Malformaciones del tubo digestivo

Julio Nazer H.¹; Jorge López C.²; Lucía Cifuentes O.³;
Gabriela Ruiz B.¹; Cristián Nazer A.⁴; Iván Morales G.⁴

Congenital malformations of the digestive system

Malformations of the digestive system were found in 149 cases among 124 324 consecutive children born in a university hospital at Santiago, Chile, from July 1969 throughout December 1990 (11.9 per 10 000 live newborns) who were included in the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). The incidence of each malformation was calculated and compared with that found by ECLAMC in the whole sample of places involved in the study. The incidence of diaphragmatic hernia was the only one which was significantly greater in these patients than in ECLAMC's whole sample (2.56 vs 1.26 per 10 000 respectively; $p < 0.01$). We did not find seasonal variations neither changes in incidence of digestive system's abnormalities through time along these particular years. Risk factors for malformations, like maternal acute and chronic diseases, bleeding, exposure to ionizing radiations or drugs during the first trimester of pregnancy, older age, previous spontaneous abortions, fetal breech presentation, cesarean delivery, lower gestational age and birth weight were significantly higher among malformed children than in normal control subjects.

(Key words: digestive system, abnormalities, congenital defects.)

El tubo digestivo proviene embriológicamente del intestino primitivo. Este se comienza a formar durante la cuarta semana, cuando el disco trilaminar se encorva en los planos longitudinal y transversal, transformando al embrión en un cilindro e incorporando la porción dorsal dentro del saco vitelino. Al comienzo el esófago y la tráquea están juntos, luego —gracias al tabique traqueoesofágico— se separan. Al principio el esófago es corto, pero rápidamente se alarga y alcanza su longitud relativa definitiva a la séptima semana. Las alteraciones del desarrollo en esta etapa suelen producir atresia esofágica. Las atresias del intestino ocurren con mayor frecuencia en el duodeno y el íleon y se deben a recanalización incompleta en el curso de la octava se-

mana. Las malformaciones anorrectales resultan del desarrollo anormal del tabique uorrectal, que da origen a atresia anorrectal con o sin fistula (rectovesical, rectovaginal o rectoperineal). La hernia diafrágica se origina también durante la octava semana de vida embrionaria, y resulta de una fusión defectuosa de la membrana pleuroperitoneal con otras porciones del diafragma. Si una de las membranas queda sin fusionarse, cuando el contenido intestinal regresa al abdomen desde el cordón umbilical (décima semana), aquél se introduce en el tórax. El onfalocele se debe a cierre incompleto de los pliegues laterales durante la cuarta semana, lo que produce un gran defecto de la pared abdominal anterior y a su vez hace que la mayor parte de los órganos abdominales queden fuera del embrión en un saco transparente del amnios¹.

En general las malformaciones del aparato digestivo no son hereditarias y no existe mayor riesgo de repetición en la hermandad; sin embargo, se conocen familias en que han ocurrido con un patrón de herencia autosómica recesiva. Nada se conoce acerca de factores exógenos que puedan causarlas y, a pesar de que varios han sido sugeridos, ninguno ha sido probado².

1. Unidad de Neonatología, Hospital Clínico, Universidad de Chile.
2. Fiocruz, Departamento de Genética, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.
3. Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
4. Interno, Escuela de Medicina, Universidad de Chile. Trabajo parcialmente financiado por Proyecto DTI B 3206, Universidad de Chile.

No todos los programas de pesquisa dan cuenta separadamente de onfalocele y gastrosquisis. Cuando así se hace es más frecuente el onfalocele, el que, sin embargo, representa en Inglaterra y Gales sólo un cuarto del total de los defectos de la pared abdominal, con tasas mayores en otros lugares como París, Estrasburgo, Japón y Latinoamérica, mientras la mayoría de los informes señalan que la gastrosquisis representa 30% de los defectos de la pared abdominal. Las variaciones de incidencias pueden ser explicadas sólo en parte por diferente distribución de la edad materna, que en la gastrosquisis es menos y en el onfalocele mayor².

En este trabajo, que forma parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), se describe la incidencia de las malformaciones más importantes del tubo digestivo detectadas en niños recién nacidos en la maternidad de un hospital universitario metropolitano y la coexistencia de varios de los hechos sugeridos como factores de riesgo en estos niños y en un grupo control de recién nacidos sin anomalías.

Material y Método

Durante el período comprendido entre julio de 1969 y diciembre de 1990 se examinaron todos los nacimientos consecutivos ocurridos en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, como parte del ECLAMC³. A todo recién nacido que tuviese una o más malformaciones se le confeccionó una registro apropiado, según el manual operacional del proyecto⁴. Se tomó como control al niño del mismo sexo, sin malformaciones, nacido a continuación del propósito. En casos y controles se interrogó a la madre en busca de antecedentes, especialmente en el primer trimestre de la gestación, de enfermedades agudas, crónicas, inmunizaciones, exposición a agentes físicos (rayos X, otras radiaciones, traumatismos) y químicos (medicamentos, por ejemplo) y metrorragia. Se indagó también sobre antecedentes familiares, hermandad, otros familiares con malformaciones, consanguinidad y situaciones socioeconómica y cultural. La comparación de las variables entre afectados por malformaciones y los controles se hizo con la prueba de χ^2 de heterogeneidad, para variables discretas pruebas de análisis de varianzas o pruebas de Kruskal Wallis para comparar promedios si las varianzas no son homogéneas (Barthlett). En el análisis de cada variable estudiada no se incluyeron las siguientes malformaciones: atresia duodenal, yeyunal, malrotación intestinal y gastrosquisis, porque ninguna de ellas tenía suficiente tamaño muestral. Para obtener una muestra confiable fueron utilizados todos los controles del período. El comportamiento de la incidencia en el transcurso del tiempo se estudió buscando signos de periodicidad o estacionalidad mediante análisis de serie de tiem-

po, evaluando la función de autocorrelación y el período-grama. Se construyó la recta de regresión mínimo cuadrática para la tasa trimestral de todas las malformaciones del tubo digestivo encontradas en el período.

Resultados

Se examinaron 124 324 nacimientos consecutivos, encontrándose 149 recién nacidos con alguna malformación del tubo digestivo. La tasa resultante, de 11,98 por 10 000 nacidos vivos, difiere significativamente de la registrada globalmente en ECLAMC ($\chi^2 = 19,6$; $p < 0,01$) y guarda relación con la incidencia de hernia diafragmática en la serie local, que duplica la del resto de los participantes en ECLAMC. Lo contrario ocurre con gastrosquisis y malrotación intestinal, pero ello puede explicarse por el escaso número de casos en nuestra muestra (tabla I).

La prevalencia de las cuatro malformaciones más frecuentes del tubo digestivo (atresia de esófago, atresia anal, hernia diafragmática y onfalocele) y su evolución a lo largo de los 22 años del estudio sólo mostró pequeñas variaciones aleatorias en el tiempo. La incidencia de las no incluidas es muy pequeña para analizarla en los diferentes años. La recta de regresión construida para la tasa trimestral demostró una tendencia

Tabla I

Incidencia de malformaciones del tubo digestivo en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y ECLAMC, período 1969 - 1990

Malformación	Universidad de Chile		ECLAMC	
	NV: 124 324		NV: 2 333 766	
	n	Tasa p/10 000	n	Tasa p/10 000
Atresia esofágica	31	2,48	560	2,40
Atresia duodenal	7	0,56	145	0,62
Atresia yeyunal	8	0,64	105	0,45
Atresia anal	47	3,77	839	3,59
Hernia diafragmática	32	2,56	299	1,28*
Onfalocele	22	1,76	441	1,89
Gastrosquisis	1	0,08	126	0,53
Malrotación intestinal	1	0,08	58	0,24
Total	149	11,98	2537	10,87*

NV: nacidos vivos
 $\chi^2: 19,6$; * $p < 0,01$

discreta al aumento (pendiente positiva) en el total de las malformaciones digestivas, onfalocele, hernia diafragmática y atresia de esófago. La atresia anal, en cambio, no mostró la misma tendencia. La correlación entre las rectas de regresión y las tasas de incidencia trimestrales fue siempre baja (inferior a $r = 0,3$).

La incidencia de estas malformaciones en los diferentes períodos del año mostró una diferencia importante en la distribución estacional de atresia esofágica, cuatro veces mayor en primavera que en invierno, lo que no ocurrió con atresia anal y onfalocele. La hernia diafragmática, por el contrario, fue más frecuentemente detectada en invierno que en otras estaciones. Sin embargo estas fluctuaciones estacionales no son estadísticamente significativas de acuerdo al estudio de series de tiempo.

Al analizar la incidencia de algunas variables del primer trimestre del embarazo (tabla 2), que pudiesen influir en la aparición de malformaciones y compararlas con sus controles, encontramos diferencias significativas para todas ellas, excepto en enfermedades crónicas y atresia de esófago. Lo mismo ocurrió al comparar factores físicos en el primer trimestre del embarazo, como exposición a radiaciones y traumatismos ($\chi^2 = 19,3$; $p = 0,001$). La frecuencia de abortos espontáneos en las madres de los niños malformados es significativamente diferente en todos los tipos de malformaciones, al compararlos con sus controles ($F_{4,00} = 5,5$; $p = 0,0001$). Otras variables también fueron significativamente distintas en malformados y en controles: escolaridad paterna

($\chi^2 = 34,7$; $p < 0,05$), tipo de presentación fetal ($\chi^2 = 129$; $p = 0,0001$), por mayor frecuencia de presentación podálica en los primeros y tipo de parto, con una alta proporción de cesáreas ($\chi^2 = 16,7$; $p = 0,002$), en niños con malformaciones.

La edad materna fue significativamente mayor ($F_{4,00} = 3,48$; $p = 0,007$) en los afectados, especialmente por atresia esofágica (promedio 27,7 años ante 24,8 años en controles). La edad paterna era ligeramente superior entre los padres de niños con malformaciones ($F_{4,00} = 2,1$; $p = 0,07$).

La escolaridad de las madres era similar en casos y controles ($\chi^2 = 19,8$; $p = 0,5$). Lo mismo ocurrió con el antecedente de dificultad para concebir ($\chi^2 = 5,02$; $p = 0,285$). No se encontraron diferencias en otras variables, como número de embarazos previos, consanguinidad, raza y distribución por sexos.

La edad gestacional de los recién nacidos malformados (37,7 semanas) era significativamente menor que en los controles (39,2 semanas) ($F_{4,00} = 6,08$; $p = 0,0001$), especialmente debido a los casos de atresia esofágica (37,5 sem) y onfalocele (37,7 sem). El promedio del peso de nacimiento de los recién nacidos con defectos digestivos era significativamente menor (2 537,9 g contra 3 246,8 g; $F_{4,00} = 72$; $p = 0,0001$), siendo los más bajos los de recién nacidos con atresia de esófago (2 100 g) y onfalocele (2 230,5 g). Las frecuencias de prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino (PEG) eran mayores en los niños afectados ($\chi^2 = 233$ $p = 0$).

La letalidad global en los recién nacidos con malformaciones del tubo digestivo (tabla 4) fue

Tabla 2

Malformaciones congénitas del tubo digestivo.
Antecedentes del primer trimestre del embarazo

Malformación	Enfermedades agudas		Enfermedades crónicas		Medicam.		Metrorragia	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Atresia esofágica	22	6	28	1	17	11	26	3
Atresia anal	41	6	42	5	32	14	44	3
Hernia diafragmática	24	7	23	8	15	15	27	1
Onfalocele	15	4	16	3	11	8	19	0
Controles	4216	239 *	4243	214 **	3941	516 •	4336	117 **

* : $\chi^2 = 42,8$; $p = 0$

** : $\chi^2 = 36,3$; $p = 0$

• : $\chi^2 = 90,1$; $p = 0$

** : $\chi^2 = 1,54$; $p = 0,04$

Tabla 3

Peso de nacimiento promedio en recién nacidos con malformaciones del tubo digestivo y sus controles.
Hospital Clínico Universidad de Chile. Período 1969-1990

Malformación	Número	Promedio	DE
Atresia esófago	31	2 100,0	763,2
Atresia anal	46	2 751,3	705,4
Hernia diafragmática	32	2 858,4	699,7
Onfalocele	21	2 230,5	830,3
Total	130	2 480,0	750,6
Controles	4 455	3 246,8	505,7*

DE: desviación estándar
F 4, 00 = 72; *p = 0,0001

Tabla 4

Mortalidad de los recién nacidos con malformaciones del tubo digestivo y sus controles.
Maternidad Hospital Clínico Universidad de Chile.
Período 1969-1991

Malformación	Vivo al alta	Muerto	Total	%
Atresia esófago	18	12	30	40,00
Atresia anal	29	16	45	35,55
Hernia diafragmática	11	20	31	64,51
Onfalocele	10	8	18	44,44
Total	68	56	124	45,16
Controles	4 388	31	4 419	0,70

χ^2 : 6,69; p = 0,08

45,16%, lo que es estadísticamente significativo al compararlo con sus controles, 0,70% (56/124 ante 31/4419; χ^2 = 1200; p = 0). La letalidad por diagnósticos fue similar entre las diferentes malformaciones (tabla 4).

Comentario

La incidencia de malformaciones del tubo digestivo es ligeramente superior en la serie local que en el total del ECLAMC, debido a nuestra mayor incidencia de hernia diafragmática. Varias razones podrían explicar esta diferencia⁶. En primer lugar defectos de registro, pues en muchos niños el diagnóstico se hace por autopsia y sólo 15% de las maternidades del ECLAMC tie-

nen posibilidades de estudio anatómo-patológico en todos los recién nacidos que fallecen⁷. Además, desde 1982 el ECLAMC incorporó al estudio a todos los mortinatos, y sin autopsia no es posible el diagnóstico en estos casos. Finalmente, nuestro hospital es centro de referencia y llegan a él muchos casos en que el diagnóstico ha sido hecho por ecografía prenatal. ECLAMC informa mayor incidencia de malformaciones poco frecuentes, como gastrosquisis y malrotación intestinal, que poco influyen en el total de malformados debido al mayor tamaño de su muestra (2 333 766 recién nacidos examinados). La prevalencia al nacimiento de las malformaciones del tubo digestivo presenta pequeñas oscilaciones aleatorias en el tiempo y ligera tendencia al aumento, que se explica por incrementos de las tasas de onfalocele, hernia diafragmática y atresia anal. No encontramos variaciones estacionales, lo que concuerda con lo comunicado por otros autores⁸.

La mayoría de los programas de pesquisa de malformaciones registran cifras relativamente constantes para las diferentes malformaciones por separado. Para atresia de esófago la mayoría de los programas dan tasas entre 2 y 3 por 10 000 nacimientos, como es nuestro caso. Se ha visto una tendencia al aumento en Checoslovaquia, Finlandia, Israel, Tokio, Estados Unidos, en el ECLAMC y temporalmente en Francia (Este y Central) a mediados de la década del 80, para el cual no se encontró explicación. La incidencia de hernia diafragmática es parcialmente dependiente del porcentaje de autopsias. Nuestra tasa es mayor que los promedios sudamericanos, de Finlandia, Tokio y Sichuan (respectivamente 0,3, 0,8 y 0,8 por 10 000), pero menor que en París, Canadá y Estrasburgo (3,9, 4,1 y 4,4 por 10 000). La tasa de onfalocele es similar a la de la mayoría de los programas (entre 2 y 4 por 10 000) excepto Estados Unidos, Canadá y Noruega que dan tasas muy superiores (6,1, 5,5 y 5,1 por 10 000). La atresia anal en la mayoría de los programas muestra tasas parecidas a las de atresia esofágica (2 a 3 por 10 000) y son estables en el tiempo, con excepción de aumentos notados en Canadá, Checoslovaquia, Israel y en el ECLAMC y disminución en Australia². Una causa importante de las diferentes tasas entre programas puede ser la inclusión o exclusión de casos de ano imperforado y el grado de acuciosidad en la descripción de niños con malformaciones múltiples.

Al interpretar la frecuencia de antecedentes de factores que implican riesgo de malformaciones en los hijos, éstos siempre fueron más frecuentemente registradas en las madres de los afectados, pero no se tomaron medidas para eliminar sesgos de recuerdo o información. El hecho de identificar con gran frecuencia antecedentes de factores de riesgo durante el primer trimestre del embarazo, sugiere, en todo caso, la importancia de las influencias ambientales en estas malformaciones; asimismo la ausencia de diferencias en origen étnico y consanguinidad entre pacientes y controles sugiere que en la mayoría de estas malformaciones los factores genéticos no juegan un papel preeminente.

Resumen

Se examinaron 124 324 recién nacidos consecutivos en la Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile en busca de malformaciones congénitas, como parte del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Se encontraron 149 niños con alguna malformación del tubo digestivo, lo que representa una prevalencia al nacimiento de 11,9 por 10 000 nacidos vivos. La incidencia de cada malformación fue similar que en la muestra total del ECLAMC, salvo en hernia diafragmática (2,56/1,28 por 10 000 respectivamente; $p > 0,01$). Los factores de riesgo para tener un hijo malformado (enfermedades agudas y crónicas maternas del primer trimestre del embarazo, metrorragia, medicamentos, agentes físicos como exposición a radiaciones ionizantes, además de escolaridad de los padres, presenta-

ción fetal, tipo de parto, edad de la madre, número de abortos previos, edad gestacional y peso de nacimiento) fueron significativamente más frecuentes entre los antecedentes de los recién nacidos malformados que en sus controles, pero no se tomaron medidas para evitar sesgos de recuerdo e información.

(Palabras clave: aparato digestivo, anomalías, defectos congénitos.)

Referencias

1. Keith L Moore: Embriología Clínica. Cuarta Edición. Editorial Nueva Interamericana. Mc Graw - Hill. México, 1988.
2. *Congenital Malformations Worldwide: A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems*. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam, 1991.
3. Castilla E, Muchnick O, Paz J. et al.: Estudio Latino Americano sobre Malformaciones Congénitas. Bol of Sanity Panam 1974; 76: 494-503.
4. Manual Operacional ECLAMC-MONITOR 1982.
5. Documento Final. XXIII Reunión Anual do Estudo Colaborativo Latino Americano do Malformações Congénitas. Editor: E. Castilla. U.F.R.J. Rio de Janeiro. Brasil, 1990.
6. Nazer J, Cifuentes L, Ruiz G: Incidencia de 50 malformaciones congénitas en 8 maternidades chilenas participantes en el Estudio Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Período 1982-1988.
7. Documento Final XXI Reunión Anual do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congénitas (ECLAMC). Editor: E. Castilla. U.F.R.J. Rio de Janeiro. Brasil, 1989.
8. Barbujani G, Russo A, Calzolari E: Inferences on the inheritance of congenital anomalies from temporal and spatial patterns of occurrence. Genet Epidemiol 1989; 6: 537-552.
9. Cifuentes L, Nazer J, Ruiz G: Malformaciones congénitas: Un modelo predictivo basado en factores de riesgo. Rev Med Chil 1989; 117: 611-617.