se

observó una diferencia significativa (OR= 5.16, IC_{95%} 1.65-17.93, p= 0.002), lo que no ocurrió con parientes de 2º y 3º grados.

La frecuencia de parientes de 1er grado malformados fue de 2.9%, 7.2% y 3.4% para AE, AI y AA, respectivamente. Con respecto a las malformaciones presentes en los familiares de 1er grado, tanto en casos de AE, AI y AA fue más frecuente que tuvieran otra MCM no relacionada con el tubo digestivo (100.0%, 80.0% y 63.6% respectivamente); sin embargo, para los parientes de de 1er grado de casos con AA, fue más frecuente tener la misma u otra malformación del tubo digestivo (36.4%), que para aquellos de AE (0%) y AI (20%).

8.3.3. Factores ambientales

a) Exposición Materna durante el Primer Trimestre del Embarazo

Se consideraron factores de exposición las enfermedades agudas, enfermedades crónicas, factores físicos y factores químicos. Se comparó su frecuencia entre malformados y controles de cada ATD.

Tanto en los casos aislados como en los múltiples de AE y AA se observó una mayor frecuencia de exposición a *enfermedades agudas*. A pesar de que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, en los grupos de AE aislada y AA aislada se obtuvieron valores marginales en las pruebas estadísticas realizadas (tabla 8.37).

TABLA 8.37. RIESGO DE EXPOSICION MATERNA A ENFERMEDADES AGUDAS¹ DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO

TIPO DE ATRESIA			CASOS		CONTROLES		RM	IC _{95%}
			n	%	n	%		
AE	Aislados	Sí	22	24.7	12	12.8	2.24	.98 – 5.34
		No	67	75.3	82	87.2		
	Múltiples	Sí	9	22.0	4	9.5	2.67	.66 – 12.87
		No	32	78.0	38	90.5		
AI	Aislados	Sí	4	7.1	7	11.9	0.57	.12 – 2.42
		No	52	92.9	52	88.1		
	Múltiples	Sí	0	0.0	1	11.1	----	-----
		No	9	100.0	8	88.9		
AA	Aislados	Sí	38	20.5	23	12.6	1.80	.99 – 3.32
		No	147	79.5	160	87.4		
	Múltiples	Sí	27	20.8	19	14.0	1.61	.81 – 3.26
		No	103	79.2	117	86.0		

¹ Se consideraron las siguientes categorías: Choque anafiláctico, hepatitis, influenza o gripe, parotiditis, rubéola, sarampión, varicela, citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes genital, otra.

Con respecto a la exposición a *enfermedades crónicas*, se observó una mayor frecuencia en casos aislados y múltiples de AI y AA. Sin embargo, solo los casos múltiples de AA mostraron una proporción significativamente mayor a la de sus controles (tabla 8.38). En este último grupo se identificaron 11 casos (8.5%) cuyas madres padecían alguna enfermedad crónica, 3 de ellas con asma bronquial, y una con cada uno de los siguientes padecimientos: diabetes, lipotimias, dolor abdominal crónico, sordera, hipertiroidismo, rinitis alérgica, hipertensión arterial, enuresis, y vejiga neurogénica.

TABLA 8.38. RIESGO DE EXPOSICION MATERNA A ENFERMEDADES CRÓNICAS¹ DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO

TIPO DE ATRESIA			CASOS		CONTROLES		RM	IC _{95%}
			n	%	n	%		
AE	Aislados	Sí	6	6.7	5	5.3	1.29	.31 – 5.54
		No	83	93.3	89	94.7		
	Múltiples	Sí	2	4.9	2	4.8	----	-----
		No	39	95.1	40	95.2		
AI	Aislados	Sí	7	12.5	3	5.1	2.67	.57 – 16.71
		No	49	87.5	56	94.9		
	Múltiples	Sí	1	11.1	0	0.0	----	-----
		No	8	88.9	9	100.0		
AA	Aislados	Sí	13	7.1	6	3.3	2.24	.77 – 7.35
		No	171	92.9	177	96.7		
	Múltiples	Sí	11	8.5	3	2.2	4.10	1.04 – 23.30
		No	119	91.5	133	97.8		

¹ Se consideraron las siguientes categorías: Asma bronquial, diabetes, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia renal crónica, cáncer, tuberculosis, sífilis, SIDA, otra.

Por otra parte, se observó una mayor frecuencia de exposición a *factores químicos* en los casos (tanto aislados como múltiples) que en los controles de los tres tipos de atresia; aunque solo resultó estadísticamente significativa en los grupos de AE aislada, AE múltiple y AA múltiple (tabla 8.39), los cuales se describen a continuación.

En AE aislada se refirió exposición materna a algún agente químico en 22 casos (25%); en 7 de ellos la exposición fue a más de un agente. Las sustancias y el número de casos identificados fueron AINES (9), antibióticos (8), antieméticos (3), sedantes (2), alcalinizantes gástricos (2), y un caso de cada uno de los siguientes: terbutalina, butilhioscina, lutoral, DFH, anestesia general y triyodotironina. En 5 casos no se especificó el agente químico. En AE múltiple se identificaron 10 casos (26%),

en tres de ellos la exposición fue a más de un agente. Las sustancias y el número de casos identificados fueron antibióticos (5), AINES (3), antitusígenos (2) y un caso de cada uno de los siguientes: progestágeno, tabaquismo, y complementos dietéticos. En AA múltiple se identificaron 32 casos (25%), en 11 de ellos la exposición fue a más de un agente. Las sustancias y el número de casos identificados fueron antibióticos (12), AINES (8), antieméticos (4), antigripales (4), progestágenos (4), estrógenos (2), y un caso de cada uno de los siguientes: alcalinizantes gástricos, butilhioscina, insulina, anfetaminas, clomifeno y pintura para vitrales. En 4 casos no se especificó el agente químico.

TABLA 8.39. RIESGO DE EXPOSICION MATERNA A FACTORES QUÍMICOS¹ DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO

TIPO DE ATRESIA			CASOS		CONTROLES		RM	IC _{95%}
			n	%	n	%		
AE	Aislados	Sí	22	25.3	10	10.6	2.84	1.19 – 7.18
		No	65	74.7	84	89.4		
	Múltiples	Sí	10	26.3	2	4.8	7.14	1.34 – 70.35
		No	28	73.7	40	95.2		
	Aislados	Sí	7	12.7	5	8.8	1.52	.38 – 6.47
		No	48	87.3	52	91.2		
AI	Múltiples	Sí	3	33.3	1	11.1	4.00	.23 – 235.71
		No	6	66.7	8	88.9		
	Aislados	Sí	34	18.9	26	14.2	1.41	.78 – 2.57
		No	146	81.1	157	85.8		
	Múltiples	Sí	32	24.8	17	12.6	2.29	1.15 – 4.67
		No	97	75.2	118	87.4		

¹ Se consideraron las siguientes categorías: Antibióticos, antieméticos, corticoides, hormonas, tranquilizantes, anovulatorios, anestésicos, antiparasitarios, citostáticos, otro.

El antecedente de exposición a *factores físicos* fue muy raro en la muestra estudiada y su frecuencia en casos y controles de AE, AI y AA muy similar (tabla 8.40).

TABLA 8.40. RIESGO DE EXPOSICION MATERNA A FACTORES FÍSICOS¹ DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO

TIPO DE ATRESIA			CASOS		CONTROLES		RM	IC _{95%}
			n	%	n	%		
AE	Aislados	Sí	2	2.2	0	0.0	----	-----
		No	87	97.8	94	100.0	----	-----
	Múltiples	Sí	0	0.0	0	0.0	----	-----
		No	41	100.0	42	100.0	----	-----
	Aislados	Sí	0	0.0	0	0.0	----	-----
		No	56	100.0	59	100.0	----	-----
AI	Múltiples	Sí	0	0.0	0	0.0	----	-----
		No	9	100.0	9	100.0	----	-----
	Aislados	Sí	1	0.5	1	0.5	----	-----
		No	183	99.5	182	99.5	----	-----
	Múltiples	Sí	2	1.6	0	0.0	----	-----
		No	128	98.4	136	100.0	----	-----
AA	Aislados	Sí	1	0.5	1	0.5	----	-----
		No	183	99.5	182	99.5	----	-----
	Múltiples	Sí	2	1.6	0	0.0	----	-----
		No	128	98.4	136	100.0	----	-----
	Aislados	Sí	1	0.5	1	0.5	----	-----
		No	183	99.5	182	99.5	----	-----

¹ Se consideraron las siguientes categorías: Traumatismo severo, choque eléctrico, radiografía dental, radiografía no abdominopelviana, radiografía abdominopelviana, radioscopia, estancia en sala de rayos, radioterapia, otro.

9. DISCUSION

En el presente estudio se describe la epidemiología de las ATD de un periodo de 25 años, utilizando el Programa Mexicano de “Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas” (RYVEMCE), un sistema de detección poblacional de malformaciones congénitas en el que han participado 17 de las entidades federativas del país. Una ventaja de usar la población del RYVEMCE es que nos permite determinar con mayor precisión las prevalencias de diferentes malformaciones en población mexicana. Además, el tamaño de la muestra colectada nos da la oportunidad de estratificar la población con relación a diferentes variables, con el fin de definir subgrupos con un mayor riesgo para dichas malformaciones.

Los resultados del presente estudio muestran que las ATD son, en conjunto, un grupo de MC medianamente común en México, con una prevalencia global de 6.48 por 10,000 RNV. Si bien esta cifra es menor que la reportada en otros estudios, hay que considerar que estos últimos incluyeron a RNM, los cuales no fueron estudiados en el presente trabajo. Lamentablemente, no se encontró en la literatura algún estudio que reporte la prevalencia de ATD solo para RNV.

Con respecto a las prevalencias globales calculadas para AE, AI y AA (1.54, 0.95 y 3.99, respectivamente), las de AE y AA fueron muy similares a las reportadas en la literatura para RNV, pero la de AI fue menor. En contraste, al compararlas con los programas de la ICBDMs que solo incluyeron RNV (Italia, Nueva Zelanda y

Sudáfrica), podría situarse a nuestro país entre los de frecuencia baja para AE y AI, y de frecuencia alta para AA.

Un factor fundamental en las diferencias observadas muy probablemente resida en los distintos criterios metodológicos utilizados en los diversos estudios. Por ejemplo, la baja prevalencia de AI obtenida en este trabajo, en comparación a la de estudios publicados, podría ser consecuencia del inicio tardío de sus manifestaciones clínicas, las cuales pueden hacerse evidentes después de que el RN haya egresado del hospital. Cabe destacar que en los programas de detección de malformaciones en los que se han encontrado las prevalencias más altas de AI, el período de detección comprende el primer año de vida. En el RYVEMCE este periodo se reduce al tiempo de permanencia del producto en el hospital después de su nacimiento, por lo que esta malformación podría estar subdiagnosticada.

Otro factor importante es el tamaño de las muestras examinadas en los diferentes estudios. Mientras que los reportes publicados en la literatura médica se han basado en periodos de registro entre 19 y 40 años, las prevalencias reportadas por la ICBDMMS solo hacen referencia a periodos quinquenales, por lo que éstas podrían resultar menos precisas de lo que sucede en la realidad.

En contraste a lo observado en la mayoría de los estudios previos, no se encontró asociación entre AE y sexo masculino. Resulta interesante que, aunque el IM de AE múltiple no difirió significativamente del de la muestra en estudio, sí fue mucho menor (0.78) al reportado en la literatura (1.31-1.55). Además de la participación de factores propios de la población de estudio, este resultado podría estar determinado por la inclusión de casos cromosómicos no diagnosticados dentro

del grupo de malformados múltiples. La asociación de algunas anomalías cromosómicas con el sexo femenino podría condicionar que el IM en los malformados múltiples disminuyera considerablemente en función del número de casos mal diagnosticados.

La AI tampoco mostró asociación con la variable sexo, lo que concuerda con reportes previos. A pesar de ello, el IM para AI múltiple (2.00) fue superior a lo reportado en la literatura (0.78-1.02). En esta ocasión el reducido número de casos múltiples (nueve), de los cuales la mayoría fueron varones (seis), muy probablemente pudo condicionar dicho resultado, como queda de manifiesto con el intervalo de confianza tan amplio para el IM mencionado (1.13-8.47).

Para la AA, el IM en malformados aislados (2.28) fue significativamente mayor al de la población normal (1.05). Este resultado concuerda con otros estudios de la literatura como el de Kyrrönen y colaboradores en población finlandesa, y el de Harris y colaboradores en un estudio multicéntrico que incluyó población francesa, sueca y estadounidense. Ellos encontraron un IM de 2.4 y 1.52, respectivamente (Kyrrönen 88, Harris 95), que difirió significativamente del IM de sus poblaciones de referencia. Entre los estudios epidemiológicos de AA que conocemos, solo el de Stoll y colaboradores en población francesa reporta un IM bajo (0.96), pero en este estudio no se excluyeron los casos cromosómicos al realizar este cálculo, por lo que el resultado pudo disminuir debido al predominio de casos femeninos en algunas alteraciones cromosómicas (Stoll 1997). En el estudio de Cuschieri y colaboradores, realizado con información del registro europeo de MC (EUROCAT), se demostró que entre las AA, aquellas de localización supraelevadora que no se acompañan de fístula rectal muestran el IM más alto (6.67). En el presente estudio los datos

recabados son insuficientes para realizar un análisis de este tipo, que ayudaría a conocer si el IM en casos aislados de AA depende de un mayor número de malformaciones altas sin fístula. Hasta el momento no se han identificado los factores que condicionan una frecuencia mayor de AA en el sexo masculino, pero se han propuesto los siguientes: 1) crecimiento e histogénesis más complejos en el sexo masculino después de la séptima semana del desarrollo, como consecuencia de la diferenciación gonadal, 2) mayor susceptibilidad a teratógenos, 3) participación de genes ligados a los cromosomas X o Y que participan en procesos morfogénicos directamente o en forma multifactorial, y 4) menor mortalidad prenatal.¹⁵⁰ Todos estos factores, o probablemente alguno en particular, pudieron tener mayor participación en los casos aislados con AA de la población estudiada.

El bajo peso al nacimiento fue una característica de los tres tipos de atresia estudiados, lo que concuerda con la mayoría de los estudios publicados en la literatura.

En AE, los promedios de peso identificados para los casos aislados y múltiples (2,369g y 2,338g, respectivamente) son muy parecidos a los reportados por Torfs y colaboradores (2,379g y 2,325g, respectivamente) en población de California (1995), solo que a diferencia de ese estudio, en el nuestro sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos con respecto a sus controles. Robert y colaboradores (1993) señalaron en su estudio multicéntrico (en el cual se incluyó población mexicana y sudamericana) que el peso de los RN con AE era entre 500 y 1000g menor al de la población general. Nuestros resultados concuerdan con este hallazgo tanto en AE aislada como múltiple.

Con respecto al peso en AI los estudios publicados sobre esta malformación no se han enfocado a la descripción detallada de dicha variable, por lo que es difícil la comparación de los resultados obtenidos en este trabajo con los de otras poblaciones. Resulta interesante que el promedio de peso encontrado en los casos aislados de nuestra población (2,573g), es similar al reportado para población sudamericana (2,776g) pero aún más para el reportado en población española (2,583g), según un estudio de AI aislada realizado por Martínez-Frías y colaboradores (2000).

Los promedios de peso para AA (2,841g en aislados y 2,571g en múltiples) no solo fueron significativamente menores en comparación a los controles, sino que además son menores a los reportados en la literatura (entre 3,106g y 3,246g en aislados, y entre 2,585g y 2935g en múltiples). Esta característica es esperable si se considera que los estudios a los que se hace referencia incluyeron solo población del norte de Europa.

Se observó una talla significativamente menor en los tres tipos de ATD. Los promedios de talla en AA aislada y múltiple (48.4cm y 46.9cm, respectivamente) fueron similares a los reportados por Stoll y colaboradores (49.1cm y 46.1cm, respectivamente) en población francesa (1997). No se tiene conocimiento de algún estudio en que se haya reportado el análisis de esta variable en AE o AI.

El perímetro cefálico también fue significativamente menor en casos aislados y múltiples con AE, AI y AA, que en sus respectivos controles. Las diferencias observadas entre casos y controles fueron cercanas o mayores a 1cm. Se

desconoce si esta característica se ha presentado en otras poblaciones, debido a que no se encontró información al respecto en la literatura revisada.

El hallazgo de menor edad gestacional estuvo presente en los malformados aislados y múltiples de los tres tipos de atresia, lo que concuerda con lo publicado en la literatura,

En el estudio de Calzolari y cols. (1993) sobre AE en población italiana, sólo se menciona el promedio de EG para el total de los casos (aislados y múltiples), el cual fue de 37.22 semanas. Esta cifra es similar a la encontrada en nuestra población tanto para aislados (37.7 semanas), como para múltiples (37.0 semanas). Por su parte, Torfs y cols. (1995) encontraron, en una muestra de California, un promedio de EG de 36.3 semanas para AE aislada, y de 34.7 semanas para AE múltiple; ambas resultan mucho menores a las cifras encontrada en el presente estudio para esos mismos grupos. Un hecho importante al comparar nuestro estudio con el de Torfs y cols. es que en este último se encontró un predominio de casos masculinos.

Para la AI aislada, el promedio de EG en población española y sudamericana (37 semanas en ambas) reportado por Martínez-Frías y cols. (2000) es muy similar al encontrado en nuestra población para dicho grupo (37.5 semanas). En los casos múltiples se observó un promedio de edad gestacional similar (37.7 semanas) y sería interesante poder comparar este resultado con el de otras poblaciones, pero lamentablemente, en la revisión bibliográfica realizada para el presente trabajo no se encontró información al respecto.

El promedio de EG en AA aislada identificado en el nuestro estudio (38.2 semanas) concuerda con lo publicado en la literatura por Stoll y cols. (1997) y Cuschieri y cols. (2001), quienes encontraron promedios de 37.8 y 38.6 semanas, respectivamente; aunque, en contraste con dichos estudios, en el presente trabajo sí se encontró una diferencia estadística con el grupo control. Para la AA múltiple el promedio de EG encontrado en nuestra población (37.3) resultó mayor al reportado por los autores previamente citados (35.1 y 36.7 semanas, respectivamente).

La magnitud de las diferencias entre casos y controles para las variables antropométricas fue muy importante en la mayoría de los grupos estudiados (aislados con AE y AI, y múltiples con AE, AI y AA). El promedio de peso fue entre 589g y 833g menor, la talla fue entre 3.1 y 4.1cm menor y el PC entre 0.9cm y 1.7cm menor. Estas mismas diferencias fueron menos evidentes en AA aislada (262g, 1.4cm y 0.7cm, respectivamente). En parte, dichos hallazgos pueden ser explicados por las diferencias en semanas de gestación entre casos y controles observadas en todos los grupos (de 1.1 a 2.0 semanas menos en los casos), pero también podrían ser el resultado de un retraso en el crecimiento intrauterino relacionado con la propia MC.

Además, al comparar entre sí los diferentes tipos de atresias, se observó tanto en casos aislados como en múltiples que el peso y la talla de AE y AI son similares entre sí y a la vez significativamente menores al peso y talla de AA. Estos hallazgos podrían señalar que tanto AE como AI cursan con un mayor retraso en el desarrollo intrauterino en comparación con AA, y pueden ser resultado de la temporalidad y/o patogenia propias de cada tipo de atresia. Mientras que para la AE es determinante

la formación deficiente del tabique tráqueo-esofágico debido a una alteración de los mecanismos de señalización parácrina del intestino anterior durante la tercera semana del desarrollo, para la AI se ha propuesto la disrupción temprana en el aporte sanguíneo normal, y para la AA los defectos en la apoptosis (recanalización rectal y perforación de la membrana anal) durante la séptima y octava semanas como los factores determinantes más importantes. Tanto la alteración de la vía de señalización involucrada en la formación del tabique tráqueo-esofágico como los defectos en irrigación (ambos durante etapas tempranas del desarrollo) tendrían no solo repercusiones sobre estructuras aisladas, sino sobre otras adyacentes e incluso distantes, por lo que podrían comprometer en mayor grado el desarrollo y la maduración embrionaria. Por el contrario, los defectos en la apoptosis que condicionan AA parecen actuar de forma más localizada al segmento intestinal involucrado; al no afectar mecanismos necesarios para la maduración de estructuras adyacentes la repercusión que tendrían sobre el crecimiento intrauterino podría ser menor.

En el estudio de factores de riesgo se encontraron asociaciones significativas propias de cada tipo de ATD, más frecuentemente en AA. Sin embargo, hay que tener presente que el tamaño de muestra de las AA fue bastante mayor que el de AE y AI, lo que podría explicar en parte este hecho.

El riesgo calculado para AE aislada en hijos de madres mayores de 35 años mostró una tendencia a ser mayor ($RM=3.29$, $IC_{95\%}= .94-14.46$), e incluso supera al reportado por Harris y cols. (1995) para el grupo de 35 a 39 años de edad ($RM=1.42$,

$IC_{95\%}=1.08-1.87$); sin embargo solo se obtuvo una significancia estadística marginal ($p= 0.07$), probablemente por el tamaño de muestra analizada.

Con relación a la AI, si bien nuestros resultados concuerdan con los publicados por Cragan y cols. (1993), en los cuales tampoco se encontró asociación con edad materna, hay que considerar que en nuestra población el tamaño de muestra fue mucho menor al de otros estudios publicados en los que sí se ha encontrado dicha asociación.

En el estudio de Harris y cols. (1995), también se encontró un mayor riesgo para AA asociado a edad materna en los extremos de la vida reproductiva, con una distribución en forma de U. En nuestro estudio solo se identificó un riesgo mayor para AA aislada en los hijos de madres de 35 años y más, lo que concuerda mejor con lo descrito por Nazer y cols. (2000) y por Cuschieri y cols. (2001). Este último consideró cuatro presentaciones de AA: supraelevadora con fístula (5.3% de los casos), supraelevadora sin fístula (4.7%), infraelevadora con fístula (33.6%) e infraelevadora sin fístula (56.4%); cuyas RM para edad materna >35 años fueron: 1.77, 5.69, 1.23 y 0.85, respectivamente. La RM calculada en nuestra población (2.59, $IC_{95\%}=1.15-6.28$) se asemeja más a la calculada por Cuschieri y cols. para AA supraelevadora con fístula. La información contenida en las fichas de captura del RYVEMCE es insuficiente para realizar un análisis semejante al de dichos autores y conocer si la RM obtenida está determinada por una mayor frecuencia de algún tipo particular de AA.

En el presente estudio se encontró un mayor riesgo ($RM=2.03$, $IC_{95\%}=1.01-4.19$) de AA múltiple en padres de 35 años y más. Este riesgo es independiente de la

edad materna, ya que ésta no mostró diferencias significativas en AA múltiple. Si bien la asociación entre AA múltiple y edad paterna no se ha descrito previamente en la literatura, entre los estudios poblacionales de AA revisados para el presente trabajo, solo en el de Stoll y cols. (1997) se detalla el análisis de esta variable. La AA aislada no mostró asociación con la edad paterna.

Por el contrario, la edad paterna no parece influir sobre el riesgo de AI o AE. Con respecto a la AI nuestro resultado coincide con lo encontrado por Martínez-Frías y cols. (2000) en población española y latinoamericana.

Lamentablemente los estudios encontrados sobre AE no mencionan el estudio de esta variable, lo que impide establecer alguna comparación con otras poblaciones.

A pesar de que en la literatura internacional se ha demostrado una asociación consistente entre la AE y ser producto del primer embarazo, en nuestra población no se encontró algún efecto del orden de paridad sobre el riesgo de AE. De manera concordante a lo descrito en estudios previos (Harris y cols. 1995; Stoll y cols. 1997) la AI tampoco mostró asociación con el orden de gestación. Sin embargo, para la AA aislada se encontró un riesgo aumentado (1.73) para los productos de la gesta 4 o posterior, que no está condicionado por edad materna avanzada. Este hallazgo difiere de lo reportado por Stoll y cols. (1997), quienes no encontraron asociación entre AA y esta variable, y se contrapone a lo descrito por Harris y cols (1995), quienes encontraron una disminución en el riesgo de AA con el incremento de la paridad.

En nuestra población, la metrorragia durante el primer trimestre del embarazo fue un antecedente prenatal frecuente en AA y estuvo presente en el 12.0% del total de los casos con este tipo de atresia, que es similar al reportado por Stoll y cols. (1997) de 14.8% en población francesa. En dicho estudio se observó una diferencia significativa con el grupo control, sin embargo en nuestra muestra, únicamente la AA múltiple mostró una tendencia a estar asociada al antecedente de metrorragia. Con respecto a la AE múltiple, a pesar de que el antecedente de metrorragia mostró una frecuencia mucho mayor (14.3%) que en su grupo control (4.8%), no se encontró diferencia significativa debido al pequeño tamaño de la muestra para este grupo (42 casos).

No se encontró asociación entre la AE y el antecedente materno de pérdidas fetales, lo que concuerda con lo reportado por Robert y cols. (1993) en un estudio multicéntrico que incluyó una muestra de población mexicana. Sin embargo, para la AI aislada y para la AA aislada se encontró un riesgo incrementado para los hijos de madres con antecedente de un aborto previo. Respecto a la AI, no se cuenta con trabajos previos que hayan estudiado esta variable. Con relación a la AA, Stoll y cols. (1997) analizaron dicha variable sin encontrar asociación. Algunos factores que pudieron determinar el resultado de dicho estudio fueron, por un lado, la elevada frecuencia de abortos espontáneos encontrada en la población general (21.9%), probablemente determinada por el patrón reproductivo de la población francesa y su asociación a otras causas de pérdidas fetales; por otro lado, el total de los casos de AA estudiados por Stoll y cols. fue mucho menor (108) al del presente estudio (324); además de que dichos autores analizaron solamente el total de los casos (aislados

junto con múltiples), lo que pudo enmascarar alguna asociación existente solo con los casos aislados, como la encontrada en nuestra población.

Un hallazgo particularmente interesante fue la mayor frecuencia de productos gemelares entre los casos de las distintas ATD en comparación a sus respectivos controles. Aunque el pequeño número de gemelos con ATD en el presente estudio hacen difícil establecer conclusiones, nuestros hallazgos sugieren que, a diferencia de lo reportado por la inmensa mayoría de los estudios previos, en nuestra población la gemelaridad no mostró diferencias estadísticamente significativas, salvo en el grupo de AA aislada, en el que se observó con una frecuencia 8.0 veces mayor en los casos que en los controles.

La consanguinidad fue un hallazgo muy raro. Entre todos los RN con ATD solo se identificaron siete casos, y entre los controles solo uno. El grupo con mayor frecuencia de consanguinidad fue el de AE múltiple, con 4.8%. El pequeño número de individuos en este grupo (42) hizo que la presencia de un par de casos con antecedente de consanguinidad elevara la frecuencia a tal magnitud, lo que quedó demostrado al no encontrar diferencias significativas en ninguno de los grupos estudiados, por lo que la consanguinidad no parece tener relación con la patogenia de las ATD.

Se encontró que el tener por lo menos un pariente de primer grado con una o más MC es un factor de riesgo para ATD. Además, en el grupo de AA, se identificó una mayor proporción de casos en los que se presentó la misma malformación en el

familiar de primer grado afectado, lo que sugiere una mayor participación de factores genéticos en este tipo de atresia.

El análisis de exposición a diversos factores ambientales mostró un riesgo significativamente mayor de tener un hijo con AE aislada y AE múltiple en aquellas madres que estuvieron expuestas a algún factor químico durante el primer trimestre del embarazo. Asimismo, se observó un riesgo mayor de tener un hijo con AA múltiple en aquellas madres que cursaron con alguna enfermedad crónica o estuvieron expuestas a algún factor químico durante el primer trimestre de embarazo. Con respecto a dichas exposiciones, no se observó predominio exclusivo de alguna enfermedad crónica o algún agente químico en particular; aunque entre los agentes químicos que se identificaron con mayor frecuencia estuvieron los antibióticos (principalmente penicilina y ampicilina) y AINES (principalmente ácido acetilsalisílico y naproxeno), para los cuales no se ha encontrado asociación con ATD en estudios animales o humanos de la literatura internacional.

En el presente estudio no se encontró alguna asociación entre AA y diabetes materna, como fue propuesto por Stoll y cols. (1997) y Becerra y cols. (1990). Por el contrario, en el grupo de AA múltiple, que fue el único que mostró un riesgo aumentado con el antecedente de enfermedad materna crónica, se observó una gran heterogeneidad en el padecimiento materno, detectando solo un caso de diabetes, lo que concuerda con lo reportado por Ramos-Arroyo y cols. (1992), quienes tampoco encontraron asociación entre la AA y diabetes materna.

Tanto en la AE aislada, como en la AA aislada se observó una tendencia de mayor riesgo en los productos de mujeres que cursaron con alguna enfermedad

aguda durante el primer trimestre del embarazo; sin embargo, en éstos como en el resto de los grupos estudiados, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, lo que concuerda con lo publicado en la mayoría de los estudios previos y solo se contrapone a lo reportado por Martínez-Frías y cols. (2000), quienes encontraron una asociación entre atresia ileal y el antecedente de enfermedad infecciosa aguda materna, en una muestra de población sudamericana (ECLAMC). Dichos autores incluso argumentaron que podría tratarse de una asociación espuria debida al tamaño de muestra, aunque no podría descartarse una asociación real debida a diferencias en el tipo de agentes infecciosos entre diversas poblaciones.

En resumen podemos mencionar que en conjunto las ATD son un grupo de malformaciones congénitas frecuentemente observadas en la población mexicana. Cada tipo de ATD (AE, AI y AA) muestra ciertas características epidemiológicas propias. Estas diferencias podrían indicar que este grupo de malformaciones es heterogéneo en su etiología y patogenia.

Llama la atención los pocos trabajos epidemiológicos reportados en la literatura internacional. Consideramos recomendable el estudio de otras poblaciones, tanto a nivel nacional como internacional, con el propósito de aumentar los conocimientos clínicos, genéticos y epidemiológicos de estas malformaciones congénitas.

REFERENCIAS

1. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 2ª ed. España: Harcourt/Mosby; 2000.
2. Gilbert SF. Developmental Biology. 7a ed. Sunderland, Mass. Sinauer Associates, Inc.; 2003.
3. Langman J, Sadler TW. Embriología Médica. 6a ed. Médica Panamericana, México; 1993.
4. Kluth D, Fiegel H. The embryology of the foregut. Semin Pediatr Surg. 2003 Feb;12(1):3-9.
5. Williams AK, Quan QB, Beasley SW. Three-dimensional imaging clarifies the process of tracheoesophageal separation in the rat. J Pediatr Surg. 2003 Feb;38(2):173-7.
6. Kim WK, Kim H, Ahn DH, Kim MH, Park HW. Timetable for intestinal rotation in staged human embryos and fetuses. Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol. 2003 Nov;67(11):941-5.
7. Kluth D, Hillen M, Lambrecht W. The principles of normal and abnormal hindgut development. J Pediatr Surg. 1995 Aug;30(8):1143-7.
8. Nieuwstein RAJ, van der Werff JFA, Verbeek FJ, Valk J, Vermeij-Keers C. Normal and Abnormal Embryonic Development of the Anorectum in Human Embryos. Teratology: 1998. 57:70-78.
9. van der Putte SC. Normal and abnormal development of the Anorectum. J Pediatr Surg. 1986 May;21(5):434-440.
10. Aase JM. Principles of Normal and Abnormal Embryogenesis. En: Diagnostic Dysmorphology. Plenum Medical Book Company. USA, 1990, pp 5-13.
11. Goodman RM, Gorlin RJ. Concepts and Terminology Relating to Defects of Morphogenesis. En: Goodman RM, Gorlin RJ. The Malformed Infant and Child. An Illustrated Guide. Oxford University Press. USA, 1983; pp. 5-6.
12. Jones KL. Morphogenesis and Dysmorphogenesis. En: Smith's recognizable patterns of human malformation. 5a ed. W.B. Saunders Company. USA, 1997, pp. 695-705.
13. Mutchinick O. Malformaciones Congénitas y Teratogénesis. En: Uribe M. Tratado de Medicina Interna. Panamericana. México, 1993, pp. 1739-1746.
14. Warkany J. Definitions. En: Congenital Malformations. Notes and Comments. Year book medical publishers, Inc. USA 1971. pp. 3-5
15. Mutchinick, O. Lisker, R. Babinsky, V. Programa Mexicano de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas". Salud Pública de México. 30: 88-100. 1988.
16. Saavedra MD. Malformaciones Congénitas de Etiología Multifactorial. En: Guízar-Vázquez JJ. Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las Enfermedades Hereditarias. 3ª ed. Manual Moderno. México, 2001, pp 337-343.
17. Mutchinick, O. Epidemiología de las Malformaciones Congénitas. Los Defectos al Nacimiento, Estado del Arte. Memorias del Primer Congreso Nacional sobre Defectos al Nacimiento.
18. López, M. Morales, J. Mutchinick, O. Mecanismos de teratogénesis. En: Guízar-Vázquez. Genética Clínica. Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias. 3ª ed. Manual Moderno. México; 2001. pp 323-335.
19. Kleinbaum, D.G. Kupper, L. L. Morgenstern, H. Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods. Van Nostrand Reinhold Company. USA, 1982. pp 380-382.
20. Harris J. Källén B, Robert E. Descriptive Epidemiology of Alimentary Tract Atresia. Teratology. 1995; 52:15-29.

21. Hofmann P. Sistemas Digestivo y Respiratorio. En: Castillo ME, Hofmann P, Martínez A, Tomasini P. Embriología. Biología del Desarrollo. Masson Doyma. México, 2002. pp. 119-30
22. Warkany J. Malformations Related to the Oro-gastrointestinal Tract. En: Congenital Malformations. Notes and Comments. Year book medical publishers, Inc. USA 1971. pp. 739-66
23. Maza JE, Aguilar R, Rubio H. Atresia de esófago. En: Pediatría Médica. Instituto Nacional de Pediatría. Trillas. 1994. 622-638.
24. Robert E, Mutchinick O, Mastroiacovo P, y cols. An international collaborative study of the epidemiology of esophageal atresia or stenosis. Reproductive Toxicology. 1993; 7(5):405-21.
25. Behrman R, Kliegman R, Harbin A. Atresia y fistula traqueoesofágica. En: Trastornos del Esófago. El Sistema Digestivo. Nelson Tratado de Pediatría. 15ª Ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 1997. pp 925-926.
26. Rudolph CD. Esophageal Atresia and stenosis. En: Gastroenterology and Nutrition. Rudolph's Pediatrics. 20a Ed. Appleton & Lange. EUA. pp 1010-1012
27. Warkany J. Tracheo-Esophageal Fistula and Esophageal Atresia. En: The Esophagus. Congenital Malformations. Notes and Comments. Year book medical publishers, Inc. USA 1971. pp. 678-683.
28. Kulkarni, B. Rao, R.S. Oak, S. Upadhyaya, M.A. 13 Pairs of Ribs – A Predictor of Long Gap Atresia in Tracheoesophageal Fistula. J Pediatr Surg. 1997 Oct;32(10):1453-54.
29. Yagyu, M. Gitter, H. Richter, B. Booss, D. Esophageal Atresia in Bremen, Germany – Evaluation of Preoperative Risk Classification in Esophageal Atresia. J Pediatr Surg. 2000 Apr;35(4):584-87.
30. Okada A, Usui N, Inoue M, Kawahara H, Kubota A, Imura K, Kamata S. Esophageal atresia in Osaka: a review of 39 years' experience. J Pediatr Surg. 1997 Nov;32(11):1570-4.
31. Sharma, A.K. Shekhawat, N.S. Agrawal, L.D. Chaturvedi, V. Kothari, S.K. Goel, D. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: a review of 25 years' experience. Pediatr Surg Int. 2000; 16;(7):478-82
32. Choudhury SR, Ashcraft KW, Sharp RJ, Murphy JP, Snyder CL, Sigalet DL. Survival of Patients with Esophageal Atresia: Influence of Birth Weight, Cardiac Anomaly, and Late Respiratory Complications. J Pediatr Surg. 1999 Jan;34(1):70-4.
33. Driver CP, Shankar KR, Jones MO, Lamont GA, Turnock RR, Lloyd DA, Losty PD. Phenotypic Presentation and Outcome of Esophageal Atresia in the Era of the Spitz Classification. J Pediatr Surg. 2001 Sep;36(9):1419-21.
34. Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Esophageal Atresia: At-Risk Groups for the 1990s. J Pediatr Surg. 1994 Jun;29(6):723-25.
35. Behrman R, Kliegman R, Harbin A. Obstrucción Intestinal Congénita. En: El Sistema Digestivo. Nelson Tratado de Pediatría. 15ª Ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 1997. pp 938-939.
36. Cragan JD, Martin ML, Moore CA, Khoury MJ. Descriptive epidemiology of small intestinal atresia, Atlanta, Georgia. Teratology. 1993;48:441-450.
37. Rudolph CD. Congenital atresias, stenosis, and webs. En: Gastroenterology and Nutrition. Rudolph's Pediatrics. 20a Ed. Appleton & Lange. EUA. pp 1069
38. Warkany J. Congenital Atresias of the Intestine. En: The Intestine. Congenital Malformations. Notes and Comments. Year book medical publishers, Inc. USA 1971. pp. 694-696.
39. Alvarado R, Gallego J, Uribe DG. Atresia duodenoyeyunal en "cáscara de manzana". Acta Pediatr Méx 2002;23(1):18-20

40. Seashore JH, Collins FS, Markowitz RI, Seashore MR. Familial apple peel jejunal atresia: Surgical, genetic and radiographic aspects. *Pediatrics* 1987; 80:540-544
41. Cywes S, Davies MRQ, Rode H. Congenital jejunoileal atresia and stenosis. *S Afr Med J* 1980; 57:630-639.
42. Safra MJ, Oakley GP, Erickson JD. Descriptive epidemiology of small-bowel atresia in metropolitan Atlanta. *Teratology* 1976; 14:143-149.
43. Behrman R, Kliegman R, Harbin A. Obstrucción Duodenal Congénita. En: *El Sistema Digestivo. Nelson Tratado de Pediatría. 15ª Ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 1997. pp 939-940.*
44. Behrman R, Kliegman R, Harbin A. Obstrucción Yeyunal e Ileal. En: *El Sistema Digestivo. Nelson Tratado de Pediatría. 15ª Ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 1997. pp 941-942.*
45. Fonkalsrud EW, deLorimier AA, Hays M. Congenital atresia and stenosis of the duodenum. *Pediatrics* 1969; 43:79-83.
46. Guttman FM, Braun P, Bensoussan AL, Blanchard H, Desjardins JG, Collin PP. The pathogenesis of intestinal atresia. *Surg Gynecol Obstet.* 1975; 141:203-6.
47. Lewis MP, Emberton M, Owen ER, Singh MP. Delayed presentation of intestinal atresia and intussusception: a case report and literature review. *Eur J Pediatr Surg.* 1993 Oct;3(5):296-8.
48. Prasad TR, Bajpai M. Intestinal atresia. *Indian J Pediatr.* 2000 Sep;67(9):671-8.
49. White JJ, Esterly JR, Tecklenberg P, Haller JA. Effect of changing concepts upon the diagnosis and management of intestinal atresia. *Am Surg.* 1971; 37:34-43.
50. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, Rescola LR, Engum SA. Intestinal atresia and stenosis: a 25 year experience with 277 cases. *Arch Surg.* 1998 May;133(5):490-6.
51. Rescorla FJ, Grosfeld JL. Intestinal atresia and stenosis: *Análisis of survival in 120 cases. Surgery* 1985; 98:668-676.
52. Cho S, Moore SP, Fangman T. One hundred three consecutive patient with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001 May; 155(5):587-91.
53. Currarino G. The various types of anorectal fistula in male imperforate anus. *Pediatr Radiol.* 1996;26(8):512-22.
54. Cuschieri A, EUROCAT Working Group. Descriptive epidemiology of isolated anal anomalies: a survey of 4.6 million births in Europe. *Am J Med Genet.* 2001;103:207-15.
55. Maza JE, Aguilar R, Yamamoto A. Malformaciones rectales. En: *Pediatría Médica. Instituto Nacional de Pediatría. Trillas. 1994. 638-650.*
56. Shaul DB, Harrison EA. Classification of anorectal malformations: initial approach, diagnostic tests, and colostomy. *Semin Pediatr Surg.* 1997 Nov;6(4): 187-95.
57. Warkany J. Ano-Rectal Malformations. En: *The Intestine. Congenital Malformations. Notes and Comments. Year book medical publishers, Inc. USA 1971. pp. 710-712.*
58. Behrman R, Kliegman R, Harbin A. Malformaciones Anorrectales. En: *El Sistema Digestivo. Nelson Tratado de Pediatría. 15ª Ed. México. McGraw-Hill Interamericana, 1997. pp 949-951.*
59. Warner BW. Congenital Anomalies of the Anorectum. En: *Gastroenterology and Nutrition. Rudolph's Pediatrics. 20a Ed. Appleton & Lange. EUA. pp 1111-1113.*
60. Sato Y, Pringle KC, Bergman RA, Yuh WT, Smith WL, Sope RT, Franken EA. Congenital anorectal anomalies: MR imaging. *Radiology.* 1988 Jul;168(1):157-62.

61. Chen CJ. The treatment of imperforate anus: experience with 108 patients. *J Pediatr Surg.* 1999 Nov;34(11):1728-32.
62. Endo M, Hayashi A, Ishihara M, Maie M, Nagasaki A, Nishi T, Saeki M. Análisis de 1,992 patients with anorectal malformations over the past two decades in Japan. Steering Committee of Japanese Study Group of Anorectal Anomalies. *J Pediatr Surg.* 1999 Mar;34(3):435-41.
63. Hendren WH. Management of cloacal malformations. *Semin Pediatr Surg.* 1997 Nov;6(4):217-27.
64. Patwardhan N, Kiely EM, Drake DP, Spitz L, Pierro A. Colostomy for anorectal anomalies: high incidence of complications. *J Pediatr Surg.* 2001 May;36(5):795-8.
65. Pena A, Hong A. Advances in the management of anorectal malformations. *Am J Surg.* 2000 Nov;180(5):370-6.
66. Pena A, Hong AR, Midulla P, Levitt M. Reoperative surgery for anorectal anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2003;12(2):118-23.
67. Wakhlu AK. Management of congenital anorectal malformations. *Indian Pediatr.* 1995 Nov;32(11):1239-42.
68. Crisera CA, Connelly PR, Marmureanu AR, Colen KL, Rose MI, Li M, Longaker MT, Gittes GK. Esophageal atresia with tracheoesophageal fistula: suggested mechanism in faulty organogenesis. *J Pediatr Surg.* 1999 Jan;34(1):204-6.
69. Kluth D, Steding G, Seidl W. The embryology of foregut malformations. *J Pediatr Surg.* 1987 May;22(5):389-93.
70. Merei JM, Hutson JM. Embryogenesis of tracheo esophageal anomalies: a review. *Pediatr Surg Int.* 2002 Sep;18(5-6):319-26.
71. Orford J, Manglick P, Cass DT, Tam PP. Mechanisms for the development of esophageal atresia. *J Pediatr Surg.* 2001 Jul;36(7):985-94.
72. Fourcade L, Shima H, Miyazaki E, Puri P. Multiple gastrointestinal atresias result from disturbed morphogenesis. *Pediatr Surg Int.* 2001 Jul;17(5-6):361-4.
73. Gillick J, Giles S, Bannigan S, Puri P. Midgut atresias result from abnormal development of the notochord in an Adriamycin rat model. *J Pediatr Surg.* 2002 May;37(5):719-22.
74. Van Allen MI. Fetal vascular disruptions: Mechanisms and some resulting birth defects. *Pediatr Ann* 1981; 10:31-50.
75. Kluth D, Lambrecht W. Current concepts in the embryology of anorectal malformations. *Semin Pediatr Surg.* 1997 Nov;6(4):180-6.
76. Matinez-Frias ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Anal atresia, vertebral, genital, and urinary tract anomalies: a primary polytopic developmental field defect identified through an epidemiological analysis of associations. *Am J Med Genet.* 2000 Nov 13;95(2):169-73.
77. Opitz JM, Mont H. The developmental field concept in clinical genetics. *Pediatrics.* 1982 Nov;101(5):805-809.
78. Best LG, Wiseman NE, Chudley AE. Familial duodenal atresia: a report of two families and review. *Am J Med Genet* 1989;34:442-444.
79. Boocock GR, Donnai D. Anorectal malformation : Familial aspects and associated anomalies. *Arch Dis Child.* 1987 62:576-579.
80. Gross E, Armon Y, Abu-Dalu K, Gale R, Schiller M. Familial combined duodenal and jejunal atresia. *J Pediatr Surg.* 1996 Nov;31(11):1573.
81. Gahukamble DB, Khamage AS, Shaheen AQ. Duodenal atresia: its occurrence in siblings. *J Pediatr Surg.* 1994 Dec;29(12):1599-600.
82. Lambrecht W, Kluth D. Hereditary múltiple atresias of the gastrointestinal tract: report of a case and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 1998 May;33(5):794-7.

83. Lemire EG, Evans JA, Giddins NG, Harman CR, Wiseman NE, Chudley AE. A familial disorder with duodenal atresia and tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet.* 1996 Dec 2;66(1):39-44
84. McMullen KP, Karnes PS, Moir CR, Michels VV. Familial recurrence of tracheoesophageal fistula and associated malformations. *Am J Med Genet.* 1996 Jun 28;63(4):525-8.
85. Naveh Y, Friedman A. Familial imperforate anus. *Am J Dis Child.* 1976 Apr;130(4):441-2.
86. Pletcher BA, Friedes JS, Breg WR, Touloukian RJ. Familial Occurrence of Esophageal Atresia with and without Tracheoesophageal Fistula: Report of two unusual kindreds. *Am J Med Genet.* 1991;39:380-84
87. Pumberger W, Birnbacher R, Pomberger G, Deutinger J. Duodeno-jejunal atresia with volvulus, absent dorsal mesentery, and absent superior mesenteric artery: a hereditary compound structure in duodenal atresia? *Am J Med Genet.* 2002 Apr 15;109(1):52-5.
88. Weinstein ED. Sex-linked imperforate anus. *Pediatrics* 35:715-717.
89. Farag TI, Teebi AS. Apple peel syndrome in sibs. *J Med Genet.* 1989 Jan;26(1):67-8.
90. Young ID, Kennedy R, Ein SH. Familial small bowel atresia and stenosis. *J Pediatr Surg.* 1986 Sep;21(9):792-3
91. Celli J, van Beusekom E, Hennekam RC, et al. Familial Syndromic esophageal atresia maps to 2p23-p24. *Am J Hum Genet.* 2000; 66:436-44.
92. Digilio MC, Marino B, Bagolan P, Giannotti A, Dallapiccola B. Microdeletion 22q11 and esophageal atresia. *J Med Genet.* 1999 Feb;36(2):137-9.
93. Marsh AJ, Wellesley D, Burge D, Ashton M, Browne CE, Dennis NR, Temple IK. Interstitial deletion of chromosome 17 (del(17)(q22q23.3)) confirms a link with oesophageal atresia. *J Med Genet.* 2000 Sep;37(9):701-4
94. Papapetrou C, Drummond F, Reardon W, Winter R, Spitz L, Edwards YH. A genetic study of the human T gene and its exclusion as a major candidate gene for sacral agenesis with anorectal atresia. *J Med Genet.* 1999 Mar;36(3):208-13.
95. OMIM. <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=600725>
96. Ramalho-Santos M, Melton DA, McMahon AP. Hedgehog signals regulate multiple aspects of gastrointestinal development. *Development.* 2000;127:2763-72.
97. Ming JE, Roessler E, Muenke M. Human developmental disorders and the Sonic hedgehog pathway. *Mol Med Today.* 1998;4:343-49.
98. Cohen MM. Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology.* 1989;40:211-35.
99. Kang S, Graham JM, Olney AH, Biesecker LG. GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nat Genet.* 1997;15:266-268.
100. Cassini P, Montironi A, Botti S, Hori T, Okhawa H, Stella A, Anderson L, Giuffra E. Genetic analysis of anal atresia in pigs: evidence for segregation at two main loci. *Mamm Genome.* 2005;16(3):164-70.
101. Lilientung Y, Lei L, Westphal H, Chiang C. Sonic hedgehog is essential for foregut development. *Nat Genet.* 1998;20:58-61.
102. Orford J, Manglick P, Cass DT, Tam PPL. Mechanisms for the Development of Esophageal Atresia. *J Pediatr Surg.* 2001;36(7):985-94.
103. Arsic D, Keenan J, Quan QB, Beasley S. Differences in the levels of Sonic hedgehog protein during early foregut development caused by exposure to Adriamycin give clues to the role of the Shh gene in oesophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(6):463-6.
104. Wells JM, Melton DA. Vertebrate endoderm development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1999;15:393-410.

105. Beck F. Homeobox genes in gut development. *Gut*. 2002;51:450-54.
106. Smith DM, Nielsen C, Tabin CJ, Roberts DJ. Roles of BMP signaling and Nkx2.5 in patterning at the chick midgut-foregut boundary. *Development*. 2000;127:3671-81.
107. Calzolari E, Cocchi G, Magnani C, Garani GP, Pierini A, Romanelli AM, Bianchi F, Milan M. Oesophageal atresia and stenosis in Italy. *Teratology*. 1993;48:24A
108. Cuschieri A. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies. *Am J Med Genet*. 2002;110:122-30.
109. Depaepe A, Dolk H, Lechat MF. The epidemiology of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group. *Arch Dis Child* 1993 Jun;68(6):743-8.
110. Garne E, Rasmussen L, Husby S. Gastrointestinal malformations in Funen county, Denmark : epidemiology, associated malformations, surgery and mortality. *Eur J Pediatr Surg*. 2002;12(2):101-6
111. Kyörönen P, and Hemminki K. Gastro-intestinal atresias in Finland in 1970-79, indicating time-place clustering. *J Epidemiol. Community Health*. 1988;42:257-265.
112. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Risk factors in congenital anal atresias. *Ann Genet*. 1997;40(4):197-204.
113. Torfs CP, Curry CJR, Bateson TF. Population-based study of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Teratology*; 1995(52):220-32.
114. Nazer J, Hubner ME, Valenzuela P, Cifuentes L. Malformaciones anorrectales congénitas y sus asociaciones preferenciales. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Periodo 1979-1999. *Rev Med Chil*. 2000;128(5):519-25.
115. Francannet C, Robert E. Epidemiological study of intestinal atresias: central-eastern France Registry 1976-1992. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1996;25(5):485-94.
116. Martínez-Frías ML, Castilla EE, Bermejo E, Prieto L, Orioli IM. Isolated small intestinal atresias in Latin America and Spain: Epidemiological analysis. *Am J Med Genet*. 2000;93:355-59.
117. Spouge D, Baird PA. Imperforate anus in 700,000 consecutive liveborn infants. *Am J Med Genet Suppl* 1986;2:151-161.
118. ICBDMs. Annual report 2002 with data for 2000. The International Clearinhouse for Birth Defects Monitoring Systems. 2002. Roma - Italy.
119. David TJ, O'Callaghan SE. Oesophageal atresia in the South West of England. *J Med Genet*, 1975;12:1-11.
120. Mili F, Edmonds LD, Khoury MJ, McClearn AB. Prevalence of birth defects among low-birth-weight infants. A population study. *Am J Dis Child* 1991;145:1313-1318.
121. Rasmussen SA, Moore CA, Paulozzi LJ, Rhodeniser EP. Risk for birth defects among premature infants: A population-based study. *J Pediatr* 2001;138:668-673.
122. Ayala-Barragán J, Herrera MJ, Martínez-López Y, Terrones A, Perales P. Resultado obstétrico y perinatal en la paciente adolescente embarazada. *La Salud en Durango* 2000;1:27-31.
123. Hernández-Cabrera J, Hernández D, García L, Rendón S, Dávila B, Suárez R. Resultados perinatales y maternos de los embarazos en edad madura. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2003;29(2).
124. Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V. Riesgo para síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1991;48(8):534-537.
125. Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G, Pizarro MT. La edad materna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Med Chil*. 1994;122(3):299-303.

126. Croen LA, Shaw GM. Young maternal age and congenital malformations: a population-based study. *Am J Public Health*. 1995;85(5):710-3.
127. Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, McIntire DD, Cunningham FG. Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol*. 2000 Nov;96(5 Pt 1):701-6.
128. Sipek A, Gregor V, Horacek J, Masatova D. Occurrence of congenital esophageal defects in the Czech Republic 1961-2000: incidence, prenatal diagnosis and prevalence according on maternal age. *Ceska Gynekologie* 2002 Apr;67 Suppl 1 :29-32. Abstract
129. Bianca S, Ettore G. Isolated esophageal atresia and perinatal risk factors. *Dis Esophagus*. 2003;16(1):39-40.
130. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P. Effect of paternal age on the origin of achondroplasia, thanatophoric dysplasia and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1995;59:209-217
131. Mastroiacovo P, Castilla EE, Arpino C, Botting B, Cocchi G, Goujard J, Marinacci C, Metneki J, Mutchinick O, Ritvanen A, Rosano A. Congenital malformations in twins: an international study. *Am J Med Genet* 1999;83:117-124.
132. Doyle PE, Beral V, Botting B, Wale CJ. Congenital malformations in twins in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:43-48.
133. Rittler M, Liascovich R, López-Camelo J, Castilla EE. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. *Am J Med Genet*, 2001;102:36-43.
134. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990;85:1-9.
135. Ramos-Arroyo MA, Rodríguez-Pinilla E, Cordero JF. Maternal diabetes: the risk for specific birth defects. *Eur J Epidemiol* 1992;8:503-8.
136. Hoyme HE, Jones KL, Dixon SD, Jewett T, Hanson JW, Robinson LK, Msall ME, Allason JE. Prenatal cocaine exposure and fetal vascular disruption. *Pediatrics* 1990;85:743-47.
137. Behnke M, Eyler FD, Garvan CW, Wobie K. The search for congenital malformations in newborns with fetal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001;107:e74.
138. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26-31.
139. van der Pol JG, Wolf H, Boer K, Treffers PE, Leschot NJ, Hey HA, Vos A. Jejunal atresia related to the use of methylene blue in genetic amniocentesis in twins. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:141-43.
140. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:140-47.
141. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. Use of cephalosporins during pregnancy and in the presence of congenital abnormalities: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1289-96.
142. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:147-54.
143. Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997;8:537-44.
144. González RG, Maza VJ, Vargas GM. Doce años de experiencia en atresia de esófago. En: *Memorias del XVIII Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica*. Ixtapa, Zihuatanejo. 1985.

145. Ambrosius-Diever K, Salazar-Flores M. Malformaciones Congénitas del Tracto Digestivo observadas en necropsia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1985;42(4):271-4.
146. González-Zamora JF, Villegas-Álvarez F. Atresia de esófago: morbilidad en el INP (1971-1999). *Acta Pediatr Mex.* 2001;22(6):411-8.
147. Carmona-Mancilla A, Villegas-Álvarez F. Atresia esofágica: una propuesta de toma de decisiones. *Perinatol Reprod Hum.* 1997;11:127-35
148. Olvera-Durán JA, Peniche-Garza R. Atresia Intestinal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1978;35(3):481-6.
149. Sistema Nacional de Información en salud. <http://www.salud.gob.mx>
150. Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology.* 2001;64:237-251.