



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

**“EPIDEMIOLOGIA DE LA ASOCIACION VACTERL EN
EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS
DE TUXTLA GUTIERREZ DEL 2007 AL 2017”**

TESIS

Que para obtener el titulo de
PEDIATRA
Presenta
DR. CARLOS HUMBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

ASESOR CLÍNICO
DRA BEATRIZ MACIAS GUTIERREZ.

ASESORES METODOLÓGICOS
DR. JOSE LUÍS LEPE ZÚÑIGA
DR. DANIEL VARGAS GARCÍA

TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS. JULIO 2017.



HOSPITAL ESPECIALIDADES
PEDIÁTRICAS

CHIAPAS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**EPIDEMIOLOGIA DE LA ASOCIACION VACTERL EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE TUXTLA GUTIERREZ DEL 2007 AL 2017**



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS**

**EPIDEMIOLOGIA DE LA ASOCIACION VACTERL EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE TUXTLA GUTIERREZ DEL 2007 AL 2017**

TESIS

QUE PARA OPTAR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. CARLOS HUMBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

TUTOR DE TESIS

Handwritten signature of Dra. Beatriz Macías Gutiérrez.

Dra. Beatriz Macías Gutiérrez

FIRMA

Médico Adscrito del Servicio de Genética

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. Jose Luis Lepe Zúñiga

Investigador del Hospital de Especialidades Pediátricas

FIRMA

Dr. Daniel Vargas García

Profesor Titular del Programa de Residencias

FIRMA

DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dr. Fernando Tapia Garduño

FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Julio de 2017

DEDICATORIA

A dios que siempre ha estado conmigo y me ha permitido ejercer la profesión más noble que pueda existir.

A mi familia que siempre está ahí cuando lo necesito y quienes son mi motor para seguir adelante.

A mis maestros por brindarme un poco de su conocimiento y motivarme siempre a seguir adelante en busca de mi propósito.

A mis compañeros que siempre estuvieron de mi lado y que eran una motivación para no dejarme caer cuando se presentaban adversidades.

Al HEP que me brindó la oportunidad de ser parte de esta institución y a la que siempre estaré agradecido.

INDICE	PAGINA
RESUMEN	
I. MARCO TEORICO	6
1.1 EPIDEMIOLOGIA	6
1.2 DEFINICIONES	6
1.3 ETIOLOGÍA	7
1.4 FISIOPATOLOGIA	8
1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
1.6 DIAGNOSTICO	13
1.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	15
1.8 ASESORAMIENTO GENÉTICO	16
1.9 TRATAMIENTO	17
1.10 PRONÓSTICO	17
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
2.2 JUSTIFICACIÓN	19
III. OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVO GENERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
IV. DISEÑO METODOLÓGICO	22
4.1 DISEÑO DE ESTUDIO	22
4.2 LUGAR DE ESTUDIO	22
4.3 UNIVERSO DE ESTUDIO	22
4.4 CRITERIOS DE ESTUDIO	23
4.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
4.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
4.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	23
4.5 PERIODO DE ESTUDIO	23
4.6 VARIABLES	23
4.7 RECOLECCIOND DE DATOS Y ANALISIS ESTADÍSTICO	25
V. RESULTADOS	26
VI. DISCUSIÓN	28
VII. CONCLUSIONES	29
VIII. BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

PÉREZ GONZÁLEZ, CARLOS HUMBERTO; MACIAS GUTIERREZ, BEATRIZ. EPIDEMIOLOGIA DE LA ASOCIACION VACTERL EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE TUXTLA GUTIERREZ DEL 2007 AL 2017

INTRODUCCIÓN: La asociación VACTERL desde hace más de treinta años se describe en la literatura. Al inicio solo se describió cuatro de sus componentes, hoy en día se han descrito un total de seis malformaciones: (V) Vertebrales, (A) Atresia anal, (C) anomalías Cardiacas, (TE) fístula Traqueo-Esofágica, (R) malformaciones Renales y (L) anomalías en extremidades. La incidencia de este defecto del desarrollo primario se estima en menos de 1:10 000 a 1:40 000 lactantes según estudios realizados en Europa y Estados Unidos (aproximadamente 1,6/10.000 recién nacidos⁷), afecta en un porcentaje mayor a varones (2.6:1), y rara vez se presenta más de una vez en una familia (4,10, 29). En México, se han reportado pocos casos clínicos publicados de asociación VACTERL y la frecuencia de sus características en esta población.

METODOLOGÍA: Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo. El objetivo es Establecer la epidemiología de asociación VACTERL de pacientes que ingresan al hospital de especialidades pediátricas en el periodo comprendido de enero 2007 a diciembre de 2017; se incluyeron el total de 16 pacientes ingresados de Diciembre de 2007a Enero de 2017 con el Diagnóstico de asociación VACTERL. Toda la información se obtuvo de los expedientes electrónicos de los pacientes. Se construyó en base a la literatura actual y se comparó con los datos obtenidos.

RESULTADOS: En el periodo comprendido de Diciembre de 2007 a Enero de 2017 se encontraron 16 casos con criterios diagnósticos de asociación VACTERL, 43.7 % fueron de sexo masculino y 56.2 % femenino, con una relación de 1:1.2; el 87.5% fueron recién nacidos de término, el 50% fueron producto de la gesta I, no se relacionó con antecedentes de gestaciones previas con malformaciones congénitas. La anomalía congénita mayormente encontrada fue tanto las Malformaciones Anorrectales como las cardiopatías congénitas con el 68.75% cada una. De todos los casos analizados en solo el 12.5% de ellos se encontró anomalía en el USG prenatal. Se reporta una mortalidad de un 37.5% a consecuencia de choque toxico como parte del manejo posquirúrgico en pacientes con atresia esofágica. No se encontró correlación con patología materna previa o gestacional y la mayor parte de los casos fue de medio urbano. Solo el 37.5% de los casos tuvo valoración multidisciplinaria incluyendo el servicio de genética donde se analizaron para descartar asociaciones sindromáticas.

CONCLUSIONES: El sexo predominante en el estudio fue el femenino contrario a la bibliografía que establece al sexo masculino en relación de hasta 2.6:1 mayor. La mayoría de los pacientes son de término y de ellos predominan primogénitos, en gestaciones mayores no se relacionó con antecedentes de malformaciones congénitas o asociaciones sindromáticas. Las malformaciones congénitas encontradas se correlacionan con la bibliografía ya que predominan las anorrectales y cardiacas. No se realiza un abordaje adecuado de esta patología ya que la mayor parte de estos pacientes no tiene valoración genética ni se lleva a cabo un manejo multidisciplinario como correspondería, además de que tampoco se establece el diagnóstico adecuado en el expediente clínico a pesar de presentar las malformaciones características.

I. MARCO TEORICO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

La asociación VACTERL desde hace más de treinta años se describe en la literatura. La incidencia de este defecto del desarrollo primario se estima en menos de 1:10 000 a 1:40 000 lactantes según estudios realizados en Europa y Estados Unidos (aproximadamente 1,6/10.000 recién nacidos⁷), afecta en un porcentaje mayor a varones (2.6:1), y rara vez se presenta más de una vez en una familia ^(4,10, 29). En México, se han reportado pocos casos clínicos publicados de asociación VACTERL y la frecuencia de sus características en esta población.

1.2 DEFINICIONES

Se entiende por *Neonato* al niño que se encuentra en el periodo comprendido entre el nacimiento y los 28 días de vida.

Una *malformación congénita* puede definirse como una o varias alteraciones en el mecanismo del desarrollo (o varios) o la ausencia de algún mecanismo del desarrollo embrionario que va a alterar la formación de algún órgano, alguna estructura o algún segmento corporal y que está presente en el momento del nacimiento (esto último es el concepto de algo congénito).

Asociación se refiere a un grupo no aleatorizado de anomalías, en las que los componentes específicos se presentan juntos, con mayor frecuencia de lo que cabría esperar por la simple casualidad y no tiene una causa bien establecida ^{30, 31}.

En 1968 Say y Geríd acumularon su experiencia clínica en 10 niños recién nacidos con múltiples malformaciones: ano imperforado, polidactilia y defectos vertebrales. ¹¹ Un lustro después (1973), Quan y Smith acuñaron el término «asociación VATER» al describir lo observado en un niño con defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueo-esofágica y/o atresia esofágica, anomalías renales y displasia radial; poco más tarde, de esta primera descripción, Nora y Nora (1975) extendieron el acrónimo al observar en un caso defectos cardíacos y de las extremidades (VACTERL) acrónimo usado hasta este momento, cabe mencionar que el sistema nervioso central rara vez está afectado en estos niños ¹³.

La asociación de VATER / VACTERL se define típicamente por la presencia de al menos 3 de las siguientes malformaciones congénitas: anomalías vertebrales (V), atresia anal (A), malformaciones cardíacas (C), fístula traqueo – esofágica (TE), anomalías renales (R), y (L) anomalías en las extremidades.

1.3 ETIOLOGIA

La etiología es desconocida. No ha sido reconocido como un síndrome específico y sus componentes son variables. Se han planteado varias propuestas, entre ellas un defecto en la blastogénesis, en la diferenciación del mesodermo. Se ha sugerido que la exposición a estrógenos y progestágenos o ambos en el primer trimestre del embarazo, la administración de lovastatina, la intoxicación por plomo y la administración de metimazol dibenzepin (antidepresivo tricíclico) durante el embarazo, afectan la blastogénesis y pueden ser una causante de esta entidad.³ Siendo esta asociación de naturaleza esporádica y clínicamente heterogénea, por lo que cada niño con esta condición puede ser único al presentar anomalías de forma aleatoria y no necesariamente contar con todas las malformaciones previamente descritas.⁴

Esta condición resulta de eventos dismorfogénéticos que afectan la región cráneo-caudal del embrión. Constan de un amplio espectro de expresión fenotípica. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, hay evidencia de un componente hereditario en un pequeño número de pacientes, así como la influencia potencial de factores de riesgo no genéticos (diabetes mellitus materna).^{7, 12, 16, 27}

Desde hace muchas décadas a algunos factores y características de la diabetes mellitus materna se les ha reconocido como potenciales teratógenos humanos.

Los hijos de madres diabéticas muestran una frecuencia de malformaciones congénitas cuatro veces superior al resto de la población general.¹⁶ El escaso control diabetológico y las frecuentes hipoglucemias maternas durante la gestación podrían constituir el principal factor teratógeno implicado en este caso.

La evidencia actual sugiere que el potencial efecto teratogénico de la diabetes es mayor entre la tercera y sexta semanas de gestación, lo cual explica una frecuencia tres a cuatro veces mayor de malformaciones blastogénicas en niños de madres diabéticas comparada con un embarazo sin diabetes. A pesar de que se admite por la comunidad

médica una relación causal entre la diabetes materna y la asociación VACTERL, dicho vínculo no ha sido lo suficientemente estudiado en la literatura.⁷

Otras teorías sugieren una herencia de carácter autosómico sin evidencia de anomalías cromosómicas o teratógenicas, como en los casos de VACTERL con hidrocefalia que siguen un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al cromosoma X; esta aparición es de carácter esporádico.³ La implicación de factores genéticos en el desarrollo de esta rara asociación es sugerido por informes de características del componente entre los familiares de primer grado de los individuos afectados, las altas tasas de concordancia entre gemelos monocigóticos, aberraciones cromosómicas o mutaciones en un único gen en individuos con el fenotipo VATER / VACTERL. A pesar de los esfuerzos sustanciales durante la última década, la etiología genética de la asociación VATER / VACTERL en la mayoría de los casos sigue siendo difícil de alcanzar.²⁷

Se han encontrado algunos casos de asociación VACTERL relacionados con trisomías y deleciones. Recientemente se han identificado microdeleciones del grupo de genes FOX en 16q24.1; cuatro genes, FOXF1, MTHFSD, FOXC2, y FOXL1, se relacionan como causantes de un fenotipo similar a la asociación VACTERL, que expresa anomalías vertebrales, atresias gastrointestinales (esófago, duodeno o ano), cardiopatías congénitas y malformaciones del tracto urinario, así como una rara anomalía letal de desarrollo del pulmón, la displasia capilar alveolar. La literatura reporta un caso donde se detectó una deleción intersticial 6q12 relacionada a la asociación VACTERL.⁴

Muchos autores concluyen que la asociación VACTERL es producto de una influencia teratógena entre la semana cuarta y octava de gestación cuando ocurre el desarrollo de la cloaca. Todos estos defectos son la asociación de un imperfecto desarrollo de elementos mesenquimales en este periodo crítico.³

Debido a que esta patología cuenta con una variabilidad clínica, la literatura reporta que se puede asociar a otras alteraciones como son los casos de VACTERL con hidrocefalia, anemia de Fanconi o a hipoplasias pulmonares. Además, el diagnóstico diferencial incluye malformaciones similares a las descritas dentro de la asociación como: la trisomía 18 y 13, el síndrome de Klippel Feil y Goldenhar, la trombocitopenia con radio ausente, los síndromes de Robert, de Holt-Oram y el de Nager y el síndrome de regresión caudal, requiriéndose un cariotipo o microarray para descartarlos.

1.4 FISIOPATOLOGIA

Su patogenia consiste en una agresión mesodérmica durante la cuarta-sexta semana del desarrollo embrionario que condiciona diversas alteraciones titulares que originan las manifestaciones clínicas descritas. Este daño se vinculó a una citopatía mitocondrial, aunque posteriormente se ha comprobado que no es una causa frecuente de la enfermedad. Múltiples teratógenos pueden contribuir a esta alteración; los más reconocidos son la diabetes materna, la ingestión de hidantoína, fenitoína, estrógenos, progesterona y adriamicina durante la gestación, o la exposición elevada al plomo.³

1.5 MANIFESTACIONES CLINICAS

La asociación VACTERL se define clínicamente por la presencia de un grupo de malformaciones congénitas. Como se ha descrito anteriormente, la mayoría (pero no todos) de los médicos e investigadores requieren la presencia de al menos tres componentes características, aunque algunos ponen más énfasis en ciertas características de los componentes. Es importante aclarar que no debe haber ninguna evidencia clínica o de laboratorio que sugiera un diagnóstico alternativo.¹⁵

En varios estudios, *las anomalías vertebrales*, que comúnmente se acompañan de anomalías de las costillas, se presentan en aproximadamente 60-80% de los pacientes. Curiosamente, estos pueden tener anomalías costales sin vertebrales. Las anomalías vertebrales suelen incluir defectos de segmentación como hemivértebras, "Vértebras en alas de mariposa", "vértebras en cuña" y fusiones vertebrales, vértebras supernumerarios o ausentes, y otras formas de displasia vertebral.¹⁵

Hay un amplio grado de severidad en cuanto a las malformaciones vertebrales. Algunos pacientes requieren múltiples operaciones, los principales por anomalías vertebrales, mientras que otros pueden tener sólo sutiles defectos detectables a través de un cuidadoso escrutinio por un clínico experimentado.

Los signos clínicos de escoliosis pueden ser el primer signo de anomalías vertebrales. Los pacientes con MAR pueden tener vértebras sacras displásicas, independientemente de que éstos deben incluirse como verdadera malformaciones vertebrales para el diagnóstico de VACTERL la relación no es clara. De hecho, mientras que estos últimos

pacientes a veces se describen como asociación VACTERL (especialmente si una anomalía renal menor está presente), tal diagnóstico es controvertido.¹⁵ Las *malformaciones anorrectales (MAR)* se encuentran entre las anomalías congénitas más comunes en los recién nacidos, con una incidencia estimada que oscila entre 1 y 3 en 5000 recién nacidos vivos. Su asociación con otros defectos congénitos ha sido ampliamente descrita en la literatura, variando entre diferentes estudios, entre 20 y 70 %.²² El ano imperforado / atresia anal como parte de una MAR se produce en aproximadamente el 55-90 % de los pacientes con asociación VACTERL. Un ano imperforado completo a menudo se descubre en el periodo postnatal inmediato, normalmente a través del examen de rutina o debido a la incapacidad en el infante para medir la temperatura rectal. Sin embargo, otras formas con estenosis pueden aparecer anatómicamente normales en el examen inicial, y puede presentarse clínicamente más tarde con signos de obstrucción. Al igual que con otras malformaciones, existe cierta controversia en términos de los criterios diagnósticos.²²

El tratamiento médico y quirúrgico de los pacientes con MAR es extremadamente variable y no sólo en función del tipo de defecto anorrectal. De hecho, la co-ocurrencia de otras anomalías congénitas puede dar lugar a un cuidado extremadamente complejo de estos pacientes, que afecta el resultado quirúrgico y médico tanto a corto y largo plazo.²²

En los pacientes con ano imperforado las *anomalías genitourinarias* son comunes, pueden ocurrir en pacientes sin ano imperforado o atresia anal. En general, pueden ocurrir hasta en el 25 % de los pacientes con asociación VACTERL.¹⁵

La *cardiopatía congénita (CHD)* por sus siglas en inglés, congenital heart disease, se estima que afecta a 3 a 5 % de los recién nacidos (Robinson et al., 1993). Comprende aproximadamente 40 % de los defectos congénitos reportados y representa una de las malformaciones en humanos más frecuentes. Las *malformaciones extracardíacas* se observan en 7 a 50 % de los pacientes con cardiopatía coronaria, siendo la más común anomalía renal (Rosa et al., 2013). Una asociación que puede ocurrir en el contexto de CHD es VACTERL.²

Las malformaciones cardíacas se han reportado en aproximadamente 40-80 % de los pacientes con asociación VACTERL. Una explicación de las tasas muy variables de las malformaciones cardíacas puede tener que ver con la determinación de sesgo en ciertos estudios. Por ejemplo, los estudios que utilizan registros de malformaciones tienden a

describir las tasas más altas de malformaciones cardíacas que los estudios basados en niños vistos en las clínicas de genética.

Es importante señalar que algunos análisis basados en estadísticas sostienen que las malformaciones cardíacas no deben ser incluidas en los criterios de diagnóstico, ya que no son más comunes en los pacientes con asociación VACTERL que en otros trastornos con múltiples malformaciones.²

Sin embargo, las *anomalías estructurales del corazón* son comunes en asociación VACTERL, y pueden ir desde severos defectos estructurales incompatibles con la vida o que requieren varias etapas cirugía, a defectos anatómicos sutiles comprobados en la edad adulta mediante la participación en estudios de investigación, y que no se espera que puedan causar problemas médicos.²

La categoría de defectos cardiacos plantea otro punto importante más general que podría aplicarse a asociación VACTERL: ciertas variantes de forma aislada (por ejemplo, el conducto arterioso permeable o foramen oval permeable) deben ser de forma estándar considerados como un hallazgo basado en la edad normal en lugar de una función de los componentes de la asociación VACTERL, los investigadores y médicos deben tener cuidado de no aplicar criterios diagnósticos de manera precipitada.¹⁵

La *atresia esofágica con o sin fístula traqueo - esofágica* es una malformación relativamente frecuente, que ocurre en alrededor de 1 en 3500 nacimientos. En general, se produce en aproximadamente 50-80 % de los pacientes. Los primeros signos que indican presencia de FTE incluyen polihidramnios o ausencia de burbuja gástrica reconocidos prenatalmente, incapacidad para el paso de la sondas nasogástricas o datos de asfixia al nacimiento inmediatamente después del nacimiento. TEF típicamente requieren cirugía en la primera pocos días de vida, y pueden ocurrir complicaciones posteriores así, tal como la recurrencia de la fístula, enfermedad reactiva de la vía aérea, y el reflujo gastro - esofágico. Además de TEF, pueden coexistir otras anomalías pulmonares; estos pueden compartir una causa anatómica estructural común con la TEF y / o anomalías cardíacas.

En aproximadamente la mitad de los casos, están presentes *malformaciones adicionales*, ya sea formando un síndrome de etiología genética conocida, de los cuales el síndrome CHARGE, síndrome de Feingold y el síndrome de AEG son ejemplos; o una asociación reconocida, de la que la asociación VACTERL es la mejor reconocida. La atresia esofágica y la asociación VACTERL han sido objeto de varias revisiones recientes; Sin

embargo, nuevos datos relativos a la agrupación de genes de factor de transcripción FOX en 16q24.1 han proporcionado información adicional, por lo que otro vistazo a etiologías genéticas de la atresia esofágica y la asociación VACTERL vale la pena.²⁸

Un factor importante que ha acelerado esta investigación es la aplicación de métodos basados en matriz de alta resolución para los pacientes con malformaciones congénitas. Deleciones cromosómicas en los seres humanos como resultado en haploinsuficiencia y por lo tanto pueden perturbar la función normal de los genes sensibles de dosificación que albergan.²⁸

Al igual que otras malformaciones vistas en asociación VACTERL, puede haber una amplia gama de gravedad y tipo de *anomalías renales*, que puede incluir agenesia unilateral renal (o bilateral en casos graves), riñón en herradura, y displasia renal y / o quística, a veces acompañada de anomalías genitourinarias y ureterales.

Además, aunque el enfoque clínico inicial es a menudo dirigido a las condiciones evidentes que pueden ser potencialmente mortales en el período neonatal como TEF / EA, malformaciones anorrectales (MAR), o graves defectos congénitos del corazón (Solomon et al, 2014). Anomalías urinarias, que son con frecuencia potencialmente mortal y no pueden ser reconocidos sin la solicitud de formación de imágenes específicas pueden ser evaluados de forma incompleta (Kolon et al, 2000).¹

Las anomalías renales se presentan en aproximadamente el 50-80 % de los pacientes. Al igual que con malformaciones cardíacas, algunos análisis estadísticos han sugerido que las anomalías renales no deben considerarse como una de las características que definen los componentes, ya que sólo pueden estar asociados con ciertas características tales como MAR. A diferencia de muchas otras características de asociación VACTERL, que son clínicamente evidentes, las anomalías renales pueden ser menos aparentes a menos que se lleva a estudios de imagen cuidadosos. El diagnóstico de anomalías renales ocultas es especialmente importante, ya que estas malformaciones pueden resultar en una morbilidad significativa.¹⁵

Las anomalías renales congénitas ocurren en 1 de cada 500 nacimientos vivos (Nakanishi et al, 2003). La causa subyacente de la asociación VACTERL (incluyendo anomalías renales) se han implicado mucho en el centro del de señalización Hedgehog (Ngan et al, 2013). El tipo exacto de anomalía renal parece depender del nivel y la naturaleza de la lesión genética en relación con la señalización Hedgehog, y permanece incompletamente dilucidado.

Por último, *las malformaciones de las extremidades* se han reportado en aproximadamente el 40-50 % de los pacientes. Aunque clásicamente definido como anomalías radiales, incluyendo aplasia de pulgar/ hipoplasia, muchas otras anomalías de las extremidades se han atribuido (tal vez erróneamente) a la asociación VACTERL, incluyendo polidactilia y anomalías en las extremidades inferiores. Al igual que con las otras malformaciones, hay una amplia gama de grados de severidad de las anomalías de las extremidades en los pacientes afectados. Hay que tener cuidado para considerar si la anomalía del miembro en cuestión debe ser considerada como parte de la asociación VACTERL o ser tomado como un signo de un trastorno similar en el diagnóstico diferencial .

Algunos tipos de anomalías en las extremidades superiores se asocian con síndromes específicos. Por ejemplo, las anomalías del pulgar pueden indicar síndrome de Townes - Brocks, dado el hecho de que el 89 % de los pacientes con síndrome de Townes - Brocks tiene una anomalía del pulgar, o incluso pueden indicar anemia de Fanconi (Prevalencia de anomalías del pulgar 50 %), deficiencia cubital puede ser indicativo del síndrome ulnar - mamario. Una vez que la evaluación ha excluido síndromes conocidos, la asociación VACTERL puede ser considerada y en cuanto a defectos en extremidades se asocia principalmente con defectos en las extremidades preaxiales.³⁰ El examen físico es necesario para evaluar si hay anomalías en las extremidades que cualquiera de ellas, además de anomalías aisladas radiales deben ser parte de la evaluación general. Si se sospecha anomalías en las extremidades, se puede realizar estudios radiológicos (inicialmente con rayos X).³¹

Mientras que las malformaciones anteriores se considera que son las principales características, muchas otras malformaciones se han descrito en los pacientes afectados.

En la revisión, algunas de estas características son probables signos de otros trastornos, de forma similar, como el hallazgo de craneosinostosis en los pacientes con síndrome de Baller - Gerold, o coloboma en pacientes con síndrome CHARGE. Por tanto, los médicos deben utilizar estas malformaciones no típicas como una pista en la consideración de otras posibles condiciones, y tampoco deberían dejar de prestar atención a otros sistemas y órganos que podrían ayudar en el diagnóstico diferencial, como por ejemplo mediante la obtención de exámenes oftalmológicos y audiológicos.³

Defectos Vertebrales	Vértebras hipoplásicas o hemivértebras Escoliosis Xifosis Lordosis
Malformaciones Anales	Estenosis anal Otras malformaciones anales
Anomalías Cardíacas congénitas	Comunicación interauricular Comunicación intervertebral
Alteraciones Traqueo-Esofágicas	Fístula traqueo-esofágica Atresia de esófago
Malformaciones Renales	Anomalías ureterales Hidronefrosis Agenesia renal
Alteraciones en las extremidades (<i>Limb</i>)	Malformaciones en las extremidades inferiores Ausencia de radio, tibia, peroné Ausencia de dedos Extraspolidactilia Polidactilia Sindactilia Malformación del pulgar

CARACTERÍSTICAS MAYORES		CARACTERÍSTICAS MENORES	
Malformaciones en las extremidades inferiores	73%	Malformaciones en las extremidades inferiores	43%
Cardiopatías congénitas	73%	Anomalías gonadales, genitales o ambas	44%
Defectos en los cuerpos vertebrales	60%	Anomalías costales	40%
Malformaciones traqueo-esofágicas	60%	Anomalías auditivas	39%
Estenosis anal y otras malformaciones anales	56%	Anomalías ureterales	36%
Displasia radial, malformaciones en la extremidades superiores	44%	Arteria umbilical única	33%
		Escoliosis, xifosis, lordosis	32%
		Hernia Inguinal	24%
		Anomalías del intestino delgado	22%
		Labio leporino, paladar hendido o ambos	13%
		Atresia de coanas	11%

Por otro lado, se debe tener en cuenta un dato relevante que es la presencia de una única arteria umbilical, signo frecuente en pacientes con Asociación VACTERL, aunque la prevalencia exacta es difícil de estimar, este hallazgo prenatal es especialmente importante ya que puede ser el primer signo del diagnóstico.⁴

1.6 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de esta entidad se realiza reuniendo diversos criterios, por lo que es necesario realizar exhaustivos y oportunos controles prenatales para poder determinar dichas alteraciones. La literatura reporta que uno de los primeros indicios de la atresia esofágica en la vida uterina, condición que tiene una prevalencia del 50-80% de los casos, consiste en la presencia de polihidramnios o burbuja gástrica que se muestra en las ecografías de control que se realiza la madre. La no permeabilidad de la vía impide que el feto pueda deglutir el líquido amniótico, lo que trae consigo la presencia excesiva de líquido con relación a la edad gestacional. En tal sentido la incapacidad de pasar la sonda nasogástrica inmediatamente después del nacimiento, en aquellos pacientes que lo requieran, ayuda para el diagnóstico de esta asociación.

El diagnóstico prenatal puede ayudar para planear el parto y anticipar los cuidados del recién nacido. Es importante porque el pronóstico y la gestión neonatal temprana dependen de la gravedad de las malformaciones observadas.

Sin embargo, algunas de las características clínicas de VACTERL son difíciles de detectar en el ultrasonido prenatal de rutina (Claiborne et al, 1986 ; Gembruch y Hansmann , 1988 ; McGahan et al, 1988 ; Baarsma et al, 1993 ; Tongsong et al, 1999 . ; Miller y Kolon , 2001; Krapp et al ., 2002, Ardiet et al ., 2003; Chen et al, 2003 , 2012; . Sunagawa y otros, 2007; Camacho et al, 2008; Gedikbasi et al., 2009; Athwal et al, 2010; Kanasugi et al, 2013).

Por lo tanto, podría ser útil también buscar signos relacionados observados antes de nacer. Por ejemplo, la observación de un polihidramnios asociado ya sea con un estómago ausente sugiere la presencia de una atresia esofágica (Choudhry et al., 2007). También la detección de un colon dilatado sugiere la presencia de una atresia anal (Kaponis et al., 2006). Finalmente algunas malformaciones siguen siendo indetectables en la ecografía prenatal de rutina.

Hasta el momento, no existen estudios sistemáticos de casos de asociación VACTERL reportados, basados en la población antes de nacer.

1.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la asociación VACTERL es amplio, e incluye una serie de condiciones para las cuales las pruebas genéticas están disponibles. Con frecuencia pistas sutiles en una exploración física cuidadosa y una historia clínica familiar permiten disminuir el número de patologías que presentan características similares con asociación VACTERL.

Por ejemplo, una herencia autosómica dominante de ciertas características puede sugerir el síndrome de Townes - Brocks, y la presencia de otras características que no se encuentran típicamente en asociación VACTERL puede sugerir otros trastornos, como alteraciones pigmentarias en la anemia de Fanconi, o hipocalcemia en el síndrome de delección 22q11.2. Naturalmente, este examen se realiza mejor por personas que estén familiarizadas con la asociación VACTERL y trastornos similares.^{6, 15, 19}

Descartar estas condiciones es una parte difícil pero crucial del trabajo de diagnóstico, y es esencial para el asesoramiento genético adecuado, ya que no hay pruebas genéticas disponibles para un gran número de estos trastornos.

Para descartar estos trastornos se *deben incluir pruebas* para ver cuidadosamente ciertas características que no son típicas de asociación VACTERL tales como malformaciones cerebrales, anomalías oftalmológicas, y déficits auditivos. Como se ha mencionado, algunos de estos trastornos similares se producen de manera hereditaria, aunque con penetrancia incompleta y expresividad muy variable.

Aunque un tema controvertido, vale la pena hacer mención especial de la anemia de Fanconi en el diagnóstico diferencial. Hay pruebas eficientes y relativamente asequibles disponibles para esta condición, y sería importante descartar la anemia de Fanconi, tanto por razones de asesoramiento genético (como la herencia puede ser autosómica recesiva o ligada al cromosoma X), y también debido a la asociación de anomalías hematológicas y enfermedades malignas con anemia de Fanconi. La vigilancia adecuada para estas complicaciones en los pacientes con anemia de Fanconi identificada potencialmente podría mejorar los resultados.¹⁵

1.8 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Dada la falta de datos informativos disponibles, la asesoría genética para los pacientes y las familias afectadas por la asociación VACTERL puede ser difícil. Aproximadamente el 90 % de los casos de asociación VACTERL parece ser esporádica con poco aumento en el riesgo de tener múltiples individuos afectados dentro de una familia. Sin embargo, malformaciones simples o múltiples asociados con la asociación VACTERL se observan hasta en el 10 % de los familiares de primer grado de pacientes con asociación VACTERL; en otras palabras, no hay evidencia de un componente hereditario en un subconjunto de pacientes.^{15, 6, 9}

Por lo tanto, una cuidadosa historia familiar, con una mayor investigación clínica es una parte clave de cualquier evaluación genética para los pacientes con asociación VACTERL. En familias en las que se ven afectados varios miembros, es importante tener en cuenta que no es común para todos los individuos afectados cumplir los criterios completos de asociación VACTERL.

Un escenario más común es un individuo afectado con la asociación VACTERL que tiene familiares que pueden tener características de los componentes individuales de la asociación VACTERL, tales como defectos vertebrales (y generalmente más leves), alteraciones cardíacas o malformaciones renales.

La presencia de estas familias apunta a un patrón de herencia complejo que implica múltiples factores genéticos y ambientales que interactúan. La causalidad en estas situaciones puede ser difícil de determinar, lo que hace difícil el consejo genético. A medida que nuestra comprensión de las causas de muchas malformaciones congénitas sigue creciendo, los pacientes y las familias pueden ser aconsejados a continuar para obtener información sobre las causas recién descubiertas y modalidades de pruebas que podrían arrojar luz sobre su situación particular.¹⁵

A lo largo de estas líneas, una pregunta común y central que surge durante el asesoramiento genético tiene que ver con el riesgo de recurrencia en las familias afectadas. Mientras un número exacto es difícil de señalar generalmente, el riesgo de repetición es relativamente bajo siempre que se descarte condiciones similares con formas heredadas (como la anemia Fanconi, Feingold el síndrome, el síndrome de Holt-Oram, el síndrome de Townes- Brocks y VACTERL con hidrocefalo).

1.9 TRATAMIENTO

En general, el manejo de individuos afectados podría ser dividido en dos etapas. Ante todo, las condiciones que serían incompatibles con la vida, como malformaciones cardíacas severas, el ano imperforado, y fistula traqueo-esofágica, típicamente son manejadas con cirugía en el período neonatal inmediato o en cuanto las circunstancias lo permitan.

Por ejemplo, el ano imperforado puede ser tratado con una colostomía inmediata, seguido más tarde por re-anastomosis y cirugía de descenso; las anomalías genitourinarias también se tratan con frecuencia de manera escalonada.

La corrección de malformaciones cardíacas también puede requerir múltiples cirugías, dependiendo del tipo específico de defecto congénito. Las fístulas traqueo-esofágicas son típicamente reparadas en una sola operación, aunque complicaciones posteriores (como la fístula de repetición) pueden requerir más procedimientos.

En segundo lugar, muchas de las malformaciones congénitas pueden dar lugar a secuelas a largo plazo. Uno de los temas más importantes en el manejo de pacientes con la asociación VACTERL es el reconocimiento de que algunas malformaciones congénitas pueden ser sutiles pero médicamente importantes, tales como anomalías vertebrales que puede dar lugar a dolor de espalda severo más adelante en la vida o anomalías renales que pueden predisponer a infecciones, litiasis renal y descenso de la función renal. Los médicos deben mantener estos problemas a largo plazo en mente. Típicamente, el papel del genetista clínico no puede implicar resultados o secuelas específicas después del período inicial de diagnóstico, aunque algunos genetistas pueden encontrar un rol en la coordinación de la atención.

1.10 PRONÓSTICO

Con las mejoras en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados posquirúrgicos post natales, el diagnóstico de la asociación VACTERL tiene un pronóstico mucho mejor que en el pasado. No obstante, incluso con las correcciones quirúrgicas óptimas de malformaciones tales como anomalías cardíacas, TEF, y anomalías en las extremidades, los pacientes pueden hacer frente a desafíos médicos considerables a lo largo de su vida.

Sin embargo, la derivación a un centro de gran experiencia con un equipo coordinado y multidisciplinario, puede mejorar enormemente los resultados, incluso entre aquellos que inicialmente se le ha dado un pronóstico relativamente severo con respecto a cuestiones tales como la continencia. Los pacientes y sus familias, así como los médicos que los tratan, deben ser alentados a buscar atención médica a través de estas clínicas especializadas con el fin de intentar lograr el mejor resultado posible.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es de resaltar que la asociación VACTERL es una patología que se ha estudiado poco a nivel mundial a pesar de no haberse establecido por completo su etiología la cual como se vera se ha asociado a diversas causas desde genéticas hasta relacionadas con la diabetes durante el embarazo. Los estudios realizados en Europa y Estados Unidos establecen las bases para establecer el diagnostico de dicha patología en recién nacidos atendidos en unidades de tercer nivel; en México hay poca información al respecto además por lo que no se cuenta con información sobre prevalencia, etiología y pronostico de dichos pacientes.

Existe la necesidad de responder una pregunta importante con respecto a la asociación VACTERL: ¿Cuál es la epidemiología de asociación VACTERL en el hospital de especialidades pediátricas? Con la respuesta a ello podremos identificar las comorbilidades asociadas, momento de la intervención y pronóstico de los pacientes.

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la epidemiología de la asociación VACTER en el el Hospital de especialidades pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, que sexo predomina, cual es la principal malformación congénita, que complicaciones tiene su manejo y cuál es el abordaje que se le realiza en esta institución.

2.2. JUSTIFICACIÓN

La asociación VACTERL es el acrónimo de defectos vertebrales, atresia anal, anomalías cardíacas, fístula traqueo-esofágica, anomalías renales y de extremidades. La etiología es incierta y no existe relación aparente con alteraciones cromosómicas; presentándose de manera rara y variable. Su incidencia se estima en 1 de cada 10.000 nacidos vivos, siendo mayor en niños relación 2,6:1. Esta entidad, es relativamente infrecuente en cuanto a su presentación, expresa amplias afecciones que varían de un individuo a otro, generándose fácilmente errores en el diagnóstico y enfoque clínico, aumentando la mortalidad en recién nacidos.

Con respecto a la asociación VACTERL a nivel mundial se estima una incidencia de este defecto del desarrollo primario en menos de 1:10 000 a 1:40 000 lactantes según estudios realizados en Europa y Estados Unidos (aproximadamente 1,6/10.000 recién nacidos). Afecta en un porcentaje mayor a varones (2.6:1), y rara vez se presenta más de una vez en una familia. En México se han reportado pocos estudios acerca de la morbilidad y mortalidad en niños con asociación VACTERL. Aunque esta asociación no amenaza la vida con un manejo oportuno, el pronóstico es muy pobre, ya que fallece el 50 85 % de los niños en el primer año de vida y sólo sobrevive un 12 %. Esto se debe a las complicaciones antes mencionadas, incluyendo la falla renal y las complicaciones propias del posquirúrgico. En el Hospital de Especialidades Pediátricas del estado de Chiapas desde su inicio en el 2006 se han atendido a pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL además de realizar el tratamiento médico-quirúrgico y llevar a cabo el seguimiento por la consulta externa. Es por ello que consideramos importante realizar el estudio de su morbilidad, características y pronóstico a corto y largo plazo.

I. OBJETIVOS

3.1. General

Establecer la epidemiología de asociación VACTERL que ingresan al hospital de especialidades pediátricas en el periodo comprendido de enero 2007 a diciembre de 2017

3.2. Específicos:

- Correlacionar la asociación VACTERL con antecedentes heredofamiliares y gestacionales.
- Identificar la edad al diagnóstico.
- Reconocer las malformaciones de la asociación VACTERL presentes.
- Describir el manejo clínico – quirúrgico de los pacientes con asociación VACTERL atendidos en el HEP
- Especificar la tasa de mortalidad de pacientes diagnosticados con esta patología
- Identificar el manejo multidisciplinario que se realiza en el abordaje de esta patología.

II. DISEÑO METODOLÓGICO O MATERIAL Y METODOS

4.1. DISEÑO DE ESTUDIO ;

Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

4.2. LUGAR DE ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo en los servicios de Admisión continua y UCIN del Hospital de Especialidades Pediátricas, que pertenece al Centro Regional de Alta Especialidad del estado de Chiapas. Se encuentra localizado en la ciudad de Tuxtla, capital del estado de Chiapas, en el domicilio particular Blvd. SS Juan Pablo II y Blvd. Antonio Pariente Algarín S/N CP 29070. Este Hospital, es el único de tercer nivel en el contexto de la pediatría en el estado, por tanto es el sitio de referencia estatal y de algunos estados circunvecinos. El Hospital cuenta con infraestructura diseñada para la atención de los pacientes por grupos etarios y se encuentra dividido en 3 niveles o pisos con la disponibilidad de 90 camas censables totales, distribuidas en las 4 áreas de medicina crítica; Admisión continua, UTIP, UTIN, UCIN, y las 2 áreas de hospitalización pediátrica (lactantes y preescolares), mas el área quirúrgica el cual consta de 3 quirófanos y un área de recuperación. Las áreas de procedimientos son para hemodiálisis y aplicación de quimioterapia. Además dentro de su infraestructura se tienen áreas de apoyo financiero, administrativo y educación como el programa de “Sigamos Aprendiendo” y trabajo social.

La cartera de servicios de la institución incluye 45 servicios; incluyendo hospitalización, consulta externa y servicios de apoyo diagnóstico y terapéutico: imagenología y Rx, laboratorio, banco de sangre, ingeniería biomédica, investigación, inhaloterapia. Consulta externa de especialidad y sub especialidad; inmuno-alergia, gastroenterología, reumatología, cardiología y cirugía vascular, cirugía general, cirugía estética y reconstructiva, endocrinología, neurología, nefro-urología, trauma y ortopedia, oftalmología, otorrinolaringología, psiquiatría, rehabilitación, estomatología, genética, audiología, dermatología, infectología y oncología médica y quirúrgica.

La institución proporciona atención médica a pacientes referidos de una amplia zona de influencia, principalmente de la zona sureste de la república mexicana. También cuenta con una unidad de enseñanza y programas de residencia para la mayoría de las especialidades pediátricas. En el sistema de prevención y control de infecciones nosocomiales se incluye vigilancia epidemiológica activa.

4.3. UNIVERSO DE ESTUDIO

Se incluirán a 16 neonatos con el diagnóstico de Asociación VACTERL en el periodo comprendido de enero del 2007 a diciembre de 2017

4.4. CRITERIOS DE ESTUDIO:

4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes que cumplan con criterios de asociación VACTERL (anomalías vertebrales (V), atresia anal (A), malformaciones cardíacas (C), fístula traqueo – esofágica (TE), anomalías renales (R), y (L) anomalías en las extremidades), ingresados en los servicios de Admisión continua (AC) y unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del HEP en el periodo establecido.

4.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes ingresados al HEP (AC y UCIN) en el periodo establecido pero que no cumplan por lo menos con 3 criterios de la asociación VACTERL.

4.4.3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expedientes incompletos o que no hayan aceptado tratamiento.

4.5. PERIODO DE ESTUDIO

Se estudian pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL en el periodo comprendido de enero de 2006 a enero de 2017.

4.6. VARIABLES

NOMBRE	SIGNIFICADO	ESCALA DE MEDICION	VALOR
EDAD AL INGRESO	Días de vida extrauterina en el que fueron hospitalizados	Cuantitativa/ dependiente /continua	DIAS
SEXO	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Cuantitativa/ dependiente /continua	FEMENINO / MASCULINO
EDAD GESTACIONAL	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.	Cuantitativa/ dependiente /continua	PRETERMINO / TERMINO / POSTERMINO
LUGAR DE ORIGEN	Lugar de donde procede originalmente una persona	Independiente, Cualitativa , nominal, politomica	REGIONES DEL ESTADO
DIAGNOSTICO PRENATAL	conjunto de técnicas disponibles para conocer la adecuada formación y el correcto desarrollo del feto antes de su nacimiento	Independiente, Cualitativa , nominal, politomica	SI / NO
Morbilidad materna (diabetes mellitus)		Dependiente, Cualitativa, Nominal dicotomica	Si No
ANOMALIA CONGENITA	Son alteraciones estructurales o funcionales, visibles o no, que están presentes desde el nacimiento.	Dependiente, cualitativa nominal	Defectos Vertebrales (ver tebras hipoplasicas, escoliosis, xifosis, lordosis) Malf Anales (estenosis u otros) Malf Cardiacas (CIA, CIV) Alt T-E (fistula o atresia)

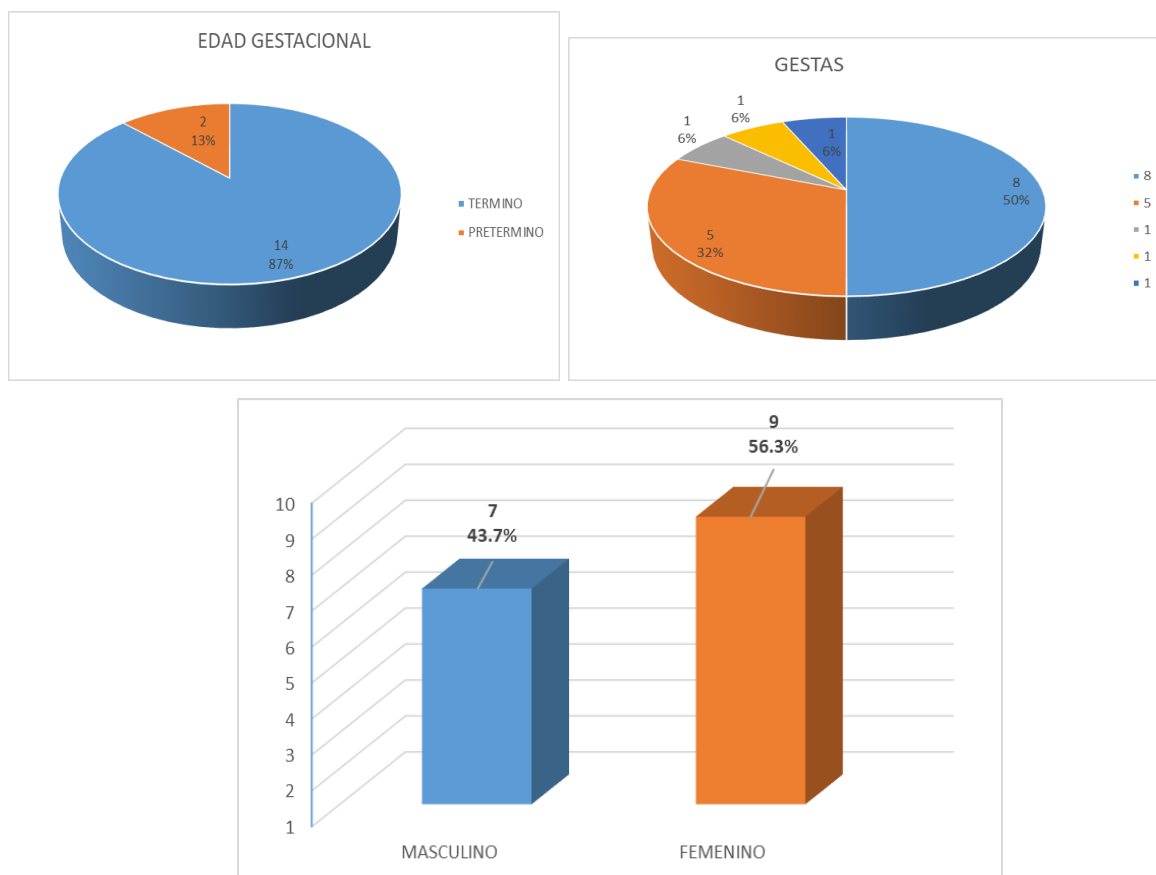
			<p>Malf genito-Renales (alt ureterales, hidronefrosis, agenesia renal, megalouretra, utero bicorne)</p> <p>Alt extrem (ausencia de radio, tibia, peroné/ ausencia de pulgar sindactilia, polidactilia/ otros)</p>
TERAPEUTICA EMPLEADA	Conjunto de acciones realizadas con fines de curación	Independiente, ordinal cualitativa	MEDICO / QUIRURGICO
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Periodo de tiempo comprendido entre el ingreso y egreso del paciente	Dependiente, discreta, cuantitativa,	0- 7 8-15 16-23 24-30 Más de 30 días
COMPLICACIONES	Condición añadida al diagnostico inicial que agrava el pronostico	Dependiente, discreta, cuantitativa	Sepsis, hemorragia, sx fuga capilar, shock cardiogénico, chock neurológico, chock septico,
Numero de gesta	Lugar que ocupa el paciente en su familia	Dependiente, discreta, cuantitativa	1 2 3 4 O mas

4.7. Recolección de datos y análisis estadístico.

Se realizara una base de datos en Excel para posteriormente realizar el análisis estadístico en el software SPSS

III. RESULTADOS

La revisión se realizó en el expediente clínico electrónico de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados. Durante el periodo establecido se estudiaron un total de 16 casos con asociación VACTERL, de los cuales predominó el sexo femenino con el 56.2%, el 87.5% fueron recién nacidos de término, la mayoría fueron producto de la gesta 1 con el 50% de los casos seguidos de la gesta 2 con un 31.2%.



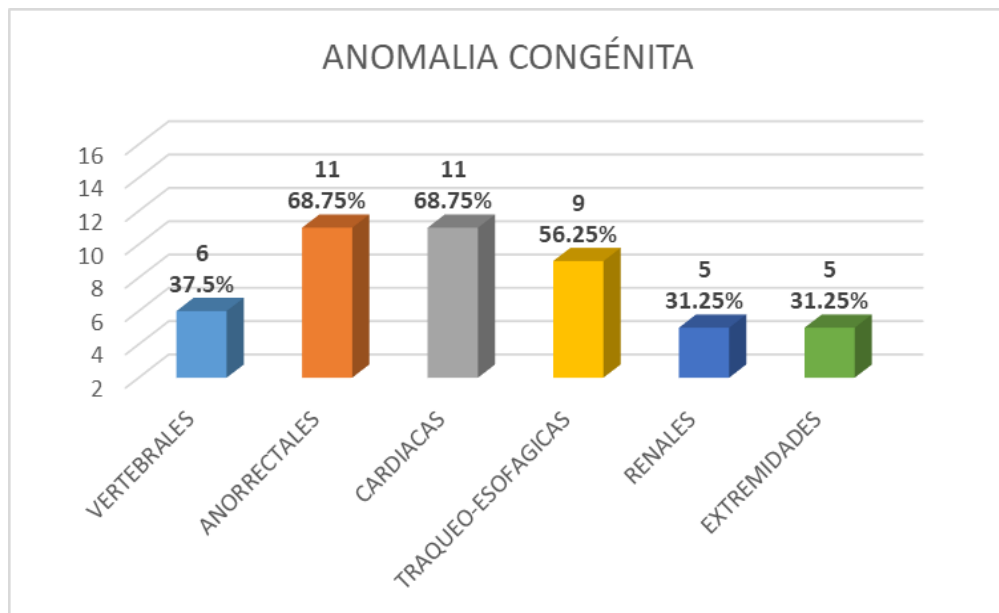
De un total de 14 casos la media de edad al ingreso fue de 1.6 días, (IC 95% 1.2-2.0), dos casos no se incluyeron en este cálculo ya que su edad al ingreso distaba mucho del resto; uno con 51 días y otro con 120 días a su ingreso.

Solo en 2 de ellos se detectó anomalía en el USG prenatal (12.5%), una de ellas con reporte de polihidramnios y otra con reporte de probable atresia intestinal, en ambos la anomalía final fue atresia esofágica.

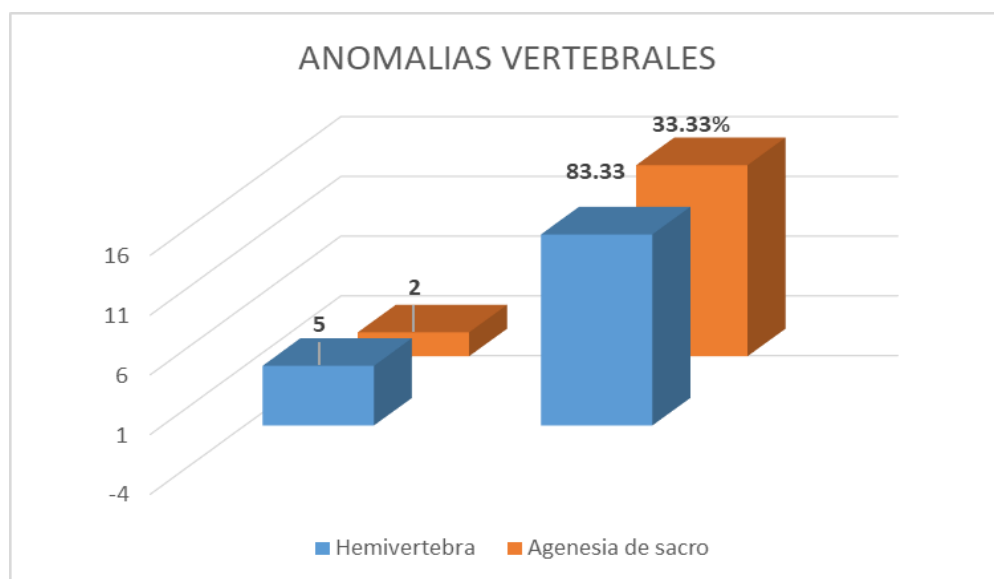
En base a antecedentes de malformaciones congénitas familiares en ninguno de los casos se presentó esta asociación y solo en 1 caso se realizó cariotipo para descartar cromosomopatía.

Las malformaciones que predominaron fueron:

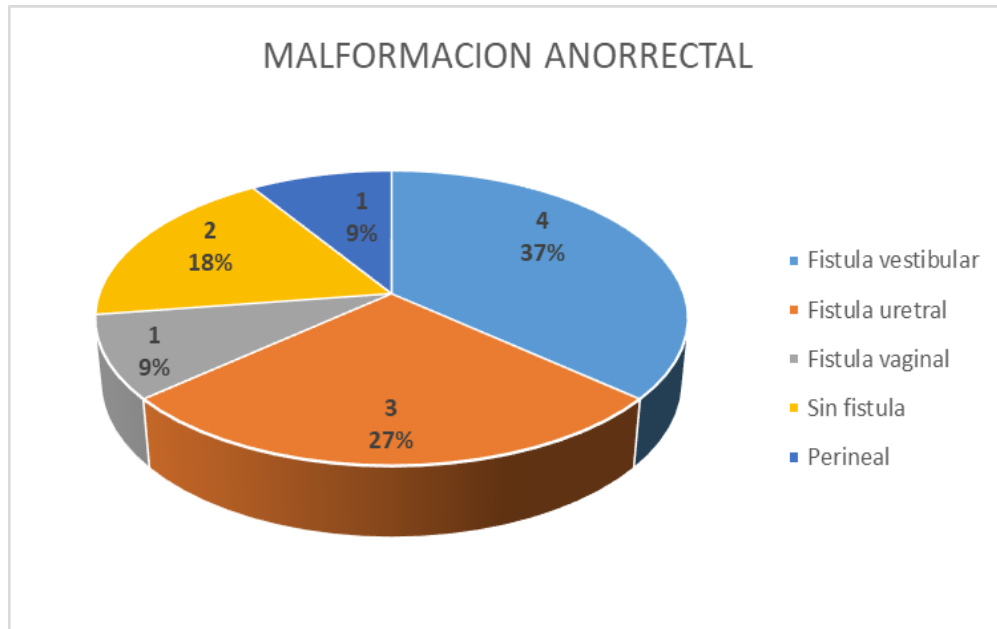
a) Cardiacas y Anorrectales con el 68.75% cada una. En total estos pacientes presentaron 47 malformaciones relacionadas con asociación VACTERL con un promedio de 3 malformaciones por cada paciente. Además dentro de las malformaciones no relacionadas con VACTERL 2 pacientes presentaron lipomiomeningocele, 2 presentaron persistencia de uraco y una ambigüedad de genitales.



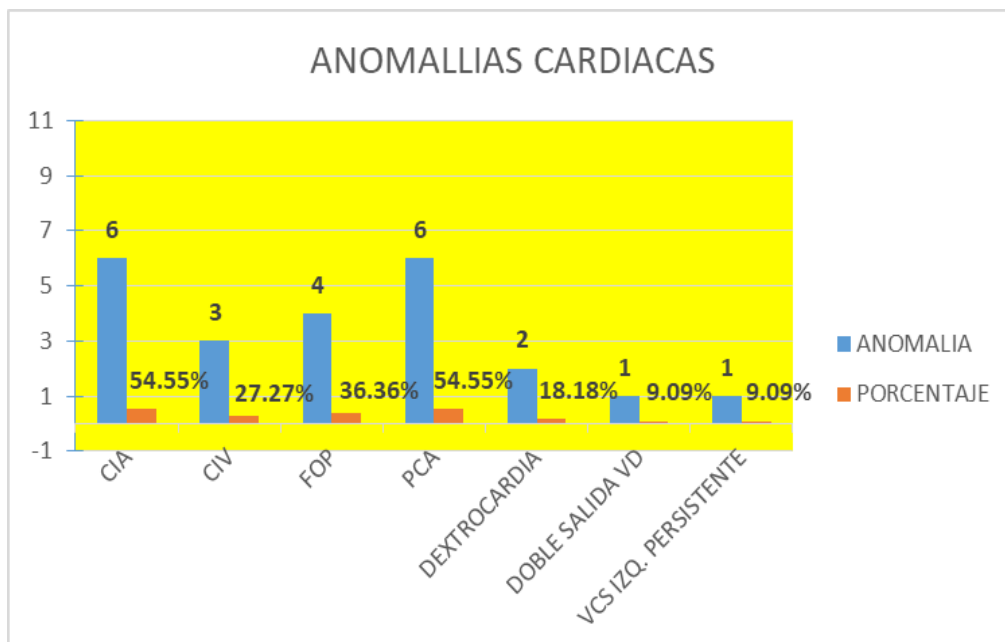
b) Las malformaciones vertebrales se presentaron en 6 casos, de los cuales 5 correspondieron a hemivertebra torácica y 2 presentaron agenesia de sacro.



c) Las malformaciones anorrectales se presentaron en 11 de los 16 casos de los cuales predominó la fístula recto vestibular con 4 casos (37%), seguido de fístula rectouretral con 3 (27%) y 2 (18%) pacientes sin fístula. Tanto la fístula vaginal y perineal se presentó en 1 caso cada uno.



d) Las malformaciones cardiacas se presentaron en 11 casos predominando la PCA y CIA en 6 casos, foramen oval permeable en 4 casos, CIV en 3 de los casos y dextrocardia en 2 casos, como patologías más representativas.



e) Las malformaciones traqueoesofágicas ocurrieron en 9 de los casos de los cuales el 100% corresponden a fístula traqueoesofágica tipo III.

- f) Las alteraciones renales se presentaron en 6 casos predominando la hidronefrosis congénita (2 de ellos).

RENALES		PORCENTAJE
HIDRONEFROSIS	2	33.33%
MEGAURETER	1	16.67%
HIPOPLASIA RENAL	1	16.67%
AGENESIA RENAL	1	16.67%
POLIQUISTOSIS RENAL	1	16.67%
TOTAL	6	100.00%

- g) En extremidades fueron 6 de los pacientes que la presentaron predominando la polidactilia en 3 casos como malformación mas frecuente en este rubro.

EXTREMIDADES		PORCENTAJE
HIPOPLASIA DE MPD	1	20%
PEVAC	1	20%
POLIDACTILIA	2	40%
DISPLASIA 1er ORTEJO MD	1	20%
TOTAL	5	100%

En ningún caso se relacionó esta asociación con patología materna, y no se relacionó con casos de consanguinidad aunque esto no se encontró abordado de forma intencionada en el expediente clínico.

La edad materna promedio fue de 25.2 años con mayor incidencia en madres de 26-30 años en 6 de los 16 casos. En cuanto al origen 4 de los 16 casos fueron de la ciudad de Tuxtla Gutiérrez como sitio mas frecuente.

Solo el 37.5% de los pacientes tuvieron valoración por el servicio de genética dentro de los cuales ninguno se llevó a cabo durante el primer internamiento, en 1 de ellos se solicitó cariotipo para descartar asociación sindromática. Y en ninguno se solicitó estudios genéticos.

IV. DISCUSIÓN

En cuanto a las características analizadas en este estudio encontramos que de los 16 casos de asociación VACTERL en el periodo establecido el mayor porcentaje de pacientes correspondió al sexo femenino, esto difiere con la literatura revisada en la que el sexo predominante es el masculino, la mayor parte de ellos fueron recién nacidos de término al igual que lo establecido en la bibliografía.

La edad materna promedio fue de 25 años lo que descarta que esta alteración se deba a madres añosas o adolescentes aunque la mayor parte fue de primogénitos, en pacientes producto de la gesta 2 o mayor no se encontró antecedentes de alteraciones en hermanos mayores aunque esto no se interrogó de manera intencionada ya que los datos se recolectaron del expediente clínico y no de interrogatorio directo.

Las anomalías más frecuentes correspondieron a las cardíacas y anorrectales lo cual se corresponde con la literatura en la que se reporta una incidencia del 50-80%. Dentro de los pacientes con alteraciones cardíacas se evidencia más de una anomalía en 9 de los 11 pacientes llegando a presentarse hasta 4 anomalías congénitas en el mismo paciente. La resolución quirúrgica fue la medida terapéutica más empleada en base a que los defectos mayormente encontrados fueron anorrectales y cardíacos, solamente en 2 de ellos el tratamiento fue médico y de sostén. El 37.55% de los pacientes presentó complicaciones durante su estancia intrahospitalaria, la principal fue el choque séptico y secundario a ello todos los casos con dicho diagnóstico fallecieron.

4 de los 16 casos presentaron anomalías no VACTERL, 2 de ellos lipomielomeningocele, además de persistencia de uraco, genitales ambiguos y onfalocele.

El 62.5% de los pacientes analizados no tuvo valoración por el servicio de genética, lo cual es de relevancia ya que esta patología es de manejo multidisciplinario dentro de los cuales es de gran importancia descartar asociaciones sindromáticas por lo que todos debieron tener interconsulta con dicho servicio. No fue posible analizar todos los casos y descartar más anomalías así como descartar síndromes asociados ya que algunos pacientes habían fallecido sin realizar abordaje completo.

V. CONCLUSIONES

1. El sexo predominante de pacientes con asociación VACTERL estudiados en el HEP es el femenino.
2. La mayoría de los pacientes son de término y de ellos la mayor parte son producto de la gesta 1 y los pacientes producto de la gesta 2 o mayor no presentaron antecedentes de hermanos con alteraciones congénitas.
3. Las alteraciones congénitas que se presentan con mayor incidencia son las Anorrectales con fistula vestibular y las cardiacas con CIA y PCA.
4. En cerca del 90% se realizó abordaje quirúrgico en base a que la mayor parte presentan alteraciones congénitas que afectan ya sea la vida o la función orgánica que de dar manejo expectante puede ser fatal.
5. Dentro de las alteraciones congénitas que repercutieron en la vida del paciente con diagnóstico de asociación VACTERL la principal fue la Atresia esofágica tipo III en el 80% de los casos, en donde se presentaron complicaciones posquirúrgicas derivando en choque séptico.
6. La mayor parte del diagnóstico de asociación VACTERL se realizó por revisión de expediente clínico ya que a pesar de presentar al menos 3 malformaciones congénitas el diagnóstico no había sido establecido.
7. Menos del 40% de los pacientes lleva seguimiento por el servicio de genética lo cual habla de mal abordaje que se realiza en pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL ya que esta patología requiere manejo multidisciplinario.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham BK, Khromykh A. Analysis of Renal Anomalies in VACTERL Association. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2014;100(10):801-805. doi:10.1002/bdra.23302.
2. Cunningham BK, et al. Analysis of cardiac anomalies in VACTERL association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Dec;97(12):792-7. doi: 10.1002/bdra.23211.
3. Martínez Rueda S, Rincón Arena L, Presentación de un caso con múltiples malformaciones congénitas: asociación VACTERL, *Med UNAB*, Vol. 14(2):132-137, 2011.
4. Aragón Palencia J, et al. ASOCIACIÓN VACTERL: reporte de un caso, *CIMEL* 2012; 17(1):46-50.
5. Debost Legrand A, et al. Prenatal Diagnosis of the VACTERL Association Using Routine Ultrasound Examination, *Birth Defects Research (Part A)* pag. 880–886, 2015.
6. García-Guzmán AE, Aparicio-Rodríguez JM. Asociación congénita VACTERL: reporte de catorce casos en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Rev Mex Cir Ped* 2014;vol. XVIII (Nº 2)
7. Rojas Martínez J. Posible relación causal entre diabetes materna pre-existente y asociación VACTERL: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2013; Volumen 4. Número 1. doi: 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2013.Apr.166
8. Harris K, Dorn C, Bloom B. Lumbocostovertebral syndrome with associated VACTERL. *Journal of Perinatology* (2009) 29, 826–827; doi:10.1038/jp.2009.82
9. Román Capdevila L, Toledo Medina A. Manifestaciones ortopedicas de asociacion VACTERL, *Revista Mexicana de Ortopedia*, Vol 13, numero I, 2011. Pag 32-37.
10. Broughton Ferriol J, Pino Muñoz MS, asociacion vacterl limb presentacion de un caso, *MEDICIEGO* 2013; 19 (1).
11. Mateos Sánchez L. Morbilidad y sobrevida de asociacion vacter en el primer año de vida. UNAM. 2013.

12. Velazquez D, Pereira E. Neonate with VACTERL Association and a Branchial Arch Anomaly without Hydrocephalus, *AJP Rep.* 2016 Mar; 6(1): e74–e76. doi: 10.1055/s-0035-1566297
13. Rodríguez ZE, Firó RV, Peláez A, Pedroza MJM. Asociación VACTER reporte de un caso, *Rev Mex Pediatr* 2013; 80 (3)
14. Yixin Chen, Zhenlei Liu. The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association. *J Med Genet.* 2016 Jul;53(7):431-7. doi: 10.1136/jmedgenet-2015-103554. Epub 2016 Apr 15.
15. Solomon BD. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Aug 16;6:56. doi: 10.1186/1750-1172-6-56.
16. De Hoyos López MC, Pascual Pérez JM. Defecto primario del desarrollo VACTERL en hija de madre con diabetes tipo I. *Bol. Pediatr.* 2001; 41 (175): 36 - 40
17. Richards E. Anaesthesia recommendations for patients suffering from VACTERL association. *Orphanet anesthesia.* 2014; pag: 1-9.
18. Totonelli G, et al. Anorectal malformations associated spinal cord anomalies. *Pediatric Surgery International.* August 2016, Volume 32, Issue 8, pp 729–735
19. Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet A.* 2016 Jun;170(6):1520-4. doi: 10.1002/ajmg.a.37637. Epub 2016 Mar 30.
20. Reutter H, Hilger AC. Underlying genetic factors of the VATER/VACTERL association with special emphasis on the "Renal" phenotype. *Pediatr Nephrol.* 2016 Nov;31(11):2025-33. doi: 10.1007/s00467-016-3335-3. Epub 2016 Feb 8.
21. Kallen K, Mastroiacovo P, Castilla EE, et al. VATER non-random association of congenital malformations study based on data from four malformation registers. *Am J Med Genet* 2001;101(1):26-32.
22. Botto LD, Khoury MJ, et al. The spectrum of congenital anomalies of the VATER association: an international study. *Am J Med Genet* 1997; 71(1):8-15.
23. Lomas FE, Dahlstrom JE, Ford JH. VACTERL with hydrocephalus: family with X-linked VACTERL-H. *Am J Med Genet* 2013;76(1):74-8.
24. Holden ST, Cox JJ, et al. Fanconi anaemia complementation group B presenting as X linked VACTERL with hydrocephalus síndrome. *J Med Genet.* 2006 Sep; 43(9): 750–754. doi: 10.1136/jmg.2006.041673

25. Jones KL. Síndrome de la trisomía 18. Patrones reconocibles de malformaciones humanas. 6ta. Ed. Barcelona: Elsevier; 2007. Págs.13-7.
26. Solomon B, Pineda D, Raam M, Evidence for inheritance in patients with VACTERL association. Hum Genet, 2010 ; 127(6): 731–733.
27. Álvarez F; Gómez A; Arias R, Ibáñez M; Coto D; López J, Cuadro polimalformativo en un recién nacido. Asociación VACTERL con bazo supra numerario. An Pediatr (Barc), 2008; 69, (6):583-5.
28. Martínez S, Rincón L, Rueda F, Presentación de un caso con múltiples malformaciones congénitas: asociación VACTERL. 2011, Med UNAB Vol. 14 (2): 132-137.
29. Solórzano R, Guayalema M, Negrete A, García R, Zúñiga J, Asociación VACTER e hipoplasia pulmonar, Revista Médica de Nuestros Hospitales. 2007, Vol. 13 (4): 36-38
30. Hilger A, Schramm C, Draaken M, et al, Familial occurrence of the VATER/VACTERL association, pediatric surgery international. 2012, DOI: 10.1007/s00383-012-3073
31. Federación Española de enfermedades raras (FEDER), VACTERL. http://www.enfermedadesraras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1185&Itemid=171, Mayo 2012.
32. Sun-Young A, Mendoza S, Kaplan G, Reznik V, Chronic kidney disease in the VACTERL association: clinical course and outcome. Pediatr Nephrology, 2009, 24:1047–1053.