



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

***ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO EN EL TRATAMIENTO DE
LA ASOCIACIÓN VACTERL: A PROPÓSITO DE UN CASO EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”.***

*(Multidisciplinary approach in management of VACTERL Association: a
case report in the General of Mexico Hospital “Eduardo Liceaga”)*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEONATÓLOGO

PRESENTA

DR. ISRAEL GUERRERO VALDEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. BRENDA HERNÁNDEZ PÉREZ



MÉXICO, D. F. Agosto, 2014



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"**

***ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO EN EL TRATAMIENTO
DE LA ASOCIACIÓN VACTERL: A PROPÓSITO DE UN CASO EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA".***

***(Multidisciplinary approach in management of VACTERL Association: a
case report in the General of Mexico Hospital "Eduardo Liceaga")***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

P R E S E N T A

DR. ISRAEL GUERRERO VALDEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. BRENDA HERNÁNDEZ PÉREZ

MÉXICO, D. F. Agosto, 2014

ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO EN EL TRATAMIENTO DE LA ASOCIACIÓN VACTERL: A PROPÓSITO DE UN CASO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”.

(Multidisciplinary approach in management of VACTERL Association: a case report in the General of Mexico Hospital “Eduardo Liceaga”)

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMÍNGUEZ

Jefe del Servicio de Neonatología. Hospital General de México

Pediatra Neonatólogo. Profesor Titular del Curso de Especialización en Neonatología, UNAM

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRÍA JIMÉNEZ

Médico Pediatra. Adscrita al Servicio de Pediatría.

Jefa de Enseñanza del Servicio de Pediatría. Hospital General de México

DRA. BRENDA HERNÁNDEZ PÉREZ

TUTOR DE TESIS

Médico Pediatra-Neonatóloga. Adscrita al Servicio de Neonatología.

Hospital General de México

A mi hija, el gran amor de mi vida, te amo Pao.

*A mi esposa, mi compañera del alma, mi inspiración Jessy.
y a mi niña la mayor, por enseñarme a ser niño otra vez. Gracias Meli.*

*A mis padres, un reconocimiento más
como todos los que producen los pasos que he dado hacia adelante.*

Siempre siendo la base de cada logro.

A mis hermanos, siempre mis mejores amigos.

*A todos los niños porque hacen de este mundo un lugar mejor,
como siempre lo he dicho.*

Y en especial a ti Tadeo, todo esto es por ti y para ti.

AGRADEZCO A...

A mi princesa y mayor ilusión, mi muñequita y mi mayor bendición **Paola Itzel**,
mi mayor regalo en el mundo, hija de mi corazón.

Mis padres: **Alicia Valdez y Enrique Guerrero**
Por ustedes un logro más. Ahora entiendo que cada logro es aquél en el que un niño o bebé
logra sobrevivir con calidad de vida, o logra morir con calidad de muerte. Gracias por
enseñarme a ser más humano.
Mi amor incondicional.

A mi esposa, la base de mi pirámide celestial llamada familia.
Mi íntima compañera, mi mayor inspiración, **Jessy Rodríguez**.
Gracias por corregirme e incitarme a ser mejor cada día. Por mostrarme que el camino aún es
muy largo.

Mi niña la mayor, **Meli**, por tu linda infancia y tu eterna sonrisa. Por hacerme sentir que el
mejor pediatra de un niño debe ser primero el mejor padre de un hijo.

Mis hermanos y mejores amigos, **Enrique y Alejandro**, por su cariño incondicional.

A mis maestros, por ser la luz en el sendero. Porque sus enseñanzas son el fundamento para la
salud de los propios pacientes. Agradecimiento especial al doctor **Edgar Reynoso Argueta**,
por ser la inspiración para continuar con esta nueva meta.

Y por supuesto... A TODOS MIS PACIENTES, A TODOS LOS NIÑOS DEL MUNDO, A
LOS QUE EN LA SALUD NOS DAN LECCIONES DE VIDA Y QUE EN SU
ENFERMEDAD SON DAN LECCIONES DE AMOR... a **TADEO** porque esto es para que
tu vida sea mejor; a partir de hoy eres parte de la enseñanza en la medicina, porque nos
enseñaste que en la vida nada es imposible, que cualquier meta se puede rebasar y que el
límite es la propia vida... adelante a ganar la lucha por vivir.

Enfoque multidisciplinario en el tratamiento de la Asociación VACTERL: A propósito de un caso en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

(Multidisciplinary approach in management of VACTERL Association: a case report in the General of Mexico Hospital “Eduardo Liceaga”)

Israel Guerrero V^{*}, Brenda Hernández P^{**}, Romelia López A^{**}, Joaquín Varela L^{***}, Rogelio Torres⁺, Elenilson Mejía⁺⁺.

RESUMEN

La asociación VACTERL define a una serie de malformaciones que tienen en común una relación estadística en cuanto a su frecuencia de presentación. A diferencia de su síndrome, no tienen una secuencia etiológica definida y no hay constancia de cada una de las características clínicas que la constituyen. A lo largo del tiempo, se ha subestimado o sobreestimado la frecuencia real en los pacientes afectados. Esto obliga a tener criterios mejor definidos en cuanto a las características clínicas, realizando diagnóstico diferencial con otros síndromes clínicos. La tecnología y los recursos quirúrgicos, médicos y de rehabilitación en la actualidad permiten una mayor sobrevida de los pacientes con VACTERL, llevando una mayor calidad de vida. Por tal razón es fundamental abordar al paciente de manera integral, de forma multidisciplinaria, tomando en cuenta su entorno social y evaluando los aspectos psicológicos de la discapacidad funcional para lograr integrarlo a la vida familiar, social y productiva. Se describe el caso de un paciente visto en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, quien cuenta con los signos completos para VACTERL, cuyo tratamiento fue multidisciplinario desde el nacimiento, visto por cirujano pediatra, genetista, neonatólogo, cardiólogo pediatra, cirujano cardiotorácico, medicina de rehabilitación, psicología, tanatología, nutrición, gastroenterología pediátrica, logrando una sobrevida con mejor calidad de vida y abordando desde un enfoque biopsicosocial.

ABSTRACT

VACTERL association defines a series of malformations that share a statistical relationship in terms of frequency of presentation. Unlike his syndrome, have no definite etiological sequence and there is no record of each of the clinical features that constitute it. Over time, it has been underestimated or overestimated the actual frequency in affected patients. This forces have better defined criteria regarding clinical characteristics, making differential diagnosis with other clinical syndromes. Technology and surgical facilities, medical and rehabilitation currently allow greater survival of patients with VACTERL, bringing a higher quality of life. For this reason it is essential to address the patient holistically, in a multidisciplinary manner, taking into account their social environment and assessing the psychological aspects of functional disability to achieve integrate to family, social and productive life. The case of a patient seen in the General Hospital of Mexico "Dr. Eduardo Liceaga" who have the complete signs for VACTERL, whose multidisciplinary treatment from birth was seen by pediatric surgeon, geneticist, neonatologist, pediatric cardiologist, cardiothoracic surgeon,

rehabilitation medicine, psychology, thanatology, nutrition, pediatric gastroenterology, achieving survivals with better quality of life and addressing from a biopsychosocial approach.

Palabras clave: VACTERL, atresia anal, fístula traqueo-esofágica, cardiopatía congénita compleja, agenesia renal.

INTRODUCCIÓN

La asociación VACTERL o VACTER, es un conjunto de malformaciones congénitas que se relacionan entre sí sólo por la frecuencia en que se presentan algunas de ellas en el mismo paciente, no teniendo relación en cuanto a la secuencia de ocurrencia, y con una presentación aleatoria en las manifestaciones clínicas que la constituyen. No hay una etiología que hasta el momento pueda ser definida como determinante causa-efecto para la serie de malformaciones observadas en dicha asociación². Para lograr clasificar a estos trastornos que confluyen en un punto en común, se definen como “**defectos primario del desarrollo**”, en los cuales las malformaciones que ocurren en la blastogénesis resultan en anomalías politópicas, es decir, defectos al nacimiento que involucran múltiples sistemas orgánicos. En algunas revisiones se ha considerado que la asociación VACTERL debe definirse como un “*defecto del desarrollo primario politópico*”³. El peso que debe tener cada una de las malformaciones para considerar con mayor fuerza la asociación ha cambiado de acuerdo a diferentes análisis estadísticos que han llevado a cabo diferentes autores a través del tiempo en todo el mundo. Se llama asociación a aquellas alteraciones congénitas que cursan con malformaciones frecuentes, asociadas en cuanto a la frecuencia estadística, sin embargo, no tienen una causa o etiología en común, es lo que la hace diferente a un síndrome. Descrita en 1973 por Linda Quan y David Smith, denominada como VATER (con defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueo-esofágica con atresia esofágica y displasia renal y radial)^{1,2,3}. Tentamy y Miller (1974) añadieron las malformaciones cardiovasculares (comunicación interventricular y/o arteria umbilical única) y, desde 1975, Nora y Nora proponen el acrónimo VACTERL para añadir a las malformaciones ya descritas por sus antecesores las deformidades de las extremidades. Algunos autores han considerado que deben hallarse malformaciones “clave” como la fístula traqueo-esofágica (FTE) o malformaciones anorrectales (MAR)⁴. La Asociación VACTERL/VATER se define típicamente por la presencia de al menos tres de las siguientes malformaciones congénitas: a) defectos vertebrales, b) atresia anal, c) defectos cardíacos, d) fístula traqueo-esofágica, e) anomalías renales y, f) alteraciones en las extremidades. En general, se asocian otras alteraciones congénitas.

La incidencia de este trastorno se reporta ente 1:10,000-40,000 recién nacidos vivos². Algunas referencias describen una frecuencia de 1.6:10,000^{5,7}. Predominio hombre:mujer de (2.6:1)^{5,8}. Sin embargo, los datos reportados en cada serie tienen una amplia variación dados los criterios diagnósticos que se toman en cuenta en cada uno, y se han considerado registros muy amplios de malformaciones congénitas. En estudios con pacientes sobrevivientes se subestima la incidencia porque no se toman en cuenta pacientes que han logrado una edad avanzada. En otros análisis sólo se toman en cuenta los casos postmortem durante la necropsia.

Se ha encontrado que las malformaciones se definen antes del día 35 del desarrollo embrionario (entre las semanas 4ª y 5ª del embarazo). Se describe una mortalidad de 57% en el primer año de vida, en general por la gravedad de las malformaciones cardíacas⁵. En México, Castro y Durán (2001) describen 15 casos post mortem, encontrando predominancia en varones (64%), con fallecimiento predominante a las semanas 27 a 39 semanas de gestación, alcanzando una edad extrauterina promedio de 52.8 días⁶. En otros reportes de caso, el fallecimiento se ha dado en el sexto⁵ y décimo tercero⁷ días de vida.

ETIOLOGÍA

Los eventos en la blastogénesis son controlados por la expresión de diversos genes de factores de transcripción y de crecimiento que constituyen una secuencia de cascadas bioquímicas, las cuales establecen un patrón para la formación de los campos primarios. Algunos de los genes identificados son los de la familia Homeobox (Hox), que son responsables del patrón cráneo-caudal para las estructuras segmentadas, y los genes Sonic-hedgehog (SHH), que tienen un papel crucial en la especificación dorso-ventral del embrión, y para dar un patrón de la línea media, así como de las estructuras paramedias^{2,22,23}. En la vía de los genes SHH se han visto afectados genes Gli (Gli2 y Gli3) y Shh. En humanos se ha visto que la pérdida de dichos genes, cursa en ocasiones con holoprosencefalia^{23,24}. Su ausencia está implicada en el desarrollo de la columna vertebral (disrupción en el patrón normal de las somitas: Gli2 para alteraciones ventrales, y Gli3 para las dorsales) y de las extremidades (Shh, se expresa en una región posterior llamada “zona de actividad polarizante”, involucrada en el patrón del eje anteroposterior de las extremidades). Debido a que los mismos genes tienen expresión en el endodermo del intestino medio y anterior, explica las malformaciones traqueo-esofágicas y anorrectales, ya que las vías de señalización para la inducción endodermo a mesodermo están afectadas. Se ha definido en forma menos importante su participación en la agenesia renal unilateral y en el desarrollo del tronco-cono a nivel cardíaco²⁴. A nivel cromosómico se ha visto a través de estudios de inmunoensayo y microarreglos la frecuente deleciónn 22q11.2, sobre todo en los casos en que se presentan más malformaciones cardíacas^{25,26}. Del mismo modo ha sido descrito la Deleción distal 13q (síndrome de Deleción distal 13q)³¹.

Las mutaciones o deleciones que afectan a los genes FOXF1 (vinculado a las vías de señalización de Shh) resultan en un fenotipo similar al VACTERL, lo mismo ha ocurrido en las mutaciones del gen HOXD13. Lo más común es que al afectarse una familia grande de genes con varias vías de señalización complejas involucradas, se tendrá una serie de malformaciones graves que afectan varios órganos y sistemas funcionales cuyo desarrollo fundamental ocurre en etapas tempranas de la gestación^{27,28}. De forma reciente también se ha encontrado relación con mutaciones en las vías de señalización NOTCH³². Se han descrito también lesiones mitocondriales directamente relacionados a signos clínicos que integran el VACTERL. Aunque el mecanismo bioquímico aún no está claramente descrito, existen casos reportados con evidencia de que la alteración en la cadena respiratoria mitocondrial producirá eventos con modificaciones en las vías de señalización bioquímica, quizá por estrés oxidativo²⁹. Existen publicaciones donde se describe como otro de los mecanismos etiopatogénicos: las variaciones en el número de copias de DNA, aunque no con un mecanismo directo

de causa-efecto, sí con una asociación importante, inclusive con algunos síndromes similares a VACTERL³⁰.

Se han relacionado como factores de alto riesgo algunos agentes teratogénicos, relacionados con infecciones, fármacos (talidomida), alcohol, plomo, anticonceptivos (estrógenos, progesterona), antihipertensivos, anticonvulsivantes (hidantoína, benzodiacepinas) e inclusive con diabetes materna (debido a efecto directo por hiperglucemia, estrés oxidativo y especies reactivas de oxígeno, que afectan las vías de señalización de genes participantes en el desarrollo)^{6,7,8,26,32}. Dichos factores de riesgo tendrán una influencia sobre los órganos/sistemas de acuerdo a la etapa de embriogénesis en la cual se exponen los tejidos con mayor susceptibilidad, considerando secuencialmente el siguiente orden cronológico de desarrollo en el que inicia la formación de dichos tejidos: vertebrales (24-31 días posconcepcionales), cardíacas (días 29-36), Esófago-Tráquea (30-35 días), Riñón y estructuras colectoras urinarias (29-50 días), extremidades-radio (36-41 días), ano (45-50 días)^{32,33}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de los casos considerando como criterios para establecer el diagnóstico, por lo menos deberá de existir tres de las siguientes malformaciones clínicas:

ALTERACIONES VERTEBRALES. Se han documentado las malformaciones vertebrales como hallazgo principal en 60-80% de los pacientes. Muchas veces se acompañan de alteraciones costales, y cabe resaltar, que en ocasiones se observan malformaciones costales sin acompañarse de malformaciones vertebrales^{2,9}. En estudios epidemiológicos se ha considerado descartar como malformación vertebral aquellas que involucran la espina bífida oculta u otro tipo de raquisquis⁹. Entre las alteraciones vertebrales más comunes se encuentran los defectos de segmentación: hemivértabras, “vértabras en mariposa”, vértabras “en cuña” (las últimas dos hacen referencia a vértabras displásicas); fusión vertebral, vértabras ausentes o supernumerarias; cuya expresión clínica es muy variable, siendo desde asintomáticas hasta totalmente incapacitantes. La curvatura espinal anormal (escoliosis) debido a anomalías en la alineación costovertebral es uno de los fenómenos clínicos más frecuentes^{2,10,11}. Los signos clínicos de escoliosis pueden ser el primer dato de alteración vertebral cuando no se cuenta de forma inicial con estudios de imagen.

Se ha reportado también cordón espinal anclado como una de las manifestaciones más frecuentes, con un 86% cuando se asocia a malformaciones anorrectales y genitourinarias¹¹. Esto se debe a que en la falta de inducción de tejidos adyacentes se puede presentar displasia de las vértabras que constituyen el sacro (aunque no se consideran por definición alteraciones vertebrales)^{2,10}. Es obligatorio identificar las alteraciones en la forma más temprana posible. De forma intencionada deberá buscarse por estudios simples de imagen cualquiera de las alteraciones vertebrales descritas arriba. La mayoría de los pacientes requerirán, para corrección y rehabilitación funcional, múltiples cirugías y de alta complejidad, y siempre deberá complementarse con terapia física intensiva desde etapas tempranas de la vida¹⁸.

ALTERACIONES ANORRECTALES. Las malformaciones anorrectales se presentan con una incidencia de 1 a 1500-5000 nacidos vivos⁴. Se deben considerar a las atresias altas (atresia rectal) y las bajas (ano imperforado), con o sin fístulas⁹. Se ha encontrado, de acuerdo a su frecuencia estadística, que el total de los casos de MAR se presentan como parte de la asociación VACTERL en 15.4%^{12,13}. Casi la mitad de los recién nacidos con MAR tienen una o dos anomalías de VACTERL. Debido a la caracterización epidemiológica se han subdividido en cuatro categorías: 1) síndromes de causa conocida: monogénica, teratogénica y cromosómica; 2) síndromes reconocidos y secuencias de etiología desconocida; 3) asociaciones (VACTERL); 4) múltiples anomalías congénitas (dos o más anomalías no relacionadas por un patrón reconocido), en las cuales se descartan las malformaciones que constituyan a la asociación VACTERL⁴

La atresia anal/ano imperforado se presenta en aproximadamente el 55-90% de los pacientes con VACTERL. Se diagnostica durante la exploración física en la sala de partos. Algunas otras variedades de estenosis anorrectales pueden manifestarse horas o días después del nacimiento con datos de obstrucción intestinal baja^{2,4,13}. En pacientes con ano imperforado, lo más común es que se manifiesten alteraciones genitourinarias relacionados, constituyendo la misma malformación anorrectal (fístulas). Se presentan en cerca del 25% de pacientes con VACTERL^{12,13}. En la mayoría de los casos la etiología es multifactorial, pero en el caso de VACTERL hay más vínculo con factores genéticos. De forma independiente se han establecido como factores de riesgo ambientales para MAR, con gran peso estadístico: historia familiar en primer o segundo grado, sobrepeso en la madre previo al embarazo (IMC >25kg/m²), fiebre durante el primer trimestre del embarazo, exposición laboral a metales y solventes, tabaquismo intenso en el padre, entre otros⁴.

Los genes SHH también se expresan en el endodermo en los estadios tempranos de la formación intestinal, y junto con los genes Bmp4 y AbdB, relacionados a genes Hox, está involucrado en la inducción y “regionalización” del intestino posterior. Ciertas mutaciones en los genes HoxD12 y HoxD13, que se expresan en la región más caudal del tubo digestivo, han mostrado causar desorganización en la región anorrectal, incluyendo los músculos del recto y del esfínter anal. Los componentes de defectos anorrectales identificados en VACTERL son: atresia anal, pero no ano ectópico, fístula o persistencia/extrofia de cloaca. Se ha reportado una predominancia en el sexo masculino de atresia anal sin fístula y persistencia de cloaca, y predominancia femenina de ano ectópico y fístula anal. Se ha considerado como una posibilidad la expresión alterada de forma temprana en genes Hy/SRY.^{2,3,4}

El ano imperforado comprende un espectro de defectos anales que van desde una sencilla membrana que tapa el orificio anal hasta una atresia de longitud variable del conducto anal, el recto o ambas estructuras. Las deleciones de Hoxa-13 y hoxd-13 producen defectos en la morfogénesis del esfínter anal, y las mutaciones de sgh y las moléculas situadas en la parte distal de su cascada Gli-2 y gli-3 hacen que el colon termine como un saco ciego, sin formación del ano. Se sugiere que en la atresia anal, una fístula siempre está presente, pero de manera secundaria se oblitera por regresión epitelial en algunos casos. También se ha observado que una oclusión secundaria del orificio anal ocurre por proliferación celular, y que subsecuentemente la recanalización es dada por apoptosis. Todas las fístulas anales deben ser consideradas como ectópicas y como aperturas anales anormales^{3,4,32}.

CARDIACAS. Las malformaciones en la tabicación y rotación normal del corazón se manifiestan en 40-80% de los casos. Puede abarcar un amplio rango de malformaciones incompatibles con la vida o que puedan requerir múltiples eventos quirúrgicos para corregir las alteraciones de forma secuencial. Son la causa determinante de la elevada mortalidad de la enfermedad^{2,13}.

Debe descartarse como parte de las malformaciones cardiovasculares el hallazgo de artera umbilical única, como fue definido históricamente⁹.

ATRESIA ESOFÁGICA CON O SIN FÍSTULA TRAQUEO-ESOFÁGICA. La atresia esofágica es una alteración congénita relativamente frecuente (1/3500 nacimientos). La fístula traqueo-esofágica se considera por algunos autores como una forma incompleta de atresia. Puede manifestarse con diversas variedades clínicas (con o sin atresia esofágica). Ocurre en 50 a 80% de los casos asociados al VACTERL. Los signos tempranos se caracterizarán por polihidrnios o ausencia del aire correspondiente a la cámara gástrica, obstrucción al paso de sondas transesofágicas, y sialorrea profusa^{2,13,14,15}. Comúnmente se requiere corrección quirúrgica temprana, aunque dependerá de si hay fístula o no.

En su desarrollo se pueden considerar cualquiera de los siguientes dos eventos: a) una fusión apoptótica de las paredes laterales del intestino anterior, o b) la formación de un tabique traqueo-esofágico que surge de la fusión de crestas longitudinales dentro del lumen del intestino anterior. La atresia esofágica se puede presentar de forma aislada en un 50% y en forma sindrómica en 50%, la cual tiene una mayor proporción de presentación como VATER o VACTERL¹⁵. Las mutaciones de los factores de transcripción Nkx2.1 y Gli 2/3 y de la molécula transdutora de señales sgh (Sonic hedgehod) provocan la falta de tabicación entre la tráquea y el esófago.

RENALES. Con una frecuencia entre 50-80%. Entre las alteraciones más comunes asociadas pueden encontrarse las malformaciones renales (agenesia uni o bilateral, riñón en herradura, displasia renal y/o cística), algunas veces asociadas a malformaciones ureterales o genitourinarias. Generalmente la evidencia clínica es mínima y se les detecta por estudios de imagenología¹⁶. La presentación clínica es muy variada en cuanto a la gravedad de la afectación.

Con la finalidad de integrar las malformaciones renales (o reno-genitourinarias) deberá descartarse en términos de definición a la extrofia vesical⁹. La agenesia renal uni o bilateral se suele atribuir a una falta de interacción inductora defectuosa entre la yema uretral y el mesénquima metanefrogénico. Es probable que la expresión inadecuada de moléculas como Pax-2, WT-1 o Wnt-4, necesarias para las primeras fases del desarrollo metanéfrico, sea la causa de algunos casos de agenesia renal.

EXTREMIDADES. Las malformaciones en las extremidades se han reportado en 40-50% de los pacientes. Clásicamente se definen como anomalías radiales, ya sea por aplasia o por hipoplasia², y se han descrito otras alteraciones extremidades superiores (polidactilia como una de las más frecuentes),

y aquellas que afectan a las extremidades inferiores, aunque en estos casos quizá lo correcto es no definirlas como parte de la asociación VACTERL¹³. En los defectos en el desarrollo de la tibia, ya sea por hipoplasia o por aplasia, es el patrón de malformación más común de las extremidades inferiores en la asociación VACTERL²¹.

Las anomalías en el desarrollo de las extremidades característicamente muestran alteraciones preaxiales, incluyendo la polidactilia o ausencia digital^{9,11}. Endoh e Igawa han descrito el caso de un paciente con datos completos de VACTERL, quien sólo manifestó alteraciones en extremidades superiores, con mano hendida (sindactilia, ausencia de falanges media y distal y ausencia de dedos medios, segundo y tercero)¹⁷.

El grado de afectación en las extremidades es muy variable. La diferenciación del esqueleto cartilaginoso tiene lugar en una secuencia proximodistal y, en los mamíferos, llega antes a las estructuras postaxiales de los segmentos distales del miembro que a las preaxiales²². El esqueleto postaxial de la extremidad superior está constituido por el húmero, el cúbito y los dedos del segundo al quinto y sus elementos carpianos y metacarpianos correspondientes. La porción preaxial de la yema del miembro se reduce progresivamente durante el crecimiento de la extremidad y contribuye sólo a la formación del radio y, posiblemente, del primer rayo digital. Ciertos defectos de las extremidades, hemimelias, se caracterizan por deficiencias de los componentes preaxial y postaxial².

El desarrollo de las extremidades ocurre desde la 3ª semana de gestación, y se termina hasta la 8ª. En la extremidad superior el periodo más crítico es entre los 24-35 días de embriogénesis. El crecimiento longitudinal iniciará a los 34 días. La separación completa de los dedos se dará a los 50-52 días. En la inferior, en la 4ª semana aparece el esbozo, al final de la misma se distinguen los tres segmentos de la extremidad (muslo, pierna, pie). 5ª semana, rotación de la extremidad, en la 6ª semana tiene aspecto de abanico con sus cinco rayos, en la 7ª el pie está en equino, dedos y pies divergentes y la pierna en rotación externa, y la cara interna del pie ve hacia medial. La rotación y la posición de la extremidad inferior continúa y así el muslo rota internamente y el pie realiza dorsiflexión hacia el 3er mes y prona entre el 3º y 9º mes a la posición del adulto^{11,18}.

HIDROCEFALIA. El síndrome VACTER-H define a las alteraciones de la asociación VACTER, más hidrocefalia. Se considera síndrome y no asociación debido a que puede presentar etiología genética, ya sea por herencia mendeliana, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X, con exceso de rupturas cromosómicas, asociado a la anemia de Fanconi y en algunas ocasiones es esporádico. La causa más frecuente es la estenosis del conducto mesencefálico (acueducto de Silvio), pero también se ha informado agenesia del cuerpo calloso. Se prevé un peor pronóstico y se asocia a mayor recurrencia familiar, de ahí el peso que tiene la influencia genética^{19,20}. En el reporte de Evans y cols. Se encontró que la mayoría de los pacientes fallecen en el periodo perinatal, con otras malformaciones asociadas, agregas a lo ya descrito para VACTERL, haciendo que el pronóstico sea pobre¹⁹.

Los hallazgos de muchas otras malformaciones asociadas son impredecibles y no tiene una relación estadísticamente significativa la aparición de otras malformaciones con las propiamente descritas en la asociación VACTERL, ni existe una relación etiológica entre ellas. Son múltiples los reportes de casos en donde se informan otras alteraciones en sistema nervioso central, vías genito-

urinarias, tracto gastrointestinal, etc. Del mismo modo se informa la presentación con otros síndromes complejos. Durán y Solís (2000)²⁰ realizan la primera descripción en la literatura sobre síndrome VACTER-H y prune belly, con resultados catastróficos para el pronóstico. En 2013, en México, Rodríguez, Firó y cols, informan de un caso con VACTER y hernia diafragmática de Bochdaleck⁸.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a la amplia gama de malformaciones que la constituyen, debe hacerse diagnóstico diferencial con diversos síndromes: Baller-Gerold, CHARGE, Currarino, Feingold, Fryns, óculo-aurículo-vertebral, Opitz G/BBB, Pallister-Hall, townes-Brocks, anemia de Fanconi, síndrome de delección 22q11.2, asociación MUCS, entre otros. Al no realizarse diagnóstico diferencial se sobreestima la incidencia VACTERL^{2,25}.

PRONÓSTICO Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO. Como secuencias en general predominan el retraso del crecimiento y diferentes grados de retraso mental, principalmente visto en niños mayores de 10 años de edad. Así como cierto nivel de incontinencia urinaria o fecal. Se ha logrado detectar infertilidad, en casos de pacientes que han deseado lograr la paternidad³⁴.

Para poder establecer el pronóstico de cada paciente deberá analizarse de forma independiente cada una de las alteraciones congénitas, ya que cada una de ellas puede implicar un grado diferente de discapacidad funcional; viendo siempre al paciente desde un enfoque biopsicosocial, considerando el medio social y las redes de apoyo que tendrá el menor para lograr incorporarse a actividades académicas y laborales. Se requiere terapia psicológica, con adiestramiento de familiares y amigos cercanos a la familia con la finalidad de aumentar la aceptación e integración social y disminuir la discriminación.

En las malformaciones anorrectales, a pesar de que sea posible llevar a cabo corrección quirúrgica temprana existe el riesgo de presentar incontinencia fecal y urinaria en la edad pediátrica, y problemas de retención anal y de disfunción sexual cuando se llega a la edad adulta⁴. La presión social puede desencadenar mala aceptación de sí mismo y de las personas allegadas, determinado una mala calidad de vida³⁵. El seguimiento debe ser del mismo modo multifactorial.

PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Se trata de un lactante menor masculino que al momento ha alcanzado la edad de 6 meses, quien nace en nuestra unidad médica. Cuenta con los siguientes antecedentes de importancia: Producto de la primer gesta. Edad materna 29 años, sin antecedentes patológicos de importancia. Control prenatal regular, desde el primer mes del embarazo, llevando siete consultas obstétricas. Cursó con cervicovaginitis en el 7º mes de la gestación, recibió tratamiento antimicrobiano por 10 días, con remisión clínica del cuadro. Sin otras alteraciones durante el embarazo. Un último ultrasonido del tercer trimestre con reporte de polihidramnios. Es referida a esta unidad médica para valoración.

Se realiza interrupción del embarazo por vía abdominal, corroborando polihidramnios al cuantificar un volumen de 5 litros de líquido amniótico. Se obtiene un producto único masculino, quien presenta adecuado esfuerzo respiratorio. Se proporcionan maniobras básicas de reanimación neonatal, con adecuada respuesta fisiológica. Se califica con Apgar de 7/8. Se determina edad gestacional por método de Capurro, encontrando 34/2 semanas. Se observa acrocianosis persistente. Se detecta a la exploración física inicial ausencia de permeabilidad esofágica, soplo cardiaco, ausencia de radio en antebrazo derecho, ano imperforado y criptorquidia bilateral. El resto de la exploración física es normal. Peso al nacer de 1860g y talla de 43cm.

Durante la etapa de transición presenta descompensación cardiopulmonar, con desaturación y bradicardia, requiriendo apoyo de ventilación mecánica con parámetros elevados en un principio. Se corrobora por radiografía contrastada atresia esofágica a nivel de la 3ª vértebra torácica, determinando una atresia esofágica tipo III (Fig. 1). Malformación anorrectal baja, de tipo ano imperforado (Fig. 2) y fístula rectovesical. Por radiografía simple de tórax se encuentra fusión vertebral a nivel lumbar en L3 (Fig. 3), y ausencia de radio en extremidad superior derecha (Fig 4 y 5).

Se realiza el día del nacimiento laparotomía exploradora y colostomía de descompresión. Tratamiento antimicrobiano por sepsis neonatal temprana. Inicia la alimentación enteral a las 48 horas de vida.

El ultrasonido abdominal confirma agenesia renal izquierda. Se detecta por ecocardiografía cardiopatía compleja constituida por 1) Atresia pulmonar, 2) Transposición de grandes arterias, 3) Comunicación interventricular perimembranosa (5mm), 4) Conducto arterioso permeable (9mm x 4mm), 5) Insuficiencia tricuspídea leve (Presión sistólica de la arteria pulmonar de 27mmHg). (Fig. 6 a 9). Se realiza esofagoplastia a los doce días de vida, con cierre de fístula traqueoesofágica.

Se corrige de forma paliativa cardiopatía compleja con fístula sistémico-pulmonar tipo Blalock-Toussig. Permitiendo posteriormente retiro de ventilación mecánica y estabilización hemodinámica. Durante el seguimiento hospitalario se trataron múltiples infecciones intrahospitalarias, las cuales se lograron remitir con manejo antimicrobiano. Se inició terapia de rehabilitación temprana en cuanto se logró la estabilización clínica. Ha sido valorado por el área de otorrinolaringología y oftalmología, en cuyas áreas continúa seguimiento subsecuente. Se realizó tamiz neonatal metabólico y auditivo, sin encontrar alteraciones asociadas. El paciente permanece con colostomía funcional, con alimentación enteral por succión, la cual se alcanzó a los cinco meses de edad. Con permanencia de oxígeno complementario con disminución gradual, dado que se produjo por el manejo ventilatorio displasia broncopulmonar severa. Se ha realizado ultrasonido transfontanelar, estudio polisomnográfico y poenciales evocados auditivos y visuales, descartando alguna alteración neurosensorial por el momento. En las valoraciones subsecuentes por cardiología pediátrica se ha encontrado normotensión pulmonar, sin descompensación hemodinámica. Se planea egreso hospitalario, con seguimiento por la consulta externa, de forma multidisciplinaria.

CONCLUSIÓN

Cabe resaltar que en la actualidad, debido a las técnicas quirúrgicas más sofisticadas y a los cuidados especializados en unidades intensivas neonatales, los recién nacidos con asociación VACTERL tienen un pronóstico mucho mejor que los nacidos hace décadas. Es importante que se fomente una medicina perinatal, donde se haga diagnóstico prenatal de las malformaciones congénitas, a fin de anticipar los cuidados neonatales al momento del nacimiento, y de que se tengan los recursos tecnológicos en un centro médico especializado donde puedan llevarse a cabo correcciones quirúrgicas de alta complejidad de urgencia. Del mismo modo, se requieren abordajes tempranos para atención integral en el área neurológica, de rehabilitación física, y de otras supra especialidades como oftalmología, otorrinolaringología, audiología y foniatría, ortopedia pediátrica, neumología, gastroenterología, nutrición, neurología, cardiología, cirugía cardiorácica y pediátrica, trabajo social; no dejando de lado el abordaje integral a los familiares, siendo integrados en el área psicológica y de tanatología, y de grupos sociales de autoayuda. El pronóstico debe mejorar y la calidad de vida en estos pacientes debe mejorar.

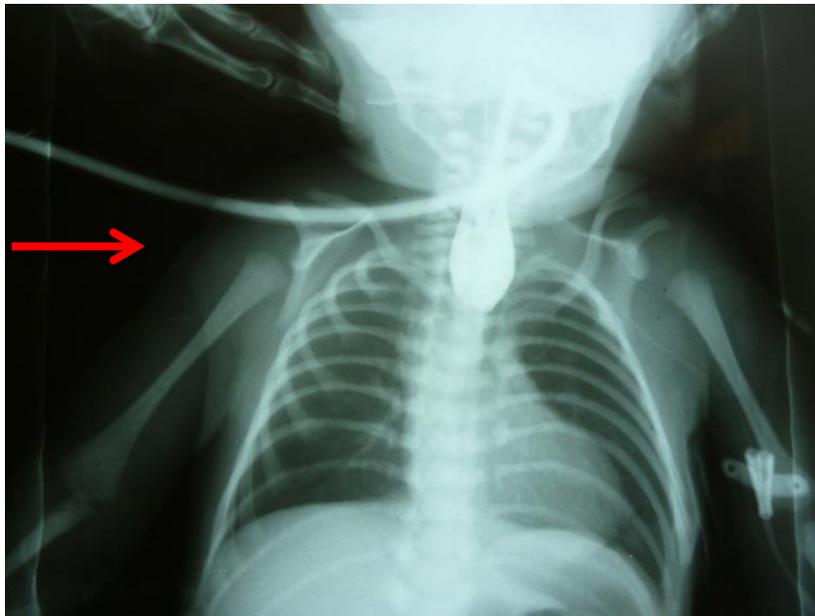


Fig. 1. Atresia esofágica. Se muestra con radiografía contrastada de tórax, la interrupción súbita en fondo de saco a nivel de la unión de tercio proximal con tercio medio del esófago. Demostrando la atresia esofágica (flecha).



Fig. 2. Ano imperforado. Se aprecia ano no permeabilizado. Foseta anal cubierta con piel.



Fig. 4. Mano derecha en flexión en inversión medial por agenesia de radio. Ausencia de primer dedo de la mano.

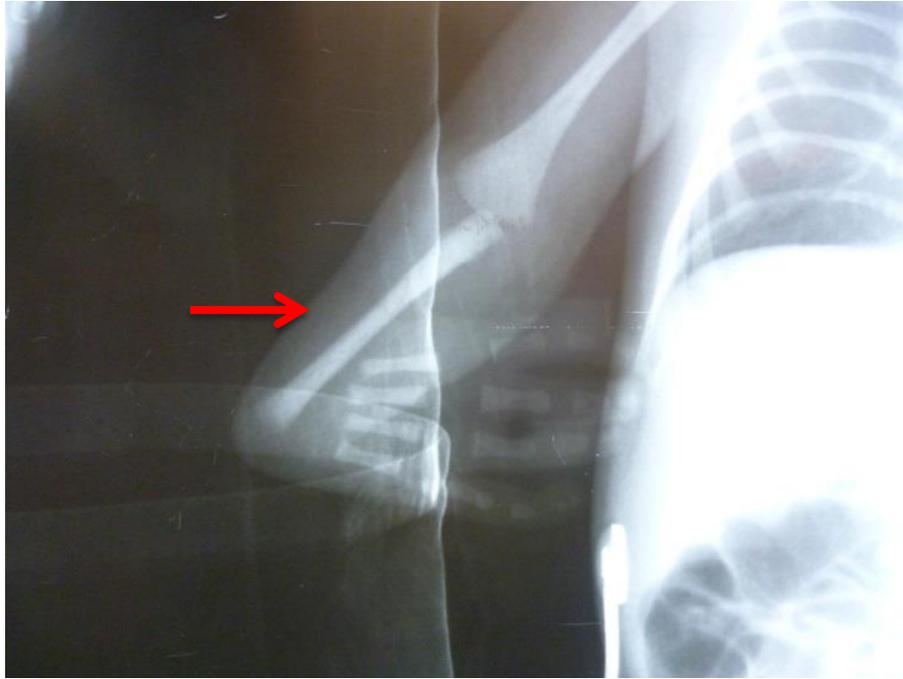


Fig. 5. Radiografía simple en extremidad superior derecha. Se aprecia agenesia de radio derecho.



Fig. 3. Fusión vertebral. Se aprecia fusión de vértebras L3-L4.

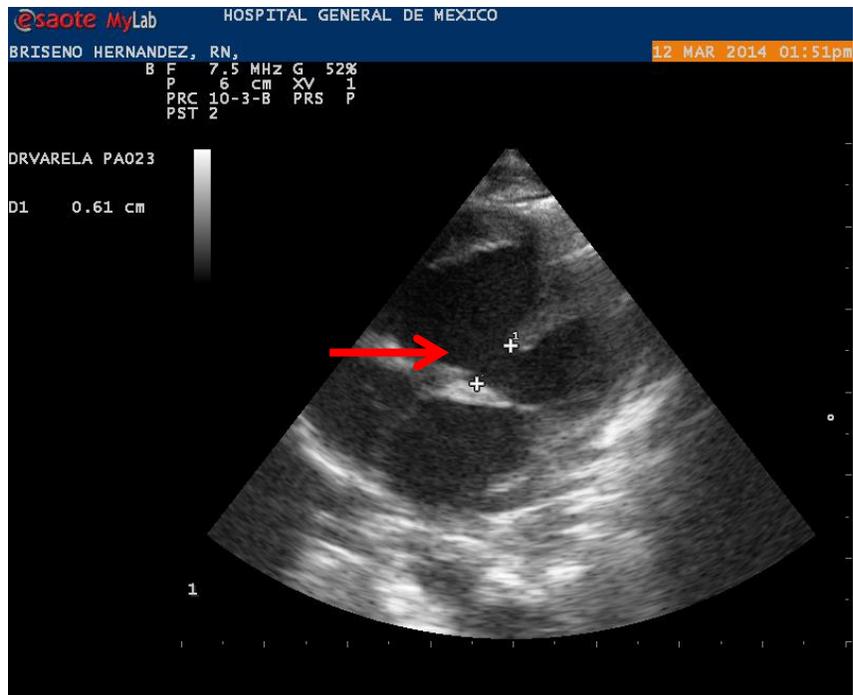


Fig. 6. Ecocardiograma en vista de cuatro cámaras. Se aprecia interrupción de septum interventricular de gran tamaño.



Fig. 7. Ecocardiograma en corte eje largo parasternal. Se observa tracto de salida de ventrículo derecho hacia la aorta, cabalgada.

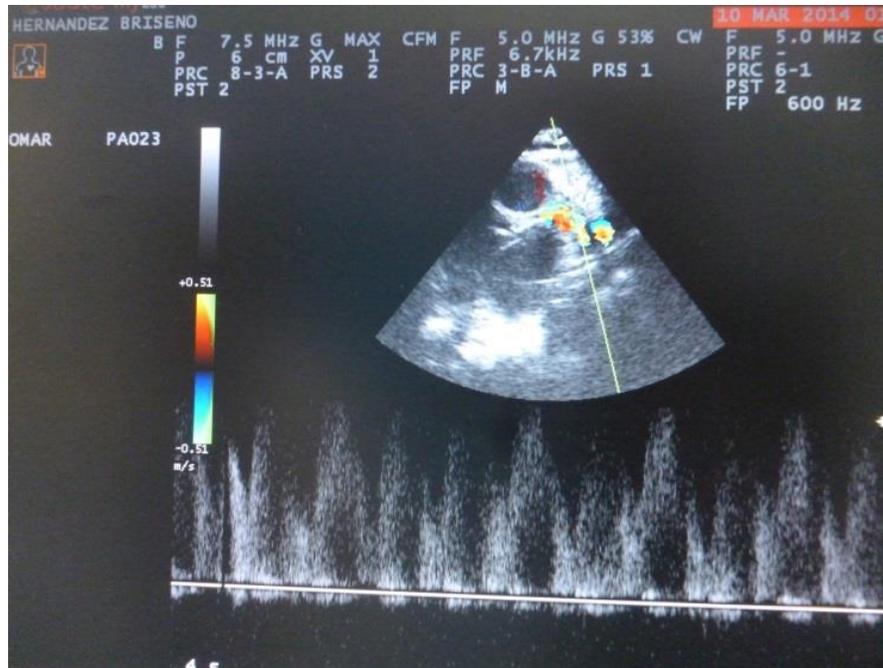


Fig. 8. Ecocardiograma en corte de grandes vasos en modo Doppler, observando el flujo turbulento que se envía desde la aorta hacia la arteria pulmonar en su rama izquierda. Conducto arterioso persistente.

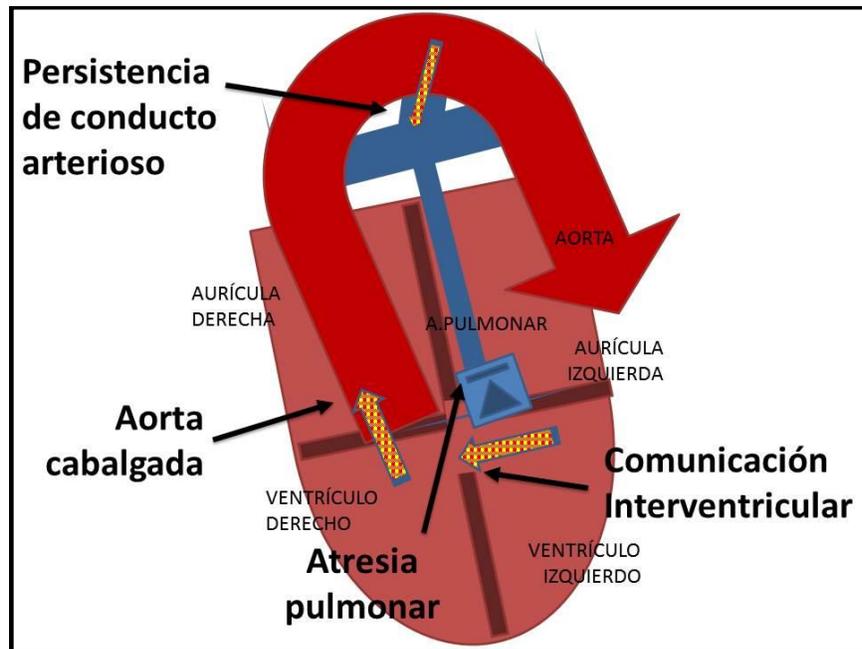


Fig. 9. Diagrama para ejemplificar la cardiopatía congénita compleja. Se encuentra una atresia pulmonar, la cual representa una dependencia vital del conducto arterioso para el flujo sanguíneo hacia la circulación pulmonar. Lo cual requirió corrección quirúrgica a través de fístula sistémico-pulmonar de tipo Blalock-Taussig modificada. Cabalgamiento de la aorta, la cual produce dependencia de la comunicación interventricular amplia con la finalidad de mantener el flujo de la circulación pulmonar hacia la circulación sistémica

BIBLIOGRAFÍA:

1. Quan L, Smith DW: The VATER association. Vertebral defects, anal atresia, T-E fistula with esophageal atresia, radial and renal dysplasia: a spectrum of associated defects. *J Pediatr* 1973, 82: 104-107.
2. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. Review. *Orphanet Journal of rare diseases*. 2011. 6:56. <http://ojrd.com/content/6/1/56>.
3. Martínez-Frías ML, Frías JL, Opitz JM. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet*. 1998 apr 1;76(4):291-6.
4. Wijers CH, de Blaauw I, Marcelis CL, et al. Research perspectives in the etiology of congenital anorectal malformations using data of the International Consortium on Anorectal Malformations: evidence for risk factors across different populations. *Pediatr Surg Int*. 2010 Nov; 26(11):1093-9.
5. Broughton Ferriol, Pino Muñoz, Pérez Randolpho, Morffi Lima, González Ramírez, Avello Benedico. Asociación VACTER-Limb. Presentación de un caso. *MEDICIEGO* 2013; 19 (1).
6. Castro G, Durán P. Asociación VACTER. Informe de 5 casos post mortem. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2001; 64 (3): 143-146.
7. Urdaneta-Carruyo, Hernández Urdaneta, Flores-Acosta, Urdaneta Contreras, Sosa Aranguren, Greco Machado. Daño renal agudo en un recién nacido con riñón único y asociación VACTER. *Rev Mex Pediatr* 2010; 77(6); 253-256.
8. Rodríguez Z, Firó Reyes, Peláez A, Pedroza M. Asociación VACTER: reporte de un caso. *Rev Mex Pediatr* 2013; 80(3); 109-113.
9. Ritter M, Paz JE, Castilla EE. VACTERL Association, Epidemiologic definition and delineation. *Am J Med Genetics* 1996; 63: 529-536.
10. Lawhon SM, MacEwen GD, Bunnell WP. Orthopaedic aspects of the VATER Association. *J Bone Joint surg Am* 1986; 68: 424-429.
11. Capdevilla-Leonori R, Toledo-Medina A. Manifestaciones ortopédicas en pacientes con asociación de VACTERL. *Rev Mex Ortop Ped* 2011; 13(1); 32-37.
12. Salomon BD, Raam MS, Pineda-Álvarez DE. Analysis of genitourinary anomalies in patients with VACTERL association. *Congenit Anom, (Kyoto)* 2011, 51:87-91.
13. Salomon BD, Pineda-Álvarez De, Raam MS, Bous SM, Keaton AA, Vélez JI, Cummings DAT. Analysis of component findings in 79 patients diagnosed with VACTERL association. *Am J Med Genet A*. 2010 september; 152A(9):2236-2244.
14. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis* 2007, 2:24.
15. Genevieve D, De Pontual L, Amiel J, Sarnacki S, Lyonnet S. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. *Clin Genet* 2007; 71: 392-399.
16. Ahn SY, Mendoza S, Kaplan G, Reznik V. Chronic kidney disease in the VACTERL association: clinical course and outcome. *Pediatr Nephrol* 2009, 24: 1047-1053.
17. Endoh N, Igawa HH, Sugihara T. VACTERL association with a cleft hand. *Congenital Anomalies* 2003; 43: 180-183

18. Orthopaedic aspects of the VATER association. *J Bone Joint Surg Am* 1986. 68:424-429.
19. Evans JA, Stranc LC, Kaplan P, Hunter GW. VACTERL With Hydrocephalus: further delineation of the syndromes. *Am J Med Genetics* 1989; 34: 177-182.
20. Durán Padilla, Solís- Solís. Convergencia de los síndromes VACTER-H y Prune Belly. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2000; 63(3): 196-199.
21. Castori M, Rinaldi R, Capellaci S, Grammatico P. Tibial developmental field defect is the most common lower malformation pattern in VACTERL association. *Am J Med Genet Part A* 2008; 146A: 1259-1266.
22. Amir Ali Abbasi. Evolution of vertebrate appendicular structures: insight from genetic and palaeontological data. *Developmental dynamics* 2011; 240: 1005-1016.
23. Kim JH, Kim PCW, Hui C-c. The VACTERL association: lesson from the Sonic hedgehog pathway. *Developmental biology: Frontiers for clinical genetics. Clin Genet* 2001; 59: 306-315.
24. Aguinaga M, Senteno JC, Pérez-Cano H, Morán V. Sonic Hedgehog mutation analysis in patients with VACTERL association. *Am J Med Genetic* 2010; 1524: 781-783.
25. Salomon BD, Bear KA, Kimonis V, Klein A, Scott DA, Shaw-Smith C, Tibboel D, Reutter h, Giampeiro PF. Clinical Geneticists views of VACTERL/VATER association. *Am J Med Genet A*. 2012 December; 158A(12): 3087-3100.
26. Solomon BD, Pineda-Álvarez DE, Raam MS, Cummings DA. Evidence for inheritance in patients with VACTERL association. *Hum Genet* 2010, 127:731.
27. García-Barceló MW, Wog KK, Lui VC, Yuan ZW, So MT, Ngan Es, Miao XP, Chung PH, Khong PL, Tam PK. Identification of a HOXD13 mutation in a VACTERL patient. *Am j Med Genet A* 2008; 146^a: 3181-3185.
28. Agochukwu NB, Pineda-Álvarez De, Keaton AA, Warren-Mora N, Raam MS, Kamat A, Chandrasekharappa Cs, Salomon BD. Analysis of FOXF1 and the FOX gene cluster in patients with VACTERL association. *Eur J Med Genet* 2011; 54:323-328.
29. Siebel S, Salomon BD. Mitochondrial factors and VACTERL association-related congenital malformations. *Mol Syndromol* 2013; 4: 63-73.
30. Brosens E, Eussen H, Van Bever Y, Van der Helm RM, Ijsselstijn H, Zaveri HP, Wijnen R, Scott DA, Tibboel D, Klein A. VACTERL Association etiology: the impact of the novo and rare copy number variations. *Mol Syndromol* 2013; 4: 20-26.
31. Waish LE, Vance GH, Weaver DD. Distal 13q deletion Syndrome and the VACTERL association: caso report, literature review and possible implications. *Ame J Med Genet* 2001; 98: 137-144.
32. Stevenson RE, Hunter AGW. Considering the embryopathogenesis of VACTERL association. *Mol Syndromol* 2013; 4: 7-15.
33. Reutter h, Ludwing m. VATER/VACTERL association: evidence for the role of genetic factors. *Mol Syndromol* 2013; 4: 16-19.
34. Wheeler PG, Weaver DD. Adults with VATER association: long-term prognosis. *Am J Med Genet A*. 2005; 138A(3): 212-217.
Raam Ms, Pineda-Álvarez DE, Hadley DW, Solomon BD. Long-term outcomes of adults with features of VACTERL association. *Eur J Med Genet* 2011; 54(1): 34-41