

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DESCRIPCIÓN DE LAS ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS
CONGÉNITAS ENCONTRADAS EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON ASOCIACIÓN VACTERL**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

Presenta:

Dra. Maricela Guadalupe Blas Concha

Tutores:

Dr. Erick Alberto Rivera Comparán

Dr. Miguel Angel Villasis Kever

Ciudad de México Marzo 2020



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.

INDICE

	Pag.
I. ANTECEDENTES	4
II. JUSTIFICACIÓN	15
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
IV. HIPÓTESIS	17
V. OBJETIVOS	17
VI. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
VII. RESULTADOS	22
VIII. DISCUSION	33
IX. CONCLUSIONES	37
X. BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

La asociación VATER fue descrita por primera vez en 1973 por Linda Quan y David Smith. Se definió como asociación a la ocurrencia no debida al azar de un espectro de defectos congénitos que incluía: alteraciones Vertebrales, atresia Anal, fístula con aTresia Esofágica y displasia Renal. La epidemiología de la asociación es difícil de determinar. Se estima una frecuencia de 1:10,000 a 1:40,000. La mayoría de los clínicos e investigadores aceptan como definición de asociación VACTERL la presencia de al menos tres criterios (Vertebrales, Anal, Cardiacos, Traqueoesofagicos, Renales, Extremidades).

OBJETIVO. Se describen las anomalías morfológicas congénitas más frecuentes encontradas en los pacientes con diagnóstico de Asociación VACTERL .

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo en el hospital de pediatría CMNSXXI, donde se identificaron los pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL, durante un periodo comprendido de 5 años. Se identificaron las anomalías morfológicas congénitas más frecuentes.

RESULTADOS Y DISCUSION. Se identificaron 39 pacientes con criterios diagnósticos para asociación VACTERL, durante un periodo comprendido de 5 años. Se encontró ligero predominio en el sexo masculino. La combinación más frecuentemente encontrada fue la malformación anorrectal, cardiaca y renal. El defecto más frecuentemente encontrado fue la malformación anorrectal; seguido en frecuencia por los defectos renales, cardiacos, otras anomalías morfológicas congénitas no VACTERL, defectos vertebrales, en las extremidades, y los defectos traqueoesofágicos. No existe una ruta diagnóstica bien definida en los pacientes que ingresan con malformación anorrectal o atresia esofágica. Debe implementarse de forma más estricta la ruta diagnostica en aquellas anomalías morfológicas congénitas índice para la búsqueda intencionada de la asociación VACTERL.

Palabra clave: *Asociación VACTERL, malformación anorrectal, atresia esofágica, malformación cardiaca, defecto renal y defectos de las extremidades.*

ANTECEDENTES

La asociación VATER fue descrita por primera vez en 1973 por Linda Quan y David Smith. Se definió como asociación a la ocurrencia no debida al azar de un espectro de defectos congénitos que incluía: alteraciones Vertebrales, atresia Anal, fistula con atresia Esofágica y displasia Renal. (1) Posteriormente a esta primera descripción, Nora y Nora en 1975 extendieron el acrónimo al observar en un caso defectos Cardiacos y de las extremidades (Limb), el cual es VACTERL, acrónimo usado hasta este momento. (2)

La epidemiología de la asociación es difícil de determinar. Algunos estudios han estimado que la frecuencia se encuentra entre 1:10,000 a 1:40,000. Sin embargo, estos números deben interpretarse con reserva. Se han descrito pacientes de todo el mundo. No existe evidencia de una mayor incidencia en alguna área del mundo o alguna población en específico. Algunos estudios han sugerido que existe un predominio ligero en varones. (3) Primero, los estudios utilizan diferentes criterios diagnósticos. Segundo, algunos estudios toman datos de registros de malformaciones que se realizaban sin criterios claros, sin la búsqueda de condiciones que ahora están disponibles como alteraciones cromosómicas detectadas por cariotipo o microarreglos, lo cual sobreestima la incidencia de la asociación. Además, los estudios que incluyen pacientes de edad mayor subestiman la incidencia al excluir pacientes con afectaciones más graves, quienes fallecen a edad temprana. (3)

Por otro lado, el cambio en el acrónimo durante el tiempo ha originado confusión y ocasiona que las publicaciones no sean comparables. La confusión inició con la primera descripción realizada en 1973 cuando Quan y Smith definen la asociación VATER con cinco componentes. La razón inicial de la confusión fue que la “R” incluía alteraciones renales y alteraciones del radio. En 1975 Temtamy et al. extienden el acrónimo a Asociación VACTERL para incluir las alteraciones cardiacas “C” y de extremidades “L”. En 1976 Apold et al. sugieren que las alteraciones de genitales externos podían formar parte de la asociación. En 1996

Rittler et al. declararon que las alteraciones cardiacas no formaban parte de la asociación VACTERL; así mismo consideran que las alteraciones acompañantes como “extensión” de la asociación y enfatizan que no existe certeza del número de criterios necesarios para definir la asociación. En 1997 Botto et al, sugieren que sólo las alteraciones preaxiales se relacionan a VACTERL y que el resto de alteraciones de las extremidades debían ser excluidas.

En 2011 Solomón crea una nueva definición para describir los pacientes con asociación VACTERL siguiendo los siguientes criterios:

- Al menos 3 defectos del acrónimo VACTERL
- Al menos 2 defectos del acrónimo VACTERL + un familiar de primer grado afectado.
- Al menos 2 defectos parte del acrónimo VACTERL + una anomalía morfológica congénita adicional. (4)

Esta confusión prevalece hasta este momento. En 2012 se realizó un estudio incluyendo genetistas de 14 países con diferente grado de experiencia, arrojando entre otras cosas que el 79 % consideró para el diagnóstico la presencia de tres componentes. El 7% requería para el diagnóstico la presencia de cuatro componentes y un 15% consideraba que se requerían dos componentes. (5)

Finalmente, existen muchas condiciones clínicas que comparten manifestaciones clínicas con la asociación VACTERL como son la delección 22q11, anemia de Fanconi, síndrome de Feingold, espectro óculo-aurículo-vertebral, síndrome Pallister-Hall, entre otros. (3) (6)

Existen algunos pacientes con anomalías típicas VACTERL acompañados con hidrocefalia. En este caso la asociación se denomina VACTERL-H. (7)

La mayoría de los clínicos e investigadores aceptan como definición de asociación VACTERL la presencia de al menos tres criterios (Vertebrales, Anal, Cardiacos,

Traqueo-Esofágicos, Renales, Extremidades). Algunos consideran que siempre debe estar presente la atresia esofágica o malformación anorrectal. (8)

Para el diagnóstico no debe existir evidencia clínica ni por laboratorio de otro diagnóstico genético que explique las malformaciones, sin embargo, algunos autores incluyen pacientes en las cohortes descritas con otro diagnóstico como síndrome de Down o malformación de Chiari. (9) (10).

Explicar la embrio-patogénesis de la asociación ha sido difícil, ya que se presentan malformaciones en cinco sistemas separados, con periodos de desarrollo postconcepcional diferentes (vertebral 24-31 días, cardíaco 29-36 días, radio 36-41 días, traqueo-esofágico 30-35 días, ano 45-50 días, riñón 29-50 días). Por lo cual existen múltiples teorías. En la descripción inicial de la asociación VATER, Quan y Smith sugirieron que un defecto en el mesodermo antes del día 35 posterior a la concepción podría explicar las malformaciones en todos los componentes. Se ha propuesto también que un fracaso en la migración normal del mesodermo en las primeras cuatro semanas de la embriogénesis produciría las malformaciones en los diferentes componentes anatómicos involucrados de la asociación. También se han evidenciado diferentes vías de señalización para la formación de las estructuras anatómicas afectadas en la asociación VACTERL; la vía Sonic Hedgehog (SHH) involucrada en la formación del cerebro, las extremidades y la columna vertebral. La vía Notch (Notch) que participa en la formación cardiovascular y de la columna vertebral; y la vía del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), relacionada con la formación de miembros, vasos sanguíneos y columna vertebral. Se cree que la alteración de la vía SHH podría explicar las anomalías morfológicas congénitas de la asociación VACTERL, pero hasta el momento no se han encontrado mutaciones específicas. Existe también una hipótesis vascular, la cual sugiere que el aporte de nutrientes durante la embriogénesis se puede ver interrumpido localmente por un desarrollo defectuoso de los vasos sanguíneos o por hemorragia y trombosis. En tal caso la ausencia de la arteria mesentérica inferior se ha observado en asociación con la atresia anal. La alteración en la formación de las arterias intersegmentarias

se relaciona con la mala segmentación de las vértebras y la ausencia de la arteria radial registrada en la aplasia radial. (11)

Otras teorías involucran factores multifactoriales para explicar la asociación como: 1) influencia teratogénica crónica, 2) anomalía morfológica primaria que secundariamente produce alteración de otras estructuras, 3) mutación de genes que participan en el desarrollo de múltiples sistemas y 4) alteraciones en el desarrollo de procesos esenciales para todos los sistemas afectados. (11) Existen también influencias ambientales como la presencia de diabetes mellitus en la madre, (12) (13) tabaquismo materno, ingesta de alcohol, la exposición al plomo en el embarazo (14) y la exposición prenatal al antidepresivo venlafaxina. (15) En modelos animales, la exposición de ratas al agente anticancerígeno adriamicina puede producir algunas malformaciones similares al VACTERL. (16)

En la mayoría de los casos de asociación VACTERL no se ha encontrado alguna mutación en un gen único que pueda explicar las alteraciones encontradas; sin embargo, se sospecha la participación de factores genéticos por la presencia de casos familiares, incremento de la prevalencia de manifestaciones de la asociación en familiares de primer grado, tasa alta de presentación en gemelos monocigóticos. Se ha investigado la participación de diferentes grupos de genes. Hilger y colaboradores, encontraron mutaciones en cuatro pacientes en el gen ZIC3 y una mutación de novo en el gen FOXF1 en otro paciente. Ambos genes participan en el sistema de transporte ciliar. (17) Los diferentes tipos de mutaciones del gen ZIC3, pueden ser responsables de la expresión de la asociación VACTERL y VACTERL Like. Las mutaciones en la vía SHH puede explicar los defectos vertebrales, a través de mutaciones como microdeleciones en los genes HOXD13, LPP y FOXF1. (18) Zhang et al, analizaron 115 pacientes con asociación VACTERL o fenotipo "VACTERL Like", encontrando en 13 microdeleciones y 7 microduplicaciones en 14 pacientes con VACTERL y en 6 pacientes con fenotipo VACTERL-like. (19)

A pesar de los estudios anteriores, se debe destacar que en casi todas las causas genéticas identificadas en humanos han sido reportados en individuos aislados, y en pequeño número con una asociación familiar. Hasta el momento no hay una prueba molecular específica. (20)

Frecuencia y tipo de componentes en asociación VACTERL

En los diferentes reportes se han descrito los siguientes tipos de malformaciones en cada componente involucrado de la asociación VACTERL:

- Defectos Vertebrales

Representan la anomalía morfológica congénita con mayor frecuencia en la asociación VACTERL. Se presentan aproximadamente en el 60-95% de los individuos afectados. Las anomalías vertebrales se pueden clasificar por falla en la formación: hemivertebbras. Falla en la segmentación de la vertebras: por ejemplo, fusión vertebral, además, pueden existir hipersegmentación de vertebras, escoliosis, anomalías de sacro, pedículo incompleto y anomalías esternales. (21)

- Malformaciones Anorrectales

Se presentan en el 55-90% de los pacientes. Las malformaciones descritas son atresia anal con o sin fistula, así como persistencia del uraco. (21)

- Defectos Cardiacos

Se han reportado aproximadamente en 40-80% de los pacientes con asociación VACTERL. Puede encontrarse: defecto de tabique ventricular, conducto arterioso permeable, tetralogía de Fallot, transposición de grandes arterias. Otras alteraciones que se incluyen son: arco aórtico derecho, doble arco aórtico, coartación de aorta, dextrocardia, drenaje venoso pulmonar anómalo total, vena cava superior izquierda, arteria coronaria derecha anómala, arteria umbilical única. (21)

- Malformaciones traqueo-esofágicas

Las fistulas traqueo-esofágicas, pueden ocurrir con o sin atresia esofágica. Se presentan aproximadamente entre el 50-80% de los pacientes. (21)

- Defectos Renales

Las malformaciones renales, ocurren en el 70-80% de los casos y puede incluir defectos uni o bilaterales. Se ha descrito: disgenesia o agenesia renal, riñón

ectópico, riñón en herradura, anomalías ureterales y uretrales, hidronefrosis, reflujo vesicoureteral, valvas uretrales posteriores, estenosis ureteropielica. (21)

Se pueden clasificar en lesiones estructurales y no estructurales. Se incluyen como lesiones estructurales las alteraciones anatómicas y lesiones no estructurales a la hidronefrosis y el reflujo vesicoureteral. En una cohorte de casos con asociación VACTERL, el 52% de los pacientes tiene malformación estructural, el 17% tiene defectos no estructurales. Las anomalías más frecuentes fueron el reflujo vesicoureteral en asociación con anomalías estructurales (27%), seguido de la agenesia real unilateral (24%), riñones poliquísticos y displásicos (18%) y la duplicación de uréteres (18%). (22)

- Defectos en extremidades

Se presentan en el 40-50% de los pacientes. Pueden presentarse como: displasia o aplasia radial, pulgares hipoplásicos, pulgares trifalángicos, polidactilia preaxial, sindactilia, sinostosis radiocubital. (21) En una serie de 25 pacientes con asociación VACTERL y alteración en las extremidades superiores se describen las malformaciones más frecuentemente encontradas. El pulgar siempre estaba afectado, ya sea por duplicación en 2 pacientes e hipoplasia en 23 pacientes. Adicionalmente presentaron sindactilia del primer y segundo espacio interdigital. El 24% de los pacientes presentaba afectación bilateral de extremidades. (23)

- Otras malformaciones

Se han descrito otras malformaciones presentes en la asociación pero sin ser parte de los componentes clínicos del acrónimo, como: falla para crecer, talla baja, craneosinostosis, fontanela grande, malformaciones de pabellón auricular, fisura palatina, malrotación intestinal, divertículo de Meckel, atresia intestinal, estenosis pilórica, heterotopia pancreática, agenesia de apéndice, onfalocele, hernia inguinal, hipospadias, criptorquidia, escroto bífido, micropene, anormalidades neurológicas, disrafismo espinal, encefalocele occipital. (21) Sin embargo, son pocos los estudios enfocados en estas alteraciones. De Jong, et al, estudiaron un grupo de pacientes con asociación VACTERL, encontrando 90 pacientes, de los cuales el 70% presentaban alguna otra alteración no incluida en el acrónimo. Las alteraciones más frecuentes encontradas fueron arteria umbilical única en el 20%, alteraciones

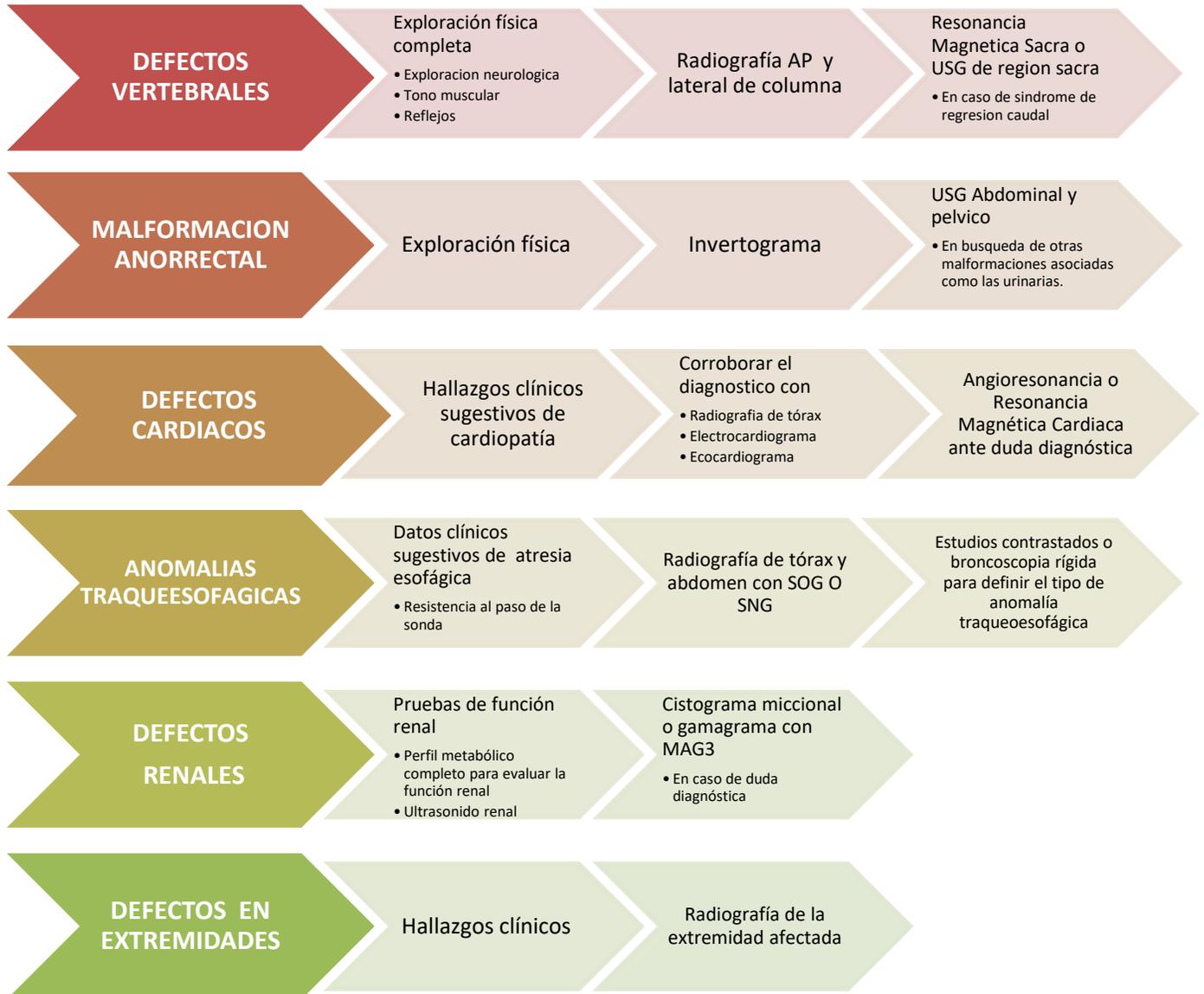
genitales en el 23%, alteraciones urinarias en el 15.6%, alteraciones respiratorias en el 13.3%, alteraciones intestinales en 8%. Otras alteraciones reportadas en menor frecuencia incluyen poliesplenía, alteraciones pancreáticas, alteraciones de vesícula biliar, alteraciones de sistema nervioso central. (24)

Oral y colaboradores describen un grupo de neonatos con Asociación VACTERL encontrando 28 pacientes, con ligero predominio del sexo masculino, en los que las principales alteraciones fueron las vertebrales (96.4%), seguidos de alteraciones anorrectales (67.8%), atresia esofágica con o sin fístula (60.7%), alteraciones renales y de extremidades (53.5%) y finalmente alteraciones cardíacas (45%). (25)

La combinación más frecuente de los elementos clínicos, es la que incluye VAR (vertebral, anorrectal y renal). Solo el 1% de los pacientes presentan el espectro completo de anomalías. (14) Algunas series incluyen pacientes con solo dos malformaciones sugiriendo el término "VACTERL like". (19)

Solomon B y colaboradores en 2014 sugieren que debe iniciarse el abordaje diagnóstico para asociación VACTERL, en todo paciente con al menos dos componentes clínicos de la asociación y en todos los pacientes con malformación anorrectal y atresia esofágica. En la siguiente figura se resumen los auxiliares diagnósticos a utilizar en la búsqueda de cada una de las anomalías morfológicas congénitas. (26)

Figura 1. Auxiliares diagnósticos sugeridos para la búsqueda de anomalías morfológicas congénitas encontradas en la asociación VACTERL.



Publicaciones de asociación VACTERL en México

En nuestro país se han publicado algunos reportes de casos aislados. Los primeros de ellos fueron casos de autopsia; en 1998 Duran Padilla y Hernández en el Hospital General de México, describen un paciente femenino de 33.5 SDG y 12 días de vida, con evidencia de malformaciones vertebrales, anorrectales y renales; así como otras malformaciones no parte del acrónimo VACTERL. (27) En el año 2000 Duran Padilla y Solís Solís describen el caso en un paciente masculino de 32 SDG, con

diagnóstico de hidrocefalia, malformación anorrectal, cardíaca y urogenital. (28) En el 2001 Alvarado García et al. reporta un caso de asociación VACTER y duplicación de la vía urinaria, en un masculino 4 años; presentando malformación anorrectal con fistula uretrobulbar-rectal, atresia esofágica y agenesia renal izquierda. (29) En el año 2013 se reportó el caso de una niña de 10 años, con presencia de malformación anorrectal de tipo fistula vestibular, hernia de Bochdaleck, escoliosis y alteraciones vertebrales, hipoplasia pulmonar izquierda y estenosis de la arteria pulmonar ipsilateral, hipertensión arterial pulmonar y agenesia renal derecha. (30) En 2014 Contreras Omaña y Aguilar Lira reportan un caso de un masculino de 9 años con atresia esofágica, situs inversus y anomalías vertebrales. (31) Ávila y Rojas en 2017 describen un paciente prematuro con displasia renal quística izquierda, agenesia renal derecha, malformación anorrectal con fistula recto-vestibular, hemivertebra torácica, que falleció secundario a síndrome de dificultad respiratoria. (32) En 2014 se reporta el caso de un masculino de 34 SDG con evidencia de atresia esofágica tipo III, malformación anorrectal, agenesia renal, atresia pulmonar y transposición de grandes arterias, conducto arterioso permeable, comunicación interventricular, insuficiencia tricúspide leve. (33)

La tabla 1 resume la serie de casos reportados hasta el momento en nuestro país (34-38), así como el tipo de anomalía morfológica congénita más frecuentemente encontrada en dicha asociación.

Estudios publicados	Num. de casos	Defectos vertebrales	Malformaciones anorrectales	Malformaciones cardíacas	Fistula traqueo-esofágica	Malformaciones renales	Anomalías en extremidades	Otras anomalías
2004. INP (34)	34	82% (28 pacientes)	70% (24 pacientes)	55.9% (19 pacientes) +Comunicación interauricular	14.7% (5 pacientes)	61% (21 pacientes)	41% (14 pacientes)	
2007. HP CMN SIGLO XXI (35)	51	58.8% (30 pacientes) +Hemivertebras	41.2% (21 pacientes) +Malformación anorrectal alta	80.3% (41 pacientes) +Comunicación interventricular	39.2% (20 pacientes) +Atresia esofágica tipo III	70.5% (36 pacientes) +Hipoplasia renal	19.6% (10 pacientes) +Displasia radial	*Polidactilia
2014. Hospital del Niño Poblano (36)	14	64% (9 pacientes) +Hemivertebras	83% (12 pacientes) +Atresia anal con fistula	82% (12 pacientes) +Comunicación interauricular	64% (9 pacientes) + Atresia esofágica tipo III	50% (7 pacientes) +Agenesia renal	50% (7 pacientes) +Agenesia del quinto dedo	*Ambigüedad genital
2015. Hospital Civil Guadalajara (37)	26	77% (20 pacientes) +Hemivertebras	62% (16 pacientes) +Ano imperforado con fistula vestibular	42% (10 pacientes) +Defecto septal	58% (15 pacientes) +Atresia esofágica proximal con fistula distal	58% (15 pacientes) +Hipoplasia renal unilateral	50% (13 pacientes) +Polidactilia preaxial	*Criptorquidia bilateral
2017. Hospital Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez (38)	16	37.5% (6 pacientes) +Hemivertebra torácica	68.7% (11 pacientes) +Fistula rectovestibular	69.7% (11 pacientes) +Persistencia del conducto arterioso	56.2% (9 pacientes) +Fístula traqueo-esofágica tipo III	37.5% (6 pacientes) +Hidronefrosis congénita	37.5% (6 pacientes) +Polidactilia	*Lipomeningocele

Tabla 1. Estudios realizados en población mexicana de niños con asociación VACTERL

Como se observa, son cinco series de casos realizados en nuestro país hasta la fecha, de las cuales solamente dos son una publicación en revista médica, (34)(36) el resto son tesis de especialidad. En los cinco estudios se incluyeron pacientes desde recién nacidos hasta menores un año de edad.

En general, la descripción de los componentes de la asociación VACTERL es similar a lo descrito previamente en la literatura. Las anomalías morfológicas congénita más frecuentes son la malformación vertebral y la cardíaca en dos de los cinco estudios publicados. Seguida de la malformación anorrectal y posteriormente la malformación renal. La combinación más frecuente corresponde a las anomalías VAR, al observarse en dos de los cinco estudios. En algunos de los estudios publicados se describe el tipo específico de la anomalía morfológica congénita más frecuentemente encontrada; por ejemplo, dentro de los defectos vertebrales la presencia de hemivertebras se describe en cuatro de los cinco estudios. De los

defectos anales, la malformación anorrectal asociada a fistula. En las malformaciones cardiacas la más común fue la comunicación interauricular. Dentro de las malformaciones traqueoesofágicas, la atresia esofágica tipo III se describe en cuatro estudios. La hipoplasia renal como la malformación renal, en dos de los cinco estudios. Y la polidactilia como el defecto en las extremidades más frecuente. Cabe señalar que en esta tabla la publicación del año 2016 en Villahermosa Tabasco se excluyó ya que de los 46 pacientes que reportan con malformación anorrectal, solamente 10 tuvieron asociación VACTERL, pero sin especificar cada defecto. (39)

JUSTIFICACIÓN

La epidemiología de la asociación VACTERL ha resultado difícil de determinar. Se ha estimado que la frecuencia se encuentra entre 1:10,000 a 1:40,000. Se sugiere cierto predominio en varones. (3) Sin embargo, dado que el concepto de asociación VACTERL ha evolucionado en el tiempo, es posible que esta diferencia en las frecuencia se deba a criterios que no son consistentes.

En el presente estudio, se estimó la frecuencia de cada una de las anomalías morfológicas congénitas presentes en la asociación VACTERL en años recientes, dado que ya existe algún estudio previo que sirvió de tesis en el 2007. Esperamos que esta nueva información ayude en el proceso de la atención de este grupo de pacientes con el objetivo de mejorar la calidad de atención, dado que es posible que tengan anomalías no detectadas pero que en su vida futura pueda representar algún problema.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde la descripción por primera vez del término asociación VACTERL en 1973 por Quan y Smith se han publicado en la literatura múltiples reportes y series de casos. Las investigaciones en nuestro país incluyen grupos etarios que corresponden desde el nacimiento hasta el primer año de vida y, si bien, en general los resultados son similares a lo reportado en el resto del mundo existen algunas diferencias.

También en nuestro hospital, en el año 2007 se llevó a cabo un estudio donde se describe la morbilidad y supervivencia en niños con asociación VACTERL durante el primer año de vida. (35) Sin embargo, hasta el momento no se cuenta con mayor información, por lo que es posible que, conforme a los avances en la detección de estos casos, la información ya no sea vigente por lo que parece necesario actualizarla, por lo que se planteó la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es el tipo y frecuencia de las anomalías morfológicas congénitas de los pacientes con asociación VACTERL atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI?

HIPÓTESIS

En pacientes con asociación VACTERL las anomalías morfológicas congénitas más frecuentemente encontradas serán: Los defectos vertebrales 60%, seguidas de los defectos anorrectales y renales 58%, atresia esofágica con o sin fistula traqueo-esofágica 50%, alteraciones en las extremidades y los defectos cardiacos 40%. (21)

OBJETIVO GENERAL

- 1.- Describir el tipo y la frecuencia de las anomalías morfológicas congénitas encontradas en los niños con diagnóstico de asociación VACTERL atendidos en el HP CMN SXXI en el período comprendido de agosto de 2014 a agosto de 2019.
- 2.- Describir los auxiliares diagnósticos a través de los cuales se integró el diagnóstico de asociación VACTERL.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar donde se realizó el estudio.

Departamento de Lactantes, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Tipo de estudio

Observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

Universo: Pacientes hospitalizados en el piso del Lactantes y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), en el periodo comprendido de agosto de 2014 a agosto de 2019.

Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:**

Pacientes de ambos sexos, menores de 16 años, con diagnóstico de asociación VACTERL que cuenten con la presencia de al menos 3 anomalías morfológicas congénitas (Vertebrales, Anorrectales, Cardiacas, Traqueoesofágicas, Renales, Extremidades)

- **Criterios de exclusión:**

Pacientes con expediente clínico incompleto.

Paciente con otro diagnóstico genético confirmado

Tamaño de la muestra

No se calculó, el estudio fue retrospectivo, se incluyeron todos los pacientes que reúnen criterios de inclusión atendidos en la UMAE HP CMN en los últimos 5 años.

Tipo de muestreo

Por conveniencia.

No probabilístico de casos consecutivos

Variables

Variable	Definición		Escala de medición	Unidad
	Conceptual	Operacional		
Sexo	Categoría de un individuo de las características fenotípicas que distingue hombre y mujer	Se determinó en femenino o masculino según fenotipo.	Nominal dicotómica	Masculino/femenino
Edad	Duración de la existencia de un individuo a partir de su nacimiento al diagnóstico.	Se calculó con la fecha de nacimiento hasta un día antes de cumplir 16 años.	Cuantitativa continua	Días Meses Años
Estado nutricional	Estado del cuerpo en relación con el consumo y la utilización de nutrientes. (40)	Se dividió en dos grupos de estudio que incluyen: recién nacidos a quienes se percentiló de acuerdo a gráficas y cuyo valores pueden incluir: <ul style="list-style-type: none"> • Peso bajo para la edad gestacional • Peso adecuado para la edad gestacional • Peso grande para la edad gestacional Para los mayores de un mes a los 16 años, se calculó de acuerdo al peso y talla al ingreso, puede incluir: <ul style="list-style-type: none"> • Desnutrición • Estado nutricional adecuado • Sobrepeso • Obesidad 	Ordinal	Peso bajo para la edad gestacional Peso adecuado para la edad gestacional Peso grande para la edad gestacional Desnutrición Estado nutricional adecuado Sobrepeso Obesidad
Defecto Vertebral	Anomalía o deformidad presente al nacimiento a nivel de columna vertebral.	La presencia de cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Hemivertebbras • Fusión vertebral • Hipersegmentación de vertebrae • Anomalías de sacro • Pedículo incompleto • Anomalías esternales • Escoliosis Se obtuvieron de los datos consignados en las notas médicas y estudios de imagen.	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Malformación Ano-rectal	Anomalía o deformidad presente al nacimiento a nivel de recto y ano.	Cualquiera de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • Atresia anal con o sin fistula • Persistencia del uraco Se obtuvo de los datos consignados en las notas médicas y estudios de imagen.	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Defecto Cardíaco	Anomalía del desarrollo que involucra estructuras del corazón. (41)	La presencia de los siguientes defectos: <ul style="list-style-type: none"> • Defecto de tabique ventricular • Conducto arterioso permeable • Tetralogía de Fallot • Transposición de grandes arterias • Arco aórtico derecho 	Nominal dicotómica	Presente Ausente

		<ul style="list-style-type: none"> • Doble arco aórtico • Coartación aortica • Dextrocardia • Drenaje venoso pulmonar anómalo total • Vena cava superior izquierda • Arteria coronaria derecha anómala • Arteria umbilical única 		
Malformación Traqueo-esofágica	Anomalía o deformidad presente al nacimiento a nivel de tráquea y esófago.	<p>Paso anormal entre el esófago y la tráquea, que puede estar asociada a atresia esofágica. (42)</p> <p>O la presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fistula traqueo-esofágica con o sin atresia esofágica <p>Se obtuvo de los datos consignados en las notas médicas y estudios de imagen.</p>	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Defecto renal	Anomalía o deformidad presente al nacimiento a nivel renal y de vía urinaria.	<p>La presencia de cualquiera de las siguientes anomalías morfológicas congénitas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disgenesia o agenesia renal • Riñón ectópico • Riñón en herradura • Anomalías ureterales y uretrales • Hidronefrosis • Reflujo vesicoureteral • Valvas uretrales posteriores • Estenosis ureteropiélica <p>Se recolectó de los datos consignados en las notas médicas y estudios de imagen.</p>	Nominal dicotómica	Presente Ausente
Defectos en las extremidades	Anomalía o deformidad presente al nacimiento a nivel de extremidades	<p>Deformidad congénita estructural de las extremidades superiores o inferiores. (43)</p> <p>O cualquiera de las siguientes anomalías morfológicas congénitas :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Displasia o aplasia radial • Pulgares hipoplásicos • Pulgares trifalángicos • Polidactilia preaxial • Sindactilia • Sinostosis radiocubital. <p>Se obtuvieron de los datos consignados en las notas médicas y estudios de imagen.</p>	Nominal dicotómica	Presente Ausente

Descripción general del estudio:

1. Se identificaron en registros de ingresos al piso de Lactantes y UCIN del Hospital de Pediatría pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL, atresia esofágica o malformación anorrectal.

2. Se buscó en el archivo clínico del hospital los expedientes de pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL, atresia esofágica o malformación anorrectal.
3. Se revisó en expedientes clínicos, las malformaciones que se incluyen en la asociación VACTERL y métodos diagnósticos a través de los cuales se llegó al diagnóstico. A través de la consulta del expediente clínico, radiografías, electrocardiogramas, ecocardiogramas, ultrasonidos y otros por el cual se llegó al diagnóstico.
4. Se registraron a todos aquellos pacientes que reúnen los criterios diagnósticos para asociación VACTERL.
5. Se recopilaron los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1).
6. Se realizó una base de datos en Excel

Análisis estadístico

Se realizó una base de datos en Excel. El análisis fue de tipo descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las variables cualitativas frecuencias simples y porcentajes; para las variables cuantitativas, mediana y valores mínimo y máximo.

Aspectos éticos

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, en el artículo 17 de la misma se estableció el presente estudio como una investigación sin riesgo, al tratarse de un estudio retrospectivo con el análisis de expedientes clínicos no requiere la firma de consentimiento informado. La información se mantiene anónima y confidencial.

Antes del inicio del estudio el protocolo fue aprobado por el comité de investigación del hospital, con número de registro R-2019-3603-078.

RESULTADOS

A partir de la libreta de ingreso del piso de lactantes y de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría se identificaron 200 registros de pacientes con diagnóstico de ingreso de malformación anorrectal, atresia esofágica o asociación VACTERL, durante el período comprendido de agosto de 2014 a agosto de 2019. Se descartaron del estudio 92 pacientes, cuyas causas se desglosan a continuación: No se encontró el expediente clínico en 41 pacientes, 36 pacientes contaban con expedientes repetidos, 14 pacientes presentaban en registro de ingreso un diagnóstico diferente al encontrado en el expediente clínico y un paciente por expediente clínico incompleto. Por lo anterior se revisaron 108 expedientes, los cuales, después de revisarlos se identificaron 39 pacientes con asociación VACTERL, pero además, como se muestra la Figura 2, por búsqueda intencionada durante la hospitalización se descartó, basado en un protocolo completo de escrutinio, que 22 pacientes tuvieron la asociación.

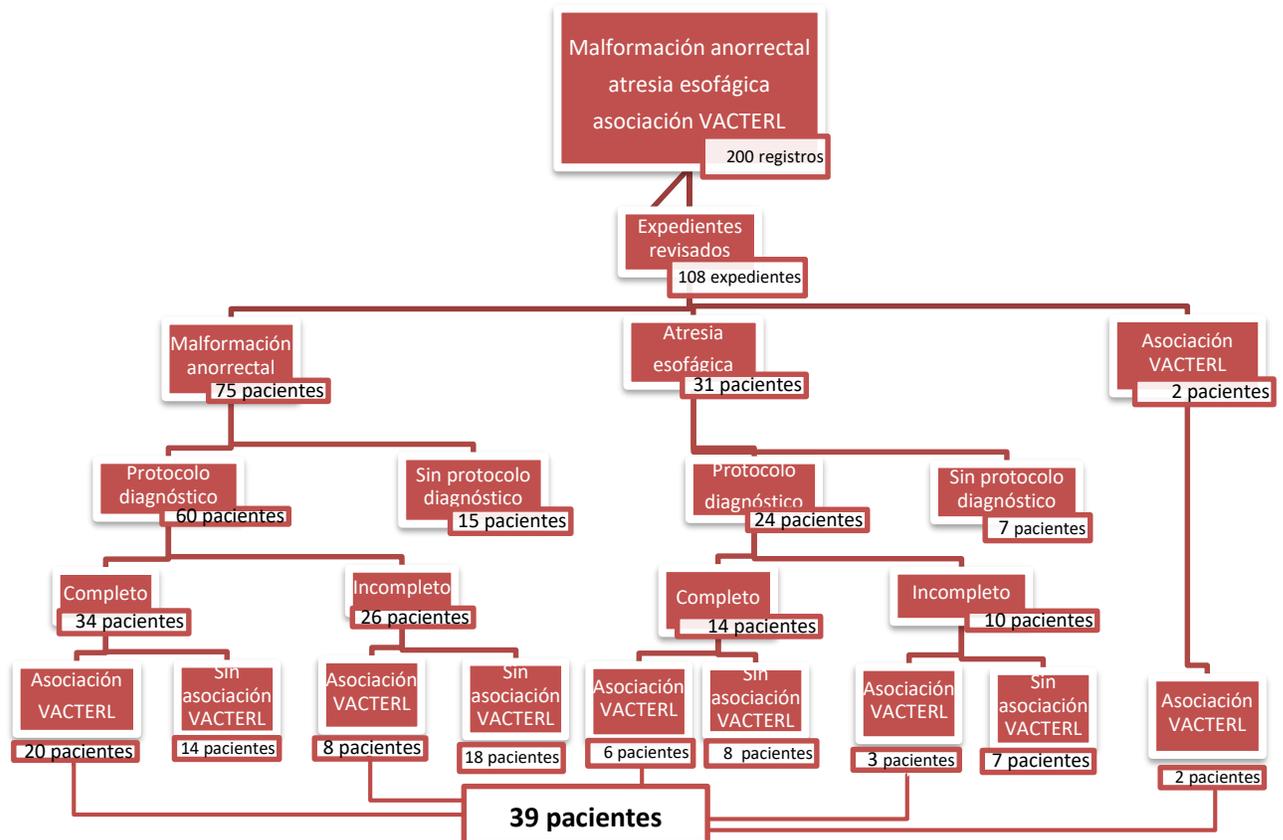


Figura 2. Proceso de selección de los expedientes de pacientes con asociación VACTERL.

Estos 22 correspondieron a 14 pacientes que ingresaron por malformación anorrectal y ocho por atresia esofágica. Hubo otros 11 pacientes que, aunque no se realizó el protocolo completo, se pudo integrar la asociación VACTERL.

En la Tabla 2, se muestra los estudios realizados para integrar el diagnóstico de asociación VACTERL, a partir de los 75 pacientes con malformación anorrectal. Se observa que en 15 pacientes (20%) no se hicieron estudios complementarios, pero además hubo 18 casos que hicieron ultrasonido renal o ecocardiograma sin lograr integrar la asociación ya que faltaron estudios.

Tabla 2. Abordaje diagnóstico en los 75 pacientes con malformación anorrectal

Método diagnóstico	Pacientes con malformación anorrectal sin criterios de asociación VACTERL (47 pacientes)	Pacientes con malformación anorrectal y criterios de asociación VACTERL (28 pacientes)
Sin protocolo diagnóstico	15 pacientes	0 pacientes
USG renal	8 pacientes	5 pacientes
Ecocardiograma	10 pacientes	3 pacientes
Abordaje diagnóstico completo	14 pacientes	20 pacientes

Así, del total de 75 pacientes que ingresaron por malformación anorrectal, se pudo detectar 25 casos de asociación VACTERL. Sin embargo, tomando en cuenta solo aquellos pacientes con estudios complementarios (n=60), el porcentaje de pacientes con esta asociación corresponde a 46.6% (n=28).

Por otro lado, al considerar al grupo de 31 pacientes con diagnóstico de atresia esofágica, hubo siete pacientes que no se realizó algún estudio complementario (22.5%). Al restar este número, el porcentaje de pacientes con asociación VACTERL es de 37.5%, es decir, nueve pacientes (Tabla 3).

Tabla 3. Abordaje diagnóstico en los 31 pacientes con atresia esofágica

Método diagnóstico	Pacientes con atresia esofágica sin criterios de asociación VACTERL (22 pacientes)	Pacientes con atresia esofágica y criterios de asociación VACTERL (9 pacientes)
Sin protocolo diagnóstico	7 pacientes	0 pacientes
USG renal	3 pacientes	2 pacientes
Ecocardiograma	4 pacientes	1 pacientes
Abordaje diagnóstico completo	8 pacientes	6 pacientes

Por último, conviene señalar que hubo solamente dos pacientes que el motivo de envío fue el de asociación VACTERL, ya que se realizó abordaje diagnóstico completo en su hospital general de zona. Uno de estos pacientes presentaba malformación anorrectal y otro presentaba atresia esofágica.

Características de los pacientes con asociación VACTERL

De los 39 pacientes en quienes se integró el diagnóstico de asociación VACTERL, hubo del sexo masculino con 22 casos (56.4%) y 17 casos del sexo femenino (43.6%). La edad mínima al ingreso fue desde recién nacido (dentro de las primeras 24 horas de vida extrauterina) hasta un máximo de 6 años de edad. Como se muestra en la Tabla 4, en cuanto al estado de nutrición alterado, solamente se identificaron cinco pacientes recién nacidos con peso bajo para edad gestacional.

Tabla 4. Características clínicas de los 39 pacientes con asociación VACTERL.

Características	n	%
Edad		
Recién nacidos	23	58.9
Lactantes	6	15.3
Preescolares	7	17.9
Escolares	3	7.7
Sexo		
Femenino	17	56.4
Masculino	22	43.6
Estado de nutrición		
Peso bajo para la edad gestacional (23 recién nacidos)	5	21.7
Adecuado estado de nutrición (>1 mes, n=16)	16	100
Motivo de ingreso		
Procedimiento quirúrgico	39	100

La combinación más frecuentemente encontrada fue la malformación anorrectal, cardiaca y renal (ACR). El defecto más frecuentemente encontrado fue la malformación anorrectal, al encontrarse presente en 84.6% (n=33), además de ser el principal motivo de ingreso a esta unidad hospitalaria. En segundo lugar, se encontró la malformación renal en el 74.3% (n=29). Seguida de las malformaciones cardiacas en el 66.6% (n=26). En menor frecuencia encontramos los defectos vertebrales (46%, n=18), anomalías en las extremidades (38.4%, n=15) y la atresia esofágica (30.7%, n=12). Se documentó en 21 pacientes la existencia de otras anomalías morfológicas congénitas. En la tabla 5 se describen las anomalías morfológicas congénitas encontradas en los 39 pacientes.

Tabla 5. Anomalías morfológicas congénitas encontradas en 39 niños con diagnóstico de asociación VACTERL.

Anomalías morfológicas congénitas	Número de casos N (%)
Malformación Anorrectal	33 (84.6%)
Malformación Renal	29 (74.3%)
Malformaciones Cardiacas	26 (66.6%)
Otras anomalías no VACTERL	21 (53.8%)
Defectos Vertebrales	18 (46%)
Anomalías en las extremidades	15 (38.4%)
Fístula Traqueoesofágica	12 (30.7%)

A continuación, se describen los resultados encontrados en cada anomalía morfológica congénita encontrado en los componentes de la asociación VACTERL.

Defectos vertebrales:

Dentro de los defectos vertebrales, se detectó la presencia de hemivertebras en 12 pacientes, vertebras fusionadas en tres pacientes, hipersegmentación de costillas en tres pacientes, anomalías del sacro en dos pacientes y fusión costal en dos pacientes. Algunos pacientes presentan combinación de algunos defectos. En la tabla 6 se detallan los defectos vertebrales encontrados. El método diagnóstico por el cual se identificaron las anomalías vertebrales fue a través de estudios radiográficos, con radiografía simple de tórax.

Tabla 6. Anomalías morfológicas documentadas en los defectos vertebrales.

Defecto vertebral	N(%)
Hemivertebras	12 (30.7%)
Vertebras Fusionadas	3 (7.7%)
Hipersegmentación de costillas	3 (7.7%)
Anomalías del sacro	2 (5.1%)
Fusión costal	2 (5.1%)
Escoliosis	1 (2.5%)
Sin defectos vertebrales	21 (53.8%)

Malformación anorrectal:

La malformación anorrectal más frecuentemente encontrada fue la atresia anal con fístula en 22 pacientes y atresia anal sin fístula en 11 pacientes.

Dicha malformación anorrectal fue identificada clínicamente en su hospital general de zona, en algunos casos el diagnóstico fue por invertograma. Pero solo en 15 expedientes se recabo el reporte de invertograma. Esta malformación representó el principal motivo de envío a esta unidad hospitalaria para manejo quirúrgico.

Defectos cardíacos:

Se realizó en 34 pacientes el protocolo diagnóstico en búsqueda de cardiopatía congénita. Sólo en 26 pacientes se documentó cardiopatía congénita. La cardiopatía más frecuente fue el conducto arterioso persistente en 13 pacientes, seguido del defecto septal atrial en 12 pacientes y el defecto septal ventricular en tres pacientes. Se describe en un paciente divertículo de Kommerell y un paciente doble vía de salida de ventrículo derecho. Algunos pacientes presentan uno o más malformaciones cardíacas asociadas. Los defectos cardíacos se describen a detalle en la tabla 7.

Tabla 7. Anomalías morfológicas documentadas en los defectos cardíacos.

Defecto cardíaco	N(%)
Conducto arterioso persistente	13 (33.3%)
Defecto septal atrial	12 (30.7%)
Arco aórtico derecho	3 (7.7%)
Defecto septal ventricular	3 (7.7%)
Vena cava superior izquierda	2 (5.1%)
Canal AV	2 (5.1%)
Doble vía de salida de ventrículo derecho	1 (2.5%)
Divertículo de Kommerell	1 (2.5%)
Sin cardiopatía congénita	13 (33.3%)

La ruta diagnóstica a través de la cual fueron identificadas las cardiopatías congénitas fue: en dos casos el hallazgo clínico, y en 34 pacientes se efectuó radiografía de tórax, ecocardiograma y valoración por cardiología pediátrica. En un paciente se recabó en el expediente clínico el reporte de angiotomografía.

Atresia esofágica:

Se registraron 12 pacientes con atresia esofágica. La más frecuente fue el tipo III en 10 casos, se documenta atresia esofágica tipo I en un paciente y atresia esofágica tipo IV en un paciente. Dicha anomalía fue sospechada inicialmente por datos clínicos sugestivos de atresia esofágica desde su hospital general de zona, a todos ellos se les realizó radiografía simple de tórax. Cuatro pacientes ameritaron la realización de broncoscopia y solo en un paciente se realizó la tomografía contrastada. En la tabla 8 se describen los defectos traqueoesofágicos encontrados.

Tabla 8. Anomalías morfológicas documentadas en la atresia esofágica

Defecto traqueoesofágico	N(%)
Atresia esofágica con fístula a cabo inferior	10 (25.6%)
Atresia esofágica sin fístula	1 (2.5%)
Atresia con doble fístula a ambos cabos	1 (2.5%)
Sin atresia esofágica	27 (69.2%)

Defectos renales:

En la búsqueda de las anomalías renales se realizó USG renal a 30 pacientes y gammagrama renal en 16 pacientes. Dentro de las anomalías renales la más frecuente fue la agenesia renal en diez pacientes. Seguida por la pielocaliectasia renal en seis pacientes, en cinco pacientes se documentó hipoplasia renal. Y solo en cinco casos se documentó reflujo vesicouretral. En algunos casos se reporta en el expediente clínico la coexistencia de dos o más defectos renales. El resto de malformaciones renales se describen en la tabla 9.

Tabla 9. Anomalías morfológicas documentadas en los defectos renales.

Defecto renal	N(%)
Agnesia renal	10 (25.6%)
Pielocaliectasia renal	6 (15.3%)
Hipoplasia renal	5 (12.8%)
Reflujo vesicoureteral	5 (12.8%)
Doble sistema colector	3 (7.7%)
Displasia renal	3 (7.7%)
Ectopia renal	3 (7.7%)
Quiste renal	2 (5.1%)
Hidronefrosis	1 (2.5%)
Megaureter	1 (2.5%)
Estenosis uretral	1 (2.5%)
Valvas uretrales posteriores	1 (2.5%)
Utrículo prostático	1 (2.5%)
Sin defectos renales	10 (25.6%)

Anomalías de las extremidades:

Las anomalías en las extremidades más habituales fueron la aplasia de radio en cuatro pacientes, clinodactilia tres pacientes, pulgar hipoplásico en dos pacientes, polidactilia preaxial en dos pacientes; la tabla numero 6 detalla el resto de anomalías morfológicas de las extremidades encontradas en los expedientes clínicos. La tabla 10 describe las anomalías encontradas en las extremidades.

El principal método diagnóstico que determinó la presencia de anomalías en las extremidades fue clínico y solo en cuatro casos se complementó con radiografía de extremidades.

TABLA 10. Anomalías morfológicas documentadas en las extremidades.

Anomalías morfológicas congénitas de las extremidades	N(%)
Aplasia radial	4 (10.2%)
Clinodactilia	3 (7.7%)
Polidactilia preaxial	2 (5.1%)
Pulgar hipoplásico	2 (5.1%)
Sindactilia	1 (2.5%)
Focomelia	1 (2.5%)
Agenesia de 1er metacarpiano	1 (2.5%)
Braquidactilia	1 (2.5%)
Sin anomalías en las extremidades	24 (61.5%)

Otras anomalías morfológicas congénitas:

Se identificaron otras anomalías morfológicas congénitas no VACTERL, las cuales se describen en la tabla 11. Se incluyen: Las anomalías genitales como las más frecuentes al documentarse en nueve pacientes, de ellas; la criptorquidia se presentó en seis pacientes, un paciente presento testículos bilobulados. Una paciente presento hidrocolpos, una paciente agenesia uterina y en un caso se documentó ambigüedad genital. Anomalías gastrointestinales en seis pacientes: atresia duodenal en tres pacientes, malrotación intestinal en tres pacientes, divertículo de Meckel en un paciente, páncreas anular en un paciente, atresia intestinal en un paciente, en todos los casos dichas anomalías gastrointestinales fueron hallazgos incidentales dentro del abordaje diagnóstico. Hay también anomalías del pabellón auricular en seis pacientes: con dos pacientes con implantación baja, un paciente con anotia, un paciente con microtia, un paciente con poliotia. Anomalías craneofaciales en cuatro pacientes, documentadas por el servicio de genética: un paciente con microcefalia, un paciente con craneosinostosis, un paciente con micrognatia, un paciente con aplanamiento de cara. Finalmente dos pacientes con displasia del desarrollo de la cadera.

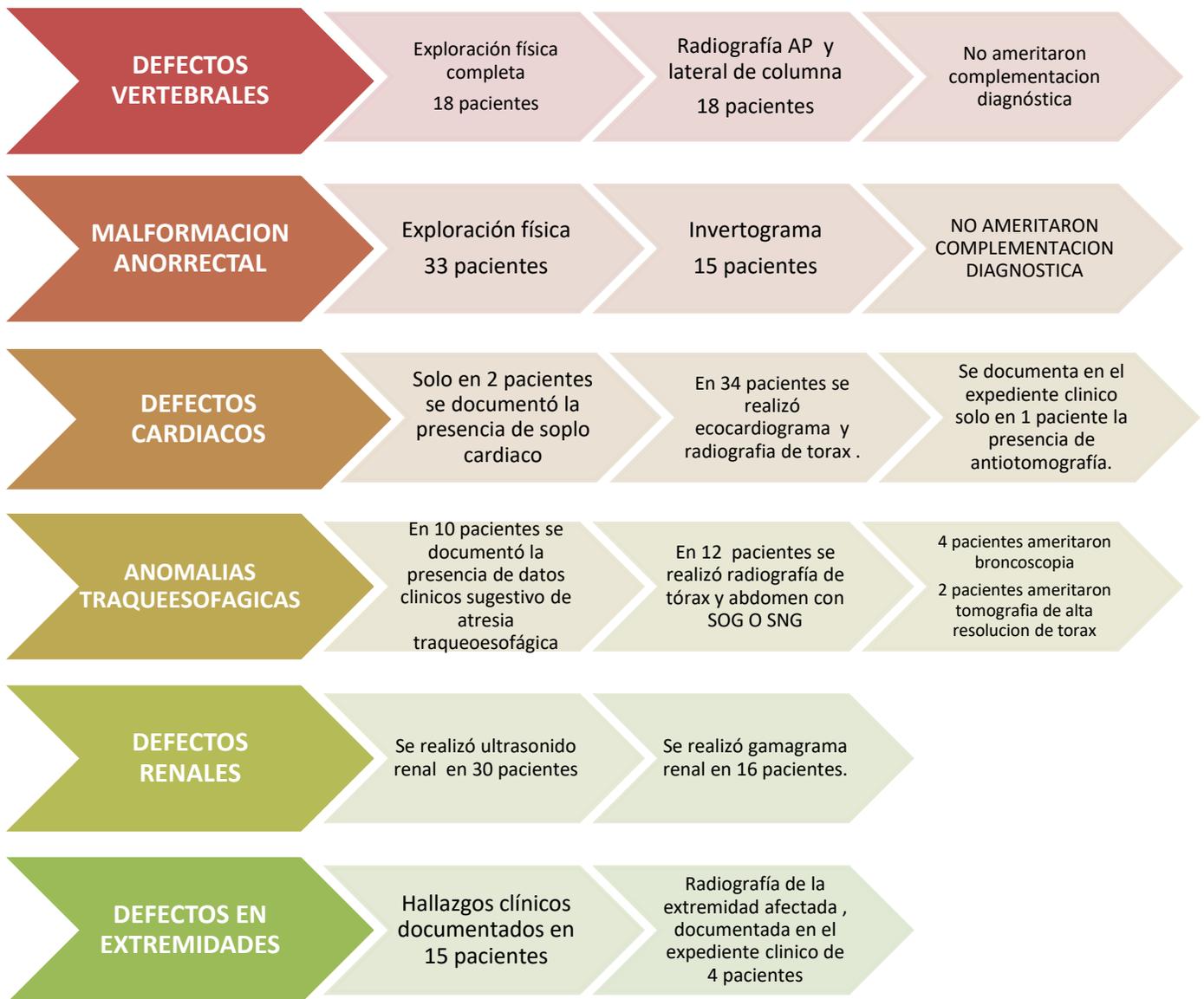
TABLA 11. Otras anomalías morfológicas congénitas documentadas.

Anomalías morfológicas congénitas	N(%)
Anomalías genitales	9 (23%)
Anomalías gastrointestinales	6 (15.3%)
Anomalías del pabellón auricular	6 (15.3%)
Anomalías craneofaciales	4(10.2%)
Displasia del desarrollo de cadera	2 (5.1%)

Ruta diagnóstica:

De los pacientes que reúnen los criterios diagnósticos de asociación VACTERL se detalla en la figura número 2, la ruta diagnóstica a través de la cual se investigaron las anomalías morfológicas congénitas presentes en la asociación VACTERL.

Figura 3. Abordaje diagnóstico para cada anomalía morfológica congénita en los pacientes con asociación VACTERL.



Se realizó un abordaje diagnóstico más minucioso en aquellos pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en comparación con aquellos pacientes que ingresaron al piso de lactantes.

Solo 14 pacientes fueron valorados por el servicio de genética, en todos ellos se realizó cariotipo, pero en ninguno de los expedientes clínicos se contaba con el resultado del cariotipo.

DISCUSION

Se documentaron 39 casos de asociación VACTERL en un período comprendido de 5 años, a partir de agosto de 2015 a agosto de 2019 en el Hospital de Pediatría CMNSXXI. En los cuales se encontró ligero predominio por el sexo masculino, lo cual coincide a lo descrito en la literatura. (21)

Las anomalías morfológicas congénitas más frecuentemente encontradas fueron: En primer lugar, las malformaciones anorrectales al presentarse en el 84.6% de los pacientes, siendo la malformación anorrectal con fístula el defecto más frecuente. La frecuencia con la que se presenta este defecto difiere a lo descrito en las publicaciones de nuestro país, al documentarse en dos de ellos los defectos vertebrales y cardiacos como los defectos más frecuentemente encontrados. (34,35,37,38). La frecuencia de nuestro hospital coincide a lo descrito en el hospital del niño poblano en 2014 y probablemente esta frecuencia puede explicarse por ser esta anomalía el principal motivo de envió a esta unidad hospitalaria, debido a que es una unidad de concentración que cuenta con el servicio de cirugía neonatal y unidad de cuidados intensivos neonatal en su mayoría posquirúrgica. La frecuencia con la que se presenta la malformación anorrectal coincide a lo descrito en la literatura universal, así como el subtipo de malformación. (21)

En segundo lugar, se documentan los defectos renales, siendo la agenesia renal el principal defecto encontrado. Se presenta en el 74.3% de los pacientes, coincidiendo con lo descrito en la literatura universal. (21) Pero el subtipo de defecto renal difiere a lo descrito en las publicaciones de nuestro país, siendo en dos de los cinco estudios la hipoplasia renal el defecto más frecuentemente encontrado (35,37) En tercer lugar, se reportan las malformaciones cardiacas al presentarse en el 66.6% de los pacientes. En dos de los cinco estudios reportados en nuestro país, esta representa la anomalía morfológica congénita más frecuente. (35,38) Dentro de las malformaciones cardiacas la persistencia del conducto arterioso permeable representa el defecto más frecuentemente encontrado, dicho resultado difiere a las publicaciones previas, ya que la comunicación interauricular es el defecto más frecuentemente encontrado en dos de las cinco series de casos reportadas hasta

ahora, dichas publicaciones incluyen la realizada en 2004 en el INP (34) y la publicación del 2014 en el Hospital del Niño Poblano (36). Dentro de las anomalías morfológicas congénitas que integran el acrónimo asociación VACTERL siguen los defectos vertebrales al presentarse en el 46% de los casos. Dichos defectos vertebrales representan la anomalía morfológica congénita más frecuente en la serie de casos reportada en 2004 en el INP (34) y en el 2015 en el Hospital Civil de Guadalajara. (37) La presencia de hemivertebras representa el defecto vertebral que se reporta con más frecuencia, lo cual coincide como el defecto vertebral más frecuentemente reportado en la literatura universal y nacional. (21, 34-38) Se reporta en el 38.4% de los casos los defectos en las extremidades, la agenesia del radio es el defecto más común. En las publicaciones de nuestro país, los hallazgos clínicos reportados difieren en cada serie de casos, el defecto que se presenta con mayor frecuencia lo representa la polidactilia al documentarse en el 2015 Hospital Civil Guadalajara (37) y en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez en 2017 (38) Dentro de los defectos menos frecuentemente reportados se encuentra la fistula traqueoesofágica, al reportarse en el 30.7%. La fistula traqueoesofágica tipo III, fue la más común. Esta anomalía morfológica congénita representa el principal defecto traqueoesofágico, lo cual coincide a lo descrito en la literatura. (21,34-37) La frecuencia con la que se presentan estas últimas 3 anomalías morfológicas congénitas (cardíacas, vertebrales y traqueoesofágica), no se relaciona a lo descrito en la literatura universal y nacional, siendo inferior a lo descrito en otras publicaciones. (21, 34-38) Los defectos vertebrales fueron encontrado con menos frecuencia respecto a lo descrito en las otras series de casos; por ejemplo se describe como el principal defecto en el 2004 en la publicación efectuada por el INP en el 82% de los pacientes (34) y en el 2015 en lo descrito en el hospital Civil de Guadalajara en el 77% de los pacientes (37) Probablemente por el escaso reporte en el expediente clínico de los hallazgos radiográficos. En el caso de las anomalías de las extremidades el reporte de casos de las publicaciones previas, este defecto fue encontrado en aproximadamente en el 50% de los pacientes, en la publicación del 2014 del Hospital del Niño Poblano (36) y en el 2015 en el Hospital Civil de Guadalajara (37), se documentó en el 41%

de los pacientes en la publicación del 2004 realizada en el INP. (34) Para la atresia esofágica en cuatro de las cinco publicaciones descritas previamente, este defecto se presenta con mayor frecuencia. Se reporta en el 64% de los pacientes diagnosticados con asociación VACTERL en la serie de casos del 2014 del Hospital del Niño Poblano (36), en el 58% de los pacientes de la publicación de 2015 del Hospital Civil de Guadalajara (37) y en el 56% de los pacientes que cumplieron criterios diagnósticos de la publicación de 2017 del Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez.(38) Dicha diferencia puede ser explicada por el número de pacientes incluidos en cada serie de casos. La frecuencia en 2007 en este hospital de Pediatría fue del 39.2% (35), es muy cercana a lo descrito en el presente estudio. Las frecuencias encontradas para cada anomalía morfológica congénita de los componentes de la asociación VACTERL en el Hospital de Pediatría, coinciden a lo descrito a la literatura universal, lo cual muestra un comportamiento parecido al resto del mundo. (21)

Dentro de las anomalías morfológicas congénitas que no forman parte del acrónimo VACTERL se encuentran otros defectos siendo el más frecuente las anomalías genitales, y de ellas la criptorquidia. Siguen también en frecuencia los defectos gastrointestinales como la malrotación intestinal y la atresia duodenal. Se documentan anomalías en el pabellón auricular y alteraciones craneofaciales.

La asociación más frecuentemente encontrada fue la anorrectal, renal y cardiaca (ARC). Lo cual difiere a lo antes descrito, al reportarse como combinación más frecuente VAR. (34-38) Dicha variación puede explicarse por ser la malformación anorrectal el principal motivo de envió a esta unidad hospitalaria. Y probablemente por la falta de un abordaje diagnóstico completo realizado en los pacientes que ingresan a esta unidad hospitalaria. En el caso de los defectos vertebrales no se documenta en todos los casos los hallazgos radiográficos, lo cual se traduce en un menor número de casos.

Solo un paciente con asociación VACTERL cuenta con un familiar afectado con atresia esofágica.

La mayoría de los pacientes no cuenta con valoración por Genética. Solo el 35.8% de los pacientes fue valorado por el servicio de genética.

En la mayoría de los expedientes clínicos revisados con anomalías morfológicas congénitas que forman parte del acrónimo VACTERL no se establecen rutas diagnósticas claras para la búsqueda intencionada de dicha asociación.

Del total de expedientes clínicos revisados (n=108) en el 20.3% de ellos no se efectuó protocolo diagnóstico en búsqueda de anomalías morfológicas congénitas asociadas. De los pacientes con protocolo diagnóstico completo (n=48) en el 58.3% de los casos se identificó asociación VACTERL. En el caso de aquellos pacientes que ingresaron con malformación anorrectal en el 58.8% de los casos se diagnosticó asociación VACTERL y para la atresia esofágica en el 42.8% de los casos, tal como se describe en la figura 1. Por lo tanto a todos aquellos pacientes con diagnóstico de ingreso de malformación anorrectal o atresia esofágica se les debe iniciar un abordaje diagnóstico completo en búsqueda de otras anomalías morfológicas congénitas asociadas, para de esta forma poder iniciar la intervención médica o quirúrgica más oportuna con el objetivo de resguardar la función y la vida de los pacientes, dado el alto porcentaje de pacientes con malformación anorrectal y asociación VACTERL o atresia esofágica y asociación VACTERL. Evitando de esta manera el daño irreversible sobre todo aquellos casos asociados a los defectos renales o cardíacos que pueden comprometer la vida de los pacientes. Dicho lo anterior se enmarca la importancia de una valoración integral por todos los servicios disponibles en una unidad hospitalaria de tercer nivel de atención.

Se deben implementar en el área de lactantes y UCIN, un protocolo diagnóstico más estricto a TODOS los pacientes que ingresan con anomalías morfológicas congénitas mayores presentes en la asociación VACTERL. Ya que como resultado de una ruta diagnóstica poco clara alrededor del 44% de los pacientes con diagnóstico de malformación anorrectal y el 45% de pacientes con atresia esofágica no cuenta con un correcto abordaje diagnóstico para la asociación VACTERL, lo cual puede traducir un subdiagnóstico de la misma.

Se debe continuar este estudio con un estudio prospectivo con la implementación de la ruta diagnóstica bien definida para evidenciar con mayor precisión la frecuencia de la asociación VACTERL en la población mexicana.

CONCLUSIONES

- Las anomalías morfológicas congénitas más frecuentes encontradas en los pacientes con asociación VACTERL, son:
 - Malformación anorrectal
 - Atresia anal con fistula
 - Defectos renales
 - Agenesia renal
 - Defectos cardiacos
 - Conducto arterioso persistente
 - Otras anomalías no VACTERL
 - Anomalías genitales
 - Defectos vertebrales
 - Hemivertebras
 - Defectos en las extremidades
 - Aplasia Radial
 - Defectos traqueoesofágicos
 - Atresia esofágica con fístula a cabo inferior
- La combinación más frecuentemente encontrada fue la malformación anorrectal, defectos renales y defectos cardiacos.
- En los pacientes con asociación VACTERL, se encuentran otras anomalías morfológicas congénitas, siendo los defectos genitales, los gastrointestinales y craneofaciales los más frecuentes.
- Se requiere mejorar el proceso de detección de malformaciones congénitas en pacientes con alta probabilidad de asociación VACTERL.

BIBLIOGRAFIA

1. Quan L, Smith DW. The VATER association. *J Pediatr*. 1973; 82:104-107.
2. Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health*. 1975; 30:17-21.
3. Ritter M, Paz J, Castilla E. VACTERL association, epidemiologic, definition and delineation. *Am J of Med Genet*. 1996; 63:529-536.
4. Akgun O, Ibrahim C, Murat Y. Clinical characteristics of neonates with VACTERL association. *Pediatrics International*. 2012; 54:361-364.
5. Solomon B, Kelly A. Clinical geneticists views of VACTERL/VATER association. *Am J Med Genet*. 2012; 158:3087-3100.
6. Solomon B, Raam M, Pineda -Alvarez D. Analysis of genitourinary anomalies in patients with VACTERL (Vertebral anomalies, anal atresia, cardiac malformations, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, limb abnormalities association. *Congenit Anom*. 2011; 51:87-91.
7. McCauley J, Masand N, McGowman R. X linked VACTERL with hydrocephalus syndrome: further delineation of the phenotype caused by FANCB mutations. *Am J Med Genet A*. 2011; 155:2370-2380.
8. Solomon B. VACTERL/VATER Association. *Orphanet J of Rare Diseases*. 2011; 6:56.
9. Solomon B, Pineda-Alvarez D, Raam M, et al. Analysis of Component Findings in 79 patients diagnosed with VACTERL Association. *Am J Med Genet A*. 2010; 152:2236-2244.
10. Solomon B, Bous S, Biaconi S, et al.. Consideration of VACTERL association in patients with trisomy 21. *Clin Dysmorphot*. 2010; 19:209-211.
11. Stevenson R, Hunter A. Considering the embryopathogenesis of VACTERL Association. *Mol Syndromol*. 2013; 4:7-15.
12. Reece EA. Diabetes induced birth defects: what do we know? What can we do? *Curr Diab Rep*. 2012; 12:24-32.
13. Castori M, Rinaldi R, Capocaccia P, et al. VACTERL Association and maternal diabetes: a possible causal relationship? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008; 82:169-172.
14. Siebel S, Solomon B. Mitochondrial factors and VACTERL Association related congenital malformations. *Mol Syndromol*. 2013; 4:63-75.
15. Ozgur M. Possible Relation of antenatal venlafaxina use and VACTERL association in a newborn: a case report. *Turkish J of Psychiatry*. 2017; 28:67-70.
16. Beasley S, Diez J, Qui B. The contribution of the adiamycin induced rat model of the VATER association to our understanding of congenital abnormalities and their embryogenesis. *Pediatr Surg Int*. 2000; 16:465-472.
17. Hilger AC, Halbritter J, Pennimpede T, et al. Targeted re-sequencing of 29 candidate genes and mouse expression studies implicate ZIC 23 and FOXF 1 in human VATER/VACTERL association. *Hum Mutat* 2015; 36:1150-1154.
18. Chen Y, Liu Z, Chen J, et al.. The genetic landscape and clinical implications of vertebral anomalies in VACTERL association. *J Med Genet*. 2016; 53:431-437.

19. Zhang R. Array-based molecular karyotyping in 115 VATER/VACTERL and VATER/VACTERL-like patients identifies disease-causing copy number variations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2017; 109:1063-1069.
20. Hilger A, Schram Ch. Familial occurrence of the VATER/VACTERL association. *Pediatr Surg Int.* 2012; 28:725-729.
21. Chen H. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. In H C. Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling. New Jersey: Human Press; 2016; 1025-1028.
22. Cunningham B, Khromykh A. Analysis of renal anomalies in VACTERL Association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014; 100:801-805.
23. Carli D. VACTERL (Vertebral Defects Anal Atresia Tracheoesophageal Fistula with Esophageal Atresia, cardiac defects , renal and limb anomalies) Association:Disease spectrum in 25 patients ascertained for their upper limb involvement. *The J of Pediatr.* 2014; 164:458-462.
24. De Jong EM, Felix JF, Deurloo JA, et al. Non-VACTERL type anomalies in aree frequent in patients with esophageal atresia/tracheo-esophageal fistula and full or partial VACTERL Association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008; 82:92-97.
25. Oral A, Caner I. Clinical characteristics of neonates with VACTERL association. *Pediatrics International.* 2012; 54:361-364.
26. Solomon B, Baker LA, Bear KA, et al. An Approach to the Identification of Anomalies and Etiologies in Neonates with Identified or Suspected VACTERL (Vertebral Defects, Anal Atresia, Tracheo-Esophageal fistula with Esophageal Atresia, Cardiac Anomalies, Renal Anomalies, and Limb Anomalies). *The J Pediatr.* 2014; 164:451-457.
27. Duran MA, Hernandez L. Asociacion VACTER y teratoma. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 1998; 61:159-162.
28. Duran MA, Solis V. Convergencia de los sindromes VACTER-H y Prune Belly. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2000; 63:196-199.
29. Alvarado R, Flores B. Duplicacion completa de la via urinaria inferior en un caso con asociacion VACTER. *Act Ped Mex.* 2000; 22:177-179.
30. Rodriguez E, Firo V. Asociacion VACTER: Reporte de un caso. *Rev Mex de Pediatr.* 2013; 80:109-113.
31. Contreras R, Aguilar J.L. Sindrome VACTERL. *Rev Gastr Mex.* 2014; 79:147-148.
32. Avila-Iglesias MC, Rojas Maruri CM. Asociacion VACTERL. Presentación de un caso en sesión anatomopatológica y consideraciones generales. *Act Ped Mex.* 2017; 38:330-336.
33. Guerrero Valdez I. Enfoque multidisciplinario en el tratamiento de la asociación VACTERL: A propósito de un caso en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. 2014 Tesis de especialidad en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Mexico.
34. Vazquez García ER. Estudio comparativo de la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL que han acudido en los últimos 16 años al INP de acuerdo a la presencia o ausencia de cardiopatía. Tesis de especialidad en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Mexico. 2004.

35. Mateos Sanchez L. Morbilidad y sobrevida en los niños con asociación VACTERL durante el primer año de vida. Tesis de especialidad en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. 2007.
36. Garcia-Guzmán A, Aparicio Rodriguez JM. Asociación Congénita VACTERL: Reporte de catorce casos en un hospital pediátrico de tercer nivel. Rev Mex Cir Ped. 2014; XVIII: 96-104.
37. Salinas V, Perez N, Perez G. Clinical cytogenetic, environment and inheritance findings in Mexican neonates with VACTERL association. Indian J Pediatr. 2015; 82:(84-88)
38. Perez Gonzalez CJ . Epidemiología de la Asociación Vacterl en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez del 2007 al 2017. Tesis de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. 2017.
39. Giron Lambarría AJ. Asociación Vacterl en pacientes con malformación anorectal del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” de mayo 2012 a mayo 2014. Tesis de especialidad en Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. 2016.
40. National Center for Biotechnology Information. U.S. National Library of Medicine. PUBMED [Internet]; 1987 [cited 2019 06 05. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=nutritional+status>.
41. National Center for Biotechnology Information . U.S. National Library of Medicine. PUBMED (Internet) Consultado el 05 de junio de 2019 disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68006330>
42. National Center for Biotechnology Information . U.S. National Library of Medicine PUBMED. [Internet].; 1970 Consultado el 05 de junio de 2019. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004933>
43. National Center for Biotechnology Information . U.S. National Library of Medicine PUBMED MESH. [Online].; 1998 [cited 2019 06 05. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68017880>.

