



Universidad Nacional Autónoma de México

11201
16
20

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

"Asociación Vater"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA
P R E S E N T A
GILBERTO JESUS MEDINA ESCOBEDO

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.		pag.
1.- ASOCIACION VATER.	1	3.5. Deficiencias esqueléticas congénitas.	15
1.1. Plan de la obra.	1	3.5.1. Clasificación.	15
1.2. Antecedentes.	1	3.5.2. Anatomía.	15
1.3. Justificación.	1	3.5.3. Etiología.	15
1.4. Objetivos.	1	3.5.4. Embriología.	16
1.5. Hipótesis.	1	3.5.5. Epidemiología.	16
1.6. Definición de la población objetivo.	2	3.5.6. Displasia radial.	16
1.7. Metodología.	2	3.5.6.1. Embriología.	16
1.8. Análisis e interpretación de la información.	2	3.5.6.2. Anatomía.	16
		3.5.6.3. Anomalías relacionadas.	16
		3.5.6.4. Epidemiología.	17
		3.5.7. Anomalías de la extremidad inferior.	17
11.- INTRODUCCION A LOS DEFECTOS MORFOLOGICOS CONGENITOS.	3	3.5.7.1. Embriología.	17
		3.5.7.2. Epidemiología.	17
		3.5.7.3. Anomalías relacionadas.	17
2.1. Anomalías congénitas aisladas.	3	3.6. Arteria umbilical única.	18
2.2. Anomalías congénitas múltiples.	3	3.6.1. Embriología.	18
2.3. Epidemiología.	3	3.6.2. Anatomía.	18
2.4. Etiología.	4	3.6.3. Anomalías relacionadas.	18
		3.6.4. Epidemiología.	18
111.- DEFECTOS MORFOLOGICOS CONGENITOS.	5	3.7. Cardiopatías congénitas.	19
3.1. Atresia de esófago y fistula traqueoesofágica.	5	3.7.1. Clasificación.	19
3.1.1. Clasificación.	5	3.7.2. Anomalías relacionadas.	19
3.1.2. Anatomía.	5	3.7.3. Epidemiología.	19
3.1.3. Embriología.	5	3.7.4. Etiología.	19
3.1.4. Anomalías relacionadas.	6	3.7.5. Anatomía y embriología.	19
3.1.5. Epidemiología.	7		
3.2. Anomalías anorrectales congénitas.	8	IV.- ASOCIACION VATER.	21
3.2.1. Clasificación.	8	4.1. Antecedentes.	21
3.2.2. Anatomía.	8	4.2. Definición.	21
3.2.3. Embriología.	9	4.3. Criterios mayores.	22
3.2.4. Anomalías relacionadas.	9	4.3.1. Anomalías traqueoesofágicas.	23
3.2.5. Epidemiología.	10	4.3.2. Anomalías anorrectales.	23
3.3. Anomalías renales congénitas.	11	4.3.3. Anomalías renales.	23
3.3.1. Clasificación.	11	4.3.4. Cardiopatía congénita.	23
3.3.2. Anatomía.	11	4.3.5. Arteria umbilical única.	23
3.3.3. Embriología.	12	4.3.6. Defectos congénitos vertebrales.	23
3.3.4. Anomalías relacionadas.	12	4.3.7. Deficiencias esqueléticas de extremidad superior.	23
3.3.5. Epidemiología.	13	4.3.8. Deficiencias esqueléticas de extremidad inferior.	23
3.4. Anomalías vertebrales congénitas.	14	4.4. Criterios menores.	23
3.4.1. Clasificación.	14	4.4.1. Anomalías congénitas encefálicas y craneales.	23
3.4.2. Anatomía.	14	4.4.2. Anomalías faciales.	24
3.4.3. Embriología.	14		
3.4.4. Anomalías relacionadas.	14		

	Pag.		Pag.
4.4.3. Anomalías pulmonares.	24	5.6. Descripción de los criterios menores.	35
4.4.4. Anomalías de costillas.	24	5.6.1. Anomalías encefálicas.	35
4.4.5. Anomalías del intestino delgado.	24	5.6.2. Anomalías craneales.	36
4.4.6. Hernias inguinales.	24	5.6.3. Anomalías faciales.	36
4.4.7. Anomalías ureterales.	24	5.6.4. Anomalías pulmonares.	36
4.4.8. Anomalías de genitales.	24	5.6.5. Anomalías de costillas.	37
4.4.9. Otras.	24	5.6.6. Anomalías intestinales.	37
4.5. Epidemiología.	24	5.6.7. Anomalías de genitales.	37
4.6. Etiología.	25	5.6.8. Otras anomalías congénitas.	37
4.7. Patogenia.	25		
4.8. Diagnóstico diferencial y relaciones con otros defectos morfológicos.	26	VI.- DISCUSION.	39
V.- ASOCIACION VATER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.	27	VII.- CONCLUSIONES.	41
5.1. Frecuencia de anomalías congénitas y análisis estadístico.	27	VIII.- BIBLIOGRAFIA.	42
5.2. Epidemiología.	29	IX.- TABLAS.-	
5.3. Patrones de malformaciones encontrados en relación con la asociación VATER.	30	Definiciones de las anomalías en la asociación VATER.	22
5.4. Otras enfermedades.	30	Anomalías en los 53 pacientes examinados	
5.5. Descripción de los criterios mayores.	33	Grupo Restringido	31
5.5.1. Atresia esofágica y fistula traqueoesofágica.	33	Grupo Extendido	32
5.5.2. Anomalías anorrectales.	33		
5.5.3. Anomalías renales.	33		
5.5.4. Cardiopatía congénita.	33		
5.5.5. Arteria umbilical única.	34		
5.5.6. Defectos vertebrales.	34		
5.5.7. Deficiencias esqueléticas radiales.	34		
5.5.8. Deficiencias esqueléticas de las extremidades inferiores.	35		

I. - ASOCIACION VATER

1.1. - Plan de la obra.

La asociación VATER es el grupo de defectos morfológicos estudiado en este trabajo. Primero se precizan los objetivos y se describen los métodos usados en el registro y análisis de los datos; los conceptos empleados en la nomenclatura de los defectos morfológicos son definidos en el apartado siguiente; después se presenta una revisión bibliográfica de los ocho órganos o regiones del cuerpo cuyas anomalías congénitas son consideradas diagnósticas de la asociación VATER, en seguida la revisión bibliográfica de la asociación VATER, y por último el análisis de los casos examinados en el Instituto Nacional de Pediatría, con los resultados y conclusiones.

1.2. - Antecedentes.

Se han descrito varias asociaciones de defectos morfológicos congénitos, todas ellas nombradas según un acrónimo de las anomalías que las componen. Estas son: la asociación MURC, la asociación CHARGE y la asociación VATER (25, 74, 79). La asociación VATER es la más común y corresponde a un espectro amplio de anomalías de gravedad variable (3).

En 1965 se informó de un probable síndrome de atresia esofágica con fístula traqueoesofágica, ano imperforado, cardiopatía congénita y anomalías óseas (44); en 1968 se informó de otro síndrome formado por polidactilia, ano imperforado y anomalías vertebrales (89), y en los años siguientes se dieron a conocer más casos de pacientes con estos síndromes (30, 41, 42, 62, 90, 112). En 1973 Quan y Smith (79) concluyeron que las anomalías de este grupo de malformaciones múltiples no tienen relación entre sí, son numerosas, variadas, complejas y de etiología desconocida; propusieron para esta asociación de anomalías congénitas el acrónimo VATER: defectos morfológicos Vertebrales, Ano-rrectales, TraqueoEsofágicas, Radales y Renales.

Esta definición fue expandida en 1974 por Tentamy y Miller (111): L por cardiovascular y L por extremidades (limbs), por la frecuencia alta de cardiopatías congénitas, arteria umbilical única y anomalías de extremidades inferiores.

1.3. - Justificación.

La mayoría de los casos de asociación VATER descritos corresponden a informes de casos aislados o series pequeñas. La serie más grande publicada es de 76 casos (45), casi todos los informes son europeos o norteamericanos y ninguno es hispanoamericano.

En nuestro medio no se han realizado estudios amplios de asociación VATER, y dada la variación geográfica en la frecuencia de las anomalías congénitas (85) puede suponerse la existencia de variaciones en el tipo y frecuencia de anomalías que la componen en los casos mexicanos.

El volumen de autopsias realizadas en el Instituto Nacional de Pediatría es grande y muchas de ellas corresponden a niños con anomalías congénitas. Puesto que las autopsias aportan más información sobre los defectos morfológicos congénitos que los estudios clínicos (87), una revisión amplia en necropsias de esta asociación puede revelar información valiosa sobre los tipos, frecuencias y relaciones entre anomalías, descubrir defectos asintomáticos y comprender lesiones complejas.

La asociación VATER es compleja, se manejan dos definiciones (79, 111) pero hay discrepancias (91) sobre las anomalías que deben considerarse criterios diagnósticos. La revisión de más casos puede contribuir a definir y caracterizar uno o varios defectos que permitan reconocer a la asociación o sospechar el diagnóstico.

1.4. - Objetivos.

Conocer la frecuencia de asociación VATER y de las anomalías congénitas que la componen en el total de necropsias del Instituto Nacional de Pediatría.

Precisar si son iguales los grupos de pacientes con asociación VATER según la definición de Quan y Smith, y según la definición de Tentamy y Miller.

Identificar las anomalías congénitas más características de la asociación VATER.

1.5. - Hipótesis.

En nuestro país la asociación VATER tiene anomalías congénitas con tipos y frecuencias distintas de las informadas en la literatura médica de otros países.

Los grupos formados según las definiciones propuestas por Quan y Smith, y por Tentamy y Miller son iguales.

Existe un defecto o varios defectos morfológicos que sirven como índices de sospecha o criterio diagnóstico de la asociación VATER.

1.6.-Definición de la población objetivo.

Se estudiarán todos los casos de necropsia estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría entre 1970 y 1988, y se registrarán todas las anomalías congénitas observadas.

Se seleccionará un grupo formado por los pacientes con asociación VATER, se considerará como tal cualquier paciente con defectos múltiples con tres o más de los ocho criterios mayores descritos en conjunto por Quan y Tentamy (79, 111) (ver sección 4.3), relacionadas o no con otras anomalías congénitas.

Se formará otro grupo con todos aquellos pacientes que tengan una o dos de las anomalías de la asociación VATER, y que no sean incluidos en el grupo anterior.

Se excluirán todos los pacientes con defectos morfológicos diferentes de los descritos en la asociación VATER.

1.7.-Metodología.

Se revisarán los diagnósticos anatómicos de todos los pacientes con anomalías congénitas.

Una vez formado el grupo de pacientes con asociación VATER se revisarán los protocolos de autopsia, expedientes clínicos y expedientes radiológicos; para identificar arteria umbilical única se revisarán también los cortes histológicos de cordón umbilical.

Las anomalías congénitas de los pacientes con asociación VATER se describirán en frecuencia y tipos de anomalía en cada grupo, también se registrarán edad, sexo, edad gestacional, peso al nacer, talla al nacer, cariotipo, edad de la madre y número de gestación, drogas y complicaciones durante el embarazo.

Se dividirá al grupo de los pacientes con asociación VATER en dos partes, uno formado por aquellos pacientes con tres o más de las anomalías descritas por Quan y Smith (79) y sin ninguna de las descritas por Tentamy (111), al cual se llamará grupo Restringido, y otro formado por los pacientes con una o dos de las anomalías descritas por Quan y una o más de las descritas por Tentamy, al cual se llamará grupo Extendido.

Se revisarán sólo los diagnósticos anatómicos de aquellos pacientes con alguna anomalía de la asociación VATER que no estén incluidos en el grupo anterior.

1.8.-Análisis e interpretación de la información.

Se compararán las variables de los grupos Restringido y Extendido entre sí, y el grupo de asociación VATER con el grupo de pacientes no incluido en él por medio de tablas de chi cuadrada para diversas variables independientes.

Las anomalías que sean características de la asociación se localizarán por una prueba de chi cuadrada en tablas 2x2 para cada anomalía individual, en parejas o en trios.

II.-INTRODUCCIÓN A LOS DEFECTOS MORFOLÓGICOS CONGENITOS.

Los defectos morfológicos congénitos pueden ser aislados o múltiples, en ambos casos las causas pueden ser únicas o numerosas. La nomenclatura empleada debe ser escogida con cuidado pues tiene connotación patogénica, su empleo incorrecto puede causar confusión entre los investigadores y dificultar la comunicación.

Las recomendaciones del Grupo Internacional de Trabajo para las definiciones empleadas en la nomenclatura de las anomalías congénitas son las siguientes (100, 102, 104):

2.1.-Anomalías congénitas aisladas.

Las anomalías congénitas aisladas de la forma o estructura de un órgano, aparato o una región del cuerpo corresponden a alguna de las siguientes categorías:

Malformación: defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano, u una gran región del cuerpo que resulta de una anomalía intrínseca del proceso de desarrollo.

Disrupción: defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de una gran región del cuerpo que resulta de una rotura extrínseca o interferencia con un proceso de desarrollo originalmente normal. La disrupción no puede ser heredada y es sinónimo de malformación secundaria. Una malformación es un defecto de un campo de desarrollo embriológico, una disrupción es un defecto en un campo de desarrollo embriológico.

Deformación: Es la forma, contorno o posición anormal de una parte del cuerpo, causada por fuerzas mecánicas.

Displasia: Organización anormal de las células en los tejidos y sus resultados morfológicos. Esto es, una displasia es un proceso de dishistogénesis y sus consecuencias.

2.2.-Anomalías congénitas múltiples.

Las anomalías congénitas múltiples se organizan en grupos que revelan las relaciones entre ellas; estas relaciones pueden ser etiológicas, patogénicas, estadísticas o aleatorias. El nivel de conocimiento que se tenga de cada grupo de anomalías permite incluirla en alguna de estas categorías de agrupamiento:

Defecto politópico de campo: Patrón de anomalías derivado de alteraciones de un solo campo de

desarrollo.

Secuencia: Es un patrón de anomalías múltiples derivado de una sola anomalía conocida o supuesta, o de un factor mecánico. Es sinónimo de anomalada o complejo.

Síndrome: Patrón de múltiples anomalías que se piensa tienen relación patogénica y que no representa una secuencia o un defecto politópico de campo. Al aumentar el conocimiento del síndrome puede tornarse una secuencia o un defecto politópico de campo. El síndrome implica una sola causa (síndrome Down, síndrome Marfan), pero este término debe usarse sólo cuando los componentes de un patrón de anomalías están relacionados por la patogenia. La presencia por azar de dos anomalías o la asociación estadística no constituye un síndrome.

Asociación: Se refiere a anomalías congénitas relacionadas estadísticamente, sin relación patogénica ni causal. Es sinónimo de sintropia. Asociación es por tanto una entidad estocástica y no biológica.

Una asociación entre anomalías congénitas se considera presente si se ignora el agente etiológico, si las anomalías no tienen relación entre sí durante la organogénesis y si su aparición en grupo es más frecuente que la esperada por azar.

2.3.-Epidemiología.

Los defectos morfológicos congénitos tienen características epidemiológicas que varían de un informe a otro en la literatura médica, esto depende de la población estudiada, sean autopsias, embarazos, o recién nacidos vivos (58); de la región o país donde se hizo el estudio y de los intereses de los autores del informe. Las características epidemiológicas de las anomalías congénitas se comentan ensiguiera:

En este trabajo y para fines de estilo y redacción se consideran sinónimas las frases defecto morfológico y anomalía congénita, ya que la palabra malformación tiene un significado preciso.

La frecuencia de individuos malformados en la población de nacidos vivos es de 2-3.6%; en todas las gestaciones mayores de 500 g es de 7.5% (51, 58, 64); en un estudio de 5964 embarazos se observó que la frecuencia de anomalías congénitas varía según la edad del sujeto examinado a la cual se haga el diagnóstico, es de 14 % en mortinatos, 23% en niños con muerte intra-partum, 30% en niños con muerte neonatal y 7% en niños mayores de 30 días de vida, estas variaciones pueden deberse a dificultad para diagnosticar la anomalía en

recien nacidos, defectos morfológicos graves incompatibles con la vida intrauterina, anomalías graves compatibles con la vida intrauterina pero incompatibles con la vida extrauterina (58); aunque se calcula que 30-30% de los productos malformados son abortados (84) dentro de una pérdida fetal total aproximada de 78% (35), la frecuencia de recién nacidos con anomalías congénitas es alta.

La frecuencia de los defectos morfológicos congénitos varía de un país a otro, dentro de un país, de una región a otra y de una clase social a otra (85); estas observaciones fueron hechas en Gran Bretaña, pero puede suponerse una distribución similar en otras regiones. Las anomalías más frecuentes son pie Bott, cardiopatías congénitas, anencefalia, espina bifida, labio y paladar hendidos, síndrome Down, hidrocefalia y polidactilia (51); las anomalías son más frecuentes en varones (8.4%) que en mujeres (5.5%), en individuos no blancos que en blancos y en niños menores de 2500 g de peso al nacer (9.7%) que aquellos con peso mayor (6.7%). La edad de la madre no afecta la frecuencia de defectos morfológicos congénitos (58).

En gemelos monocigotos se ha observado un exceso de anomalías congénitas comparados con gemelos dicigotos o productos únicos; estos defectos morfológicos pueden ser propios de gemelos monocigotos, como gemelos fusionados; pueden corresponder a complejos de anomalías como sirenomelia, holoprosencefalia o anencefalia; o pueden resultar de anomalías en las conexiones vasculares entre ambos gemelos o de compresión intrauterina en las últimas fases de la gestación (95).

Algunas anomalías congénitas pueden servir como señales para buscar otras anomalías en un paciente, estos defectos morfológicos índice pueden ser graves como la atresia esofágica (4); asintomáticos como las duplicaciones de ureteros (16); o menores, esto es evidentes pero con aparente poca importancia como la facies asimétrica durante el llanto (75); las anomalías congénitas menores son significativas, cuando tres o más de ellas están presentes hay un defecto grave en 90% de los casos (55), aunque algunas pueden ser índices por sí solas, como la arteria umbilical única (14) o la facies asimétrica durante el llanto.

Las estadísticas vitales de los Estados Unidos de 1948 sitúan a las anomalías congénitas como la segunda causa más común de muerte en niños menores de un año de edad y como la tercera causa más común en niños entre 1 y 4 años de edad (16).

Se ha reconocido una tendencia hacia la multiplicidad de las anomalías congénitas en un solo individuo (16, 65); 7-28% de los sujetos con defectos morfológicos congénitos tienen anomalías múltiples (16, 51, 84), la frecuencia varía según la población donde se haga el diagnóstico, en nacidos vivos puede ser de 5% y en mortinatos de 51% (58); la combinación de varios defectos en el mismo individuo ocurre con más frecuencia que si la agrupación fuese fortuita (51, 84).

Se han observado diversas combinaciones frecuentes de anomalías congénitas: a) síndrome Down y cardiopatía congénita; b) pie Bott y espina bifida; c) pie Bott y anencefalia; d) cardiopatía congénita y pie Bott; e) pie Bott e hidronefrosis; f) pie Bott y deformidades por reducción de la extremidad superior; g) cardiopatía congénita y labio y paladar hendidos (51). Los órganos con mayor frecuencia de anomalías asociadas con defectos morfológicos en otros aparatos o sistemas son pulmones 84%, riñones 70%, ojos 34%, paladar 13%, espina bifida 15% (84).

Cuando se examina un recién nacido con anomalías congénitas múltiples se pretende integrar el diagnóstico de un síndrome, secuencia u otra clase de agrupación de anomalías, sin embargo el 50% de los pacientes con defectos morfológicos múltiples permanecen sin diagnóstico (120).

2.4.-Etiología.

Las anomalías congénitas múltiples pueden tener varias posibles formas de relación, una de ellas podría ser causa de las demás malformaciones (secuencial); alguna alteración cromosómica sería causa de un síndrome; los agentes teratógenos suelen tener varios órganos blancos en el embrión en desarrollo (65, 71), sin embargo éstos explican menos del 5% de los defectos morfológicos. Es probable que las anomalías múltiples se originen de mutaciones más que de una lesión extrínseca (84).

III.-DEFECTOS MORFOLÓGICOS CONGÉNITOS.

En esta sección se revisan las anomalías congénitas de los diversos órganos o regiones del cuerpo afectados en la asociación VALEK. Esta revisión es bibliográfica y no se incluyen informes o revisiones que analicen estos defectos morfológicos en relación con la asociación VALEK.

3.1.-ATRESIA DE ESÓFAGO Y FÍSTULA TRAQUEOESOFÁGICA.

3.1.1.-Clasificación.

Existen numerosas clasificaciones de atresia esofágica (AE) y fístula traqueo-esofágica (FTE) lo cual dificulta la comparación de las diversas series publicadas (33). Una nomenclatura descriptiva, fácil de manejar y de recordar incluye cinco tipos: AE con FTE distal, AE aislada, FTE aislada, AE con FTE proximal y AE con doble FTE (4). El primer tipo es el más frecuente y es seguido en orden descendente por los demás.

Tipo	Frecuencia por autor		
	Holzer (37)	Gray (33)	Richardson (82)
AE con FTE distal	86.5%	75%	64%
AE aislada	7.7%	4-6%	4%
FTE aislada	4.2%	2-4%	12%
AE con FTE proximal	0.8%	1%	<1%
AE con doble FTE	0.7%	1-2%	<1%

3.1.2.-Anatomía

Como regla general los hallazgos pueden resumirse como sigue (33):

- La atresia es más común que la estenosis
- La fístula traqueal acompaña la mayoría de las atresias
- La fístula por lo común es del segmento esofágico inferior.

La forma más frecuente, AE con FTE distal, tiene el extremo ciego proximal situado a nivel de C-2 o C-3, se encuentra dilatado y sus paredes son gruesas. El segmento distal es pequeño, de paredes delgadas y su extremo se sitúa apenas por encima de la carina (56), aunque puede unirse directamente a la carina o a un bronquio principal (33). La FTE aislada se sitúa en un 26-70% de los casos 2 cm por encima o por debajo del borde superior del manubrio esternal (2, 11), en 39% se halla en el esófago cervical, en 26% en la vecindad de la carina y en 9% en un bronquio principal (11).

La tráquea y bronquios de los pacientes con AE pueden

tener metaplasia escamosa en un 50% de los casos, esto es más frecuente en la pared muscular posterior de la tráquea, en la vecindad de la FTE y al nivel del extremo proximal del esófago atresico. Es probable que algún primordio esofágico quede incluido en la tráquea y esto se relacione con la frecuencia alta de cambios metapláscos, en contraste con pacientes sin AE en los cuales la metaplasia escamosa se relaciona con fibrosis quística, terapia con oxígeno o infecciones pulmonares crónicas y en ningún caso se observa en recién nacidos. Los pacientes con AE/FTE pueden cursar con infecciones respiratorias frecuentes por la presencia de epitelio no ciliado en la tráquea, lo cual agrava el pronóstico (27).

3.1.3-Embriología.

La AE y FTE son defectos morfológicos graves que resultan de la separación incompleta de la tráquea y el esófago en la vida embrionaria (82). Ambas pueden ocurrir aisladas pero en un 90% de los casos se presentan juntas. Hacia el día 21 del desarrollo embrionario el intestino anterior comienza a diferenciarse en la tráquea ventral y el esófago dorsal, estos dos órganos son separados por un proceso de septación que se inicia cerca de la carina y se dirige en sentido rostral hacia la laringe. En la AE el campo traqueal domina al campo esofágico y deja poco endodermo para formar el esófago (56). Se supone que una interrupción en la septación entre los días 24 y 28 originaría una fístula entre el esófago y la tráquea. Si la interrupción fuera temprana la fístula sería inferior (caudal), y si fuera más tardía se situaría más alta (rostral) (4).

Las agentes causales responsables de estas alteraciones esofágicas es probable que sean generalizados pues están relacionadas a menudo con anomalías vertebrales, cardíacas, atresia duodenal, ano imperforado y anomalías genitourinarias. Todos esos órganos se encuentran en rápido desarrollo al mismo tiempo que el esófago y la tráquea se dividen. Se han propuesto diversos mecanismos: 1) recanalización esofágica insuficiente después de un período de oclusión esofágica; 2) disrupción mecánica de la separación ordenada laringotraqueo-esofágica por presión debida a estructuras intratorácicas contiguas; 3) afeción de la luz esofágica por desplazamiento dorsal del septo traqueo-esofágico y 4) uso desigual, que favorece a la tráquea, del material celular disponible del intestino anterior lo cual deja células insuficientes para el desarrollo normal del esófago; este último mecanismo es el más probable conforme con los hallazgos en embriones con anomalías traqueo-esofágicas (105).

3.1.4.- Anomalías relacionadas.

Frecuencia de anomalías relacionadas con AE/FTE:

En general: 50-70%

Por grupos:

Vertebrales	2.1-75.0%
Cardiopatías congénitas	11.0-53.0%
Radiales	2.5- 7.8%
Intestinales	3.6-28.0%
Encefálicas	7.0%
Anorrectales	2.2-45.0%
Renales	5-50.0%
Extremidad inferior	0.8- 9.8%
Faciales	4.5-22.3%

Los porcentajes se obtuvieron de los informes sobre las relaciones de AE/FTE con otros defectos morfológicos, en todos los casos se trata de pacientes con AE/FTE como anomalía índice y la variación entre los porcentajes se explica por que algunos autores buscaban un defecto en especial y los demás se notaron en forma incidental; cada cifra corresponde a un informe, tomado como límite menor o mayor según el caso (4, 5, 13, 15, 21, 32, 33, 35, 37, 51, 53, 56, 61, 84, 103, 105).

La AE aislada se relaciona en un 58% con otras anomalías congénitas, la AE con FTE proximal en un 55%, la AE con FTE distal en un 43% y la AE con doble FTE y la FTE aislada en un 28% (37). Los defectos morfológicos relacionados más comunes son cardiopatías congénitas, anomalías gastrointestinales, y deformaciones musculoesqueléticas, que se observan en un 50% de los pacientes con AE/FTE (4, 13, 37).

Las cardiopatías congénitas se observan en 30% de los niños y constituyen 10% de todas las anomalías congénitas en estos pacientes (56), aunque la frecuencia informada varía entre 11 y 43%. La lesión cardíaca más común es la comunicación interventricular (19-73% de las cardiopatías), seguida por la comunicación interatrial (45%) (21, 61) y las anomalías del conotrunko (36%) (48). Cuando la AE/FTE se relaciona con otras anomalías gastrointestinales son más frecuentes la tetralogía de Fallot y la comunicación interauricular, si se presenta con defectos morfológicos musculoesqueléticos las cardiopatías suelen ser complejas (35), como la transposición de grandes arterias, atresia pulmonar o anomalía de Eostein (61). Las cardiopatías son más frecuentes cuando otras anomalías congénitas extracardíacas están presentes (35).

En 5% de los casos hay arco aórtico situado a la derecha (21, 56, 61), esto tiene importancia quirúrgica pues impide realizar una toracotomía derecha; si se asocia con arteria subclavia derecha anormal pueden

estar presentes un espectro de anomalías de la 3a. y 4a. bolsas faríngeas cuyo extremo más grave es la aplasia del timo y las glándulas paratiroides, el paciente puede cursar con hipocalcemia y defectos graves de la inmunidad celular (21). El conducto arterioso persistente es considerado como la anomalía cardiovascular más común (21, 61), sin embargo es difícil distinguirlo de un conducto permeable y en sí mismo no es una cardiopatía.

Las anomalías altas del aparato urinario se hallan en 5-50% de los casos (excluyendo fistulas rectouretrales) de AE y FTE, y en 25% de estos se presenta además la anomalía urinaria algún tipo de anomalía anorrectal. Los defectos morfológicos urinarios están presentes en 12% de los casos con FTE y en 5% de los casos con AE/FTE, comprenden anomalías ureterales, hidronefrosis, riñón poliquistico o agenesia renal (56). Esto es mucho más de lo esperado en la población general y parece que hay una asociación primaria entre las anomalías altas del aparato urinario y las AE como ocurre en el caso de las anomalías vertebrales; además se han informado hipospadias y criptorquidia (5).

Las anomalías anorrectales se encuentran en 10% de los pacientes, 5% tienen atresia en otras sitios del tubo digestivo excepto el esófago (56). Las anomalías musculoesqueléticas se encuentran con frecuencia de 36% a 75% y corresponden a segmentos mesodérmicos adicionales manifestados como vertebras y costillas supernumerarias (13, 105); hemivértebra, secuencia Klippel-Feil y espina bifida. En la extremidad inferior se han descrito luxación de cadera, pie Bott y deficiencias esqueléticas de los dedos; en la extremidad superior se han informado displasia radial, agenesia de pulgar o radio y anomalías de los dedos (35, 61).

Las anomalías gastrointestinales asociadas con AE aparecen con frecuencia de 3.6-7.5%; la agrupación más letal es con atresia duodenal (56, 103). También se han informado labio y paladar hendidos, estenosis pilórica y ausencia de vena cava inferior, este último defecto morfológico es importante en la planeación de la técnica quirúrgica pues en su ausencia la vena ácigos drena la sangre que corresponde a la vena cava inferior, y durante la cirugía por lo común se liga la vena ácigos (15).

Se ha sugerido que hay defectos congénitos específicos que se relacionan con AE. Pero es más probable que la agrupación de anomalías esofágicas, vertebrales, renales, y rectales se relacionen con el tiempo de desarrollo de los diferentes sistemas en el embrión. Los factores responsables de la producción de estas anomalías están activos durante el mismo estadio tem-

prano de desarrollo en el cual el feto sufre segmentación en 36 somitas; la presencia de un segmento mesodérmico extra en un tercio de los pacientes sugiere esta hipótesis (5, 105).

3.1.5.-Epidemiología.

La frecuencia de AE varía entre 1:2000 (84), 1:3-4000 (4, 35, 44), y 1:4-5000 (51). En gemelos monocigotos la frecuencia es de 1,5-3% (101). Se han informado casos esporádicos de hermanos con AE, y casos de gemelos con uno de ellos afectado y el otro sano. No existe un patrón conocido de herencia (4).

El polihidramnios y la prematuraz se hallan con frecuencia (21, 62, 103). El polihidramnios se observa en 85% de pacientes con AE sin FTE distal, 32% de pacientes con AE y FTE distal, y en 23% de pacientes con FTE aislada (15), en estos casos la frecuencia de polihidramnios fue menor en los pacientes que sobrevivieron a la cirugía que entre los que fallecieron. La prematuraz se observa en 6% de nacimientos en E.U.A. pero se observa en 34% de niños con AE/FTE (4); 20% pesan menos de 2000 g (56) y 44% menos de 2500 g (82). A mayor peso, mejor pronóstico, y con cualquier peso el paciente con anomalías aisladas tiene mejor pronóstico que el niño con defectos morfológicos múltiples (37).

3.2.-ANOMALIAS ANORRECTALES CONGENITAS.

3.2.1.-Clasificación Internacional. (varones y mujeres)

A. Bajo (traselevador)

Con sitio anal normal:

- 1.-Estenosis anal.
- 2.-Ano cubierto (completo)

Ano perineal:

- 1.-Fistula anocutanea
(ano cubierto-incompleto)
- 2.-Ano perineal anterior

(mujeres)

En la vulvas:

- 1.-Fistula anovulvar
- 2.-Fistula anovestibular
- 3.-Ano vestibular

B. Intermedio

Agenesia anal:

- 1.-Sin fistula
- 2.-Con fistula

(mujeres)

- a)rectovestibular
- b)rectovaginal baja

Estenosis anorrectal

C. Alto (supraelevador)

Agenesia anorrectal

- 1.-Sin fistula
- 2.-Con fistula

(varones)

- a)rectouretral
- b)rectovesical

(mujeres)

- c)rectovaginal-alta
- d)rectocloacal
- e)rectovesical

Atresia rectal

D. Miscelaneo

Membrana anal imperforada, extrofia de cloaca

(33, 60)

Clasificación de Ladd y Gross.

Tipo 1.- Estenosis rectal o anal.

Tipo 2.- Membrana cloacal posterior persistente (ano cubierto)

Tipo 3.- Atresia anal.

Tipo 4.- Atresia rectal.

(109)

3.2.2.-Anatomía.

Las formas bajas y altas son determinadas por el extremo ciego del recto según esté situado debajo o encima del músculo elevador del ano. Las variaciones anatómicas son complejas, varían con el sexo del paciente y la altura de la lesión anal. Las descripciones siguientes se basan en la clasificación de Ladd y Gross.

Estenosis anorrectal.

Es causada por un estrecho anillo fibroso en algún punto del conducto anal, con frecuencia cerca de la unión anorrectal; el conducto anal y el recto son normales en los sitios no afectados. La fibrosis en raras ocasiones puede ser mucho más extensa y afectar gran parte o la totalidad del conducto anal.

Ano cubierto.

En esta lesión el recto, piso pélvico, músculos puborrectales y conducto anal están presentes y son normales. La lesión es causada por un pliegue de piel que cierra el ano, a través del cual puede pasar un pequeño conducto fistuloso que se dirige hacia adelante, a la línea media del escroto o a una pequeña abertura a un lado del pliegue cutáneo.

Atresia anorrectal.

El tercio inferior del recto está afectado; el conducto anal y el recto terminan en un saco ciego por encima del piso pélvico, en algunos pacientes se halla una fistula que va del extremo ciego del recto, a través de las ramas del anillo puborrectal del elevador del ano, hacia el extremo superior de la vagina (fistula rectovaginal alta), o el extremo inferior de la vagina (fistula rectovaginal baja); en ambos sexos la fistula puede abrirse en el perineo por delante de la foseta anal (fistula rectoperineal). En el varón la fistula puede abrirse en las porciones prostática o membranosa de la uretra o rara vez en la vejiga (fistula rectouretral o rectovesical). Si no existe la fistula hay obstrucción intestinal completa y se requiere alivio por algún tipo de cirugía (113). Comprende 90% de los casos de ano imperforado, en 73% de los casos son fistulas, 25% de éstas son perineales, 25% vaginales, y 23% vesicales (sólo en varones) (109).

La fistula consiste de una pared fibrosa con revestimiento epitelial, carece de músculo estriado en la pared y no existe un esfínter en el orificio externo, por tanto es erróneo llamar ano ectópico a los orificios de las fistulas.

Atresia del tercio medio del recto.

Es el tipo más raro de anomalía anorrectal, en ella el ano, el conducto anal y el tercio inferior del

recto son normales, hay una oclusión en el tercio medio del recto y el tercio superior termina en un saco ciego por delante de la curvatura sacra; no se hallan fistulas asociadas con este tipo de atresia (118).

Las anomalías anorrectales altas corresponden al 40-60% y las bajas al 40-60% del total de los defectos morfológicos anorrectales (77, 98), la mayoría de las anomalías congénitas y en particular los defectos altos, tienen fistulas (28). Las anomalías altas se asocian con otros defectos morfológicos en un 62% y las anomalías bajas en un 25% (77, 117). Los varones tienen más anomalías anorrectales altas (50%) que las mujeres (19%) (80).

3.2.3.-Embriología.

En la tercera semana de desarrollo embrionario el intestino posterior y la vejiga primitiva desembocan en la cloaca primitiva. La cloaca esta separada del exterior por la membrana cloacal que se forma por union entre endodermo, que contribuye con cuatro quintos del grosor, y ectodermo. En la sexta semana el septum uorrectal, que es una pared de mesodermo cubierta por peritoneo empieza a descender, estrechando la comunicación entre la vejiga y el intestino posterior a un pequeño conducto cloacal, se forman así un seno urogenital anterior y un recto primitivo posterior.

El septum desciende hasta el nivel de la línea pubococcigea, que está en el plano del orificio cervical externo, tercera válvula de Houston o el verumontanum en el neonato, la obliteración ocurre por invaginaciones laterales de las paredes cloacales que forman el pliegue de Rathke; el mesénquima puede crecer a través de la cloaca a varios niveles, pueden crearse espacios a través de los cuales el seno urogenital y el recto comunican, pero el proceso de septación los cierra hacia la séptima semana. El recto por encima de la línea pubococcigea es de origen intestinal y por debajo de origen cloacal.

Hacia la séptima semana los conductos urogenital y rectal están completamente separados, la membrana cloacal esta temporalmente dividida en una membrana urogenital y una membrana anal. Por fuera la membrana cloacal se situa en el fondo de un largo pliegue, la fosa genital o ciaca externa, que está limitada ventralmente por el primordio genital y lateralmente por los pliegues genitales. En la octava y novena semanas la membrana cloacal se desintegra por descanación; la porción mas dorsal, la membrana anal, es la ultima en disolverse y por tanto, brevemente, el recto está ocluido despues que el septum uorrectal ha alcanzado la membrana. El sitio donde desaparece la membrana anal corres-

ponde a la línea dentada.

Antes de la desintegración de la membrana cloacal, pequeñas eminencias aparecen a cada lado del futuro ano, ventrales a la ciaca; estos tubérculos anales se conectan dorsalmente por una banda media transversal. Los tubérculos se alargan ventralmente, luego medialmente y convergen en la línea media. Los pliegues genitales se unen a los tubérculos anales en la fusión media al tiempo de la llegada del septum uorrectal, estas estructuras forman una unión de tres vias que constituye el cuerpo perineal. La depresión central producida por el crecimiento del tubérculo anal es el proctodeum y está rodeado por el esfínter anal; cuando el proceso está completo la membrana anal se ha desintegrado. Con el desarrollo el ano realiza una migración hacia atrás hasta alcanzar su posición definitiva. La formación de los esfínteres anales es independiente del recto (52, 77, 121).

Todas las anomalías anales y rectales pueden ser atribuidas a la detención del desarrollo en varios estadios de la maduración normal. Esto explica algunos defectos morfológicos pero no explica todas las anomalías. Al menos dos casos de estenosis anal se han atribuido a talidomida (33). La frecuencia alta de defectos espinales y de extremidad inferior asociados corresponden al síndrome de regresión caudal, del cual las anomalías anorrectales son las expresiones más leves y los monstruos sirenoides las mas graves (24). El riesgo que en una familia ocurra un segundo caso de ano imperforado podría ser 50 veces mayor que lo normal, pero este estimado puede ser muy alto (33).

3.2.4.-Anomalías relacionadas.

Frecuencia de anomalías relacionadas con ano imperforado:

	En general: 22-75%	
	Por grupos	
Cardiopatías congénitas	6-17 %	Renales 12-29 %
Traqueoesofágicas	4-12 %	Radiales 1-1.2%
Extremidad inferior	2-10 %	Genitales 6-35 %
Vertebrales	10-40 %	Encéfalo 8-10 %
Oído, nariz y garganta	4-17 %	Intestinales 8-12 %
Síndrome Down	1-3.5%	

Los porcentajes se obtuvieron de igual forma que en la atresia esofágica (ver 2.1.4) (23, 24, 28, 34, 51, 65, 68, 77, 80, 84, 98, 109, 117, 118).

Las anomalías anorrectales se relacionan con otros defectos morfológicos en un 22 a 75% de los casos, en autopsias la frecuencia aumenta hasta 97% (65, 119, 121). Las anomalías altas se asocian con otros defec-

tos tres veces más que las bajas. Los defectos morfológicos más graves son los del tubo digestivo y el aparato genitourinario (118), 73% de las muertes son causadas por las malformaciones graves relacionadas (28). La malformación traqueoesofágica más común es la atresia esofágica con fistula traqueoesofágica distal; cuando está presente los pacientes suelen tener fistula rectovesical más que rectouretral (109).

Las anomalías vertebrales se encuentran con frecuencia variable entre 10 y 40%; el sacro y el coxis son los segmentos del raquis más afectados, en especial con anomalías altas (23, 98, 118, 119, 121), no se hallan alteraciones cervicales y las anomalías más frecuentes son defectos de formación (hemivertebra), agenesia de sacro, y epistaxis (23). Otras anomalías musculoesqueléticas informadas incluyen luxación de cadera, pie talo valgo, dislocación de la rótula, agenesia radial, atrofia de extremidades y articulaciones con limitación de movimientos (24, 121), y mano vara (30).

El aparato genitourinario puede estar afectado en 24-53% de los casos; es el más afectado en pacientes con anomalías anales y espinales, y en los informes de la literatura ocupa el primero o segundo lugar en frecuencia entre los defectos morfológicos relacionados. (23, 65). Las anomalías descritas incluyen ectopia renal cruzada, agenesia renal unilateral, displasia renal, estenosis uretral, riñones rudimentarios, ectopia renal, riñón en herradura, hidronefrosis y duplicación de riñones o ureteros; son más frecuentes con defectos morfológicos anorrectales altas (23, 98, 117, 121). En mujeres la presencia de una fistula es buen índice de la presencia de anomalías urinarias altas, estas son tres veces más frecuentes cuando hay una fistula que sin ella (28).

En mujeres 35% tienen anomalías uterinas, las más frecuentes son útero bicorne y útero didelfo; la vagina está afectada en 30% de los casos, se hallan con frecuencia septum longitudinal y agenesia vaginal (28). Se ha informado de duplicación de genitales (80).

Las cardiopatías congénitas pueden relacionarse en 3.5 a 17% con anomalías anorrectales. La frecuencia de cardiopatía congénita en pacientes con ano imperforado es 20 veces mayor que lo esperado. Los defectos morfológicos cardiovasculares ocurren en niños con ano imperforado aislado, como parte de un síndrome (63) de gato o Down) y cuando el ano imperforado se relaciona con otros defectos gastrointestinales o esqueléticos. La cardiopatía congénita más común en pacientes con anomalías anorrectales es la tetralogía de Fallot, seguida por la comunicación interventricular; las lesiones cardíacas complejas rara vez se relacionan con anomalías extracardiacas (33, 80).

También se han informado retraso psicomotor, cataratas, anomalías gastrointestinales como atresia duodenal (65); y falta de control de la vejiga urinaria y recto (121).

3.2.5.-Epidemiología.

Los defectos morfológicos anorrectales corresponden a un espectro de anomalías que va de la lesión anorrectal aislada a la sirenomelia como forma más grave (24, 68); puede formar parte de otros grupos de anomalías congénitas como la asociación VATER, el síndrome de regresión caudal y la secuencia Rokitansky; todas ellas como parte del espectro de la secuencia Duhamel (101).

La frecuencia esperada de anomalías anorrectales es de 1:2-5000 nacimientos (34, 5), 77,84, 121), con límites entre 1:800-1500 hasta 1:10 000 nacimientos. La frecuencia de afección familiar es de 0.8 a 0.2% (68). En recién nacidos se ha encontrado 13.8% de anillos anorrectales que desaparecen espontáneamente antes de los seis meses de edad. Las anomalías anorrectales se distribuyen por igual en ambos sexos, aunque hay variaciones de tipos específicos de malformación (109, 121). No hay tendencia familiar; el riesgo de una segunda malformación en la familia es de 1%. En gemelos monocigotos la frecuencia es de 1.7% (101).

3.3.-ANOMALIAS RENALES CONGENITAS.

3.3.1.- Clasificación.

Los defectos morfológicos descritos de los riñones son los siguientes:

a) Anomalías de la forma y posición renal

Ectopia
Fusión

b) Anomalías de la cantidad de tejido renal formado

Riñón supernumerario
Duplicación renal
Agenesia renal
Hipoplasia renal

c) Anomalías secundarias a diferenciación metanefrogénica anormal

Diplasia

d) Anomalías secundarias a enfermedades hereditarias

Enfermedad poliquística renal
Complejo de enfermedad quística medular

(36)

3.3.2.-Anatomía.

Ectopia renal.

Se clasifica en: a) simple o no cruzada, que incluye el riñón torácico y el riñón pélvico, b) contralateral o cruzada, con fusión o sin ella; c) riñón en herradura, con desplazamiento caudal bilateral y fusión medial. Suele presentarse como una entre múltiples anomalías.

Riñón en herradura.

Es una de las anomalías urinarias más comunes, tiene frecuencia de 1:350-1:600 individuos, afecta dos veces más hombres que mujeres, un tercio de los pacientes tienen otras anomalías de vías urinarias y extraurinarias, y la frecuencia de síndrome Turner es mayor que la esperada. La fusión en un 95% de los casos ocurre entre los polos inferiores y es anterior a la vena cava y la aorta, el patrón vascular es muy variable.

Riñones torácico y pélvico.

Son las dos formas principales de ectopia renal simple, no cruzada. El riñón torácico se halla con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (4:1), suele ser izquierdo y estar debajo de una delgada membrana; no existe una verdadera hernia de Bochdalek. El riñón ectópico en la pelvis es más común que el torácico, es irrigado por vasos que se originan debajo de la bifurcación aórtica, se afectan por igual los lados derecho

e izquierdo y en 10-15% de los casos hay ectopia cruzada; el riñón ectópico es más pequeño que el riñón normal contralateral.

Ectopia renal cruzada.

Se define como el paso de un riñón a través de la línea media, donde puede estar fusionado o no con el otro riñón. El uretero del riñón ectópico cruza la línea media y entra al trigono vesical en el sitio original. Hay cuatro tipos anatómicos básicos de ectopia cruzada: a) ectopia renal cruzada con fusión, la forma más común; b) ectopia renal cruzada sin fusión; c) ectopia renal cruzada solitaria, por ausencia congénita de un riñón; d) ectopia renal cruzada bilateral. Los hombres se afectan más que las mujeres, y el riñón izquierdo está más a menudo desplazado al lado opuesto en una posición inferior.

Riñón supernumerario.

Es una de las anomalías renales menos comunes, está completamente separado de la masa renal principal ipsilateral, tiene reducido el número de papilas y se une a la vejiga por un ureteroceles ectópico o por un uretero común distal; puede ser difícil distinguirlo de una duplicación renal.

Duplicación renal.

Se define como doble pelvis renal o dobles riñones de los cuales emergen dos ureteres, los cuales pueden unirse a cualquier nivel para formar un uretero bifido o abrirse cada uno en la vejiga urinaria, su frecuencia varía entre 0.5 a 10% (36, 116); en los niños se halla pelvis renal bifida en 4% de los casos (5). Estos riñones usualmente tienen más papilas que un riñón normal. Los segmentos ureterales ectópicos generalmente drenan el cáliz mayor superior; la duplicación se asocia a menudo con ectopia ureteral extravesical y reflujo vesicoureteral (36).

Agenesia renal.

Cuando no se encuentra tejido renal identificable se habla de agenesia renal, puede ser unilateral o bilateral; la agenesia bilateral es mucho menos común.

Hipoplasia renal.

La hipoplasia renal se define como la cantidad disminuida por causas congénitas de tejido renal con histología normal (87). La hipoplasia renal verdadera es muy rara y se caracteriza por deficiencia en el número absoluto de nefronas, puede ser unilateral o bilateral; los riñones tienen disminuido el número de papilas (96). Se asocia pocas veces con otras anomalías urinarias, pero en más de la mitad de los casos hay defectos morfológicos de otros sistemas orgánicos (87).

Displasia renal.

Grupo de anomalías congénitas con grados variables de alteraciones estructurales, que se asocian casi siempre con obstrucción de las vías urinarias bajas por algún tipo de defecto morfológico, como valvas uretrales, ureteroceles ectópicos, obstrucción del cuello vesical, atresia ureteral, obstrucción ureteropielica, reflujo vesicoureteral o síndrome de abdomen en ciruela pasa. Si la obstrucción es ureteral la displasia es homolateral, si es más baja suele ser bilateral. Se reconocen los tipos: aplásico, multiquístico, completo, segmentario, y quístico cortical periférico (37, 36).

La displasia renal se define por cuatro criterios: 1) conductos grandes y primitivos, revestidos por epitelio transicional o poco diferenciado, rodeados por collares fibromusculares o anillos concéntricos de tejido fibroso que se encuentran generalmente en la médula, 2) tubos primitivos pequeños, revestidos por epitelio indiferenciado situados generalmente en la corteza, 3) nidos heterotópicos de cartilago, y 4) quistes medulares o corticales, revestidos por epitelio indiferenciado en crecimiento activo (37).

Enfermedades quísticas del riñón.

Grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que usualmente se estudian por separado.

3.3.3.-Embriología.

La agenesia y la aplasia renales resultan de la falta de unión de la yema ureteral del conducto wolffiano con el blastema metanéfrico en el tiempo adecuado. Esto puede deberse a la ausencia del conducto wolffiano, a la falta de formación de la yema ureteral, a la incapacidad de la yema ureteral para alcanzar el blastema o a la ausencia del mesénquima metanéfrico. Las lesiones más graves se presentan cuando no se forma la cresta urogenital, pueden faltar todos los genitales internos y vías urinarias, inclusive el trigono vesical del lado afectado. La forma más leve de lesión ocurre cuando la yema ureteral no alcanza o no penetra el blastema mesonéfrico, éste puede desaparecer (agenesia), o quedar reducido a unos quistes o túbulos (aplasia).

El periodo crítico en la embriogénesis del tracto genitourinario se cree está situado entre los días 15 y 24 de la vida embrionaria. Las influencias que causan secuencia de extrofia de vejiga urinaria e hipospadias ocurren entre las semanas 4 y 12, y los estímulos que causan utero bicorne y criptorquidia ocurren entre las semanas 3 y 8, respectivamente. Las influencias que se presentan después de la semana 12 es menos probable que produzcan anomalías urinarias (38).

Los defectos morfológicos de las vías urinarias pueden ser aisladas o estar relacionados con anomalías del intestino posterior, o en la forma más grave, se relacionan con afcción de toda la región caudal del embrión; la variación depende de la extensión del daño en el embrión en desarrollo (33).

No hay enlace específico entre aberraciones cromosómicas y los defectos morfológicos congénitos del tracto genitourinario. Por otra parte, la presencia de anomalías urogenitales en numerosos síndromes cromosómicos sugiere que muchos locus genéticos están involucrados en el desarrollo del aparato genitourinario; sin embargo, ningún locus se relaciona con una anomalía genitourinaria específica aislada (8).

Los dobles ureteres derivan de dos yemas uretrales separadas, en tanto que el uretero bifido se origina de una yema que se ramifica prematuramente, el primero es una deformidad del conducto wolffiano en el extremo caudal del conducto urinario, y del otro la formación prematura de cálices en el extremo craneal (116).

3.3.4.-Anomalías relacionadas.

En general: 73-70%

Por grupos:

Cardiopatía congénita	23-31%	Faciales	18%
Traqueoesofágicas	8%	Pulmonares	13%
Anorrectales	10%	Genitales	15%
Extremidad inferior	7%	Encefálicas	22%
Sin anomalías asociadas	38%		

Los porcentajes se obtuvieron de igual forma que en la atresia esofágica (ver 2.1.4.) (16, 51, 60, 84, 87).

En la agenesia renal bilateral los ureteres están ausentes o son rudimentarios; en casi la mitad de los casos la vejiga urinaria está ausente o es rudimentaria y cuando está presente es pequeña y carece de orina. Las glándulas suprarrenales en ocasiones faltan; casi siempre hay hipoplasia pulmonar. Un 25% de estos niños tienen otras anomalías: hipoplasia pulmonar, defectos morfológicos de genitales externos, ano imperforado y anomalías de las extremidades inferiores que comprenden 90% de los defectos morfológicos observados; la espina bifida, hidrocefalia, cardiopatías congénitas y atresias esofágica e intestinales comprenden menos del 10%; esto es una inversión de la distribución normal de malformaciones congénitas en la población general, en la cual el primer grupo incluye 5% de los defectos y el segundo grupo el 90% de todos los defectos. Las anomalías neurales, cardíacas y gastrointestinales pueden considerarse defectos coincidentales; los pacientes con agenesia renal bilateral en 66% de los casos son

prematuros y en 70% tienen oligohidramnios; a menudo hay presentación de nalgas en el parto.

En la agenesia renal unilateral el uretero falta en un 60% de los casos y hay hemiatrofia del trigono vesical en un 53%; casi todas las mujeres tienen anomalías del aparato reproductor, ipsilaterales o bilaterales; la vagina falta en 51%, el utero en 40%, una o ambas trompas en 26% y uno o ambos ovarios en 23%; es frecuente que falte la mitad del utero o que el utero sea bifido; el descubrimiento de una anomalía renal debe llevar a la búsqueda de una anomalía genital y viceversa. En hombres hay menos defectos genitales, 33% tienen atrofia de la próstata, el conducto deferente y vesícula seminal del lado afectado, con afección del testículo o epididimo o sin ella (39).

A menudo hay hipoplasia pulmonar y orejas deformes, por lo común unilaterales, la lesión pulmonar es menos grave. La prematuridad es común. Las mujeres tienen anomalías relacionadas en 63% de los casos y los hombres en 41%; el tipo de anomalía se distribuye en forma intermedia entre la agenesia bilateral y la población general. El riñón solitario es hipertrofico y a menudo alcanza el tamaño y peso de dos riñones normales; en ocasiones el riñón solitario es hipoplásico o está duplicado; en 4-5% de los casos el riñón solitario es ectópico, esta anomalía tiene frecuencia de 1:22 000 (33).

Los pacientes con anomalías del tracto urinario a menudo tienen otros defectos morfológicos (16, 60). En mujeres con anomalías uterinas y/o vaginales se hallan defectos urinarios en más de la mitad de los casos, éstas suelen ser riñón pélvico, riñón solitario, duplicación renal, fusión renal y agenesia renal (16, 66).

En el síndrome de abdomen en ciruela pasa hay una frecuencia alta de defectos morfológicos urinarios. El oligohidramnios cuando está presente es sugerente de riñón poliquistico, hidronefrosis o síndrome de abdomen en ciruela pasa (8); se observa en 70% de los pacientes con agenesia renal bilateral contra sólo 3% en partos normales. La facies de Potter, la sirenomelia, el oligohidramnios y el amnios nodoso se asocian con anomalías renales graves.

Los pacientes con defectos morfológicos urinarios tienen cardiopatías congénitas en 23-31% de los casos; la cardiopatía atriagena más frecuente es la comunicación interventricular en 43-50% (60, 67), y la cianóge-

na más frecuente es la tetralogía de Fallot en 11% de los casos. A la inversa, entre los pacientes con defectos septales ventriculares se hallan anomalías congénitas urinarias en 25% de los casos, y a menudo hay defectos de la columna vertebral y retraso mental (60). La coartación aórtica se relaciona a menudo con displasia renal; la polidactilia con duplicación renal y la ectopia renal con malformaciones orgánicas múltiples. Las cardiopatías congénitas y las malformaciones gastrointestinales son más frecuentes en niños con anomalías urinarias que en la población general (87).

3.3.5.-Epidemiología.

La agenesia renal unilateral tiene frecuencia de 1:500-1:1000 nacidos vivos y predomina ligeramente en hombres; tiene una frecuencia alta de anomalías asociadas del aparato urinario, genitales y cardíacas. La agenesia renal unilateral es cinco veces más frecuente que la agenesia bilateral cuya frecuencia es de 1:2721; la frecuencia de ambas varía entre 1:920 y 1:1290. Las anomalías del tracto urinario se hallan en tercero o cuarto lugar entre los defectos morfológicos congénitos; se presentan entre el 4 y el 10% de la población y comprenden un tercio de todas las anomalías congénitas (5, 8, 16, 51, 60, 65, 67, 116). La duplicación de ureteres es una de las anomalías más comunes, ocurre en 1:160 de la población general (5).

A menudo son resultado de la interacción entre diversos factores, como enfermedades maternas, exposición a sustancias tóxicas, factores genéticos como mutaciones monogénicas, anomalías cromosómicas o interacciones multigénicas. Se considera que 15% de todas las anomalías urogenitales se deben a aberraciones cromosómicas, 31% son multifactoriales y 9% son secundarias a factores teratogénicos durante la gestación. Es frecuente que las anomalías congénitas urogenitales sean parte de defectos morfológicos congénitos múltiples que afecten otros sistemas orgánicos (6).

Los hombres se afectan con mayor frecuencia que las mujeres, pero los defectos genitales acompañantes son más frecuentes en mujeres (33). Pueden ser asintomáticas y no peligrosas, pero en ocasiones causan lesión renal o retraso en el crecimiento; la frecuencia de parientes afectados por lesiones similares es mayor que la esperada por azar. El riñón izquierdo se afecta más en hombres; en mujeres se afectan ambos lados por igual.

3.4.-ANOMALIAS VERTEBRALES CONGENITAS.

3.4.1.-Clasificación.

Tipo 1 Formación insuficiente

- a) Defecto de formación
- b) Error de formación

Tipo 2 Segmentación insuficiente

- a) Defecto de segmentación
- b) Error de segmentación

Tipo 3 Mixto

(108)

3.4.2.-Anatomía.

Los defectos de formación comprenden las anomalías de los cuerpos vertebrales y se subdividen en dos tipos: Los defectos totales (ausencia) o parciales del cuerpo; y algunas otras anomalías como un cambio específico en la forma. Los defectos en la segmentación comprenden anomalías del disco intervertebral y se subdividen en defectos simples (ausencia) sea total (vertebra en bloque) o parcial (barra no segmentada, barra anterior o barra posterior); y en algunos otros defectos como dirección oblicua del disco en el desplazamiento segmentario hemimetamérico. El tipo mixto incluye las combinaciones de las anomalías mencionadas.

3.4.3.-Embriología

En el desarrollo vertebral las anomalías congénitas se clasifican por insuficiencia de formación o por insuficiencia de segmentación. Todas las malformaciones son causadas por anomalías del primordio cartilaginoso del cuerpo vertebral. Una hemivertebra u otro defecto de formación del cuerpo vertebral se considera que es causado por el crecimiento diferencial anormal del área celular laxa. Los defectos de segmentación se deben a la condricificación completa del área celular densa. La notocorda no es responsable de estas alteraciones.

El crecimiento compensatorio de otros cuerpos vertebrales se debe a un defecto parcial o forma peculiar del cuerpo vertebral ya presente en etapas tempranas del desarrollo. Estas anomalías se manifiestan durante el estado de resegmentación y están relacionadas con la distribución anormal de las arterias intersegmentarias (103).

3.4.4.-Anomalías relacionadas.

En la mayoría de los informes las anomalías vertebrales son defectos relacionados con la anomalía índice, léanse los apartados correspondientes en las anomalías descritas previamente.

3.5.-DEFICIENCIAS ESQUELÉTICAS CONGENITAS.

3.5.1.-Clasificación.

La siguiente clasificación se emplea para todas las deficiencias esqueléticas de las extremidades, es anatómica, no tiene implicaciones etiológicas y es sencilla.

Deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades.

terminales transversa amelia
hemimelia

paraxial central
(hemimelia) radial
cubital
tibial
peroneal

Intercalares transversa
(focomelia)

paraxial radial
(hemimelia) cubital
tibial
peroneal

(29, 49, 73)

3.5.2.-Anatomía.

Las deficiencias esqueléticas congénitas se dividen en dos grandes grupos: a) terminales, cuando están afectadas todas las partes distales y en línea con la parte deficiente y b) intercalares, cuando falta la porción intermedia de una extremidad y se hallan conservadas las partes proximal y distal.

Cada uno de los grupos anteriores puede subdividirse en dos: a) transversa, si afecta todo el ancho de la extremidad y b) longitudinal, si sólo falta la porción preaxial (radial/tibial) o post-axial (cubital/peroneal) de la extremidad (49, 86).

a) Amelia o deficiencia transversa terminal (Vease más adelante).

b) Hemimelia terminal transversa, sinónimo de amputación congénita, observese que hay tres tipos diferentes de hemimelia, aquí significa "ausencia de alguna porción de la extremidad".

c) Hemimelia paraxial terminal incluye mano y pie hendidos y otras deficiencias esqueléticas de las partes

terminales (radial, cubital, etc).

d) Hemimelia paraxial intercalar incluye las deficiencias de brazo y pierna que no afectan las porciones distales.

e) Focomelia o deficiencia intercalar transversa.

Estas anomalías pueden ocurrir aisladas o en grupos; por ejemplo la hemimelia radial suele acompañarse de graves anomalías cubitales, este hueso suele ser corto, grueso y curvo; de defectos carpianos, metacarpianos, digitales y mano vara. Esto es descrito por la regla de Otto-Bavaine: Las hemimelias radiales, cubitales, tibiales y peroneales suelen tener defectos asociados. La regla de Diller señala que las alteraciones en el desarrollo de uno o dos huesos paralelos en presencia de aplasia o hipoplasia del otro, son meras consecuencias (29).

Adactilia: Ausencia de los dedos.

Afalangia: Ausencia de las falanges.

Amelia: Ausencia completa de la extremidad.

Amputación: Ausencia de una parte distal.

Aplasia: Ausencia de huesos específicos.

Apodia: Ausencia del pie.

Aqueiria: Ausencia de la mano.

Focomelia: Ausencia total o parcial de una parte proximal.

Hemimelia: Ausencia de una porción de la extremidad.

Hipoplasia: Desarrollo incompleto de huesos específicos.

Micromelia: Extremidad corta sin ausencia de elementos óseos.

3.5.3.-Etiología.

La etiología en la mayoría de las deficiencias esqueléticas es desconocida; se ha producido en forma experimental en ratas y ratones al administrar agentes teratógenos: deficiencia de vitamina A, riboflavina, etc; antagonistas de vitaminas, exceso de vitamina A, antagonistas de aminoácidos y ácidos nucleicos; agentes físicos y agentes alquilantes, antibióticos, etc. En el hombre están bien documentados el efecto de la talidomida y la diabetes materna. Algunas deficiencias esqueléticas tiene causas genéticas pero la mayoría carecen de ellas, la frecuencia de casos esporádicos es mayor de 80%.

Hay tres grandes grupos según el riesgo de afección en hermanos: Los de alto riesgo, por mecanismos genéticos simples incluyen aquilropodia, algunas formas de braquidactilia, mano hendida, algunas aplasias radiales, etc. Los de riesgo intermedio comprenden algunos

casos de focomeia, defectos radiales o cubitales, etc. Los de riesgo mínimo comprenden la gran mayoría de las amputaciones, muchas aplasias cubitales, algunos casos de focomeia, cuadruples amelias, etc. (29).

La sindactilia en dedos de pies, polidactilia postaxial en dedos de manos, polidactilia y braquidactilia tienen una base genética; todos los defectos por ausencia, polidactilia preaxial y deformaciones múltiples de las extremidades parecen ser esporádicos (66).

3.5.4.-Embriología.

En la cuarta semana después de la ovulación se originan pequeñas yemas en las porciones laterales del tronco del embrión, dos rostrales y dos caudales, formadas por mesénquima primitivo. Durante las siguientes tres semanas estos primordios se desarrollan y se diferencian en brazo, antebrazo y mano en la extremidad superior y muslo, pierna y pie en la extremidad inferior. El desarrollo de las extremidades es en sentido proximal a distal, por esto el brazo y el muslo aparecen antes que el antebrazo y la pierna. El mesénquima se diferencia a cartilago y origina los moldes cartilaginosos de los diversos huesos, éstos más tarde se ossifican. Hacia la séptima semana ya están formadas las articulaciones, y el esqueleto es similar al postnatal (49).

3.5.5.-Epidemiología.

Las deficiencias esqueléticas congénitas se presentan con igual frecuencia en ambos sexos, la extremidad superior se afecta el doble de veces que la inferior, hay afección múltiple en 30% de los casos; dos extremidades se hallan afectadas en 5% de los casos y las cuatro extremidades en 10% (49).

3.5.6.-Displasia radial.

3.5.6.1.-Embriología.

La diástisis del radio comienza su desarrollo en la 5a. semana de vida fetal como un segmento de cartilago en la masa de tejido mesenquimatoso conocida como blastema axial (36). Los mecanismos de lesión solo pueden especularse, pero se supone que hay separación de la cresta ectodérmica dorsal del mesodermo subyacente, y atresia vascular. La cresta ectodérmica induce la proliferación del mesodermo: una separación por nematoma u otra causa resultaría en hemimelia. En pacientes con síndrome Fanconi y nemesis radial la arteria radial es hipoplásica o atresica; si esto ocurre en el embrión podría evitar la disponibilidad de proteoglicanos y otros componentes necesarios para la modelación de la

extremidad (31).

Se piensa que algún factor hereditario participa en el desarrollo de la displasia radial. Hay informes de familias afectadas con patrón dominante de herencia con penetrancia reducida, en algunos casos el patrón puede ser recesivo (36). Las ausencias congénitas de extremidades y aplasia de hueso son a menudo eventos aislados, rara vez son heredados. Las causas más comunes probablemente sean virales, anoxia, drogas o radiación (81). El síndrome por talidomida produce lesiones cardíacas y de extremidades y esto hace suponer que agentes teratógenos ambientales son importantes como factores causales (53).

3.5.6.2.-Anatomía.

Los defectos radiales incluyen la ausencia del pulgar, pulgar con tres falanges, mano vara, radio corto y sinostosis radiocubital. Otros defectos frecuentes en asociación con anomalías en otros sistemas son polidactilia y sindactilia (57). La hemimelia radial en sus formas completas incluye hipoplasia o aplasia del pectoral mayor, deltoides, bíceps, supinador largo, pronador cuadrado y los flexores y extensores del pulgar. A menudo falta la arteria radial, el nervio radial termina cerca del codo y su función la toma el nervio mediano. Los defectos óseos asociados incluyen la ausencia o desarrollo parcial del radio, bifurcación del hueso distal con clinartrosis radial y ausencia de los huesos radiales del carpo. El pulgar si está presente es vestigial y flotante, con metacarpo ausente y falanges representadas por pequeños islotes de cartilago. El pulgar vestigial carece de valor y no tiene músculos extrínsecos e intrínsecos y haces neurovasculares. A diferencia de otros defectos de la extremidad, las anomalías del radio y el pulgar frecuentemente se asocian con otras malformaciones. En 40% de los pacientes con deficiencias esqueléticas del pulgar, estas son bilaterales (61).

Debe distinguirse entre el pulgar que falta en su totalidad o el flotante, y aquel que es hipoplásico. El primero es más frecuente, se asocia con deficiencias radiocarpales, puede ser causado por agentes no genéticos. El pulgar hipoplásico se halla en el extremo de un radio relativamente normal, y es más probable que sea parte de una anomalía genética (61).

3.5.6.3.-Anomalías relacionadas.

En general: 12-77%.

Por grupos:

Craneocaciales	53 %	Renales	25%
Extremidad inferior	8 %	Cardiopatías	5-47%
Anorrectales	11-27 %	Vertebrales	30%

Los porcentajes se obtuvieron en forma similar a los de atresia esofágica (ver 2.1.4.1117, 36, 51, 53, 81, 84).

Los pacientes con displasia radial pueden tener hasta en un 77% defectos morfológicos en otros sistemas orgánicos, si la afección es unilateral la frecuencia es de 71% y si es bilateral es de 64% (17).

Las deficiencias esqueléticas de la mano y el antebrazo suelen relacionarse a menudo con cardiopatías congénitas (78), y se encuentran en un amplio espectro de enfermedades que incluyen síndrome Holt-Oram, trombocitopenia megacariocítica congénita, síndrome Cornelia de Lange, sirenomelia, anemia de Fanconi, síndromes de trisomías 13 y 18, síndrome Menkesari, síndrome Ellis van Creveld, síndrome Down, síndrome Turner, síndrome Klinefelter, síndrome Noonan, disgenesia gonadal, síndrome Laurence-Moon-Biedl (17, 18, 28, 97, 120).

En el síndrome Holt-Oram se observan numerosas lesiones en hombro, radio, carpo y pulgar, en el corazón se observan con frecuencia comunicación interatrial o comunicación interventricular (78, 86); en el síndrome de Ellis van Creveld hay polidactilia con carpo o metacarpo anormal y ausencia del septum atrial; en el síndrome Marfan se observan aracnodactilia con dilatación de la aorta ascendente, la arteria pulmonar y anomalías de las válvulas mitral, aórtica y pulmonar; en la trisomía 17-18 se observan comunicación interventricular o conducto arterioso persistente; la trisomía 21 se presenta a menudo con defectos septales ventriculares o atrioventriculares (36). Otras anomalías cardíacas informadas incluyen arteria coronaria anómala, arteria subclavia derecha retroesofágica, y transposición de grandes vasos (53), defectos de conducción e hipertensión pulmonar (78).

Las enfermedades cardíacas congénitas ocurren a menudo con aplasia o hipoplasia del radio, a mayor gravedad de la lesión radial, mayor frecuencia de cardiopatía congénita (36). Las lesiones radiales descritas en relación con cardiopatía congénita incluyen focomelia, número deformado; deformación, sinostosis o ambos de cubito y radio, mano en maza, ausencia de huesos del carpo, sindactilia y la más frecuente es la ausencia o deformación de pulgares (18). Hay un alto grado de agrupación entre los defectos radiales y las cardiopatías congénitas en contraste con la baja frecuencia de los defectos cuditales y otros tipos de anomalías esqueléticas de la extremidad superior (57).

Las anomalías esqueléticas comprenden escápula pequeña, número y clavícula cortos en el lado afectado, hemivertebra, síndrome Klippel-Feil, espina bífida,

fusión de vértebras o costillas, deformidad de Sprengel; escoliosis, torticolis congénita, agenesia de la rama mandibular, luxación de caderas, pie talo valgus, adactilia, pectus excavatus, anelia, ausencia de carpianos o metacarpianos, deformaciones de los dedos. Las anomalías renales comprenden agenesia renal, hidronefrosis, riñón en herradura, riñones quísticos, displasia renal, ectopia renal, duplicación de ureteros, vejiga neurogénica, valvas uretrales. Las lesiones pulmonares incluyen hipoplasia o aplasia del lado afectado. En el sistema nervioso central se han informado hidrocefalia, microcefalia, anencefalia, enftalmia, estrabismo, coloboma del iris, ptosis palpebral congénita. Alteraciones hematológicas también se han registrado y comprenden síndrome de Fanconi y trombocitopenia megacariocítica. En el tubo digestivo se han reportado quilocelelactosis, fístula traqueoesofágica, ano imperforado y hernias inguinal y umbilical, malrotación intestinal, atresia intestinal y megacolon. Las anomalías descritas de los genitales incluyen criptorquidia, ausencia de vagina, útero o trompas uterinas. Además de otras lesiones como entes, microtia, hipoplasia del conducto auditivo externo, hemiatrofia facial (17, 28, 46, 53, 66, 81).

3.5.6.4.-Epidemiología.

La frecuencia de displasia radial es de 1,5:1000 nacidos (84), en gemelos monocigotos es de 2,4% (101), la polidactilia se observa en 1:1000 nacidos vivos y sindactilia en 0,62:1000 (51).

3.5.7.-Anomalías de la extremidad inferior.

3.5.7.1.-Embriología.

Véase 3.2.4.

3.5.7.2.-Epidemiología.

La torsión tibial se observa en 3% de los nacidos vivos, metatarso varo en 1,4%, pie Bott 0,8%. La frecuencia de luxación congénita de la cadera es poco mayor de 1:1000 (12). Otras lesiones son raras: tibia corta, dislocación de la rodilla, o adactilia se presentan en 0,2:10 000 nacidos (36).

3.5.7.3.-Anomalías relacionadas.

Los informes en la literatura describen las anomalías de las extremidades inferiores en relación con una anomalía índice; léanse los apartados correspondientes en las anomalías descritas anteriormente.

3.6.-ARTERIA UMBILICAL UNICA.

3.6.1.-Embriología.

Se piensa que la arteria umbilical unica es producto de la persistencia de la fase de arteria unica en el desarrollo embrionario (14, 64). Se han observado tres fases en el desarrollo de la arteria umbilical dentro del cordón umbilical. En la primera las arterias forman un plexo alrededor de la alantoides; en la segunda el plexo es reemplazado por una sola arteria que se extiende casi en toda la longitud del cordón umbilical; en la tercera, la arteria unica se acorta y las arterias umbilicales derecha e izquierda avanzan en dirección feto-placenta en el cordón umbilical. La arteria umbilical unica transitoria persiste en la mayoría de los casos como una conexión entre las arterias umbilicales en la unión del cordón umbilical y la placenta.

3.6.2.-Anatomía.

El cordón umbilical normal contiene dos arterias y una vena rodeados por gelatina de Warthon y envueltos todos por una membrana epitelial. En la arteria umbilical unica se encuentran sólo dos vasos sanguíneos en el cordón umbilical; la arteria unica representa una persistencia de la segunda fase de desarrollo de las arterias en el periodo embrionario (64).

3.6.3.-Anomalías relacionadas.

Los pacientes con arteria umbilical unica son normales en 24% de los casos y 39% tienen anomalías placentarias.

La arteria umbilical unica fue descrita en 1970, se informó entonces que los varones se afectan mas que las mujeres, y que las mujeres con una sola arteria umbilical tienen mayor frecuencia de anomalías congénitas o anencefalia. Esto no se confirmó mas tarde pero si se conservó una frecuencia alta de anencefalia en mujeres afectadas. Cuando la arteria umbilical unica se relaciona con anomalías de la extremidad inferior, estas generalmente se encuentran del lado de la arteria que falta, aunque el lado afectado solo puede precisarse en la autopsia.

3.6.4.-Epidemiología.

Se ha informado una frecuencia en población general de arteria umbilical unica de 1:100 a 3.5:10 000 (14, 64); 25% a 64% de los afectados tienen anomalías congénitas asociadas; en gemelos la frecuencia de arteria unica es de 7%. Esta anomalía no es hereditaria y parece que forma parte de una diatesis en la cual los defectos morfológicos son frecuentes y pueden ser recurrentes. En los Estados Unidos se ha observado tres veces mas en blancos que en negros, pero en estos últimos las anomalías fetales tienen frecuencia casi doble que en blancos.

Las madres de pacientes con arteria umbilical unica suelen tener una incidencia alta de pérdidas fetales (31% contra 11% en grupos controles), y de preeclampsia. La arteria umbilical unica es en si misma una anomalía inocua, pero se asocia con una mortalidad perinatal de 56% en los niños afectados; 12% sobreviven pero son anormales en alguna manera. El peso promedio de estos niños es bajo al igual que el peso promedio de la placenta, se supone es debido a que una arteria faltante disminuye el aporte de oxígeno al feto (14).

3.7.-CARDIOPATÍAS CONGENITAS.

3.7.1.-Clasificación.

Las cardiopatías congénitas no suelen clasificarse, se describen con base en el análisis segmentario del órgano; al examen morfológico pueden reconocerse los siguientes grupos:

- 1.- Defectos septales atriales
- 2.- Defectos septales atrioventriculares
- 3.- Defectos septales ventriculares
- 4.- Ausencia del septum ventricular (ventrículo único)
- 5.- Defectos valvulares (atresia o estenosis):
 - a) Tricuspidales
 - b) Mitrales
 - c) Pulmonares
 - d) Aórticos
- 6.- Biventriculos cardíacos
- 7.- Epitelios heterotópicos en corazón
- 8.- Anomalías del tronco como
- 9.- Inconcordancia atrioventricular
- 10.- Anomalías coronarias (33)

Se excluyeron las anomalías de las grandes arterias y venas afluentes al corazón pues estas no son en sentido estricto cardiopatías. Las anomalías coronarias son defectos vasculares cardíacos y pueden considerarse verdaderas cardiopatías.

3.7.2.-Anomalías relacionadas.

Las cardiopatías congénitas pueden ser complejas y relacionarse con alteraciones compensatorias que dificultan el manejo de los pacientes. En general las anomalías cardíacas más raras pueden relacionarse o no con otros defectos no cardíacos, y las cardiopatías más comunes rara vez se relacionan con defectos extracardíacos (33).

Los pacientes con cardiopatías congénitas tienen en 25% de los casos malformaciones renales (60) y en 0,5% ano imperforado (34). Las cardiopatías congénitas que con mayor frecuencia se encuentran con defectos morfológicos relacionados son:

- 1) Enfermedad multivalvular
- 2) Defectos del septum atrioventricular
- 3) Estenosis tricuspídea
- 4) Levocardia
- 5) Cierre prematuro del foramen oval
- 6) Atresia o estenosis mitral
- 7) Atresia o estenosis tricuspídea
- 8) Comunicación interatrial

Algunos defectos vasculares con frecuencia se encuentran relacionados con defectos extracardíacos:

- 1) Arteria subclavia aberrante
- 2) Conexión venosa pulmonar anómala parcial
- 3) Origen pulmonar de arteria coronaria
- 4) Conducto arterioso persistente
- 5) Conexión venosa pulmonar anómala total (33)

3.7.3.-Epidemiología.

Las anomalías congénitas del corazón y las grandes arterias son los defectos morfológicos viscerales más frecuentes en el ser humano (33), su sencillez o complejidad influye en el diagnóstico clínico, tratamiento y pronóstico de los pacientes. La frecuencia de los defectos morfológicos cardíacos es de 8,1:1000 del total de nacimientos, 7,3:1000 del total de nacidos vivos y de 27,5:1000 en mortinatos (33). La frecuencia esperada de cardiopatía congénita es de 6-8:1000 nacimientos (34, 35).

Las cardiopatías más frecuentes son conducto arterioso persistente, comunicación interatrial, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar, estenosis aórtica; la frecuencia de cada una varía según el país y la población estudiados (110).

3.7.4.-Etiología.

Las cardiopatías congénitas pueden ser causadas por infecciones por virus de rubeola (persistencia del conducto arterioso y comunicación interventricular) o Coxsackie B (cardiomiopatía en el feto, defectos estructurales); son frecuentes en condiciones de hipoxia condicionada por la altitud mayor de 3000 m del lugar de nacimiento (comunicaciones interatrial e interventricular y conducto arterioso persistente); en forma experimental se ha demostrado la acción de diversos agentes teratógenos: deficiencia o exceso de vitamina A, deficiencia de riboflavina; actinomicina D, radiación, hipotermia o alteraciones hemodinámicas fetales (22). Los factores genéticos son importantes en algunos tipos de cardiopatías, aunque los factores ambientales pueden ser los iniciadores de la lesión cardíaca (110).

3.7.5.-Anatomía y Embriología.

La embriología y descripción anatómica de las cardiopatías congénitas pueden estudiarse con detalle en las publicaciones dedicadas a estos temas (33, 80), pues varían mucho de un tipo de defecto cardíaco a otro. Las anomalías relacionadas están descritas con amplitud en

los apartados correspondientes para cada anomalía congénita estudiada en este trabajo.

IV.-ASOCIACION VATER.

4.1.-Antecedentes.

La relación pareada entre displasia radial y atresia esofágica, entre atresia esofágica y ano imperforado, entre defectos de vértebras superiores y atresia esofágica y entre defectos de vértebras inferiores y ano imperforado ha sido reconocida (44, 79, 89).

Se han observado agrupaciones más complejas: en 1965 Kirkpatrick propuso un nuevo síndrome integrado por atresia esofágica con fistula traqueoesofágica, ano imperforado, cardiopatía congénita y anomalías óseas (44); en 1968 Fay y Gerald en forma independiente propusieron otro síndrome integrado por polidactilia, ano imperforado y anomalías vertebrales (89); en los años siguientes se informaron más casos de pacientes con el síndrome Say-Gerald (30, 41, 42, 62, 90, 112). En 1979 Quan y Smith (79) concluyeron que los defectos morfológicos de este grupo de anomalías no tienen relación patogénica entre sí, son numerosos, variados, complejos y de etiología desconocida, que se trate de una asociación de anomalías congénitas para la cual propusieron el acrónimo VATER: defectos Vertebrales, Anorrectales, traqueoesofágicos, Radiales y Renales.

En retrospectiva se advierte que los 5 casos informados por Kirkpatrick en 1965, uno de los 10 casos informados por Fay y Gerald en 1968 y varios informes de casos aislados (36, 41, 62, 112) corresponden todos a casos de asociación VATER. Esta asociación fue expandida en 1974 por Lentay y Miller a VACTERL: (por cardiovascular y (por extremidades (límbos en inglés), por la frecuencia alta de cardiopatías congénitas, arterie umbilical única y anomalías de extremidades inferiores en estos pacientes.

4.2.-Definición.

Los grupos de anomalías congénitas que componen la asociación VATER son cinco según la definición de Quan y Smith (79), u ocho según la definición de Lentay (111); los tipos específicos de malformaciones en cada grupo varían de un autor a otro (45). Todo esto es causa de confusiones en la literatura donde se han propuesto otros acrónimos como VACTEL, VACTERL, TREALLE, ARTICLE, ARTICLE-V, LEATHER (donde la L significa intestinal y la E significa etcétera) (46, 43), o se ha sugerido que no se empleen (31). Se han usado números diversos de defectos como criterio mínimo para integrar el diagnóstico: dos criterios mayores (114), tres criterios mayores (9, 10, 45, 67), tres criterios mayores y uno o varios menores, o cuatro criterios mayores (50), o considerar un espectro de anomalías

congénitas que varía de 1 a 5 o 6 defectos asociadas (10, 43, 45).

Todas las combinaciones de dos anomalías congénitas se presentan con frecuencia mayor que la esperada por azar, la frecuencia es aun más grande cuando se toman grupos de tres defectos en relación con la esperada por azar. No hay ninguna anomalía dentro de cada grupo que tenga una asociación especial con la asociación VATER, esto incluye todos los defectos de las extremidades (9, 45).

Frecuencia de defectos morfológicos asociadas.

3 anomalías	66-72%
4 anomalías	13-24%
5 anomalías	4-20%
	(9, 45)

Combinaciones más comunes de defectos morfológicos:

cardíacas + renales + extremidades	38%
anales + cardíacas + renales	26%
vertebrales + renales + extremidades	14%
vertebrales + anales + renales	14%
	(45)

Frecuencia de asociación de anomalías congénitas por pares:

	(45)	(79)*	(9)†
traqueoesofágicas + renales	14.7%		10.0%
traqueoesofágicas + cardíacas	36.8%		15.0%
traqueoesofágicas + anales	10.3%	10.0%	10.0%
traqueoesofágicas + vertebrales	5.9%	23.0%	23.0%
traqueoesofágicas + extremidades	20.6%	7.0%	7.0%

anales + cardíacas	20.9%		9.0%
anales + traqueoesofágicas	5.2%	7.0%	7.0%
anales + renales	31.3%		31.0%
anales + extremidades	13.4%	5.0%	5.0%
anales + vertebrales	9.7%	36.0%	36.0%

renales + traqueoesofágicas	2.4%
renales + cardíacas	25.7%
renales + anales	9.3%
renales + vertebrales	6.6%
renales + extremidades	21.7%

cardíacas + anales	1.2%
cardíacas + vertebrales	2.3%
cardíacas + extremidades	7.7%
cardíacas + renales	5.1%
cardíacas + traqueoesofágicas	1.4%

vertebrales + extremidades	32.3%
vertebrales + renales	17.7%
vertebrales + traqueoesofágicas	2.5%

vertebrales + cardiacas	24.7%		
vertebrales + anales	8.2%		
extremidades + renales	4.0%	54.0%	
extremidades + traqueoesofágicas	0.6%	3.0%	3.0%
extremidades + cardiacas	7.1%		19.0%
extremidades + anales	0.8%	1.0%	3.0%
extremidades + vertebrales	2.2%	27.0%	27.0%

* cardiacas incluye arteria umbilical única, extremidades solo incluye malformaciones radiales.

Se han informado agrupaciones significativas entre hipoplasia pulmonar y aplasia o hipoplasia renal; como

grupo y todas entre sí; atresia anal, anomalias de genitales externos, siringomelia y aplasia renal; y de atresia de esófago y atresia anal (40).

4.3. -CRITERIOS MAYORES.

Con los defectos morfológicos que definen a la asociación VATER. Se describen estos defectos como se han informado en la literatura médica. Se han informado tipos diferentes de anomalias en cada grupo considerado criterio mayor, las anomalias más características se consideran como parte de la definición estricta, y las anomalias menos frecuentes en los pacientes con asociación VATER se consideran parte de la definición amplia.

DEFINICIONES DE LAS ANOMALIAS DE LA ASOCIACIÓN VATER.

Tipo de malformación	Definición estricta	Definición amplia
Vertebrales	Ausencia de fusión vertebral Hemivértebra Espina bifida oculta	Otras anomalias vertebrales: fusión o ausencia de costillas
Anorrectales	Con fistulas rectovaginal o perineal o sin ellas; incluye estenosis anal	Atresia con otras anomalias gastrointestinales
Cardiacas	Comunicación interventricular Comunicación interatrial Tetralogía de Fallot	Otras anomalias cardiovasculares
Traqueoesofágicas	Incluye atresia sin fistula y fistula sin atresia	Estenosis esofágica
Renales	Agenesia o displasia renal, unilateral o bilateral	Riñones supernumerarios, duplicados, fusionados, otros.
Extremidades	Reducción preaxial (radial o cubital) Polidactilia preaxial	Otras reducciones Otras polidactilias

(46)

4.3.1.-Anomalías traqueoesofágicas (1E).

Las malformaciones traqueoesofágicas incluyen fistula y atresia esofágicas y las combinaciones de ambas; 37-96% de los pacientes tienen AE con FIE distal. 6% AE aislada y 3% FIE aislada (114, 115). Los pacientes con AE+FIE suelen tener asociación VATER en 7-14%. La frecuencia de AE+FIE en asociación VATER es de 24-83% (9, 45, 50, 67, 111, 114, 115).

4.3.2.-Anomalías anorrectales (A).

Las anomalías anorrectales comprenden todas las variedades de ano imperforado; la mayoría de las lesiones son altas (9, 67, 115). Casi todos los niños tienen anomalías altas con fistula rectouretral, algunos anomalías bajas con fistula rectoperineal; de las niñas 50% tienen anomalías altas con fistula rectovaginal y las demás anomalías bajas con fistula rectovulvar o rectoperineal (114); los pacientes con anomalías altas a menudo tienen anomalías renales (67). La frecuencia es de 40-83% (9, 45, 50, 67, 111, 114, 115).

4.3.3.-Anomalías renales (Ren).

Las anomalías renales incluyen agenesia renal, hidronefrosis, riñón en herradura, riñón hipoplásico, obstrucción ureteropélvica, ectopia renal cruzada, riñón pélvico, duplicación renal, riñón multiquístico e hipoplasia de arteria renal (114). La agenesia renal unilateral es la más común y no tiene predominio de lado derecho o izquierdo (45, 50, 67, 115). La frecuencia es de 50-85% (9, 45, 50, 67, 111, 114, 115).

4.3.4.-Cardiopatías congénitas (C).

Las cardiopatías congénitas son muy variadas, la más común es la comunicación interventricular que se observa en 30-61% de los casos (9, 45, 115), y se asocia a menudo con otras anomalías: tetralogía de Fallot, comunicación interauricular y conducto arterioso permeable. También se han informado comunicación interatrial en 20% de los casos, transposición de grandes arterias, tronco arterioso, coartación de aorta, dextrocardia (114); y tetralogía de Fallot (115). La frecuencia es de 21-84% (45, 50, 67, 71, 111, 114).

4.3.5.-Arteria umbilical única (U).

La arteria umbilical única tiene frecuencia de 13-70% (9, 50, 111).

4.3.6.-Defectos congénitos vertebrales (V).

Las anomalías vertebrales incluyen hemivértebras, que

es el defecto más común; vértebras en mariposa, en cuña, o supernumerarias; pedículos vertebrales ausentes o hipoplásicos, hipoplasia o fusión de vértebras, escoliosis, displasia o agenesia del sacro; la frecuencia varía entre 23-90% (9, 45, 50, 67, 111, 114, 115). Por su frecuencia alta la espina bifida es excluida por algunos autores (114) pero otros la incluyen entre las anomalías vertebrales consideradas criterios mayores (46). La frecuencia de escoliosis/lordosis/hiposis es de 32%, pueden ser consideradas como defectos menores si no están asociadas con otros defectos vertebrales (114).

4.3.7.-Deficiencias esqueléticas de extremidad superior (Rad).

Las anomalías radiales comprenden agenesia radial, hipoplasia de radio y cubito, solidactilia preaxial, sindactilia (111); los pacientes con anomalías radiales con frecuencia presentan ausencia o hipoplasia del pulgar; las lesiones aisladas del pulgar son las más frecuentes e incluyen agenesia, duplicación, bifurcación y digitalización (50). Los defectos aislados del pulgar se han considerado como criterio menor (114). La frecuencia varía entre 13-75% (9, 50, 111, 114, 115).

4.3.8.-Deficiencias esqueléticas de extremidad inferior (L).

Las anomalías de la extremidad inferior incluyen hipoplasia de fémur, hipoplasia o agenesia de tibia o peroneo, ausencia de metatarsianos, solidactilia preaxial y sindactilia (111); luxación de cadera, contracturas en flexión, hiperextensión de cadera, cova valga, hipoplasia de isquion, genu recurvatum, pie hendido (sinza de langosta), y talipes el cual a menudo es bilateral (26). Puede considerarse criterio menor (114); la frecuencia es de 20-43% (50, 114).

4.4.-CRITERIOS MENORES.

Se denominan así a los defectos morfológicos que no se han propuesto como parte de la asociación VATER pero que se encuentran en los pacientes con los criterios suficientes para diagnosticarla, y las anomalías que algunos investigadores han supuesto parte de la asociación pero no son aceptadas como tales por la mayoría de los autores.

4.4.1.-Anomalías congénitas encefálicas y craneales.

Han sido propuestas como parte de la asociación, se han descrito hidrocefalia, estenosis del acueducto de Silvio, hipoplasia de las raíces nerviosas y cuernos

anterior y posterior de la médula espinal en relación con una extremidad hipoplásica; y craneosinostosis (1).

4.4.2.-Anomalías faciales.

Las anomalías oculares descritas son ptosis palpebral, estrabismo, opacidad de la córnea, miopía, anisocoria y heterocromía del iris (32).

Los defectos auriculares se hallan en 11-33% de los casos, comprenden apéndices preauriculares, orejas displásicas, implantación baja de orejas, senos preauriculares y defectos del canal auditivo (50, 114).

El labio y paladar hendidos se hallan en 11-29% de los casos, pueden ser unilaterales o bilaterales (45, 50, 69, 114).

La atresia de coanas tiene frecuencia de 11%, puede ser unilateral o bilateral (50, 114).

4.4.3.-Anomalías pulmonares.

Han sido descritas en diversos informes agenesia pulmonar (50, 111) y agenesia traqueal (63); la agenesia pulmonar se asocia a menudo con deficiencias esqueléticas, anomalías de grandes arterias, cardíacas, urogenitales, de vías aéreas superiores, cara, nervios craneales, tubo digestivo bajo y esófago; la agenesia traqueal se asocia con deficiencias del radio, anomalías cardíacas, gastrointestinales y genitourinarias, 63% de estos pacientes tienen asociación VATER; se ha propuesto que la agenesia pulmonar y la agenesia traqueal forman parte del espectro de defectos congénitos de esta asociación (46, 63).

4.4.4.-Anomalías de costillas.

Se encuentran en 25-57% de los pacientes, a menudo se encuentran en pacientes con defectos vertebrales, algunos casos tienen raquis normal. Las lesiones incluyen fusión de costillas, costillas supernumerarias, costillas hipoplásicas, y costillas bifidas (50, 114).

4.4.5.-Anomalías del intestino delgado.

Se encuentran en 11-22% de los casos, se han descrito atresia duodenal, cuya frecuencia en el grupo es de 21% (67); estenosis pilórica, divertículo de Meckel y malrotación intestinal (50, 69, 114).

4.4.6.-Hernias inguinales.

En 11-23,4% de los pacientes se encuentran hernias

inguinales, la mayoría son bilaterales y se observan con mayor frecuencia en varones (50, 114).

4.4.7.-Anomalías uretrales.

La frecuencia observada es de 22-36%, algunas veces se encuentran sin defectos renales asociados; las anomalías incluyen agenesia de ureter, ureterocele, hidro-ureter, ureter bifido, megaloureter (114); agenesia de uretra y vejiga neurogénica (50).

4.4.8.-Anomalías de genitales.

Se han descrito en varones criptorquidia, que es la anomalía más frecuente y a menudo unilateral; ausencia de conductos deferentes (50); atrofia del escroto, escroto bifido, agenesia del pene (26); micropene, hipospadias, estenosis del meato uretral, prepucio recudante. En las niñas agenesia o hipoplasia de ovarios, agenesia de genitales internos (utero, trompas y vagina) (43); atresia vaginal, defectos de fusión mulleriana con duplicaciones variables de los genitales, genitales ambiguos, labios ectópicos, labios fusionados, agenesia de vulva y pseudohermafroditismo femenino. Tienen frecuencia de 15-43,5% (3, 50, 65, 93, 114).

4.4.9.-Otras.

Se han informado atresia de colon, hemipelvis, paralisia facial, polimicrogria, hernia de Morgagni, agenesia de vías biliares y vesícula biliar (114); micrognatia, hipertelorismo, torticolis, páncreas anular (67); onfalocela en 6% de los casos, defectos del tubo neural en 10% y hernia diafragmática en 8% (45); agenesia de vejiga urinaria, cola (26); asplenia, uraco persistente e hipoplasia de arteria iliaca primitiva (111).

4.5.-Epidemiología.

En 1864 fue descrito un paciente con amelia de las extremidades superiores y focomelia de las extremidades inferiores que originaba por el ombligo (33), es tal vez uno de los casos registrados más antiguos de asociación VATER; también se han informado dos fetos, uno de 63 mm y otro de 94 mm con malformaciones traqueoesofágicas, anales, cardíacas, esqueléticas y arteria umbilical única; por esto el examen de los fetos abortados puede ser importante para consejo genético de acuerdo con el diagnóstico realizado (76, 122).

La edad gestacional media es de 39,2 semanas (límites 30-42 semanas); el peso medio de los varones es de 2,9 kg (límites 2-3,8 kg) y el de las mujeres es de 2,9 kg

(límites 2.3-3.9 kg); los límites de peso en general son de 1000-3900 g (67, 114). La talla media de los varones es de 45.5 cm (límites 44-54.5 cm) y de 49.4 cm en las mujeres (límites 47.3-51.2 cm) (114).

El 12% de los pacientes son mortinatos y 45% mueren en el primer año de vida (45). La muerte ocurre antes de las dos semanas de vida en el 54% de los casos y en el 46% sucede entre los 6 y 26 meses de edad (114). La frecuencia de la asociación VATER es de 1:6.10 000 a 1:3.500 nacidos vivos (45, 71).

Son frecuentes polihidramnios, hemorragia transvaginal escasa en el primer trimestre, actividad fetal disminuida y oligohidramnios. Predominan los varones, la frecuencia observada es de 57-71% (19, 45, 67, 115). La frecuencia de prematuros es de 40-64%; tienen bajo peso al nacer en 20-25% de los casos y su crecimiento en peso y talla es lento (45, 50, 67, 115). Sin embargo hacia el tercer año de vida se sitúan cerca de la percentila 50 en edad y peso; la mayoría tienen inteligencia normal (115).

4.6.-Etiología.

El 10.6% de los pacientes tiene madres diabéticas, se ha informado de ingestión de progestágenos en 8.7% de las madres (7, 69-72) pero no se ha establecido una relación causal (94); otros fármacos informados en la literatura son: antieméticos, diazepam, drogas para fertilidad, hormonas tiroideas, difenilhidantoína, drogas antihipertensivas, antibióticos, L51, anfetaminas, sedativos, compuestos de hierro inyectables, cloproprazina y cocaína (1, 20, 36, 65, 114).

La mayoría tienen cariotipo normal (26, 50, 67, 69, 115); suelen ser casos esporádicos sin evidencia de participación de agentes genéticos o ambientales (3, 30, 111). La edad de los padres no influye. Este espectro de anomalías puede ocurrir en varias enfermedades, incluyendo alteraciones cromosómicas; algunos componentes de la asociación VATER tienen herencia dominante; se ha informado de gemelos monócigotos concordantes para fistula traqueoesofágica y discordantes para la asociación VATER (43); todo esto sugiere heterogeneidad etiológica (26, 45, 111).

Un pequeño subgrupo de pacientes con asociación VATER tiene herencia autosómica dominante; las anomalías que lo caracterizan comprenden defectos renales (riñón hipoplásico, valvas uretrales posteriores, reflujo uréterovesical, estenosis del meato); de las orejas (apéndices auriculares, defectos neurosensoriales, orejas satíriiformes); anales (estenosis anal, ano curbierto, piel perianal redundante, ano imperforado de

tipo alto), radiales (pulgar superrumario, anchos, bifidos o digitiformes) y otras anomalías en manos y pies. (47).

4.7.-Patogenia.

Se han propuesto diversas hipótesis:

4.7.1.- Los factores hereditarios se han estudiado por analogía con las alteraciones de las extremidades en una cepa de ratón mutante con nariz dominante (92), sin embargo esta hipótesis fue abandonada por la evidencia epidemiológica de la falta de afectación familiar y la presentación esporádica de los casos (93).

4.7.2.- La asociación VATER es producto de un defecto mesodérmico que ocurre entre la 4a. y 7a. semanas de vida intrauterina; según la época en que ocurra la lesión varía el espectro de defectos superpuestos, los cuales se han integrado en el "espectro de displasia mesodérmica axial"; las anomalías del corazón, tubo digestivo, riñones y extremidades son causadas por la sobradistensión del tubo neural durante la embriogénesis, pues estos defectos se han visto en estados de disrafia del tubo neural y en la distensión experimental del tubo neural (31).

4.7.3.- La presencia de un defecto en un complejo de campos de desarrollo, este se define como la parte de un embrión que reacciona temporal y espacialmente como una unidad coordinada a las fuerzas localizadas de organización y diferenciación. Una disrupción del complejo de campos de desarrollo puede resultar en defectos congénitos múltiples, a menudo contiguos y a veces distantes entre sí, ninguno de ellos está siempre presente en los casos informados (9, 45, 67, 115).

4.7.4.- Las anomalías en el flujo sanguíneo del embrión en desarrollo pueden llevar a un espectro de anomalías congenitas graves de la mitad caudal del embrión, cuyo extremo más grave es la sirenomelia; en un paciente sirenomielico se observa casi siempre una sola arteria umbilical, la falta de la otra arteria altera la nutrición de los tejidos en desarrollo e impide la separación de los primordios de las extremidades y estas quedan fusionadas. se observan otras anomalías en los órganos vecinos (105, 106).

4.7.5.- Durante la embriogénesis el fenómeno de la muerte celular programada es esencial para que los órganos tomen forma normal o se defina la estructura de ciertas regiones corporales, como el paladar, por fusión de pliegues palatinos; o los dedos, por remoción del tejido interdigital. La muerte celular excesiva o escasa puede ser causa de malformaciones, esto suele

ser causado por alteraciones en el metabolismo celular oxidativo por hipoxia o isquemia, esto ocurre durante la implantación del cigoto o por teratogenos; las malformaciones de la asociación VATER son producidas por una lesión del embrión entre los días 32 a 49 del desarrollo, período crítico de la organogénesis embrionaria (54).

4.8.-Diagnóstico diferencial y relaciones con otros defectos morfológicos.

Las anomalías de la asociación VATER se superponen a los defectos causados por talidomida (71), a las asociaciones MURC y (HARRÉ (46, 114) y el síndrome de regresión caudal (111); 9% de los casos tienen causas conocidas como trisomía 13, trisomía 18, deleción 4p-, deleción 5p-, deleción 6q-, deleción 13q-, deleción 22q-, síndrome Meckel, síndrome Zellweger; 25% tienen fenotipos o síndromes de etiología desconocida, como síndrome de aplasia mulleriana, secuencia de ectrofia de cloaca, sirenomelia, síndrome Potter, bandas amnióticas, síndrome Goldenhar y gemelos unidos; 66% de los pacientes con asociación VATER no tienen otra alteración identificable (45, 46, 50, 53, 79).

Se ha sugerido que la asociación VATER, el síndrome de regresión caudal, la secuencia Rokitanzky y tal vez los gemelos monocigotos representen diferentes grados del mismo defecto, y se han agrupado como la secuencia (Wahnel (75, 101, 123).

El síndrome Holt-Oraa muestra herencia autosómica recesiva y se caracteriza por deficiencias radiales y cardiopatía congénita; la asociación VATER no tiene patrón hereditario y tiene numerosas otras anomalías; han sido confundidos (97).

En ocasiones se informan casos de pacientes con numerosas anomalías y no se reconocen los pacientes con asociación VATER (5, 17, 39, 61, 103); se ha descrito un síndrome de ano imperforado con anomalías de manos, pies y orejas que podría considerarse como asociación VATER, sin embargo tiene herencia autosómica dominante y no se han informado en el otros defectos morfológicos (113).

V.-ASOCIACION VATER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

5.1.-Frecuencia de anomalías congénitas y análisis estadístico.

En el Instituto Nacional de Pediatría entre 1970 y 1988 se nacieron 5125 autopsias, de ellas 998 tienen una o mas de las anomalías de la asociación VATER; estas se tomaron como universo de trabajo. Los 53 pacientes con asociación VATER se definieron por la presencia de tres o mas cualesquiera anomalías consideradas criterios mayores de la asociación VATER.

5.1.1.-Agrupación y frecuencia de las anomalías congénitas.

Los 53 pacientes con asociación VATER tienen tres o mas anomalías; muchos de ellos con 4 o 5 y algunos con 6 de los criterios mayores.

No. de anomalías	No. de casos	%
3	20	43
4	15	30
5	10	19
6	4	8

Las frecuencias de los criterios mayores son las siguientes:

Anomalías	No. de casos	%
Cardíacas	40	75.5
Renales	30	56.6
Anorrectales	30	56.6
Extremidad inferior	28	52.8
Traqueoesofágicas	21	39.6
Radiales	25	47.2
Vertebrales (1)	23	43.4
Arteria umbilical única (2)	10	18.9

- (1) Para 30 casos cuyas radiografías fueron examinadas.
 (2) Para 24 casos cuyos cordillos fueron examinados macro y microscópicamente.

Las frecuencias de los criterios menores son las siguientes:

Anomalías	No. de casos	%
Faciales	26	49.1
Intestinales	19	35.6
Genitales	18	34.0
Costales	12	22.6
Endocrínicas	11	20.6
Troncales (torax)	9	17.0
Pulmonares	5	9.4

5.1.2.-

Se calculó la frecuencia observada de las anomalías congénitas consideradas criterios mayores de VATER en la población del universo y se tomó como la frecuencia esperada de la muestra estudiada; se calculó también la frecuencia de las anomalías en la muestra.

	VATER	Universo
Anorrectales	30	33
Cardíacas	40	517
Traqueoesofágicas	21	59
Renales	30	124
Radiales	25	22
L (miembro inferior)	28	39

χ^2 calculada = 145.55 grados de libertad = 5
 χ^2 crítica = 11.07 alfa = 0.05

Estas frecuencias se compararon con una prueba de χ^2 para diversas variables independientes, la $P < 0.05$ de que la población de la muestra es diferente de la población del universo, y puede suponerse que existe alguna relación entre las anomalías estudiadas. No se incluyeron los defectos vertebrales ni la arteria umbilical única, ya que no hay datos suficientes para precisar su frecuencia en el universo de trabajo.

Se calcularon para cada criterio mayor, los valores de χ^2 para dos muestras independientes:

Anorrectales	$\chi^2 =$ 34.27
Cardíacas	$\chi^2 =$ 101.6
Traqueoesofágicas	$\chi^2 =$ 4.16
Renales	$\chi^2 =$ 0.32
Radiales	$\chi^2 =$ 41.93
L (miembro inferior)	$\chi^2 =$ 28.01

χ^2 crítica = 3.84 grados de libertad = 1
 alfa = 0.05

Las anomalías renales tienen $F > 0,05$ y por tanto no hay diferencias entre los defectos renales del grupo VATER y los del universo de anomalías congénitas en el IMF, todos los otros grupos de anomalías en la asociación VATER difieren en forma significativa del universo de defectos morfológicos.

Los criterios menores fueron examinados en forma similar, los defectos de costillas y cráneo no están incluidos ya que no se examinaron las placas radiográficas de los pacientes del universo de trabajo.

	VATER	Universo
Intestinales	19	148
Genitales	18	56
Encefálicas	11	125
Faciales	26	158
Pulmonares	5	46

χ^2 calculada = 12,28 grados de libertad = 9
 χ^2 crítica = 16,92 alfa = 0,05

Al comparar los resultados de una prueba de χ^2 para diversas variables independientes se observa que $F > 0,05$ y que no hay diferencias entre este grupo y la población del universo. Se analizó cada grupo con una prueba de χ^2 para dos muestras independientes:

Intestinales	$\chi^2 = 0,52$
Genitales	$\chi^2 = 9,62$
Encefálicas	$\chi^2 = 3,7$
Faciales	$\chi^2 = 0,44$
Pulmonares	$\chi^2 = 0,49$

χ^2 crítica = 3,84 grados de libertad = 1
 alfa = 0,05

Por lo las anomalías genitales corresponden a un grupo distinto de la población del universo, se puede considerar que están relacionadas con la asociación VATER en igual forma que los criterios mayores.

5.1.3.-

Se compararon el número de anomalías presenta en cada paciente del universo contra los de la muestra:

Número de anomalías	VATER	Universo
2 o -	0 0%	805 85,4%
3	23 45,4%	124 13,1%
4 o +	30 56,6%	14 1,5%

χ^2 calculada = 413,28 χ^2 crítica = 9,21 alfa = 0,01

Se concluyó que ambos grupos son diferentes si se toman al menos tres anomalías como número mínimo para hacer el diagnóstico.

5.1.4.-

La muestra se dividió en dos grupos, uno con al menos tres de las anomalías descritas por Guan y Smith (79): vertebrales, anorrectales, traqueoesofágicas, renales y radiales, y otro grupo con una o dos de aquellas anomalías y una o mas de las descritas por Pentamby (111): cardíacas, arteria umbilical única y de extremidades inferiores. El primer grupo se consideró más limitado que el segundo, y se nombró grupo Restringido, al segundo grupo se lo llamó grupo Extendido.

La frecuencia de las anomalías encontrada en cada sub-grupo es:

	Restringido	Extendido	Total
Vertebrales	13	10	23
Anorrectales	13	12	25
Cardíacas	12	28	40
Traqueoesofágicas	9	12	21
Renales	16	14	30
Radiales	12	13	25
L (miembro inferior)	10	16	26
O (arteria umbilical única)	/	3	10

χ^2 calculada = 11,6 grados de libertad = 6
 χ^2 crítica = 12,59 alfa = 0,05

El análisis con la prueba de χ^2 para diversas variables independientes revela $F > 0,05$, por tanto no hay diferencia en la distribución de las anomalías en cada grupo según la frecuencia observada. La variable O no se incluyó pues tiene un valor menor de 5 en el grupo amplio, y la excluye de la prueba de χ^2 .

Si se examinan en tablas de 2×2 cada malformación se obtienen estos resultados:

Vertebrales	$\chi^2 = 0,97$
Anorrectales	$\chi^2 = 2,43$
Cardíacas	$\chi^2 = 3,66$
Traqueoesofágicas	$\chi^2 = 0,15$
Renales	$\chi^2 = 0,59$
Radiales	$\chi^2 = 0,01$
L (miembro inferior)	$\chi^2 = 1,62$
O (arteria umbilical única)	$\chi^2 = 2,26$

χ^2 crítica = 3,84 grados de libertad = 1
 alfa = 0,05

Solo las cardiopatías congenitas tienen $P < 0.05$ por tanto el tiene una relación con el grupo extendido, donde su frecuencia es muy alta; todas las demás malformaciones no se relacionan en especial con ninguno de los grupos y considerado en conjunto el grupo VATER es homogéneo.

5.1.5.-

Se analizaron los defectos congénitos agrupados en pares. Se tomó una anomalía índice y se sumaron las frecuencias de todas las combinaciones de esa anomalía índice con las otras anomalías, con esto se formó un grupo que se comparó con la suma de frecuencias de todos los otros pares de defectos, excluida la malformación índice con la prueba de χ^2 en una tabla 2×2 . De esta forma, las anomalías vertebrales, anorrectales y la arteria umbilical única, cada una de ellas junto con alguna otra anomalía del grupo VATER, se asocian más con el grupo restringido, y los defectos cardíacos y de extremidad inferior se asocian más con el grupo extendido. Las anomalías traqueoesofágicas, renales y radiales no se relacionan en especial con los grupos.

Vertebrales/otra	$\chi^2 = 5.35$
Anorrectal/otra	$\chi^2 = 11.3$
U-arteria umbilical única/otra	$\chi^2 = 5.65$
Cardíacas/otra	$\chi^2 = 23.1$
L-miembro inferior/otra	$\chi^2 = 7.0$

χ^2 crítica para 1 grado de libertad = 3.84

5.1.6.-

Los tríos de defectos congénitos se analizaron de la forma siguiente: se tomó un par de anomalías y se sumó la frecuencia de todas las combinaciones de ese par con cada una de las demás anomalías y se comparó con una prueba de χ^2 con la suma de frecuencias de todos los demás tríos de defectos en una tabla de 2×2 . Se obtuvieron los siguientes resultados: los tríos con anomalía anorrectal y otro par de defectos mostraron relación significativa con el grupo restringido, excepto malformación anorrectal con cardiopatía congénita y anomalías de extremidades inferiores; y sólo los tríos de anomalías que incluyeran el par Cardíaco/L-extremidad inferior se relacionaron con el grupo extendido; todas las demás combinaciones de malformaciones no mostraron relación especial con alguno de los grupos.

Anorrectal/Vertebral/otra	$\chi^2 = 12.64$
Anorrectal/TraqueoEsofágico/otra	$\chi^2 = 5.13$
Anorrectal/Radial/otra	$\chi^2 = 5.52$
Anorrectal/Renal/otra	$\chi^2 = 4.9$
Anorrectal/U-arteria única/otra	$\chi^2 = 4.02$

Cardíacas/L-miembro inferior/otra $\chi^2 = 24.27$

χ^2 crítica para 1 grado de libertad= 3.84

5.2.-Epidemiología.

De los 53 pacientes, 27 eran varones (51%) y 26 mujeres (49%); la mayoría eran recién nacidos.

Edad - 28 días	37 casos	69.8%
1-6 meses	12 "	22.6%
7m - 2 a	3 "	5.7%
10 años	1 "	1.9%

La edad materna se obtuvo en 35 casos, en promedio era de 25.8 años, con límites de 13 a 48 años. La mayoría de los productos se obtuvo en las tres primeras gestaciones, esto se relaciona con la juventud de las madres. La edad gestacional fue en promedio de 37.5 semanas, con límites de 28 a 40 semanas.

Gestación	I	15 casos	28.3%
	II	8 "	15 %
	III	7 "	13.2%
	IV	7 "	13.2%
	V o + 12	"	22.6%

En 40 casos se obtuvo el peso al nacer, en promedio fue de 2994 g, con límites de 1300 a 3275 g; la talla al nacimiento se obtuvo en 14 casos, en todos se halla entre las percentiles 20 y 50 y 71.4% estaban por encima de la percentila 50. Un tercio de los pacientes fue prematuro, y de los 53 pacientes el 45% eran hipotrofos al nacer.

Peso/Edad gestacional

De término eutrófico	15 casos	40.5%
De término hipotrófico	11 "	29.7%
Prematuro eutrófico	5 "	13.5%
Prematuro hipotrófico	6 "	16.2%

En un caso se obtuvo el antecedente de exposición a medicamentos antitiroideos, la madre era hipertiroidea y el paciente nació con bocio. No hay antecedentes de exposición a estrógenos en ningún caso.

Se compararon las medias de la edad del paciente al morir, las semanas de gestación, el peso al nacer y el número de gestación de la cual fue producto con la frustada x² para diversas variables independientes y no se halló diferencia entre ambos grupos.

	Grupo Restringido	Grupo Extendido
Edad al fallecer (días)	63,13	26,46
Semanas de gestación	37,7	37,46
Peso al nacer (g)	2308,5	2521,48
Número de gestación	3,2	5,9

x² calculada = 0,72 grados de libertad = 3
 x² crítica = 7,82 alfa = 0,05

Se excluyó una paciente de 10 años de edad del grupo sapito, pues impondría una desviación grande al promedio.

El cariotipo se realizó en 5 pacientes, cuatro fueron normales y uno mostró delección de parte de un cromosoma.

Cariotipos: 4 casos 46,XX
 1 caso 45,X,-1

5.3.-Patrones de malformaciones encontrados en relación con la asociación VALEN.

La asociación VALEN se halló superpuesta a otros síndromes con malformaciones en 17 pacientes; 9 de ellos tenían dos o más de estos síndromes; estos pacientes tenían criterios para diagnosticar asociación VALEN y la otra enfermedad; estas son:

	No. de casos
Secuencia de ontalocele	4
Secuencia Rokitanaky	3
Secuencia Klippel-Feil	3
Secuencia de extrofia de cloaca	3
Malformación de Handy-Walker	2
Trisomía 0	2
Asociación MURC	1
Asociación CHARGE	1
Secuencia de extrofia vesical	1
Malformación de Arnold-Chiari	1
Síndrome de Miller-Dieker	1
Secuencia de holoprosencefalia	1
Trisomía G (Síndrome Down)	1
Síndrome de leucisomerismo	1
Secuencia de meningocele	1

5.4.-Otras enfermedades.

Tres pacientes tenían enfermedades diferentes de los defectos morfológicos, una enfermedad de Hirschsprung, otro con mucoviscidosis y el tercero con aplasia pura de serie roja.

ANOMALIAS CONGENITAS EN 53 CASOS DE ASOCIACION WATER

Criterios de Owen y Smith

V A TE Ren Rad

Grupo Restringido

NUMPAT	V	A	C	TE	Ren	Rad	L	O	G	E	P	I	F	Co	Cr	Malformaciones asociadas	
1.- 71-151			A	C	TE	Ren	Rad		G				F				
2.- 73-29	V	A	C	TE	Ren				G	F	I	F				Parálisis facial, síndrome de levoisomerismo	
3.- 75-15	V	A	C		Ren	Rad			G		I					Síndrome Down, secuencia de cloaca.	
4.- 76-134	V	A			Ren		L	O	G	E			I	F		Secuencia de extrofia vascular	
5.- 77-16	V	A	C		Ren		L	O					I	F		Cólea	
6.- 77-159			A		Ren	Rad	L						F		Cr	46 XX	
7.- 77-181	V	A	C		Ren		L				P				Co		
8.- 76-74	V	A				Rad	L						I		Co		
9.- 82-58			A	C	TE	Ren			U								
10.- 82-144			A	C		Ren	Rad	L	G	E			I	F	Co	Cr	trisomía D
11.- 82-226			A		Ren	Rad	L	O	G				F		Co		46 XYq-
12.- 82-240	V	A			Ren		L	O	G	E			I			Cr	Secuencia rokittansky, secuencia de cloaca, malformación de Arnold-Chiari, onfalocelo,
13.- 85-76				C	TE	Ren	Rad			E			F		Co		Atresia de coanas, 46 XX
14.- 85-120	V	A	C	TE	Ren	Rad			G				I		Co		
15.- 85-134	V	A		TE		Rad				E	P						
16.- 86-03			A	C	TE	Ren	Rad	L					I	F			
17.- 86-20	V	A	C		Ren												
18.- 86-123	V	A	C			Rad	L	O	G	E			I	F		Cr	Síndrome Miller-Dieker, Síndrome Dandy-Walker.
19.- 87-209	V	A		TE		Rad							I		Co		
20.- 88-58	V			TE	Ren				U						Co		

V vertebrales
 TE traqueoesofágicas
 U arteria umbilical única
 E encefálicas
 F faciales
 A anorrectales
 Ren renales
 L extremidad inferior
 P pulmonares
 Co costales
 C cardíacas
 Rad radiales
 G genitales
 I intestinales
 Cr craneales

Criterios ampliados de Tentany
V A C (incluye O) TE Ren L (incluye Rad y L)
Grupo Extendido

NÚMERO	V	A	C	TE	Ren	Rad	L	O	G	E	P	I	F	Co	Cr	Malformaciones asociadas
21.-71-44	V	A	L										F	Co	Cr	
22.-72-207	V				Ren		L									Secuencia holoprosencefalia.
23.-72-245	V		C		Ren											Secuencia Klippel-Feil.
24.-73-107		A				Rad	L		G				F			
25.-73-330		A	C	TE					G				F			Secuencia Rokitansky, secuencia de cloaca.
26.-74-75	V		C			Rad	L			E			F	Co		Síndrome Bandy-Walker, trisomía D.
27.-74-135	V		C		Ren								F			Secuencia Klippel-Feil.
28.-75-4		A	C		Ren				G							
29.-75-133			C			Rad	L						I	F	Cr	Mucopolisacaridosis, onfalocela, aplasia cutis.
30.-75-176			C	TE		Rad	L									
31.-76-293		A			Ren											
32.-77-20			C	TE	Ren		L					I				
33.-78-51		A	C			Rad	L						F			
34.-79-5	V		C							E			F	Co		46 XX
35.-79-76			C	TE	Ren		L									
36.-79-69			C			Rad	L		G			I				
37.-80-116		A	C			Rad							F			
38.-81-70			C		Ren	Rad	L	O	G	E			F		Cr	
39.-82-121			C	TE		Rad	L		G				I	F		Asociación CHARGE, onfalocela.
40.-83-140	V		C			Rad							F			
41.-83-149			C			Rad	L			E			F		Cr	
42.-83-174			C	TE				O								Secuencia Rokitansky, onfalocela.
43.-83-177	V				Ren		L		G			I				
44.-83-185			C	TE	Ren							F				
45.-84-167			C	TE		Rad	L						F			
46.-85-39	V			TE			L									
47.-85-102			C		Ren	Rad	L		G	E			F	Co		Secuencia Klippel-Feil, asociación MURC, 46 XX.
48.-86-111		A	C		Ren		L									
49.-87-6		A	C	TE				O	G			I				
50.-87-12		A	C	TE							P	I				
51.-87-117		A	C		Ren								I			
52.-88-49	V		C	TE									F			
53.-88-186		A	C		Ren											

V	vertebrales	A	anorrectales	C	cardíacas
TE	traqueoesofágicas	Ren	renales	Rad	radiales
O	arteria umbilical única	L	extremidad inferior	G	genitales
E	encefálicas	P	pulmonares	I	intestinales
F	faciales	Co	costales	Cr	craneales

3.3.-Descripción de los criterios mayores.

3.3.1.-Atresia esofágica (AE) y fistula traqueoesofágica (FTE).

Se observaron en 21 pacientes, el tipo más frecuente fue la AE con FTE distal y no se encontró ningún caso de AE aislada. Se observaron dos casos de hendidura traqueoesofágica, que se consideró como criterio diagnóstico; y un caso de fistula broncoesofágica sin atresia o fistula traqueoesofágica, que no se consideró criterio diagnóstico pues no afecta la tráquea, pero se registra en este apartado. Cada paciente tenía una sola anomalía traqueal.

	No. de casos	%
AE con FTE distal	14	66.6
AE aislada	2	9.5
AE con FTE proximal	2	9.5
FTE aislada	1	4.8
AE con doble FTE	0	0
Hendidura traqueoesofágica	2	9.5
Fistula broncoesofágica	1	4.8

3.3.2.-Anomalías anorrectales.

Las anomalías anorrectales se hallaron en 30 casos, 2 pacientes tenían ciego y otro más duplicación del ano. La duplicación anorrectal se consideró como criterio diagnóstico, estos pacientes tenían además anomalías bajas del ano; las fistulas acompañan a las lesiones altas y bajas del ano y no se consideraron criterios diagnósticos. Se enlistan el número total de defectos.

	No. de casos	%
Baja	12	40.0
Alta	11	36.7
Estenosis rectal	5	16.6
Secuencia de cloaca	3	10.0
Duplicación anorrectal	2	6.7
Fistulas vaginal	3	12
vaginal	3	
vestibular	3	
vesical	3	
uretral	1	
perineal	1	
sin datos	1	

3.3.3.-Anomalías renales.

Las anomalías renales se encontraron en 39 pacientes, la más frecuente fue la displasia renal. En todos los casos se observaron anomalías en ureteros o vejiga. Se enlistan todas las anomalías observadas, la mayoría de los pacientes tenían varios defectos morfológicos; los porcentajes se obtuvieron basados en el total de pacientes, no de anomalías. Todos los pacientes con displasia renal tenían atresia o estenosis del uretero. Todos los pacientes con hidronefrosis tenían además hidroureter, cinco casos de hidroureter no tenían hidronefrosis.

	No. de casos	%
Renales		
Displasia renal	14	46.7
Agenesia renal	3	26.7
Hidronefrosis	4	13.3
Duplicación renal	4	13.3
Ectopia renal	4	13.3
Hipoplasia segmentaria	2	5.6
Riñón en herradura	1	3.3
Ureterales		
Hidroureter	5	16.6
Agenesia de ureteros	5	16.6
Atresia de uretero	3	10.0
Atresia del meato ureteral	3	10.0
Duplicación de ureteros	2	6.6
Estenosis de uretero	1	3.3
Vesicales		
Vejiga tabicada	1	3.3
Secuencia de ectrofia vesical	1	3.3
Duplicación de vejiga	1	3.3
Hipoplasia de vejiga	1	3.3
Uretra		
Duplicación de uretra	2	6.6

3.3.4.-Cardiopatía congénita.

La cardiopatía congénita fue el grupo de anomalías más numeroso, se observaron 40 casos; la variedad más común fue la comunicación interventricular, seguida por la comunicación interatrial, tetralogía de Fallot y doble cámara de salida del ventrículo derecho; otros tipos se observaron en 1 o 2 casos. Las anomalías vasculares fueron muy numerosas y no se consideraron criterios diagnósticos, el conducto arterioso se consideró como una anomalía vascular si estaba permeable en pacientes mayores de un mes de vida. Numerosos pacientes tenían varios defectos, se registraron todos y los

porcentajes se obtuvieron con base en el número de pacientes.

	No. de casos	%
Cardíacas		
Comunicación interventricular	22	55.0
Comunicación interatrial	17	42.5
Tetralogía de Fallot	5	12.5
Doble cámara de salida ventrículo derecho	3	7.5
Atresia/estenosis pulmonar	2	5.0
Anomalia de Ebstein	1	2.5
Atresia tricúspide	1	2.5
Válvula pulmonar bivalva	1	2.5
Hipoplasia de ventrículo izquierdo	1	2.5
Estenosis aórtica	1	2.5
Dextrocardia	1	2.5
Transposición de grandes arterias	1	2.5
Vasculares		
Vena cava superior izquierda	7	17.5
Conducto arterioso persistente	5	12.5
Anillo vascular	5	12.5
Arco aórtico a la derecha	5	12.5
Coartación de aorta	5	12.5
Vena cava inferior izquierda	2	5.0
Conexión vascular pulmonar anómala parcial	2	5.0
Conexión vascular pulmonar anómala total	1	2.5
Hipoplasia de aorta	1	2.5
Interrupción de aorta	1	2.5
Carótida derecha originada en conducto arterioso	1	2.5
Ausencia del seno coronario	1	2.5
-malformaciones sencillas	24	60.0
-malformaciones complejas	16	40.0

5.5.5.-Arteria umbilical única.

La arteria umbilical única se buscó en las descripciones macroscópicas y en ombligo incluidos para estudio microscópico, ambos requisitos se satisficieron en 24 casos, de ellos 10 tenían arteria umbilical única.

5.5.6.-Defectos vertebrales.

Los expedientes radiológicos de 30 pacientes fueron revisados, los 23 expedientes restantes no fueron localizados o tenían placas radiográficas inadecuadas para estudiar costillas y columna vertebral. Se hallaron

alteraciones vertebrales y de costillas en 23 pacientes. Las anomalías más comunes fueron hemivértebrae en 12 casos, con afección de las vértebras torácicas distales (T9-T12) en 5 casos, de vértebras cervicales en 4 casos y de toda la columna torácica en 1 caso; se observaron lordosis, xifosis o escoliosis en 12 casos; las vértebras se hallaron fusionadas en 5 casos, 4 de ellos afectaron vértebras torácicas proximales (T1-T7) y un caso afectó L3-L4. En tres pacientes se halló secuencia Klippel-Feil.

Los porcentajes de las malformaciones están basados en 23 pacientes con anomalías, el porcentaje de pacientes sin alteraciones se omitió pues están incluidos pacientes cuyo expediente radiológico no se revisó, pero en los expedientes clínicos los informes radiológicos precisan que no tenían alteraciones, todas las alteraciones se consideraron criterios diagnósticos, inclusive la secuencia Klippel-Feil. La espina bifida no se consideró criterio diagnóstico por la alta frecuencia en población aparentemente normal.

	No. de casos	%
Sin alteraciones	11	
Hemivértebrae	12	52.1
Escoliosis/xifosis/lordosis	11	47.8
Fusión de vértebras	5	21.7
Espina bifida	4	17.4
Secuencia Klippel-Feil	3	13.0
Vértebra en mariposa	2	8.7
Lumbarización de vértebras sacras (epistaxis)	2	8.7
Hemisacro derecho	2	8.7
Displasia de sacro	1	4.3
Duplicación de sacro	1	4.3

5.5.7.-Deficiencias esqueléticas radiales.

Las deficiencias esqueléticas radiales fueron halladas en 25 casos, la mayoría fueron hipoplasia del pulgar, 9 casos. Se observó polidactilia en 8 casos, 7 de ellos preaxial y un caso postaxial; el 5o. dedo tuvo clinodactilia en 4 casos. Otras lesiones se hallaron en uno o dos casos. Numerosos pacientes tenían varias malformaciones; los porcentajes se obtuvieron con base en el número de casos observados. Fueron consideradas criterios diagnósticos las deficiencias esqueléticas y la mano vara.

	No. de casos	%		No. de casos	%
			Cadera		
			Luxación congénita de cadera	9	32.1
Amelia	1	4.0	Displasia de caderas	2	7.1
Footemelia	1	4.0	Subluxación de cadera	1	3.6
Radiales			Tibia		
Agenesia del radio	2	8.0	Tibia vara	1	3.6
Displasia radial	1	4.0	Tibia en sable	1	3.6
Cubito valgo	1	4.0	Miembro pélvico derecho corto	1	3.6
Agenesia radiocubital	1	4.0	Amelia	1	3.6
			Plegue en tobillo	1	3.6
Muñeca					
Plegue en muñeca	1	4.0	Pie		
Mano vara	1	4.0	Pie talo/valgo	4	14.3
Mano caída	1	4.0	Pie equino varo	3	10.7
			Pie Bott	2	7.1
Dedos			Polon piolet	1	3.6
Hipoplasia del pulgar	9	36.0	Hipoplasia de metatarsiano	1	3.6
Polidactilia	8	32.0			
Clinodactilia	3	12.0	Dedos		
Pulgar bajo	2	8.0	Sindactilia	5	17.9
Adactilia	2	8.0	Polidactilia	4	14.3
Sindactilia	1	4.0	Braquidactilia	2	7.1
Agenesia 3a. falange	1	4.0	Dedo gordo en gatillo	1	3.6
Dedos flexionados (3o. y 4o. dedos)	1	4.0	Policodactilia	1	3.6
Do. dedo bajo	1	4.0	Adactilia	1	3.6
Dedos superpuestos	1	4.0	Hipoplasia	1	3.6
Hipoplasia de uñas	1	4.0			
Falanges prominentes y pulgar en aducción	1	4.0			

3.6.-Descripción de los criterios menores.

3.5.8.-Deficiencias esqueléticas de la extremidades inferiores.

Fueron hallados 28 pacientes con defectos de extremidades inferiores después de revisar los expedientes clínicos y protocolos de autopsia de los 53 casos de asociación WATER y los 30 expedientes radiológicos disponibles, la anomalía más común fue la luxación congénita de cadera, se observó en 10 casos; se hallaron pies deformes (equinos, Bott, varos, etc.) en 11 casos; polidactilia, sindactilia, y un caso de anelia. Los pacientes tenían en muchos casos varias anomalías, los porcentajes están calculados con base en el número total de pacientes.

3.6.1.-Anomalías encefálicas.

Se hallaron 11 casos de pacientes con asociación WATER y anomalías encefálicas aisladas, y pacientes con asociación WATER superpuesta a un síndrome encefálico. La hidrocefalia se observó en tres casos, dos relacionados con agenesia del cuerpo calloso y otro con estenosis del acueducto de Silvio. Las anomalías tienen porcentajes calculados con base en los 11 pacientes del grupo.

	No. de casos	%
Patrones de malformaciones		
Malformación Dandy-Walker	2	18.2
Malformación Arnold-Chiari	1	9.1
Síndrome Miller-Dieter	1	9.1
Secuencia de holoprosencefalia	1	9.1
Mielomeningocele	1	9.1

	No. de casos	%
Anomalías aisladas		
Ectopia neuronal	6	54.5
Agenesia del cuerpo calloso	4	36.4
Micropoligiria	3	27.3
Microcefalia	2	18.2
Faquigiria	2	18.2
Microgiria	1	9.1
Agenesia de nervios ópticos	1	9.1
Estenosis del acueducto	1	9.1
Cerebelo sin folias	1	9.1

Ojos

	No. de casos	%
Epicanto	8	30.8
Blefarofimosis	5	19.2
Telecanto	4	15.4
Hipocanto	1	3.8
Anotia	1	3.8
Foliotia	1	3.8
Anoftalmia	1	3.8
Microftalmia	1	3.8
Eclerocomas	1	3.8
Iris azul	1	3.8

5.6.2.- Anomalías craneales.

Las anomalías de cráneo se localizaron en los expedientes clínicos, expedientes radiológicos y descripciones en los protocolos de autopsia; fueron encontradas en 7 pacientes; el cráneo lacunar se observó en el paciente con malformación de Arnold-Livieri.

	No. de casos	%
Microcefalia	5	55.6
Dolicocefalia	3	33.3
Ocupicio plano	2	22.2
Braquicefalia	1	11.1
Macrocefalia	1	11.1
Escafocefalia	1	11.1
Cráneo lacunar	1	11.1

5.6.3.- Anomalías faciales.

Las descripciones de estas anomalías se obtuvieron de los expedientes clínicos y de los protocolos de autopsia. Se observaron en 26 pacientes.

	No. de casos	%
Mandíbula		
Retrognatia/micrognatia	7	26.9
Prognatismo	1	3.8
Orejas		
Orejas bajas	18	69.2
Orejas displásicas	6	23.1
Hipoplasia de oreja	2	7.7
Macrotia	2	7.7
Microtia	1	3.8
Hipoplasia del LAE	1	3.8

Nariz

	No. de casos	%
Nariz chata	6	23.1
Nariz alta	1	3.8

Boca

	No. de casos	%
Queloidiasquiasis	3	30.8
Paladar alto	5	19.2
Uvula bifida	2	7.7
Macrostomia	1	3.8
Macroglosia	1	3.8

	No. de casos	%
Paralisis facial	1	3.8
Atresia de coanas	2	7.7

5.6.4.- Anomalías pulmonares.

En 5 pacientes se observaron anomalías pulmonares, algunas de ellos con varios defectos. Se incluyen también las alteraciones de laringe encontradas en este mismo grupo de pacientes; no se obtuvieron porcentajes por el número pequeño de casos.

	No. de casos	%
Laringe		
Hipoplasia de laringe	1	3.8
Estenosis de laringe	1	3.8
Pulmones		
lobulacion pulmonar incompleta	2	7.7
Hipoplasia pulmonar	1	3.8
Lóbulo superior derecho independiente	1	3.8
Isomerismo pulmonar derecho	1	3.8
izquierdo	1	3.8
Bronquio superior derecho con salida alta	1	3.8

5.6.5.-Anomalías de costillas.

Se observaron en 12 pacientes después de examinar 30 expedientes radiológicos de los 53 casos de asociación VATER, las alteraciones en el número de pares de costillas fueron las malformaciones más frecuentes.

	No. de casos	%
Fueron	4	33,3
11 pares	3	25,0
13 pares	3	25,0
10 pares	1	8,3
14 pares	1	8,3
Costilla cervical	1	8,3
Hipoplasia	1	8,3

5.6.6.-Anomalías intestinales.

En 19 pacientes se hallaron diversos defectos intestinales, los más comunes fueron divertículo de Meckel y malrotación intestinal.

	No. de casos	%
Estómago		
Divertículo gástrico	1	5,3
Microgastria	1	5,3
Intestino delgado		
Malrotación intestinal	5	26,3
Divertículo de Meckel	5	26,3
Duplicación del íleon	2	10,5
Atresia de duodeno	1	5,3
Atresia de íleon	1	5,3
Divertículo en yeyuno	1	5,3
Colon		
Agenesia del apéndice	2	10,5
Duplicación de ciego	2	10,5
Agenesia del colon	2	10,5
Policolon	1	5,3
Hígado polilobulado	1	5,3
Hipoplasia de vesícula biliar	1	5,3
Páncreas		
Bazo en páncreas	2	10,5
Páncreas a la derecha	1	5,3
Páncreas anular	1	5,3
Defecto de la pared abdominal.		
Onfalocelo	4	21,1
Hernia inguinal	2	10,5

5.6.7.-Anomalías de genitales.

Entre las anomalías observadas en genitales en 18 casos, los tipos más frecuentes fueron útero bicorne o tabicado en 9 casos, micropene en 5 casos, hipospadias o escroto bifido y agenesia de vulva en dos casos cada uno y otras más raras con un caso cada uno. En 11 pacientes se observó criptorquidia, pero no puede considerarse defecto morfológico pues todos tenían menos de 5 meses de edad.

	No. de casos	%
Pene		
Micropene	5	27,8
Hipospadias	2	11,1
Pene bifido	1	5,6
Fimosis	1	5,6
Escroto		
Escroto bifido	2	11,1
Atrofia de escroto izquierdo	1	5,6
Útero		
Útero bicorne/tabicado	7	38,9
Útero unicorne	1	5,6
Duplicación de útero	1	5,6
Vagina		
Vagina tabicada	2	11,1
Duplicación de vagina	1	5,6
Agenesia de vagina	1	5,6
Colpocelo	1	5,6
Vulva		
Vulva doble	1	5,6
Secuencia Rokitansky	3	16,7

5.6.8.-Otras anomalías congénitas.

En diversos pacientes se observaron numerosos defectos, algunos pacientes tenían más de uno; el porcentaje calculado se obtuvo basado en el total de 53 pacientes con asociación VATER.

	No. de casos	%
Esqueléticas		
Cuello corto	4	7,5
Jorax en escudo	1	1,9
Puño abierto	1	1,9

	Nº. de casos	%
Quistes		
Quiste pélvico entérico	1	1.9
Quiste torácico entérico	1	1.9
Quiste de uraco	1	1.9
Malformaciones menores		
Pliegue palmar transversal	6	11.3
Cuello alado	3	5.7
Teletalia	2	3.8
Misceláneos		
Foiesplenia	6	11.3
Seno pilonidal	1	1.9
Cola	1	1.9
Conducto onfalomesentérico	1	1.9

VI-DISCUSSION.

Los 53 casos de asociación VATER examinados en esta revisión integran la segunda casuística mas grande informada. La mayor es la de Khoury en 1963 con 76 casos (45); es probable que en la población examinada en el Instituto Nacional de Padiatria (INF) existan mas casos, sea vivos o fallecidos a los que no se hizo necropsia. Todos los casos examinados son de autopsia ya que el estudio necropsico permite el examen completo del sujeto, se descubren lesiones asintomáticas, las lesiones complejas pueden examinarse en su totalidad y puede realizarse el diagnostico anatomico completo.

En esta serie se hallaron en pacientes con asociación VATER cuatro sujetos (8%) con seis defectos y 19 casos (43%) con tres defectos; en los informes de la literatura médica la frecuencia de pacientes con tres defectos es mayor (66-72%) y no se señalan casos con seis defectos (3, 45); el mayor número de defectos por paciente observado en esta institución se explica porque todos los casos son de autopsia y en ellas se encuentran mas defectos que en los estudios clinicos.

Cuando se comparó el número de criterios mayores por paciente del grupo VATER contra la población de anomalias en el INF, con una prueba de chi cuadrada para diversas variables, se halló que los pacientes con VATER tienen mas defectos y forman un grupo aparte. Esto indica que la asociación VATER es un grupo distinto de los demás patrones de anomalias congenitas observados en la población de autopsias.

La comparación de las frecuencias observadas de los criterios mayores en el grupo VATER y en el universo de anomalias congenitas en las autopsias realizadas en el INF reveló que ambos grupos son diferentes. segun la prueba de chi cuadrada para diversas variables independientes; al comparar las frecuencias con tablas 2×2 se observa que las frecuencias de los criterios mayores en el grupo VATER corresponden a una población diferente, excepto los defectos renales, que no muestran diferencias entre el grupo VATER y la población de necropsias.

Las anomalias genitales ya se han propuesto como criterios mayores (3), y la frecuencia alta en esta serie, sus relaciones con anomalias urinarias y el resultado de la prueba de chi cuadrada permiten aceptarlás como tales. Los otros criterios menores no muestran diferencias estadísticas entre el grupo VATER y la población de necropsias del INF.

Los grupos extendido y restringido formados al agrupar los pacientes con asociación VATER segun las defi-

niciones dadas por Ouan y Smith (79) y Fantasy y Miller (111) no presentan diferencias al examinar en conjunto la distribución de frecuencias de las anomalias congenitas. Al examinar cada criterio mayor por separado se observó que las cardiopatías congenitas se relacionan con el grupo extendido, los restantes criterios mayores no se relacionan con alguno de los grupos; no se halló una explicación para esta observación.

La distribución en pares de los criterios mayores mostró una relación significativa de algunos pares con los grupos restringido y extendido pero al comparar los tríos de defectos resulta claro que solo las anomalias anorrectales se relacionan con el grupo restringido, esto concuerda con la proposición de Smith (101) que la asociación VATER forma parte de un espectro que va de la anomalía anorrectal como defecto unico hasta la sirenomelia como patrón de anomalias mas grave.

El grupo extendido se relaciona en especial con los defectos cardiacos y de las extremidades inferiores, estos se han observado con frecuencia en sujetos sin asociación VATER (34) pero no hay una causa aparente de su frecuencia significativa en el grupo extendido de la asociación VATER.

La relación entre sexos es casi 1:1, que difiere del promedio en varones informado en otras series (19, 45). La mayoría de los pacientes eran recién nacidos, se explica porque esta serie es de autopsias y los pacientes con lesiones mas graves mueren con mayor frecuencia y a edad mas temprana, lo cual es parecido a lo informado por otros autores (45, 114).

La edad materna fue en promedio de 26,8 años, similar a la hallada por Khoury (45), pero con mayor proporción de primigestas, en la serie de Khoury predominaron segundos y terceros embarazos; el 50% de los sujetos fueron prematuros, similar a lo informado por otro autor (114).

En esta serie un paciente estuvo expuesto a un farmaco antitiroideo durante la gestación, al nacer tenia bocio. No se halló otro sujeto expuesto a farmacos; Nora y Nora (69-72) han señalado una frecuencia de 8.7% de exposición a hormonas sexuales femeninas exógenas durante la gestación, ninguno de los casos en esta serie estuvo expuesto, esto no es definitivo pues la confirmación de exposición a hormonas femeninas es difícil de obtener (71).

No se hallaron diferencias en la edad de los pacientes, edad gestacional, peso al nacer y número de embarazos entre los grupos extendido y restringido. El estudio de caricotipo se hizo sólo en cinco casos, en

cuatro fue normal y en uno se halló deficiencia del brazo largo de un cromosoma, sin más datos; estos hallazgos concuerdan con lo informado por otros autores (45, 46). Los pacientes con trisomía D (2 casos) y G (1 caso) no fueron examinados por cariotipo, el diagnóstico fue clínico.

Algunos de los patrones de anomalías congénitas hallados en los pacientes de esta serie han sido descritos antes (45), este grupo de 17 pacientes no se distinguió de los demás pacientes con asociación VATER en el tipo o número de criterios mayores o menores que presentaron, 9 de ellos tenían dos o más patrones de anomalías lo cual sugiere que podrían tener diferencias etiológicas o patogénicas respecto de los otros pacientes con asociación VATER, pero no existen datos para analizar estas posibilidades.

Tres pacientes tenían otras enfermedades graves que no eran anomalías congénitas, ninguna se ha informado en sujetos con asociación VATER: mucoviscidosis, enfermedad de Hirschprung y espirosis pura de serie roja. Un paciente tenía una cola formada por tejidos blandos relacionada con anomalías anorrectales y vertebrales, otro tenía espirosis cutis en sitio no precisado.

La frecuencia y tipo de anomalías en cada grupo de defectos mayores no difiere de la informada en la literatura (10, 45, 114). Entre los criterios menores los defectos encefálicos son más frecuentes y complejos que los descritos por Hicks (1), pues en esta serie algunos casos tenían patrones complejos: síndrome Miller-Dieker, malformación de Arnold-Chiari, malformación de Dandy-Walker y otras, no informadas antes. El 21% de los pacientes con asociación VATER tenían alguna lesión encefálica, no se evaluó el desarrollo de estos niños pues la mayoría eran recién nacidos y estaban muy graves, pero es importante, pues otros autores han encontrado que la mayoría de los pacientes tienen inteligencia normal; las lesiones encefálicas halladas en esta serie podrían tener secuelas graves en el desarrollo intelectual de estos pacientes; no hay diferencias estadísticas entre las lesiones encefálicas del grupo VATER y las del universo estudiado.

El cráneo estaba deformado en nueve pacientes, algunos en relación con las anomalías encefálicas, otras como microcefalia y dolicocefalia se hallaron aisladas, la dolicocefalia se consideró anomalía pues se trató de un caso extremo.

La mayor parte de las lesiones faciales son menores, por lo que no se informan en las series grandes aunque sí se describen en las series pequeñas o en casos aislados, no hay diferencias entre esta serie y las lesiones descritas por otros autores. La frecuencia en esta serie fue de 43% que es más grande que la de algunos criterios mayores. Ya que las lesiones faciales son muy frecuentes, se encuentran a menudo en pacientes sin lesiones graves o en numerosos patrones de anomalías se ha sugerido que no deberían considerarse criterios diagnósticos (120), puede considerarse que las lesiones faciales son lesiones menores, útiles como índices para buscar otras lesiones graves.

Las anomalías de laringe no han sido descritas antes, no se hallaron lesiones en tráquea debido quizá a la rareza de éstas; las anomalías pulmonares fueron todas menores, excepto un caso con hipoplasia pulmonar; este grupo afectó menos del 10% de los pacientes en esta serie. Los defectos del intestino delgado son similares a los descritos en la literatura.

Los datos analizados en esta serie no permiten establecer una relación patogénica entre las diversas anomalías congénitas, y quedan todos los casos de acuerdo con la definición de asociación.

VII.-CONCLUSIONES.

La asociación VATER es un grupo definido de anomalías congénitas que incluye defectos de gravedad y tipo muy variables, el subgrupo definido por Quan y Smith se relaciona en particular con anomalías anorrectales y el subgrupo definido por Lantamy con cardiopatías congénitas y deficiencias esqueléticas del miembro inferior, no se halló una explicación para esto y no se estableció una diferencia estadística entre ambos grupos, por lo cual la asociación VATER debe considerarse como un grupo homogéneo.

Los defectos genitales deben considerarse un criterio diagnóstico mayor en la asociación VATER.

Las frecuencias y tipos de criterios mayores observados en esta serie son iguales a los descritos por otros autores, las diferencias más importantes se hallan entre los criterios menores, los defectos faciales, encefálicos y craneales son más frecuentes en esta serie que en las descritas antes en la literatura médica, no se halló una explicación pero debe explorarse al paciente con asociación VATER pues el pronóstico en presencia de defectos encefálicos es peor.

BIBLIOGRAPHIA.

- 1.-Aleksic S, Sudzilovich G, Greco MA, Reuben R, Feigin I, Pearson J: Neural defects in Say-Gerald (VATER) syndrome Child's Brain 1964, 11:255-260.
- 2.-Andrassy RJ, Ho P, Hanson EM, Kubota E, Hays DM, Mahour GH: Congenital tracheoesophageal fistula without esophageal atresia. A 22 year experience. Am J Surg 1980, 140:731-733.
- 3.-Apold J, Dahl E, Aarskog I: The VATER association: malformations of the male external genitalia. Acta Ped Scand 1976, 65: 150-152.
- 4.-Ascraff KW, Holder JM: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula malformations. Surg Clin North Amer 1976, 56(2): 299-315.
- 5.-Atwell JD, Beard RC: Congenital anomalies of the upper urinary tract associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. J Pediatric Surg 1974, 9:825-831.
- 6.-Atwell JD, Cook PL, Howell CJ, Hyde J, Parker BC: Familial incidence of bifid and double ureters. Arch Dis Child 1974, 49:390-393.
- 7.-Balci S, Say B, Pirnar I, Hicsonmez A: Birth defects and oral contraceptives. Lancet 1973, 2:1098.
- 8.-Barakat A, Szekely MG, Der Kaloustian VM: Urogenital abnormalities in genetic disease. J Urology 1986, 136: 776-785.
- 9.-Barnes JC, Smith HL: The VATER association. Radiology 1978, 126:445-449.
- 10.-Barry JE, Auldset AM: The VATER association. One end of a spectrum of anomalies. Am J Dis Child 1974, 128:769-771.
- 11.-Bedard P, Girvan DF, Shanzing B: Congenital H-type tracheoesophageal fistula. J Pediatric Surg 1974, 9:663-668.
- 12.-Bick EM: Congenital deformities of the musculoskeletal system noted in the newborn. Am J Dis Child 1969, 100:861-868.
- 13.-Bond-Taylor W, Storer F, Atwell JD: Vertebral anomalies associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula with reference to the initial operative mortality. J Pediat Surg 1973, 8:9-13.
- 14.-bourne GL, Benirschke K: Absent umbilical artery. A review of 113 cases. Arch Dis Child 1960, 35:534-543.
- 15.-Baker RH, Cox WA, Pauling FW, Seitter G: Complications of congenital tracheoesophageal fistula. Am J Surg 1972, 124: 705-710.
- 16.-Carlton CE, Scott K: Incidence of urological anomalies in association with major nonurological anomalies. J Urology 1960, 84:43-46.
- 17.-Carroll RE, Louis DS: Anomalies associated with radial dysplasia. J Pediatrics 1974, 84:409-411.
- 18.-Chang CH: Holt-Oram syndrome. Radiology 1967, 88:479-483.
- 19.-Corcoran R, Entwistle GD: VACTERL congenital malformations and the male fetus. Lancet 1975, 2:981-982.
- 20.-Corcoran R, Rizk MW: VACTERL congenital malformation and Phenytoin therapy?. Lancet 1976, 2:960.
- 21.-David TJ, O'Callaghan SE: Cardiovascular malformations and cesophageal atresia. Br Heart J, 1974, 36:559-565.
- 22.-De la Cruz MV, Muñoz-Castellanos L, Nadal-Ginard B: Extrinsic factors in the genesis of congenital heart disease. Br Heart J 1971, 33:203-213.
- 23.-Denton JR: The association of congenital spinal anomalies with imperforate anus. Clin Orthop 1982, 162:91-97.
- 24.-Duhamel B: From the mermaid to anal imperforation: The syndrome of caudal regression. Arch Dis Child 1961 36: 152-155.
- 25.-Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Addonizio JC: The MURCS association: Mullerian duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic somite dysplasia. J Pediatrics 1979, 95: 399-402.
- 26.-Dusmet M, Fete F, Crusi A, Cox JW: VATER association: report of a case with three unreported malformations. J Med Genet 1988, 25: 57-60.
- 27.-Emery JL, Haddadin AJ: Squamous epithelium in respiratory tract of children with tracheo-oesophageal fistula. Arch Dis Child 1971, 46:236-242.

- 28.-Flaming SE, Hall R, Gysler M, McLorie GA: Imperforate anus in females: Frequency of genital tract involvement, incidence of associated anomalies, and functional outcome. *J Pediatr Surg* 1966, 21: 146-150.
- 29.-Freire-Mata N: Congenital skeletal limb deficiencies - A general view. *Birth Defects: Orig Art Ser* 1963, VI(3): 7-13.
- 30.-Fuhrman W: A new polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome? *Lancet* 1968, 2:918-919.
- 31.-Gardner WJ, Brewer AC: Anomalies of heart, spleen, kidneys, gut, and limbs may result from an overdistended neural tube: A hypothesis. *Pediatrics* 1960, 65: 508-514.
- 32.-German JC, Hossein Mahour S, Woolley MM: Esophageal atresia and associated anomalies. *J Pediatric Surg* 1976, 11:299-306.
- 33.-Gray SW, Skandalakis JE: Embriology for surgeons. The embriological basis for the treatment of congenital defects. 1972 Philadelphia: W.B. Saunders Co.
- 34.-Greenwood RD, Rosenthal A, Nadas AS: Cardiovascular malformations associated with imperforate anus. *J Pediatrics*, 1975, 86: 576-579.
- 35.-Greenwood RL, Rosenthal A: Cardiovascular malformations associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Pediatrics* 1976, 57: 87-91.
- 36.-Harris LC, Osborne WF: Congenital absence or hypoplasia of the radius with ventricular septal defect: Ventriculo-radial dysplasia. *J Pediatrics* 1966, 68: 265-272.
- 37.-Holder TM, Cloud DT, Lewis JE, Filling IV GF: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. A survey of its members by the surgical section of the American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1964, 34: 542-549.
- 38.-Holmes LB: Congenital heart disease and upper-extremity deformities. *New Eng J Med* 1965, 272: 437-444.
- 39.-Jancu J, Zuckerman H, Sudarsky M: Unilateral renal agenesis associated with multiple skeletal abnormalities. *South Med J* 1976, 69: 94-96.
- 40.-Kallen B, Winberg J: Caudal mesoderm patterns of anomalies: From renal agenesis to sirenomelia. *Teratology* 1974, 9: 99-112.
- 41.-Kaufman RL, Quinton B, Ternberg JL: Polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome. *Lancet* 1970, 1:841.
- 42.-Kaufman RL, Hartmann AF, McAlister WH: Family studies in congenital heart disease I: The association of severe obstructive left heart lesions, vertebral and renal anomalies in sibs. *Birth Defects: Orig Art Ser* 1972, VIII (5): 82-84.
- 43.-King SL, Ladda RL, Shochat SJ: Monozygotic twins concordant for tracheo-esophageal fistula and discordant for the VATER association. *Acta Paediatr Scand* 1977, 66: 783-785.
- 44.-Kirckpatrick JA, Wagner ML, Filling IV GF: A complex of anomalies associated with tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. *Am J Roentgenol Radium Ther Nuc Med* 1965, 95: 208-211.
- 45.-Khoury MJ, Cordero JF, Greenberg F, James LM, Erickson JB: A population study of the VACTERL association: Evidence for its etiologic heterogeneity. *Pediatrics* 1983, 71:815-820.
- 46.-Knowles S, Thomas RM, Lindenbaum RH, Keeling JW, Winter RM: Pulmonary agenesis as part of the VACTERL sequence. *Arch Dis Child*. 1988, 63: 723-726.
- 47.-Kurnit DM, Steele MW, Finley L, Dibbins A: Autosomal dominant transmission of a syndrome of anal, ear, renal, and radial congenital malformations. *J Pediatrics* 1978, 93: 270-273.
- 48.-Landing SH: Syndromes of congenital heart disease with tracheobronchial anomalies. *Am J Roentgenol Rad Ther Nuc Med* 1975, 123: 679-690.
- 49.-Larronde-Casas JJ: Clasificación de las deficiencias esqueléticas congénitas. Simposio del grupo GEN sobre tratamiento de las malformaciones al nacimiento, Abril de 1986, pag.35-42.
- 50.-Lawton SM, Mactwen GD, Bunnell WF: Orthopaedic aspects of the VATER association. 1986 *J Bone Joint Surg* 1986, 68-A: 424-429.
- 51.-Leck I, Record RG, McKewen T, Edwards JH: The incidence of malformations in Birmingham, England, 1950-1959. *Teratology* 1968, 1:263-280.
- 52.-Lee MJ Jr: Congenital anomalies of the lower part of the rectum. Analysis of sixteen cases. *Am J Dis Child* 1944, 68: 182-189.

- 53.-Lewis LB, Bruce RA, Baum D, Motulsky AG: The upper limb-cardiovascular syndrome. An autosomal dominant genetic effect on embryogenesis. *JAMA* 1965, 193(12): 1030-1036.
- 54.-Lloyd DJ, McKenzie J, Kaye HH, Russell G: VATER syndrome: Hypothesis and report of two further cases. *Teratology* 1975, 15: 43-46.
- 55.-Marden FM, Smith DW, McDonald MJ: Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964, 64: 357-371.
- 56.-Martin LW, Alexander F: Esophageal atresia. *Surg Clin North Amer* 1985, 65(5): 1099-1113.
- 57.-Masumi RA, Nutter DO: The syndrome of familial defects of heart and upper extremities (Holt-Oram syndrome). *Circulation*, 1966, XXXIV: 65-76.
- 58.-McIntosh K, Merritt IK, Richards MR, Samuels MH, Bellows MJ: The incidence of congenital malformations: A study of 5,964 pregnancies. *Pediatrics*, 1954, 14: 505-522.
- 59.-McNeal RM, Skoglund RR, Francke U: Congenital anomalies including the VATER association in a patient with a del(16)(q) deletion. *J Pediatrics* 1977, 91: 957-959.
- 60.-Mehrizi A: Congenital malformations of the heart associated with congenital anomalies of the urinary tract. Including a syndrome of ventricular septal defect, pulmonary hypertension, mental retardation, and skeletal deformity. *J Pediatrics*, 1962, 61: 582-589.
- 61.-Mellins RB, Blumenthal S: Cardiovascular anomalies and esophageal atresia. *Am J Dis Child* 1964, 107: 95-100.
- 62.-Miller M: The polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome. *Lancet* 1969, 1:1156
- 63.-Milstein JM, Lau M, Bickers RG: Tracheal agenesis in infants with VATER association. *Am J Dis Child* 1985, 139: 77-80.
- 64.-Monie JW: Genesis of single umbilical artery. *Amer J Obstet Gynecol* 1970, 108: 400-405.
- 65.-Moore IC, Lawrence EA: Congenital malformations of the rectum and anus. II. Associated anomalies encountered in a series of 120 cases. *Surg Gynecol Obstet* 1952, 95: 281-293.
- 66.-Muechler EK: Mullerian duct agenesis associated with renal and skeletal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1975, 121: 567-568.
- 67.-Muraji T, Hossain Mahour G: Surgical problems in patients with VATER-associated anomalies. *J Pediatr Surg* 1984, 19: 550-554.
- 68.-Naveh YN, Friedman A: Familial imperforate anus. *Am J Dis Child* 1976, 130: 441-442.
- 69.-Nora AH, Nora JJ: A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975, 30: 17-21.
- 70.-Nora JJ, Nora AH: Can the pill cause birth defects?. *New Eng J Med* 1974, 291(14): 731-732.
- 71.-Nora JJ, Nora AH, Eiu J, Ingram J, Fountain A, Paterson M, Lortschar RH, Kimberling WJ: Exogenous progestagen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 1978, 240: 837-843.
- 72.-Nora JJ, Nora AH: Birth defects and oral contraceptives. *Lancet* 1973, 1: 941-942.
- 73.-O'Ranilly R: The nomenclature and classification of limb anomalies. *Birth Defects: Orig Art Ser*, 1969, V(3): 14-17.
- 74.-Fagon RA, Graham JMJr, Zonana J, Yong SL: Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *Pediatrics* 1981, 69: 223-227.
- 75.-Pape K, Pickering D: Asymmetric crying facies: An index of other congenital anomalies. *J Pediatrics* 1972, 81: 21-30.
- 76.-Faradica BA, Poland BJ: A 34-mm human fetus with the VACTERAL association of anomalies. *Teratology* 1976, 13: 21-28.
- 77.-Partridge JB, Gough MH: Congenital abnormalities of the anus and rectum. *Br J Surg* 1961, 49: 37-50.
- 78.-Poznansky AK, Cull JC Jr, Stern AM: Skeletal manifestations of the Holt-Oram syndrome. *Radiology* 1970, 94: 45-53.
- 79.-Quan L, Smith DW: The VATER association: Vertebral defects, Anal atresia, I-E fistula with esophageal atresia, Radial and Renal dysplasia: A spectrum of associated defects. *J Pediatrics* 1973, 82: 104-106.

- 80.-Karfensperger JG: Swanson's Pediatric Surgery, 4th ed. New York: Appleton-Century-Crofts 1980: 538-551.
- 81.-Fidia FJ, Faletta FN: Anomalies associated with congenital deformities of the thumb. *Plastic and Reconstructive Surg* 1970, 46: 572-576.
- 82.-Richardson JV, Heintz SE, Rossi MF, Wright CB, Doty DB, Ehrenhaft JL: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 1960, 29: 364-368.
- 83.-Rigau-Perez JG: Monstruos, mártires o ejemplares. *Teratología en Puerto Rico, de 1798 a 1808*. *Boletín Asoc Med P Rico* 1965, 77: 326-333.
- 84.-Roberts CJ, Powell RG: Interrelation of the common congenital malformations: some aetiological implications. *Lancet* 1975, 2: 848-850.
- 85.-Roberts CJ, Lowe CR: Where have all the conceptions gone? *Lancet* 1975, 1: 498-499.
- 86.-Kogala EJ, Wynne-Davies R, Littlejohn A, Gormley J: Congenital limb anomalies: frequency and aetiological factors. Data from the Edinburgh register of the Newborn (1964-68). *J Med Genet* 1974, 11: 221-233.
- 87.-Rubenstein M, Meyer K, Bernstein J: Congenital abnormalities of the urinary system: I. A postmortem survey of developmental anomalies and acquired congenital lesions in a children's hospital. *J Pediatrics*, 1961, 58: 356-366.
- 88.-Sanchez-Cascos A: Holt-Oram syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1967, 56: 313-317.
- 89.-Say B, Gerald P: A new polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome? *Lancet* 1968, 2: 688.
- 90.-Say B, Balci S, Tugrul F, Tuncbilek E: A new syndrome of dysmorphogenesis: Imperforate-anus associated with poly-oligodactylia and skeletal (mainly vertebral) anomalies. *Acta Paediatr Scand* 1971, 60: 197-202.
- 91.-Say B: Misuse of acronyms and the VATER association. *J Pediatr* 1975, 86: 315.
- 92.-Say B, Greenberg D, Harris R, De Long SL, Coldwell JG: The radial dysplasia/imperforate anus/vertebral anomalies syndrome (the VATER association): Developmental aspects and eye findings. *Acta Paediatr Scand* 1977, 66: 233-235.
- 93.-Say B, Carpenter NJ, Ide Smith E: Genital malformations in a child with VATER association. *Am J Dis Child* 1979, 133: 433-439.
- 94.-Schardein JL: Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: A clinical review. *Teratology* 1980, 22: 251-270.
- 95.-Schinzel AAGL, Smith DW, Miller JK: Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatric* 1979, 95: 321-330.
- 96.-Sibley RK, Dehner LP: Kidney, en: Dehner LP: *Pediatric Surgical Pathology 2nd ed.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1987: 589-590.
- 97.-Silver W, Steier M, Schwartz O, Zeichner MB: The Holt-Oram syndrome with previously undescribed associated anomalies. *Am J Dis Child* 1972, 124: 911-914.
- 98.-Singh MP, Haddadin A, Zachary RB, Pilling DW: Renal tract disease in imperforate anus. *J Pediatric Surg* 1974, 9: 197-202.
- 99.-Smith DW: The VATER association. *Am J Dis Child* 1974, 128: 767.
- 100.-Smith DW: Classification, nomenclature, and naming of morphologic defects. *J Pediatr* 1975, 67: 162-164.
- 101.-Smith DW, Bartlett C, Harrah LM: Monozygotic twinning and the Duhamel anomaly (imperforate anus to sirenomelia): A nonrandom association between two aberrations in morphogenesis. *Birth Defects: Orig Art Series* 1976, XII(5):53-63.
- 102.-Special Article: Classification and nomenclature of morphological defects. *Lancet* 1975, 1:513.
- 103.-Spitz L, Ali M, Brereton RJ: Combined esophageal and duodenal atresia: Experience of 18 patients. *J Pediatr Surg* 1961, 16: 4-7.
- 104.-Spranger J, Benirschke E, Hall JG, Lenz W, Lowry RE, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzscher HG, Smith DW: Error of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatrics* 1982, 100: 160-165.
- 105.-Stevenson RE: Extra vertebrae associated with esophageal atresias and tracheoesophageal fistulas. *J Pediatrics* 1972, 81: 1123-1129.

- 106.-Stevenson EE, Jones JL, Phelan M, Jones MC, Barr M Jr, Clericuzio C, Harley AA, Benirschke K: Vascular steal: The pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. *Pediatrics* 1966, 78: 451-457.
- 107.-Stevenson EE, Kelly JC, Aylsworth AS, Phelan MC: Vascular basis for neural tube defects: A hypothesis. *Pediatrics*, 1967, 80: 102-105.
- 108.-Tanaka I, Juhnoff HK: The pathogenesis of congenital vertebral malformations. *Acta Orthop Scand* 1961, 52: 413-425.
- 109.-Tank ES: Latent anomalies associated with imperforate anus. *Arch Surg* 1970, 100: 512-514.
- 110.-Tauszig HB: World survey of the common cardiac malformations: Developmental error or genetic variant? *Am J Cardiol* 1962, 50: 544-559.
- 111.-Tentamy SI, Miller JB: Extending the scope of the VATER association: Definition of the VATER syndrome. *J Pediatrics* 1974, 85: 345-349.
- 112.-Tunte W: A new polydactyly/imperforate-anus/vertebral-anomalies syndrome? 1968 *Lancet* 1968, 2:1031-1032.
- 113.-Townes PL, Brocks ER: Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot and ear anomalies. *J Pediatr* 1972, 81: 321-326.
- 114.-Weaver UB, Napstone CL, Fao-lo Yu: The VATER association. Analysis of 46 patients. *Am J Dis Child* 1986, 140: 225-229.
- 115.-Weber TK, Smith W, Grosfeld JR: Surgical experience in infants with the VATER association. *J Pediatr Surg* 1980, 15: 849-854.
- 116.-Whitaker J, Banks DM: A study of the inheritance of duplication of the kidney and ureters. *J Urol* 1966, 95: 176-178.
- 117.-Wiener ES, Kieselwetter WE: Urologic abnormalities associated with imperforate anus. *J Pediatr Surg* 1973, 8: 151-157.
- 118.-Wilkinson AW: Congenital anomalies of the anus and rectum. *Arch Dis Child* 1972, 47: 960-969.
- 119.-Williams DI, Nixon HH: Agenesis of the sacrum. *Surg Gynecol Obstet* 1957, 84-88.
- 120.-Winter RM, Clark RD, Ashley K, Gibbs G: A combinatorial method for grouping cases with multiple malformations. *J Med Genet* 1968, 25: 118-121.
- 121.-Woolam GL: Congenital anomalies of the anum and rectum. *Mayo Clinic Proceedings* 1964, 39 (11): 866-876.
- 122.-Yasuda M, Poland BJ: A 63-mm human fetus with radial aplasia, tibial polydactyly, rib and vertebral fusions, and right aortic arch. *Teratology* 1974, 10: 119-124.
- 123.-Young ID, O'Reilly KM, Kendall CH: Etiological heterogeneity in sirenomelia. *Pediatric Pathology* 1986, 5: 31-43.