

# Atresia de Esófago y sus Asociaciones Preferenciales

JULIO NAZER H.<sup>1</sup>, CONSTANZA RAMÍREZ<sup>2</sup>, LUCÍA CIFUENTES O.<sup>3</sup>

1. Neonatología. Hospital Clínico Universidad de Chile.
2. Interna. Facultad de Medicina Universidad de Chile.
3. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

## ABSTRACT

### Esophageal atresia and related malformations

Esophageal atresia is a congenital malformation incompatible with life. The incidence is quite variable in Chile and all over the world. **Objective:** To estimate the prevalence at birth of esophageal atresia, comparing with previously published data. **Patients and Methods:** All children with congenital anomalies born at the University of Chile Clinical Hospital from 1999 to 2009 were included. **Results:** 19.312 births during the study period were registered, 1710 of them had a congenital anomaly (8,9%). Fifteen of the malformed newborns had esophageal atresia (7,8 x 10.000): one stillbirth and 14 alive newborns. 78,6% of cases were discharge alive from the hospital, 3 (21,4%) died during the hospitalization. Only 1/15 was an isolated esophageal atresia, 6 cases were syndromic and 9 were classified as VACTERL association. Prenatal diagnosis was made in 73,3 % of the cases. Newborns with esophageal atresia had significantly less birth weight, less gestational age and more malformed relatives, than control newborns. Metrorrhagia during pregnancy in mothers was more frequent in cases than controls. No difference in maternal age between groups was founded. **Conclusion:** The esophageal atresia prevalence at birth was higher than previously reported local data, and lower than the rest of ECLAMC data; this could be explained because the University of Chile Clinical Hospital is a reference Hospital for prenatal diagnosed cases.

**(Key words:** Esophageal atresia, congenital anomaly, VACTERL).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (1): 35-41

## RESUMEN

**Introducción:** Atresia de esófago es una malformación congénita incompatible con la vida, que tiene una frecuencia variable en Chile y en el resto del mundo. **Objetivos:** Presentar la prevalencia actual y compararla con comunicaciones anteriores. Estudiar las asociaciones más frecuentes con otras malformaciones y la sobrevida al alta hospitalaria. **Pacientes y Método:** Ingresaron a este trabajo todos los niños que presentaban una o más malformaciones nacidos entre 1999 y 2009 nacidos en la maternidad del Hospital Clínico. **Resultados:** Durante el período ocurrieron 19 312 nacimientos. Se encontró 1 710 recién nacidos malformados (8,9%). A 15 de ellos (7,8 por 10 000) se les diagnosticó Atresia de esófago. Catorce eran nacidos vivos. 78,6% fueron

Trabajo recibido el 28 de abril de 2010, devuelto para corregir el 01 de julio de 2010, segunda versión el 19 de julio de 2010, aceptado para publicación el 02 de noviembre de 2010.

Correspondencia a:

Dr. Julio Nazer H.

E-mail: jnazer@redclinicauchile.cl

tratados y dados de alta vivos. Tres (21,4%) fallecieron. Sólo 1 caso fue catalogado como forma aislada, 6 como formas sindrómicas. Nueve casos fueron catalogados como Asociación VACTERL. En 73,3% de los casos se hizo el diagnóstico prenatal de la Atresia de esófago. Cuando se los comparó con los Controles, los malformados tenían un significativo menor peso de nacimiento y edad gestacional. No se encontró diferencia significativa en edad materna entre casos y controles. Sí había diferencia significativa en “otros malformados en la familia” y “metrorragia del primer trimestre” que eran más frecuentes en casos. **Conclusión:** La tasa de prevalencia al nacimiento fue mayor que la encontrada anteriormente y menor que el promedio dado por ECLAMC para Latinoamérica, probablemente debido a que el Hospital Clínico es un hospital de referencia de casos diagnosticados prenatalmente.

(Palabras clave: Atresia esofágica, anomalía congénita, VACTERL).

Rev Chil Pediatr 2011; 82 (1): 35-41

## Introducción

La Atresia de esófago (AE) es la falta de continuidad del lumen del esófago combinada, en la mayoría de los casos con la existencia de una comunicación, a través de una fistula, con la tráquea. Es un defecto congénito incompatible con la vida, que con tratamiento quirúrgico eficaz y oportuno se logra su sobrevivencia.

El primer caso bien documentado y confirmado con estudio post-mortem fue descrito por Gibson en 1697<sup>1</sup>. Ciento cincuenta años después Hill<sup>2</sup> fue el primero en presentar un caso con otra malformación asociada, Imperforación anal.

Es una patología relativamente frecuente siendo su prevalencia al nacimiento de 3,7 por diez mil nacidos vivos en las maternidades chilenas participantes del ECLAMC<sup>3</sup>. Esta frecuencia es muy variada ya que hay programas como el de Atlanta que da una tasa de 2,3 por 10 000, Australia 3,1, Roma 3,6 por diez mil. El Total del ECLAMC tiene una prevalencia de 3,5 por 10 000 en el período 1995-2008. Las tasas más bajas las comunican Sichuan, China con 0,4<sup>4</sup> Checoslovaquia y Japón con 1,4 por 10 000 y Canadá 1,2 por 10 000 nacimientos.

La mayoría de los casos de AE son espontáneos, no sindrómicos. La AE se presenta como una malformación congénita aislada (sin otra MF mayor no directamente relacionada), como un componente de un Síndrome cromosómico, como trisomía 18, o asociada a otras MF mayores. Los casos sindrómicos familia-

res son extremadamente raros, menos del 1%<sup>5</sup>. La AE es 2 a tres veces más común en gemelos<sup>6</sup>.

En 50% de los casos<sup>7,8</sup> esta anomalía se asocia con otras malformaciones, en algunos casos se presenta con las características de una Asociación. Cuando se presentan en el mismo paciente con Atresia de Esófago tres o más de las siguientes anomalías: defectos Vertebrales, malformaciones Ano-rectales, Fístula Traqueo Esofágica y anomalía Renal, se conforma la Asociación VATER, posteriormente ampliada a VACTERL cuando se agregaron Cardiopatía congénita y defectos de los miembros (Limbs)<sup>8</sup> (OMIM 192350).

Los pacientes con AE constituyen un grupo muy heterogéneo. 90% de los casos tienen una fistula distal<sup>4</sup>. El 10% restante está formado por niños con doble fistula proximal, sin fistula proximal y casos con fistula, pero sin atresia del esófago<sup>9</sup>. En las formas sindrómicas y no sindrómicas la Fístula traqueoesofágica se asocia en 90% de los casos<sup>4</sup>.

## Embriología

El esófago y la tráquea tienen origen mesodérmico y se forman a partir del intestino embrionario primitivo estando separados por un septum o tabique traqueoesofágico. Al principio el esófago es corto, pero se alarga con rapidez debido especialmente al crecimiento corporal. Alcanza su longitud relativa final hacia la séptima semana<sup>10</sup>. El desarrollo anormal de

él puede dar origen a la AE durante la cuarta semana del desarrollo embrionario. La fusión incompleta de los pliegues traqueoesofágicos es lo que origina un tabique traqueoesofágico defectuoso y una comunicación anómala entre la tráquea y el esófago, lo que constituye la fisura traqueoesofágica.

Poco se conoce de su etiopatogenia. Sin embargo, hay evidencias de que los factores genéticos tienen una importancia evidente<sup>7</sup>. Las trisomías 18 y 21 son un factor de riesgo significativo de AE.

Una teoría que puede explicar estas asociaciones es que “una falla precoz en la organogénesis a partir de la línea mesodérmica puede provocar la ocurrencia simultánea de múltiples defectos en varios órganos”<sup>11</sup>. La Asociación VACTERL es una variedad de múltiples defectos de origen mesodérmico, así como la Asociación Charge y la Displasia Mesodérmica Axial<sup>12</sup>. LL y PH, onfalocele y hernia diafragmática, con los que también se puede asociar<sup>13,14</sup>.

Los pacientes con Atresia de Esófago se pueden clasificar en dos grupos, el primero lo conforman aquellos niños con malformaciones severas e incompatibles con la vida, como Trisomía 18, Síndrome de Potter y agenesia de tráquea. En el segundo grupo la mortalidad está estrechamente ligada a la severidad de las malformaciones asociadas, como cardiopatías congénitas principalmente<sup>15</sup>.

El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de esta anomalía y de sus malformaciones asociadas son fundamentales, ya que la morbi-mortalidad está directamente relacionada con la severidad de las malformaciones asociadas.

Los objetivos de esta investigación fueron estudiar la prevalencia, asociación con otras malformaciones y sobrevida de recién nacidos portadores de AE.

## **Pacientes y Método**

La maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) participa como miembro activo del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) desde 1969 y tiene un

registro de todos los nacimientos, vivos y mortinatos de 500 gramos o más de peso al nacer. A todo recién nacido (RN) que presente una o más malformaciones se le llena una ficha según el Manual Operacional<sup>16</sup>. Se toma como control al RN que nace a continuación del mismo sexo del caso y que no presente malformaciones congénitas (MFC).

Para este estudio se hizo una selección aleatoria de 6 recién nacidos controles por cada año, con el objetivo de contar con una muestra control más grande.

Anteriormente publicamos dos estudios de este tema con pacientes nacidos en el período 1971-1977<sup>17</sup> y 1983-1998<sup>18</sup>. En esta oportunidad completaremos este estudio con pacientes nacidos entre enero de 1999 y diciembre de 2009. Para ello estudiamos todos los nacimientos ocurridos en ese período en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

El estudio estadístico se realizó mediante la t de Student para las comparaciones de las variables con distribución normal caso-control, peso de nacimiento, edad gestacional y edad materna. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher.

Los objetivos de este trabajo son presentar la prevalencia al nacimiento actual de esta malformación y compararla con la obtenida en otras publicaciones nuestras<sup>3,17,18</sup>. Estudiar las asociaciones más frecuentes con esta MF y la sobrevida al alta hospitalaria de estos niños.

## **Resultados**

En el período comprendido entre 1999-2009 ocurrieron 19 312 nacimientos consecutivos. De ellos 19 153 fueron nacidos vivos (RNV) y 159 mortinatos (RNM), lo que representa una mortinatalidad o mortalidad fetal tardía de 0,82%.

En esta muestra se encontró 1 710 (8,9%) RN que presentaban una o más malformaciones. De ellos 1 671 (8,7%) eran NV y 39 (24,5%, 39/159) mortinatos.

En esta muestra se encontraron 15 casos de AE, lo que representa una prevalencia al nacimiento de 7,8 por 10 000 nacimientos. 14 eran

**Tabla 1. Comparación de tres variables demográficas de pacientes con AE y sus controles**

<b>Variable</b>	<b>Casos n = 15</b>		<b>Controles n = 66</b>		<b>p</b>
	<b>media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>media</b>	<b>Desviación estándar</b>	
Edad gestacional	35,3	3,51	38,1	2,4	0,009
Peso nacimiento (g)	2 424,7	1 073,80	3 326,9	637,1	0,006
Edad materna	29,7	7,89	30,6	6,17	0,671

nacidos vivos (NV) y 1 mortinato (NM); 7 (46,7%) AEG, 6 (40%) PEG y 2 GEG (13,3%).

Once RN (78,6%) fueron dados de alta vivos. Tres (21,4%) fallecieron.

El promedio de días de hospitalización fue 50,4 días, con un rango de 1 y 130 días.

Al comparar algunas variables demográficas entre los casos y los controles (tabla 1) encontramos que el promedio de edad materna fue de 27,8 años, con un rango de 16-40 años. El promedio de edad materna de los controles fue de 30,6 años con un rango de 16-43 años, diferencia no significativa ( $p = 0,671$ ).

El promedio de peso de nacimiento de los casos fue de 2 424,7 gramos, el de los controles 3 326,9 gramos, diferencia significativa ( $p = 0,006$ ).

El promedio de Edad Gestacional de los casos fue de 35,3 semanas; el de los controles 38,1 semanas, diferencia significativa ( $p = 0,009$ ).

La escolaridad de las madres fue alta: 3 tenían estudios universitarios completos y una incompleto. Seis tenían educación secundaria completa y 4 incompleta. Hubo sólo 1 caso de estudios primarios completos.

Se realizaron cariograma en 7 pacientes.

Diagnóstico prenatal de Atresia esofágica se realizó en 11 casos (73,3%).

Sólo 1 caso de AE puede considerarse como aislada, ya que solamente presentaba fistula traqueoesofágica, los 14 casos restantes presentaban 2 o más malformaciones mayores asociadas (tabla 2).

Nueve casos (60%) presentaban fistula tráqueoesofágica (FTE) distal, 3 no tenían fistula, 1 con fistula tráqueobronquial y 2 no especificados (mortinatos sin autopsia).

Nueve casos (60%) fueron catalogados

como Asociación VACTERL por presentar dos o más de las anomalías mayores reconocidas como componentes de dicha Asociación.

**Tabla 2. Malformaciones asociadas a la atresia de esófago**

Fistula traqueo-esofágica	9
Cardiopatía congénita	9
Anomalías vertebrales	4
Malformaciones esqueléticas	4
Ano imperforado	2
Labio leporino y/o paladar H	2
Hidrocefalia	2
Micrognatia severa	2
Anomalías oculares	2
Microcefalia	1
Arteria umbilical única	1
Traqueomalasia	1
Ausencia de radio bilateral	1
Polidactilia preaxial	1
Atresia duodenal	1
Malrotación intestinal	1
Anesplenia	1
Craneosinostosis	1
MF de Dandy Walter	1
Fistula traqueo-bronquial	1

**Tabla 3. Síndromes en los que estaba presente atresia de esófago**

Trisomía 18	2
Trisomía 21	1
Pierre Robin	1
Facio-Aurículo-Vertebral	1
Garling Chaudhry Moss	1

**Tabla 4. Antecedentes maternos en niños con atresia de Esófago**

<b>Antecedentes</b>	<b>Casos atresia de esófago (n = 15)</b>	<b>Controles (n = 66)</b>	<b>p</b>
Enfermedades agudas	8 (53,3%)	21 (31,8%)	0,28
Enfermedades crónicas	2 (13,3%)	15 (22,7%)	0,42
Metrorragia 1º trimestre	4 (26,6%)	4 (6,1%)	0,015
Abortos previos	4 (26,6%)	17 (25,8%)	0,94
Otros malf. en la familia	6 (40,0%)	7 (10,6%)	0,005
Mortinatos previos	1 (6,7%)	0 (0%)	0,03

En 2 casos la AE estaba presente en una trisomía 18, en 1 síndrome de Down, en un s. de Pierre Robin, en un s. Facio-aurículo-vertebral y en 1 s. de Garling Chaudhry Moss (tabla 3).

Entre los factores de riesgo estudiados se encontró 4 casos (60%) con el antecedente de metrorragia del primer trimestre, 4 con abortos previos y 1 mortinato anterior. En 6 de los 15 casos (40%) había otro malformado en la familia. En 8 (53,3%) la madre había presentado alguna enfermedad aguda, especialmente infección urinaria. Dos madres relataron el antecedente de enfermedades crónicas.

Al comparar factores de riesgo (enfermedades agudas y crónicas de la madre en el primer trimestre, metrorragia del primer trimestre, abortos y mortinatos previos y la presencia de otros malformados en la familia) entre casos y grupo controles (tabla 4) los únicos antecedentes que tenían una diferencia significativa fueron “otros malformados en la familia” ( $p = 0,005$ ), el antecedente de “mortinatos previos” ( $p = 0,03$ ) y “metrorragia del primer trimestre” ( $p = 0,015$ ). La edad gestacional y el peso de nacimiento resultaron significativamente diferentes, siendo mayores ambos en los controles que en los casos, no así edad materna, en lo que no se encontró diferencia significativa.

## Discusión

Lo primero que llama la atención en nuestra muestra es el importante aumento de la prevalencia al nacimiento de la atresia de esófago. En comunicaciones anteriores nuestras había-

mos comunicado frecuencia de 2,8 por diez mil nacimientos (1993) para el período 1969-1990, 3,5 por diez mil nacimientos (1999) para el período 1983-1998, tasas muy inferiores a la del período que estamos comunicando (1999-2009: 7,8 por diez mil NV,  $p = 0,03$ ). La tasa en el total de hospitales chilenos participantes del ECLAMC era de 2,43 por diez mil para el período 1995-2008 y para todo el ECLAMC en el mismo período 3,5 por diez mil. Si estudiamos las frecuencias por hospital o por zonas geográficas dentro de Chile y en los distintos países Latino Americanos, vamos a encontrar una gran heterogeneidad de resultados. Por ejemplo el Hospital Grant Benavente de Concepción tenía en el período 1982-94 una Tasa de 4,7 por 10 000 nacimientos y el Regional de Valdivia 4,5 por 10 000.

Si estudiamos las Tasas de AE en el período 1995-2008 en los países sudamericanos vemos cifras tan dispares como Colombia 5,1 por 10 000, Bolivia 4,9 por 10 000, mientras que Venezuela tiene 1,9 por 10 000, Chile 2,4 por 10 000 y Uruguay 2,8 por 10 000 (tabla 5).

Ya dimos las frecuencias de otros países de Europa y Asia, todas por debajo de 4 por diez mil. Sabíamos que en Chile y en Sudamérica había una tendencia al incremento de estas tasas, pero lo encontrado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en este último período escapa a toda interpretación y debe tener otra explicación. El Hospital Clínico es un hospital de referencia para atender casos de alta complejidad, recibe derivaciones de otros centros cuando hay diagnóstico prenatal de la malformación. En la muestra estudiada se hizo el diagnóstico prenatal de AE en 11 pacientes

**Tabla 5. Tasas de prevalencia al nacimiento de atresia de Esófago en los países participantes de ECLAMC período 1995-2008**

País	Tasa por 10 000 nac.
Argentina	3,7
Bolivia	4,9
Brasil	4,3*
Chile	2,4**
Colombia	5,1
Ecuador	2,9
Paraguay	3,0
Uruguay	2,8
Venezuela	1,9**
Total ECLAMC	3,5

\*Tasa significativamente menor que el Total del ECLAMC. \*\*Tasas significativamente mayores que el Total del ECLAMC.

(73,3%), que fueron derivados para ser atendidos en forma integral en el hospital.

Un hecho que nos parece importante resaltar es que sólo un caso puede calificarse como aislado (6,6%), cuando la mayoría de las comunicaciones dan un 50% de este tipo. Seis casos (40%) fueron formas sindrómicas y 9 (60%) se catalogaron como VACTERL. La reciente identificación de tres genes que juegan un rol en la génesis de la AE y de Fístula tráqueoesofágica<sup>7</sup> ha despertado el interés de aquellos investigadores que buscar entender la etiología de estas patologías. Los antecedentes epidemiológicos y familiares con que se cuenta no apoyan el rol de los factores genéticos en esta malformación, más bien sugieren que, en la mayoría de los casos, los factores etiológicos no son genéticos. El riesgo de recurrencia es de 1% o menos<sup>19</sup> y la tasa en gemelos es muy baja, alrededor de 2,5%. Sin embargo, se han descrito formas familiares de AE, lo que indicaría la presencia de alteraciones cromosómicas podrían favorecer su ocurrencia. Sería interesante en futuros estudios epidemiológicos de esta malformación, identificar frecuencias en diferentes áreas geográficas o tendencias estacionales o temporales con el fin de obtener antecedentes que ayuden a involucrar factores ambientales.

Al respecto en la tabla 5 presentamos, según datos proporcionados por ECLAMC, las Tasas de prevalencias al nacimiento de Atresia de esófago en los países participantes. Observamos que, además de la gran heterogeneidad de las tasas, hay países, Brasil y Bolivia con tasas significativamente mayores que el promedio de los países participantes y otros, Chile y Venezuela, con tasas significativamente menores. ¿Qué puede significar ésto? No lo sabemos. Chile y Venezuela no tienen en común ni el clima ni el origen étnico. Brasil y Bolivia ni el origen étnico, ni el clima ni la altura sobre el nivel del mar. Es necesario estudiar otros factores para poder llegar a alguna conclusión sobre factores ambientales que pudieran influir en la etiopatogenia de la AE.

Otro aspecto importante es la mejoría de la sobreviva del último período que alcanzó a 78,6% contra 73,4% en el período anterior estudiado (1983-98).

Entre los factores de riesgo estudiados llama la atención que “edad materna” no constituya mayor riesgo para Atresia de esófago ( $p = 0,671$ ) como sí lo son “metrorragia del primer trimestre” y “otros malformados en la familia” ( $p < 0,005$ ).

## Conclusión

La tasa de prevalencia al nacimiento de Atresia de esófago fue mayor que la encontrada anteriormente probablemente debido a que el Hospital Clínico es un hospital de referencia de casos diagnosticados prenatalmente, pero menor que el promedio dado por ECLAMC para Latinoamérica. Sólo 1 caso fue catalogado como forma aislada, 6 como formas sindrómicas. Nueve casos fueron catalogados como Asociación VACTERL.

## Referencias

- 1.- Gibson T: The anatomy of human bodies epitomized 5 th edition. Edited by: Awnsham, Churchill J. London; 1697.
- 2.- Hill TP: Congenital malformation. Boston Med Surg J 1840, 21: 320-21.

- 3.- *Nazer J, Aravena T, Cifuentes L*: Malformaciones congénitas en Chile: Un problema emergente (Período 1995-1999). *Rev Med Chile* 2001; 129: 895-904.
- 4.- *Congenital Malformations Worldwide*: A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Elsevier Science Publishers B.V. Ámsterdam 1991.
- 5.- *Spitz L*: Oesophageal atresia. *Orphanet J of Rare Diseases* 2007; 2: 24.
- 6.- *Oxford J, Beasley S, Shi E, Myers N, Cass D*: Oesophageal atresia in twins. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:541-5.
- 7.- *Shaw-Smith C*: Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet* 2006; 43: 545-54.
- 8.- *Rittler M, Paz J, Castilla EE*: VATERL: an Epidemiologic Analysis of Risk Factors. *Am J of Medical Genet* 1997; 73: 162-9.
- 9.- *Robert E, Mutchinick O, Mastroiacovo P, et al*: An International Collaborative Study of the Epidemiology of Esophageal Atresia or Stenosis. *Reproductive Toxicology* 1993; 7: 405-21.
- 10.- *Moore K*: Embriología Clínica. Ed Interamericana 4º Edición. 1899 pag. 240.
- 11.- *Quan L, Smith W*: The VATER association: A spectrum of associated defects. *J Pediatr* 1973; 82: 104-7.
- 12.- *Russel LJ, Weaver DD, Bull MJ*: The axial mesodermal dysplasia spectrum. *Pediatrics* 1981; 67: 176-82.
- 13.- *Czeizel A*: SCHISIS association. *Am J Genet* 1981; 10: 23-35.
- 14.- *Weaver DD, Mapstone CL, Yu P*: The VATER association. Analysis of 46 patients. *Am J Diseases Child* 1986; 140: 225-9.
- 15.- *Chitmitrap S, Spitz L, Kiely EM, Brereton RJ*: Oesophageal atresia and associated anomalies. *Arch of Disease of Childhood* 1989; 64: 364-8.
- 16.- Manual Operacional del ECLAMC. 1982.
- 17.- *Nazer J, López-Camelo J, Cifuentes L, Ruiz G, Nazer C, Morales I*: Malformaciones del tubo digestivo. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64: 371-5.
- 18.- *Hübner ME, Nazer J, Cifuentes L*: Atresia esofágica y malformaciones asociadas. *Rev Med Chile* 1999; 127: 655-9.
- 19.- *Harper PS*: Practical genetic councelling. 6th ed. London. 2004.