



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MORTALIDAD EN LOS
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ASOCIACIÓN
VACTERL QUE HAN ACUDIDO EN LOS ULTIMOS 16 AÑOS
AL INP DE ACUERDO A LA PRESENCIA O AUSENCIA DE
CARDIOPATIA”**

INFORME PRELIMINAR

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. RUBEN EDUARDO VAZQUEZ GARCIA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

TUTOR DE TESIS: DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA

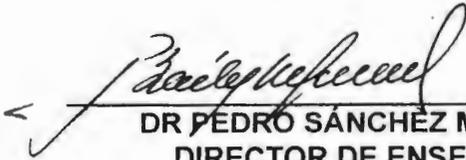


México, D. F.



2004

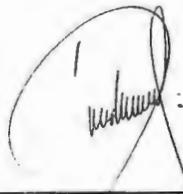
“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MORTALIDAD EN LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ASOCIACIÓN VACTERL QUE HAN ACUDIDO EN LOS ULTIMOS 16 AÑOS AL INP DE ACUERDO A LA PRESENCIA O AUSENCIA DE CARDIOPATIA”



**DR PEDRO SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR LUIS HESHIKI N.
JEFE DE EL DPTO. DE PRE Y POSGRADO**



**DR JESÚS DE RUBENS FIGUEROA
TUTOR DE TESIS**

AGRADECIMIENTOS

A MI TUTOR DE TESIS:

Dr. Jesús De Rubens gracias por su ayuda en la elaboración de este trabajo, por las horas que dedico en cada una de las revisiones, por su apoyo incondicional en todo momento, por su profesionalismo, paciencia y enseñanzas mi más sincero agradecimiento.

A MI ESPOSA:

Sarita mi gordita gracias por tu gran ayuda, comprensión, paciencia, entereza, cariño y amor en los momentos más difíciles que hemos pasado juntos, me diste la estabilidad y fortaleza que necesitaba para terminar esta especialidad, yo se que siempre contare contigo en todo momento, gracias por los momentos felices que hemos pasado juntos, te amo.

A MIS PADRES:

Papa y Mama gracias Por haberme dado la vida, por su comprensión, cariño y apoyo incondicional en todo momento, por haberme enseñado el camino del estudio y la superación, por sus palabras de aliento en los momentos más difíciles de mi vida, les doy gracias con todo mi corazón.

A MIS HIJOS:

Paola y Rubén gracias por que con sus risas, juegos y cariño llenan de luz mi vida y son él impuso que me hace día a día seguir adelante.

A MI RI Y AMIGO:

Dr. Joselito Hernández gracias por el gran apoyo que me diste en la realización de este trabajo, tu ayuda fue indispensable para la terminación de este trabajo, muchas gracias amigo.

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA MORTALIDAD EN LOS
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ASOCIACIÓN VACTERR DE
ACUERDO A LA PRESENCIA O AUSENCIA DE CARDIOPATIA.
ESTUDIO DE 16 AÑOS Y SU SEGUIMIENTO A MEDIANO PLAZO**

De Rubens FJ,* Vázquez GR, Pablos H JL,*** Del Castillo CV******

***Cardiología Pediátrica.**

**** Pediatría Médica.**

*****Investigador.**

******Genética Médica.**

Remitente:

Dr. Jesús De Rubens F.

Camino a santa Teresa 1055. 5-09

Col. Héroes de Padierna 10700

Del. Magdalena Contreras

México D. F.

E- mail derubens@hotmail.com

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La asociación VATER O VACTERL desde su descripción en 1973 por Quan y Smith en donde se define como la asociación constituida por malformaciones vertebrales, ano rectales traqueo esofágicas radiales y renales que lo componen y se denominó con el acrónimo VATER. Posteriormente esta asociación fue ampliada en 1974 por Tentamy y Miller quienes incluyeron las cardiopatías congénitas, las malformaciones vasculares y las anomalías de extremidades inferiores por lo cual la asociación se llamó VACTERL. En 1992 en un estudio realizado en México por Ridaura y Medina en 50 pacientes autopsiados se encontraron cardiopatías congénitas en 40 casos, en 24 las anomalías eran únicas y en 16 eran múltiples, el defecto más común fue la comunicación Interventricular(CIV) seguida por la comunicación Interatrial(CIA), tetralogía de Fallot(TF), doble salida del ventrículo derecho(DCSVD) y atresia pulmonar(AP).

OBJETIVO: Saber si la presencia de cardiopatía es más frecuente en la mortalidad de pacientes con VACTERL, saber el porcentaje de presentación de cardiopatías tanto en los pacientes vivos como en los fallecidos. Comparar la mortalidad en los pacientes con diagnóstico de asociación VACTERL, que han acudido en los últimos 16 años, de acuerdo a la presencia o ausencia de cardiopatía.

MATERIAL Y METODOS: en un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo. Se recurrió a la base de datos del archivo clínico, a los registros de cardiología, genética, y cirugía. Del Instituto Nacional de Pediatría buscando los casos de asociación VACTERL en el periodo comprendido de 1987-2003. el muestreo fue no probabilístico. Se incluyeron niños vivos y fallecidos que tuvieron como mínimo tres criterios para definir como asociación VACTERL, Se excluyeron todos aquellos que tuvieron menos de tres criterios, Los datos obtenidos se organizaron en una base de datos en EXEL y se presentaron en cuadros y gráficas, las variables del estudio fueron: Variable independiente: presencia o ausencia de cardiopatía(nominal, dicotómico) y variable dependiente: la sobrevivida a la edad de 5 años(nominal, dicotómico), se compararon 2 grupos: con cardiopatía y sin cardiopatía y se determinó la frecuencia de presentación de la misma y de los autopsiados y de vivos, se analizó el factor de malformaciones asociadas de mal pronóstico.

RESULTADOS: en un periodo de 5 años se recabaron 34 pacientes con diagnóstico de VACTERL. Las edades oscilan entre 1 día y 10 años de edad, el sexo femenino fueron 18 y masculinos 16 pacientes se presentó cardiopatía congénita en 19 pacientes(56%) las más frecuentes fueron la comunicación interventricular (45%) y la comunicación interatrial (35%). En el 94% se realizó diagnóstico con ecocardiograma.

CONCLUSIONES: es frecuente la presencia de cardiopatía en la asociación VACTERL, el 97% de los pacientes se encuentran vivos. La presencia de cardiopatía no se ha relacionado con mayor mortalidad.

SUMMARY

INTRODUCTION: The association VATER OR VACTERL from their description in 1973 for Quan and Smith where he/she is defined as the association constituted by vertebral defects, anal atresia, tracheoesophageal fistula with esophageal atresia, limbs and kidney malformations that compose it and you denominates with the acrónimo VATER. Later on this association was enlarged in 1974 by Tentamy and Miller who included the congenital cardiac diseases, the vascular malformations and the anomalies of inferior extremities reason why the association VACTERL she called VACTERL. In 1992 in a study carried out in Mexico by Ridaura and Medina in 50 patient with autopsy they were congenital cardiac diseases in 40 cases, in 24 the anomalies were only and in 16 they were multiple, the most common defect was the ventricular septal defects continued by the atrial septal defects, tetralogía of Fallot, double exit of the right ventricle and atresia or lung estenosis mainly.

OBJECTIVE: to know if the presence of the cardiac disease rebounds in the mortality of these patients, including in this study to the alive patients as to the deaths registered as association VACTERL, and to know the percentage of presentation of the cardiac disease in the alive patients as in the deceaseds. To compare the mortality in the patients with association diagnosis of VACTER that have gone in the last 16 years to the INP, according to the presence or absence of the cardiac disease.

MATERIAL AND METHODS: in a retrospective, traverse, observational and comparative study. It was appealed to the database of the clinical file, to the cardiology registrations, genetics, and surgery. Of the National Institute of Pediatrics looking for the cases of association VACTERL in the understood period of 1987-2003. the sampling was non probabilistic. Alive children and deceaseds were included that had as minimum three approaches to define as association VACTERL, all those were excluded that had less than three approaches, The obtained data were organized in a database in EXEL and they were presented in squares and graphic, the variables of the study were: Independent variable: to the presence or absence cardiac disease, and dependent variable: the survey to the age of 5 year, 2 groups were compared: with cardiac disease and without cardiac disease and determine the frequency of presentation of the same one and of the deaths vs. Alive and you analyzes the malformations factor associated of wrong I predict.

RESULTS: in a period of 5 years we recovery 34 patients with I diagnose of VACTERL. The ages oscillate between 1 day and 10 years of old, the female sex were 18 and male sex were 16 patients you presents congenital cardiac diseases in 19 patiens (56%) those but you frequent they were the communication interventricular (45%) and the communication interatrial (35%). In 94% one carries out I diagnose with ecocardiograma.

CONCLUSIONS: it is frequent the presence of cardiac diseases in the association VACTERL, 97% of the patients is alive. The presence of cardiac diseases has not been related with more mortality.

INTRODUCCIÓN.

En el contexto de malformaciones congénitas múltiples el término de asociación VATER se aplica a un grupo de malformaciones que vienen juntas con una frecuencia mayor a la esperada por azar pero sin vínculo etiopatogénico conocido (Enid).

Las anomalías congénitas múltiples son una importante causa de secuelas. (Czeizel)

Existen algunas combinaciones de malformaciones congénitas no aleatorias como es el caso de la asociación VACTERL. (Czeizel) En el caso de la asociación VATER la literatura es confusa en la delimitación estricta de esta asociación y en sus límites precisos. (Ridaura)

Los "síndromes malformativos" son los defectos que están ligados por un defecto embriológico común, tal como ocurre en las cromosopatías y también en las llamadas "secuencias", en las que una malformación aislada conduce a una cascada de alteraciones secundarias, tal como se presenta por ejemplo en la secuencia de Potter. En ese sentido las asociaciones deben ser reconocidas en su forma más estricta, poder conocer su etiología, patogenia y ubicarlas en el futuro como entidades específicas. En el caso de la asociación VACTER la literatura es confusa, particularmente sobre las siguientes dos interrogantes:

¿Cuántas y cuáles malformaciones se requieren para definir un caso como asociación VATER?, ¿Cómo interpretar las malformaciones que acompañan a la asociación VATER pero que no forman parte del espectro reconocido?.

La asociación VATER fue descrita por primera vez en 1973 por Linda Quan y David Smith (Quan) y fue definida como un "espectro de defectos asociados esta alteración originalmente incluía cinco defectos que incluye: alteraciones Vertebrales, Anorrectales, Traqueales, Esofágicas, Radiales y Renales; se observó que estas anomalías no ocurrían al azar sino como parte de un espectro de malformaciones. Se sugirió que su causa era un tipo común de defecto en la diferenciación del mesodermo (Temtamy). A. Czeizel y Ludannyi sugieren que los factores genéticos probablemente no tienen que ver en la etiología de la asociación VATER. (Czeizel) Un año después Samia A. Temtamy y J. Daniel Miller incluyeron las cardiopatías congénitas, observaron la existencia de defectos septales, y una única arteria umbilical. (Temtamy) Las malformaciones vasculares y las anomalías de las extremidades inferiores y modificaron el acrónimo a VATERs, donde la V representa tanto defectos vertebrales como defecto septal ventricular y S designa una sola arteria umbilical (Temtamy). Posteriormente se han agregado otras anomalías que han sido sumadas al acrónimo VATER, C para las cardíacas, L para las alteraciones de las extremidades y cuando existe hidrocefalia -H(Castro, Medina).

Czeizel y Ludanyi definieron esta asociación como la concurrencia de tres o más de las patologías asociadas, aunque otros autores coinciden en considerar que bastan dos de los componentes de la asociación VACTER-L son: preponderancia significativa en varones, retraso en crecimiento intrauterino, embarazos planeados que ocurren tardíamente y alta incidencia de problemas de infertilidad (Czeizel). El VACTERL es un defecto del disco mesodérmico antes de los 35 días de gestación. El recto y el ano son formados por una división mesodérmica entre la traquea con el esófago, con la cloaca del seno urogenital, también la separación mesodérmica entre la traquea y el esófago. Las vértebras son formadas por migración y organización del disco mesodérmico (Levine).

Muchos de estos niños tienen un lento desarrollo a causa de sus defectos, la mayoría de ellos tienen una función cerebral adecuada. (James)

La mayoría de los casos de asociación VACTERL son esporádicos, con una incidencia de 1.6 casos en 10,000 (Rica). Se han descrito casos raros de familias con recurrencia de asociación VACTERL – H con un patrón de herencia con un gen único. La mayoría de los casos son esporádicos, pero algunos son familiares y son transmitidos como un rasgo autosómico dominante. (US Nat. Library) También se han descrito anomalías únicas ocasionales de la asociación VACTERL en parientes de los individuos afectados. Nezaratil y McLeod describen una madre y un hijo con anomalías típicas de VACTERL (Nezaratil).

De los pocos estudios epidemiológicos que existen y con casuística numerosa se desprende que las combinaciones con la más alta asociación son: ATE (atresia anal y fístula traqueo esofágica) VA (vertebral y atresia anal), VETE (vertebral y fístula traqueo esofágica), y AR (atresia anal y alteración renal).

Las alteraciones de los miembros (L) solo incluyen las radiales o anomalías preaxiales (Ridaura), por lo que el término puede quedar en VACTERR.

Otras malformaciones que se pueden presentar en los aparatos: genitourinario, respiratorio, gastrointestinal, alteraciones en tórax, crecimiento y desarrollo, extremidades, pies, manos, cabeza y cuello, columna vertebral, y sistema cardiovascular como: defectos septales ventriculares (CIV), atriales (CIA), transposición de grandes vasos (TGA) y tetralogía de Fallot (TF).

La mayoría de los individuos con VACTERR poseen una inteligencia normal. Los pacientes con esta asociación e hidrocefalia se les observa un patrón de herencia ligada al X y generalmente tienen un mal pronóstico. Se ha visto malformación VACTERR también en aneuploides (tales como trisomías 13 y 18), síndromes conocidos (Townes-Brock, Holt-Oram, Meckel), secuencias (síndrome de regresión caudal), y malformaciones de causa ambiental (talidomida, embriopatía diabética) (Jones, Nezaratil). Castro y Duran presentaron un estudio de 15 casos postmortem de asociación VACTERR de los cuales 7 presentaron anomalías poco comunes. (Castro) En este estudio las anomalías más frecuentes fueron las renales y vertebrales (86.6%), alteraciones de las extremidades (80%), y las alteraciones anales (73.3%). Entre sus pacientes encontraron patologías poco

frecuentes como tres casos de hidrocefalia, un caso asociado a síndrome de Prune Belly y un caso de pseudohemafroditismo femenino. (Castro)

Timur M. Roytman reportan que hasta la mitad de los niños con atresia esofágica tienen otras anomalías asociadas entre las que se incluye la asociación VACTERL(Tymur).

En la literatura se mencionan algunos sinónimos del síndrome o asociación VACTERL: son los síndromes de Briar-Hevans, David-o'Callaghan, Hunter-McMurray y VACTERR-H (la hidrocefalia ocurre en conjunción con defecto que son incluidos en la asociación VACTERL) (Nat Library) . Una observación común en todas estas series es que la mayoría de los casos de VACTERR tienen otras malformaciones no incluidas en el acrónimo. Como los estudios de Sánchez y Cols. quienes encontraron en sus estudios pacientes con VACTERR y anemia de Fanconi, (Esmer) cabe agregar que Narchi concluyó en sus estudios que aproximadamente el 10 % de los pacientes con anemia de Fanconi presentan al menos tres de los componentes de asociación VACTERR- Hidrocefalia. (Narchi)

Así, la asociación VACTERR puede acompañarse de otros defectos congénitos aislados o coexistiendo con síndromes por cromosopatías, secuencias u otras asociaciones (Ridaura) .

Embriológicamente la explicación de la asociación VACTERL parece estar en una disrupción de procesos antes del día treinta del desarrollo humano. Durante el mismo periodo del desarrollo, específicamente alrededor de la cuarta semana de vida intrauterina una arteria umbilical única se encuentra presente de manera transitoria por lo que se ha sugerido que la persistencia de este vaso único podría ser consecuencia de arteria umbilical única al momento del nacimiento en pacientes con asociación VACTERL. (Tentamy) También se ha mencionado la etiología teratogénica por ingestión de anticonceptivos, en una madre que ignoraba estar embarazada.(Weaver)

Se han realizado estudios posmortem de pacientes con esta asociación como el realizado por Medina en el que se revisaron las características clínicas, radiológicas y anatómicas de autopsia de asociación VACTERR. Los defectos congénitos vertebrales, ano rectales, traqueoesofágicos, radiales y renales fueron similares a los descritos en la literatura, las alteraciones cardiacas fueron las mas frecuentes. Se hicieron 5,125 autopsias y se encontraron 53 pacientes con asociación VACTERR. Un tercio de los pacientes fue prematuro, y de los 53 pacientes el 45% era hipotróficos al nacer. 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. El cariotipo se realizó en 5 pacientes; fueron normales 4 y 1 mostró delección de parte de un cromosoma. (Medina)

Los estudios de Tentamy y cols. mencionados por Jones en los que se reportan los porcentajes de atresia anal con o sin fistula (80 %), anomalías vertebrales (70%), fistula traqueoesofágica con atresia esofágica (70%) displasia radial incluyendo hipoplasia, sindactilia o polidactilia preaxial (65 %), defectos

septales ventriculares y otros tipos de anomalías cardíacas (53%), anomalías renales (53 %), arteria umbilical única (35 %). (Jones)

Botto y cols. ofrecen evidencia que sugiere la existencia de diferentes subtipos dentro de la asociación y hace relucir la pregunta sobre la existencia de una vida común para las manifestaciones de VACTERR y otros tipos de defectos en al menos un subgrupo de niños con anomalías congénitas múltiples (Botto).

En cuanto a las anomalías cardíacas en VACTERR, En estudios de Medina-Escobedo y Ridaura-Sanz se encontró que el defecto más común eran las cardiopatías congénitas siendo el más frecuente la comunicación interventricular (CIV), seguida por la comunicación inter-atrial (CIA), tetralogía de Fallot (TF) y doble cámara de salida del ventrículo derecho (DCSVD). Las anomalías vasculares fueron muy numerosas e incluyeron vena cava superior izquierda, conducto arterioso persistente (PCA), anillo vascular, arco aórtico a la derecha y coartación aortica CoAo), vena cava inferior izquierda y conexión venosa pulmonar anómala total (CATVP). La PCA se consideró como una anomalía vascular si estaba permeable en pacientes mayores de un mes de vida (Ridaura, Medina) . La arteria umbilical única se buscó en las descripciones macroscópicas y en ombligos incluidos para estudio microscópico; ambos requisitos se satisficieron en 24 casos, de ellos diez tenían arteria umbilical única. (Medina, Temtamy)

Estudios realizados por Botto y Khoury, en 10,000,000 de nacimientos, encontraron anomalías congénitas mayores en 2,295 pacientes, y de estos pacientes 286 tenían tres criterios para definir la asociación VACTERR, y de estos pacientes 214 pacientes tuvieron una lesión cardíaca congénita demostrada, por lo ellos consideran que los defectos cardíacos congénitos son uno de los criterios mayores para realizar el dx. De VACTERR. (Botto) Al igual que Czeizel y Ludanyi que consideran que los defectos cardíacos son una de las anomalías principales en VACTERR. (Czeizel) Estos autores coinciden en que se deben tomar mínimo tres defectos como criterios para diagnosticar VACTERR. , Pero en un estudio de Ritther M, se encontró la asociación VACTERR, en 524 niños, de cerca de 3,000,000 de nacimientos, examinados de 1967 a 1990 y las conclusiones fueron, que los defectos cardíacos no son una parte importante de la asociación VACTERR, y debe ser considerados al igual que la arteria umbilical única, los genitales ambiguos, los defectos de la pared abdominal y la hernia diafragmática, como una extensión de la malformación, y no como parte principal de la asociación. (Ritther) En un artículo publicado por Ridaura y cols se mencionan que los defectos cardíacos deben ser excluidos de las "díadas" para definir asociación VACTERR, ya que explican que no parecen ser mas frecuentes, que en cualquier otro tipo de malformaciones. (Ridaura)

Se realizó una búsqueda sistematizada, para saber si la presencia de cardiopatía, influye en la mortalidad, en los pacientes con asociación VACTERR, no encontrando hasta el momento publicación alguna. Las cardiopatías más frecuentes encontradas en la literatura son transposición de las grandes arterias (TGA),tetralogía de fallot (TF), comunicación interventricular (CIV), persistencia del

conducto arterioso (PCA).(Weaver) y en 40 casos con cardiopatía congénita fueron CIV(22),CIA(17),TF(5),DCSVD(3),atresia pulmonar (AP) (2).(Medina)

La asociación VACTERR constituye una entidad en nuestros niños que se asocia a malformaciones que repercuten en la función o calidad de vida. En la experiencia clínica, se sabe que la cardiopatía congénita sigue siendo, la principal causa de mortalidad, en los niños con malformaciones congénitas y que la mortalidad de un niño con cardiopatía es mayor que la de un niño sin cardiopatía pero hasta el momento no esta documentado que tanto aumenta la mortalidad el presentar o no cardiopatía en los niños con VACTERR, y por otro lado saber el porcentaje de presentación de cardiopatías tanto en los pacientes vivos como en los fallecidos.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y comparativo para conocer la frecuencia de cardiopatía en la asociación VACTERL y conocer si la cardiopatía esta presente en forma mas frecuente en los casos fallecidos.

Se realizó una consulta de los registros de cardiología, genética, cirugía así como del archivo clínico, de los expedientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de esta asociación en el período comprendido de ENERO1987-noviembre2003 y con un seguimiento de 5 años como mínimo de sobrevivida.

Se formaron dos grupos de pacientes con asociación VACTERR: uno sin cardiopatía y otro con cardiopatía, se determinaron en ambos grupos la proporción y se sometió a la prueba de hipótesis de la diferencia de proporciones, muestreo aleatorio simple teniendo como marco la lista de todos los casos de niños VACTERR del periodo arriba mencionado.

Se calculó el tamaño de la muestra necesario para detectar la diferencia de 22% utilizando la formula para determinar el n de la prueba de hipótesis de la diferencia de proporciones en dos poblaciones.

$$n_1 = \frac{[\sqrt{p\bar{q}(1+1/k)} * z(1-\alpha) + \sqrt{p_1q_1 + p_2q_2/k} * z(1-\beta)]^2}{\Delta^2}$$

siendo

$$p=0.14, \bar{q}=0.86, p_1=0.10^*, p_2=0.03^{**}, \alpha=0.05, \beta=0.2, \Delta=0.22^{***} k=1.$$

Por lo tanto, $n_1=50$ y $n_2=50$

*La mortalidad por cardiopatía congénita es de el 10%(Maranz).

**La mortalidad infantil en México (de 0 a 4 años) es de 35 casos por mil(OPS boletín epidemiológico de la oficina de campo, el paso de 1990 a 1995. 26 de febrero de 1999).

***La diferencia de 25%- 3% = 22% se considera importante clínicamente.

Se determinó edad al momento del diagnóstico de la asociación VACTERR, género masculino o femenino, tipo de defectos mayores encontrados en el paciente con la asociación VACTER, cariotipo observado (si se realizó), método por el cual se realizó el diagnóstico de la cardiopatía, tipo de tratamiento que se dió, asociación con otro síndrome, evolución clínica y en caso de fallecimiento su causa. El dx de la cardiopatía se puede realizar mediante ecocardiograma, cateterismo, cirugía o autopsia y el tratamiento puede ser médico, quirúrgico o por cateterismo intervencionista. Los datos obtenidos se organizaron en una base de datos en EXEL y se presentaron en cuadros y graficas.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de asociación VACTER ingresados en el periodo enero 1987 a enero del 2003 y con seguimiento hasta diciembre del 2003.

Pacientes en donde el estudio de valoración cardiológica deberá ser efectuada por un cardiólogo pediatra y deberá contener, placa de tórax, un electrocardiograma y ecocardiograma como mínimo.

LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN FUERON:

pacientes con diagnóstico de otras patologías de importancia que puedan modificar la sobrevida.

pacientes cuya causa de muerte sea ajena a la asociación VACTERR.

pacientes con expedientes con información incompleta.

pacientes que no podemos afirmar la sobrevida de 5 años de edad por falta de seguimiento.

Se realizará estadística descriptiva, ya sea en forma de tabulación, gráficos o aritmética, utilizando medidas de tendencia central, dispersión, coeficiente de correlación, y regresión.

(Se revisaran expedientes empezando en 1987 debido a que ya no es posible ver las microfiliaciones antes de esa fecha se incluirán a aquellos pacientes hasta 2003 considerando la posibilidad de que la asociación VACTER fue diagnosticada tardíamente.)

RESULTADOS PRELIMINARES.

Se recabaron los expedientes de 34 pacientes del archivo clínico del periodo comprendido de enero de 1987 a enero de 1992 (sin revisar los expedientes que se encontraban microfilmados o que fallecieron durante el mismo periodo):

La mayor frecuencia de edad de diagnóstico de la asociación VACTERL fue de 1 año, con un porcentaje del 17% y con un valor mínimo de 1 día de vida, y un máximo a la edad de 10 años.

En cuanto al género 18 pacientes fueron del sexo femenino y 16 pacientes masculinos, con un porcentaje de 52.9% para el sexo femenino y de 47.1% para el sexo masculino.

La edad materna al diagnóstico de la asociación se encontró el mayor porcentaje (11.8%) a la edad de 20 y 27 años, con un mínimo de 15 años y un máximo de 43 años.

Se observó que 16 de los 34 pacientes estudiados tuvieron cariotipo encontrándose en 4 pacientes 46xx con aberraciones cromosómicas no compatibles con anemia de Fanconi y 2 pacientes con 46xy con aberraciones cromosómicas no compatibles con anemia de Fanconi, 6 pacientes con cariotipo 46xx fueron normales y 4 pacientes con cariotipo 46xy fueron normales.

Se observó en 2 pacientes con asociación VACTERL la presencia de un síndrome de Potter y una Anomalia de Klippel Feil respectivamente.

En cuanto a las malformaciones vertebrales, 28 pacientes de los 34 presentaron algún tipo de malformación vertebral que se asocia con VACTERL, con un porcentaje de presentación del 82%.

Se presentó malformación anorrectal en 24 pacientes de los 34 estudiados, con un porcentaje de presentación del 70%.

Se observó atresia esofágica en 5 de los 34 pacientes con un porcentaje de presentación del 14.7%.

Se observaron anomalías renales compatibles con VACTERL en 21 pacientes con un porcentaje de presentación del 61%.

Se observaron anomalías radiales en 14 pacientes con un porcentaje de presentación de 41%.

No se observó hasta el momento ningún paciente con hidrocefalia.

Se presentó cardiopatía congénita en 19 de los 34 pacientes con un porcentaje de presentación de 55.9%, y dentro del tipo de cardiopatía; la más frecuente fue la CIV con un porcentaje de presentación del 45% con un total de 9 pacientes y la segunda cardiopatía más frecuente fue la CIA con un porcentaje de presentación del 35% con un total de 7 pacientes, siguiéndole la PCA con 4 pacientes y Dextrocardia con 3 pacientes, un paciente con Tetralogía de Fallot, uno con Doble Arco Aórtico. Del total de pacientes con cardiopatía, 8 presentaron más de una alteración cardíaca, encontrándose las siguientes asociaciones: (Canal Av, Estenosis Pulmonar, DSCVD y CATVP), (CIV y Estenosis Mitral), (CIV y Foramen Oval), (CIV y PCA), (DSCVD y PCA), (CIV y Dextrocardia), (PCA y Aorta Bivalva), respectivamente.

Dentro del tipo de CIV, se encontró 2 pacientes con CIV del tipo membranoso, CIV muscular amplia 2 pacientes y CIV muscular pequeña 4 pacientes, siendo el tipo de CIV de mayor frecuencia la CIV muscular pequeña con un porcentaje del 44%.

Dentro del tipo de CIA, se encontraron 4 pacientes con CIA amplia y 2 pacientes con CIA pequeña y un paciente con foramen oval permeable, siendo la CIA pequeña la más frecuente con 57%.

Se realizó el diagnóstico de la cardiopatía por ecocardiograma en el 94% de los pacientes (18 de 19 pacientes con cardiopatía).

Se realizó el diagnóstico de la cardiopatía por cateterismo, en el 42% de los pacientes (8 de 19 pacientes con cardiopatía).

Se observó que al mes de edad, se realizó en mayor frecuencia el diagnóstico de la cardiopatía.

Se observó que 11 pacientes de los 19 recibieron tratamiento médico y solo 9 del total de pacientes con VACTERL y cardiopatía recibieron tratamiento quirúrgico, ningún paciente de los analizados hasta el momento recibió tratamiento intervencionista.

De los 34 pacientes analizados 33 se encontraron vivos y solo hubo un paciente dado de alta voluntaria a los 4 días de vida extrauterina por agenesia renal bilateral incompatible para la vida, del total de pacientes vivos, solo el 67% (23 de los 33 pacientes) continúan en consulta y seguimiento y su evolución es estable.

DISCUSIÓN.

En el estudio previo de autopsias que se realizó nos hacia sospechar que la cardiopatía es muy frecuente y que pudiera ser un índice para mortalidad, por lo que decidimos analizar las cardiopatías en los pacientes con asociación VACTERL que aún viven.

Con estos resultados preliminares podemos observar que los defectos: ano rectales, vertebrales, renales, cardiacos y radiales tuvieron un porcentaje de presentación similar a los descritos en la literatura y la atresia esofágica en comparación con lo descrito en la literatura tuvo un porcentaje de presentación muy bajo (14.7%) (10), (12), (9), (4).

En cuanto al tipo de anomalía cardíaca se encontró que el defecto más común fue la CIV seguida por la CIA y PCA; similar al reportado en la literatura (4) (9) (20).

En cuanto a la sobrevivencia se observó que 33 de los 34 pacientes revisados, estaban vivos (se encontró que el paciente con agenesia renal bilateral estaba vivo a su egreso pero su malformación era incompatible para la vida) lo cual podría ofrecer evidencia que sugiere la existencia de diferentes subtipos dentro de la asociación y sobre la existencia de una vida común para las manifestaciones de VACTERL, en al menos un subgrupo de niños con anomalías congénitas múltiples como lo describió Botto y Cols.

Hasta el momento en los casos estudiados no se encontró asociación con algún medicamento, o teratógeno materno como lo reportado por Jones y Nezaratil.

Se observó el cariotipo en 16 de los 34 pacientes estudiados no encontrando anemia de Fanconi como lo reportado en la literatura por Sánchez, Narchi, Esmer.

Se encontró en 2 pacientes síndromes asociados como lo descrito en la literatura por Jones y Nezaratil.

CONCLUSIONES.

Con estos resultados preliminares podemos concluir que es frecuente la presencia de cardiopatía en la asociación VACTERL y hasta el momento la presencia o el tipo de cardiopatía no se ha relacionado con mayor mortalidad, pero es necesario tener el trabajo completo para llegar a conclusiones definitivas.

Lo que se observó en este reporte preliminar fue la gran cantidad de pacientes con asociación VACTERL que permanecen vivos, lo cual no estaba reportado en la literatura y lo cual podría hablar de subtipos dentro de la asociación con una vida común como lo sugiere Botto y Cols, que puede abrir nuevas líneas de investigación para estudios futuros.

Tabla de frecuencia

EDAD AL DIAGNOSTICO DE LA ASOCIACIÓN VACTERL.				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
10a	1	2,9	2,9	2,9
11m	1	2,9	2,9	5,9
12d	1	2,9	2,9	8,8
1a	6	17,6	17,6	26,5
1d	2	5,9	5,9	32,4
1m	1	2,9	2,9	35,3
2a	3	8,8	8,8	44,1
2d	3	8,8	8,8	52,9
3a	2	5,9	5,9	58,8
3m	1	2,9	2,9	61,8
4d	1	2,9	2,9	64,7
4m	2	5,9	5,9	70,6
5d	1	2,9	2,9	73,5
6a	1	2,9	2,9	76,5
7a	1	2,9	2,9	79,4
8a	3	8,8	8,8	88,2
8d	2	5,9	5,9	94,1
8m	1	2,9	2,9	97,1
9a	1	2,9	2,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

GENERO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
f	18	52,9	52,9	52,9
m	16	47,1	47,1	100,0
Total	34	100,0	100,0	

EDAD MATERNA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	2	5,9	5,9	5,9
15	1	2,9	2,9	8,8
18	1	2,9	2,9	11,8
19	2	5,9	5,9	17,6
20	4	11,8	11,8	29,4
21	1	2,9	2,9	32,4
22	1	2,9	2,9	35,3
23	2	5,9	5,9	41,2
24	1	2,9	2,9	44,1
25	3	8,8	8,8	52,9
27	4	11,8	11,8	64,7
28	2	5,9	5,9	70,6
29	1	2,9	2,9	73,5
30	3	8,8	8,8	82,4
33	2	5,9	5,9	88,2
35	1	2,9	2,9	91,2
38	1	2,9	2,9	94,1
43	2	5,9	5,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

MALFORMACIONES VERTEBRALES.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	6	17,6	17,6	17,6
si	28	82,4	82,4	100,0
Total	34	100,0	100,0	

MALFORMACIONES ANORRECTALES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	10	29,4	29,4	29,4
si	24	70,6	70,6	100,0
Total	34	100,0	100,0	

CARDIOPATIA CONGENITA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	15	44,1	44,1	44,1
si	19	55,9	55,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

ATRESIA ESOFAGICA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	29	85,3	85,3	85,3
si	5	14,7	14,7	100,0
Total	34	100,0	100,0	

RENALES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	13	38,2	38,2	38,2
si	21	61,8	61,8	100,0
Total	34	100,0	100,0	

RADIALES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	20	58,8	58,8	58,8
si	14	41,2	41,2	100,0
Total	34	100,0	100,0	

HIDROCEFALIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
no	0	0,0	0,0	0,0

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

CARIOTIPO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
46xx con aberraciones cromosomicas no compatibles con anemia de fanconi	4	11,8	11,8	11,8
46xx normal	6	17,6	17,6	29,4
46xy aberraciones cromosomicas expontaneas no compatibles con anemia de fanconi	2	5,9	5,9	35,3
46xy normal	4	11,8	11,8	47,1
no se realizo	18	52,9	52,9	100,0
Total	34	100,0	100,0	

TIPO DE CARDIOPATIA.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
canal av con estenosis pulmonar,dscvdycatvp	1	5,3	5,3	5,3
cia simple	4	21,1	21,1	26,3
civ simple	3	15,8	15,8	42,1
civ y estenosis mitral	1	5,3	5,3	47,4
civ y foramen oval	1	5,3	5,3	52,6
civ y pca	1	5,3	5,3	57,9
civ,dscvdypca	1	5,3	5,3	63,2
civydextrocardia	2	10,5	10,5	73,7
dextrocardia	1	5,3	5,3	78,9
doblearcoaortico	1	5,3	5,3	84,2
pca y aorta bivalva	1	5,3	5,3	89,5
pcayhap	1	5,3	5,3	94,7
TF	1	5,3	5,3	100,0
Total	19	100,0	100,0	

TIPO DE CIA.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
cia amplia	4	57,1	57,1	57,1
cia pequeña	2	28,6	28,6	85,7
foramen oval	1	14,3	14,3	100,0
Total	7	100,0	100,0	

TIPO DE CIV

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
canal av	1	11,1	11,1	11,1
civ membranosa	2	22,2	22,2	33,3
civ muscular amplia	2	22,2	22,2	55,6
civ muscular pequeña	4	44,4	44,4	100,0
Total	9	100,0	100,0	

DIAGNOSTICO POR ECOCARDIOGRAMA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	1	5,3	5,3	5,3
	si	18	94,7	94,7	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

DIAGNOSTICO POR CATETERISMO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	11	57,9	57,9	57,9
	si	8	42,1	42,1	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

EDAD DEL DX DE LA CARDIOPATIA.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos		15	44,1	44,1	44,1
	1a	1	2,9	2,9	47,1
	1d	1	2,9	2,9	50,0
	1m	5	14,7	14,7	64,7
	2a	1	2,9	2,9	67,6
	2d	2	5,9	5,9	73,5
	2m	1	2,9	2,9	76,5
	3a	1	2,9	2,9	79,4
	3m	1	2,9	2,9	82,4
	4d	1	2,9	2,9	85,3
	4m	1	2,9	2,9	88,2
	5a	1	2,9	2,9	91,2
	5d	1	2,9	2,9	94,1
	8d	1	2,9	2,9	97,1
	9m	1	2,9	2,9	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

PACIENTES CON CARDIOPATIA QUE RECIBIERON TRATAMIENTO MEDICO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	no	8	42,1	42,1	42,1
	si	11	57,9	57,9	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

PACIENTES CON CARDIOPATIA QUE RECIBIERON TRATAMIENTO QX.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	10	52,6	52,6	52,6
	SI	9	47,4	47,4	100,0
	Total	19	100,0	100,0	

PACIENTES VIVOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	no	1	2,9	2,9	2,9
	si	33	97,1	97,1	100,0
	Total	34	100,0	100,0	

VIVOS QUE CONTINUAN EN CONSULTA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	no	10	32,4	32,4	32,4
	si	23	67,6	67,6	100,0
	Total	33	100,0	100,0	

BIBLIOGRAFIA

Wulfsber AE Phillips D LT Thomas LR, Vertebral hypersegmentation in a case of the VATER association. *Am J Med Genet* 1992; 42: 766-70

Enid GB, John MO, Lewis AB The pathologist perspective of genetic disease. *Pediatr Clin of North Am* 1989;36:1.

Medina EG, Ridaura SC. Asociación VATER. *Bol Med Hosp Inf. Mex* 1992; 49: 10-2.

D'Alessandro MP, Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula. *Paediatr Gastrointest Dis* 1992-2003.

Quan L, Smith WD. The VACTER association vertebral defects, anal atresia, T.E. fistula with esophageal atresia, radial and renal dysplasia: A spectrum of associated defects. *J Pediatr* 1973; 82: 104-7.

Temtamy S, Miller D. Extending the scope of the VATER association. Definition of the VATER syndrome. *J Pediatrics* 1974;

Czeizel A. Ludanyi. An etiological study of the VACTERL association. *Europ J Pediatr* 1985; 144: 331-7.

Castro GL, Duran PM. Asociación VACTER informe de 15 casos postmortem. *Rev Med Hosp General de Méx* 2001; 64: 143-6.

Levine F. VACTERL association with high prenatal lead exposure: similarities to animal models of lead teratogenicity. *Pediatrics* 1991; 87: 390.

Jones Smith . Recognizable patterns of human malformation. 1977. 5a, Ed. Saunders , USA :664-5.

Rica I, Arrate JK, Goyenaga ME, Saltua G, Delgado A. Asociación VACTERL. *An Esp. Pediatr* 1992;5:408-10.

Nezarati, McLeod. VACTERL manifestations in two generations of a family. *Am J Med Genet* 1999; 82: 40-2.

Ritther M, Paz EJ, Castilla EE. VACTERL association, epidemiologic definition and delineation. *Am J Med Genet* 1996; 63: 524-36.

Heyman BM, Bergquist EW, Funkalsind WE, Lewin JK, Ament EM. Esophageal muscular ring and the VACTERL association. A case report. *Pediatrics* 1981; 67: 683-6

James LK. VATER association in Jones Smith . *Recognizable patterns of human malformation* 1997, 5a Ed, Ed Saunders, USA: 664-5.

U.S. National Library of Medicine, Multiple congenital anomaly mental retardation (MCA/MR) syndromes. Rocville Pike Bethesda, MD 20894 National Institutes of Health Department of Health and Human Services 1999.

Evans JA. VACTERL with Hydrocephalies: Further delineation of the syndrome (s) . *Am J Med Genet* 1989; 34: 177.

Lachman R. VATER association in Taybi H. *Radiology of syndromes*, Mosby Ed. 4° Ed., USA, 1996: 510-2.

Sánchez CA. *Genética Cardiovascular*, 1985 Ed Jarypo. Ed Madrid: 124-5

Narchí H. Esophageal atresia VACTER association: Fanconi's anemia related spectrum of anomalies. *Arch Dis Child* 1999; 80: 207.

Botto DL, Khoury JM. The Spectrum of congenital anomalies of the VATER association : An International Study. *American J Med Genet*. 1997; 71: 8-15.

Ridaura S C. Asociación VATER . *Acta Pediatr Méx* 2001; 22: 159.

Maranz P, Guerchicoff M. Etiopatogenia de las cardiopatías congénitas. *Hospital Italiano*. Bueno Aires Argentina.

Pueyo CG, Pollina JE, Pardo M. Mortalidad en pacientes con atresia de esofago " Influencia de la malformación cardíaca. *Anales de Pediatría*. Servicio de cirugía pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Sorventi, Zaragoza, España.

Tymur MR, Intestinal atresia duplications and microcolon. Chapter X. Dept. Pediatrics, University of Hawaii. Burns School of Medicine 2003:

Esmer C, Sanchez S, Gomez L, Ramos S, Molina B, Frias S, et al. DEB test in mexican patients with atypical manifestations of Fanconi anemia. Dept of research in human genetics. Nat Inst of Pediatrics, Mexico. Program N 656.

Terje LR, Wilcox JA, Skjaerven R. A population based study of the risk of recurrence of birth defects . *N Engl J Med* 1994;331:

Weaver . Am J Dis Child 1986; 140: 225-29

Gilbert BE, Opitz MJ, Barness AL. The Pathologist's perspective of genetic disease malformations and morphology. Ped. Clin North Am 1989;36:163-83.

Landing BH. Syndromes of congenital heart disease with traqueobronquial anomalies. Am J Roentgen 1975; 679-86