

Análisis descriptivo de una población de niños mexicanos con atresia de esófago y alteraciones cromosómicas*

J.F. González-Zamora¹, F. Villegas-Álvarez^{1,2}

¹Laboratorio de Cirugía Experimental. Instituto Nacional de Pediatría, México.

²Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, México.

RESUMEN: Introducción. La asociación de alteraciones cromosómicas y atresia de esófago parece tener una morbilidad diferente al resto de la población con atresia de esófago (AE). Con el objetivo de conocer las características de esta asociación en una población de niños mexicanos se realizó este estudio.

Material y métodos. Ensayo observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal que incluyó pacientes con AE y alteraciones cromosómicas, que ingresaron en un hospital de tercer nivel de atención, durante un período de 31 años consecutivos. Se analizó la edad gestacional y de ingreso, sexo, tipo de atresia, alteración cromosómica, malformaciones adicionales, tratamiento, evolución y causa de muerte.

Resultados. Se incluyeron 17 pacientes de 368 con AE (4,61%); 12 con trisomía 21 y 5 con trisomía 18; 16 de ellos presentaron de una a tres malformaciones adicionales. Se realizaron 15 diversos procedimientos quirúrgicos por la AE y 6 por malformaciones asociadas. Fallecieron catorce niños en un período de 140 días.

Conclusiones. La coexistencia AE, trisomías y otras malformaciones mayores estuvo caracterizada por complicaciones multifactoriales que determinaron una evolución desfavorable a corto plazo.

PALABRAS CLAVE: Atresia de esófago; Trisomía 21; Trisomía 18; Morbilidad; Mortalidad.

ESOPHAGEAL ATRESIA AND CHROMOSOMAL ABNORMALITIES IN A MEXICAN CHILDREN POPULATION: DESCRIPTIVE ANALYSIS

ABSTRACT: Introduction. Chromosome alterations are associated with esophageal atresia (EA) in up to 11% of the cases. The morbidity and mortality index of this population is different from other EA patients. The present study was aimed to determine the characteristics of this association in a Mexican infant patient population.

Material and methods. Observational, descriptive, retrospective, transversal assay including patients with EA and chromosome alterations over a 31-year period. Gestational age, admittance age, sex, type of

atresia, chromosome alteration, additional malformations, treatment, evolution and death cause, were registered.

Results. Seventeen patients (4.61%) out of 368 with EA were included. Chromosome 21 trisomy was detected in 12 children and 5 with 18 trisomy. One to 3 additional malformations were found in 16 patients. Fifteen children were subjected to surgical procedures for EA, and 6 for associated malformations. Fourteen children died in a 140-day follow-up period.

Conclusions. Coexistence between AE, trisomys and major malformations was characterized by multifactorial complications which determined adverse evolution in the short term.

KEY WORDS: Esophageal atresia; Trisomy 21; Trisomy 18; Morbidity; Mortality.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos tres decenios, gracias a los avances en anestesiología, terapia intensiva y cuidados neonatales, la mortalidad de los pacientes con atresia de esófago (AE) ha declinado paulatinamente; en un inicio las infecciones, las complicaciones posquirúrgicas y las derivadas de la prematuridad eran las principales causas de mortalidad^(1,2). En la actualidad, la prematuridad extrema (<1.500 g) y las malformaciones mayores asociadas son los principales factores que persisten como causa de muerte en países desarrollados. De estas últimas, los defectos cardíacos complejos, las asociaciones sindrómicas y, recientemente, la coexistencia de alteraciones cromosómicas, se han señalado como factor de mal pronóstico en estos niños⁽¹⁻⁴⁾.

Las alteraciones cromosómicas se presentan en uno de cada 200 recién nacidos vivos en la población general⁽⁵⁾. En pacientes con AE, el porcentaje de trastornos genéticos es mayor y fluctúa entre el 1,7 al 11%^(3,4,6-9). Los más frecuentes son la trisomía 18 y la 21 (síndrome de Down); de manera ocasional se han descrito otras genopatías como la anemia de Fanconi⁽¹⁰⁾, el síndrome de Turner⁽¹⁾ y el síndrome de X frágil⁽⁸⁾. En México se desconoce la incidencia de esta asociación.

Correspondencia: Dr. Fernando Villegas Alvarez. Laboratorio de Cirugía Experimental. Torre de Investigación «Dr Joaquín Cravioto». Instituto Nacional de Pediatría-SSA. Av. Imán No 1, Col. Insurgentes Cuicuilco, México City. CP 04530.

E-mail: fvadiaz@prodigy.net.mx

*XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Mexicana de Cirugía Pediátrica.

Recibido: Agosto 2004

Aceptado: Marzo 2005

Tabla I Trisomías en pacientes con atresia esofágica. Instituto Nacional de Pediatría 1971-2002

Tipo de trisomía	Tipo de atresia esofágica (clasificación Ladd)					Total n = 17
	I	II	III	IV	V	
Trisomía 21	3	1	8	0	0	12 / 17
Trisomía 18	0	0	4	0	1	5 / 17
	3	1	12	0	1	

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia, el manejo médico-quirúrgico, las complicaciones secundarias y la mortalidad de un grupo de recién nacidos con AE y alteraciones cromosómicas, que ingresaron en un hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de México, en un período de 31 años consecutivos.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que comprendió desde agosto de 1971 hasta diciembre de 2002. Se revisaron los archivos clínicos de los pacientes ingresados al Instituto Nacional de Pediatría (INP) con el diagnóstico de atresia de esófago en donde se identificó alguna alteración cromosómica. Se analizaron las siguientes variables: edad gestacional y de ingreso, sexo, tipo de atresia, tipo de alteración cromosómica comprobada por cariotipo, malformaciones congénitas adicionales, tratamiento instituido, evolución y causa de muerte. Para la descripción de las variables se hicieron representaciones tabulares.

RESULTADOS

Se identificaron anomalías cromosómicas en 17 de los 368 pacientes con diagnóstico de AE (4,65%) que ingresaron en ese período, nueve correspondieron al sexo femenino y ocho al masculino; la edad gestacional en promedio fue de $37,8 \pm 1,3$ semanas, seis pacientes ingresaron en el primer día de vida, seis durante el segundo, dos al tercero, uno al cuarto, uno al quinto y el último, a los 36 días de edad.

La trisomía más común fue la 21 en 12 niños y los cinco restantes presentaron trisomía 18. La distribución de las alteraciones cromosómicas, así como el tipo de atresia encontrada, se muestra en la tabla I. Todos los pacientes, excepto uno, presentaban de una a tres malformaciones congénitas adicionales, ubicadas principalmente en el aparato cardiovascular y/o el tubo digestivo (Tabla II).

El paciente de mayor edad al ingreso (36 días) fue operado fuera del INP; en él no fue posible efectuar plastia esofágica por lo que se llevó a cabo cierre de la fístula traqueo-

esofágica (TE), esofagostomía cervical y gastrostomía, y más tarde fue enviado a esta Institución con el propósito de practicar sustitución esofágica, la cual no se llevó a cabo dadas las deficientes condiciones del niño.

Durante la estancia hospitalaria, 14 de los 17 niños (82%) fueron sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos correctivos o paliativos de la AE, y adicionalmente 6 (35%) fueron operados debido a malformaciones concomitantes existentes; en tres de los nueve pacientes en los que se intentó anastomosis esofágica primaria, la corrección fracasó; una segunda intervención (transposición de colon) se llevó a cabo en uno de ellos, los dos restantes al igual que en aquellos en donde no se intentó la corrección temprana de la AE, se procedió a cerrar la fístula TE, se efectuó esofagostomía cervical del cabo proximal y/o gastrostomía.

Fallecieron catorce niños (82%), y los límites de estancia en el hospital oscilaron entre 3 a 140 días con un promedio de 16,2. Tres pacientes fueron altas voluntarias a los 53, 108 y 140 días, en condiciones clínicas muy precarias que comprometían la vida a corto plazo. La principal causa de muerte señalada en el estudio postmortem se describió como multifactorial, en donde las malformaciones mayores detectadas, el fallo multiorgánico y las infecciones de difícil control contribuyeron en conjunto al fallecimiento.

DISCUSIÓN

La frecuencia de la asociación de AE y alteraciones cromosómicas encontrada en este grupo de pacientes es semejante a lo informado por otros autores^(3, 4, 6-9). De las dos únicas alteraciones cromosómicas encontradas (21 y 18) predominó la 21 en una proporción de 2,5 a 1, lo que difiere de lo informado por Besley⁽³⁾ en un período de 46 años, en donde la relación fue inversa. Lo anterior puede ser atribuido, en nuestro caso, a diversas causas, entre las que destacan el no envío de pacientes con trisomía 18 a este centro de referencia por no considerarlos candidatos a corrección quirúrgica, y, por otro lado, es posible que exista un subdiagnóstico de este síndrome. La trisomía 18 debe sospecharse clínicamente cuando exista una o varias de las siguientes características: dismorfismo facial con occipucio prominente, micrognatia, orejas deformadas, deformidad en flexión de los dedos, *septum* plano y cardiopatías asociadas, principalmente con predominio de defectos septales⁽¹¹⁾. En cambio, en los niños con trisomía 21 los hallazgos físicos habitualmente son conocidos y fáciles de identificar. En ellos predominan las malformaciones cardíacas y del tubo digestivo, específicamente la atresia duodenal (Tabla II).

En general, la variedad más frecuente de AE es la asociada a fístula traqueoesofágica del cabo distal (tipo III de Ladd), con un porcentaje que oscila entre 87-92% (8,12-15); en los pacientes de esta serie la proporción fue menor (70%) debido a un mayor número de atresias sin fístulas (tipo I de

Tabla II Pacientes con atresia esofágica y trisomías. Alteraciones congénitas asociadas

	<i>Pulmonares</i>	<i>Cardíacas</i>	<i>Tubo digestivo</i>	<i>Genitourinarias</i>	<i>Musculoesqueléticas</i>
Trisomía 21			Hamartoma gástrico AD		LxCC
		Fallot Fallot			
		PCA	AD,PA		LxCC
		Cardiopatía compleja*	DM		
		PCA	AD, PA		
		CIA, CIV, PCA	AD		
	SPAD	CIV		CD	
		PCA			
Trisomía 18	HB CIV, PCA	CIA, PCA DM CIA, PCA	DM, MI RH, UD	RH	
	Hernia de cordón		Deformación condrocostal		
		CIV, PCA	DM		Deformación condrocostal
		CoA, PCA	DM		
Total	2/17	13/17	11/17	3/17	4/17

**Hipoplasia de ventrículo derecho, atresia arteria pulmonar y tricuspídea.*
SPAD: Segmentación pulmonar anómala derecha. HB: Hernia de Bouchdaleck. CIV: Comunicación interventricular. PCA: Persistencia de conducto arterioso. CIA: Comunicación interauricular. CoA: Coartación de aorta. AD: Atresia duodenal. PA: Pancreas anular. DM: Diver-tículo de Meckel. MI: Malrotación intestinal. CD: Criptorquidia derecha. RH: Riñón en herradura. UD: Útero didelfo. LxCC: Luxación congénita de cadera.

Ladd) en niños con trisomía 21, característica que ha sido señalada anteriormente por Ein y cols.⁽¹⁶⁾. Es importante mencionar que la atresia tipo I se asocia muy frecuentemente a una gran separación entre los cabos (long-gap), lo que dificulta la corrección primaria y en ocasiones obliga a realizar otros procedimientos que se acompañan de un mayor número de fallos anastomóticos o la necesidad de procedimientos quirúrgicos más elaborados (interposición de colon, ascensos gástricos, etc.). Con una mayor morbilidad subsecuente fue la gran proporción de otras malformaciones asociadas, que contrasta con la de los niños con AE sin alteraciones cromosómicas procedentes del mismo grupo del INP⁽¹⁵⁾; destacan principalmente las ubicadas en el aparato cardiovascular 13/17 vs. 161/351 (0,76 vs. 45%) y en el tubo digestivo 11/17 vs. 76/351 (0,64 vs. 21%). Estas malformaciones condicionaron la práctica de procedimientos quirúrgicos adicionales en la mayoría de estos niños, y aun cuando en algunos de ellos se logró restituir con éxito la continuidad esofágica, la suma de eventos quirúrgicos se caracterizó por complicaciones graves que no fue posible revertir (vg. fallo multiorgánico).

La mortalidad de los pacientes con atresia de esófago asociada a defectos cromosómicos es muy elevada, oscila entre el 50⁽⁴⁾, 70⁽³⁾, 88⁽¹⁷⁾ y 100%⁽⁹⁾. En 1997, Beasley y cols.⁽³⁾

detectaron 35 pacientes con anomalías cromosómicas (trisomía 18 y 21) en 632 niños con AE (5,2%), con una mortalidad del 100% para trisomía 18 y del 70% para trisomía 21; sin embargo, la evolución de los sobrevivientes se caracterizó por una pobre calidad de vida. Las características de los pacientes en la presente serie coinciden mucho con la de Beasley y cols.⁽³⁾, ya que a pesar de los procedimientos paliativos o correctivos adecuados puestos en práctica, los resultados finales fueron pobres. De los 17 pacientes, 14 fallecieron durante los primeros 45 días de vida, y en los tres sobrevivientes (21%) la calidad de vida a su alta fue muy precaria, lo que nos hace suponer un desenlace fatal a corto plazo.

CONCLUSIONES

Los pacientes con AE y fenotipo inusual deben ser valorados con mayor detenimiento con el fin de descartar la presencia de alteraciones cromosómicas asociadas. Fundamentalmente deben evitarse procedimientos injustificados en aquellos enfermos con trisomías incompatibles con la vida, como son la trisomía 18 y algunos casos de trisomía 21, en donde las malformaciones asociadas, principalmen-

te cardíacas, no permitan una evolución satisfactoria a pesar de haber logrado la corrección primaria del defecto esofágico. Si coinciden en un paciente la trisomía 21 y la AE, debe considerarse que hay una mayor proporción AE tipo I, en la que por lo regular existe una gran separación de cabos, implicando una menor probabilidad de corrección quirúrgica primaria, un riesgo mayor de dehiscencias y la posibilidad de ser candidato a procedimientos paliativos iniciales con operaciones subsecuentes más complejas. Finalmente, dada la asociación con otras malformaciones graves, estos pacientes pueden ser sometidos a más procedimientos quirúrgicos, lo que incrementa el riesgo de complicaciones diferentes a las comunes.

BIBLIOGRAFÍA

- Poenaru D, Laberge JM, Neilson IR, Guttman FM. A new prognostic classification for esophageal atresia. *Surgery* 1993;**113**:426-32.
- Spitz L, Kiely EM, Morecroft JA, Drake DP. Oesophageal atresia: at-risk groups for the 1990s. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:723-5.
- Beasley S, Allen M, Myers N. The effects of Down syndrome and other chromosomal abnormalities on survival and management in esophageal atresia. *Pediatr Surg Int* 1997;**12**:550-1.
- Saing H, Mya GH, Cheng W. The involvement of two or more systems and the severity of associated anomalies significantly influence mortality in esophageal atresia. *J Pediatr Surg* 1998;**33**:1596-8.
- Milunsky A. *Diagnóstico prenatal de las enfermedades hereditarias. Trastornos cromosómicos*. Editorial Pediátrica Barcelona 1975:39-62.
- Chittmittrapap S, Spitz L, Kiely EM. Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch Dis Child* 1989;**64**:364-8.
- Sigmund HE, Shandling B, Wesson D, Filler RM. Esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula: associated anomalies and prognosis in the 1980s. *J Pediatr Surg* 1989;**24**:1055-59.
- Tsai JY, Berkery L, Wesson DE, Rado SF, Spigland NA. Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: surgical experience over two decades. *Ann Thorac Surg* 1997;**64**:778-84.
- German JC, Mahour GH, Woolley MM. Esophageal atresia and associated anomalies. *J Pediatr Surg* 1976;**3**:299-306.
- Perel Y, Butenandt O, Carrere A, Saura R, Fayon M, Lamireau T, Vergnes P. Oesophageal atresia, VACTERL association: Fanconi's anaemia related spectrum of anomalies. *Arch Dis Child* 1998;**78**:375-6.
- Atlas de malformaciones congénitas. Jones KL. Editorial Interamericana México 1990. *Patrones reconocibles de malformación 10-11*.
- Waterston DJ, Bonham-Carter RE, Aberdeen E. Oesophageal atresia: Tracheoesophageal fistula. A study of survival in 218 infants. *Lancet* 1962;**1**:819-22.
- Louhimo I, Lindah H. Esophageal atresia: primary results of 500 consecutively treated patients. *J Pediatr Surg* 1983;**18**:217-29.
- Strodel WE, Coran AG, Kirsh MM, Weintraub WH, Wesley JR, Sloan H. Esophageal atresia. A 41 year experience. *Arch Surg* 1979;**114**:523-7.
- González-Zamora JF, Villegas-Alvarez F. Atresia de esófago: Morbilidad en el INP (1971-1999). *Act Pediatr Mex* 2001;**22**: 411-18.
- Ein SH, Shandling B. Pure esophageal atresia: 50-year review. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:1208-1212.
- Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. Esophageal atresia with distal tracheoesophageal fistula: associated anomalies and prognosis in the 1980s. *J Pediatr Surg* 1989;**24**:1055-1059.