



ARTÍCULOS ORIGINALES

ELEVADA PREVALENCIA DE MALFORMACIONES ANORRECTALES EN RECIÉN NACIDOS A GRAN ALTITUD INCREASED PREVALENCE OF ANORECTAL MALFORMATIONS IN NEWBORNS AT HIGH ALTITUDE

Dra. Jiménez Gabriela¹, Dra. Luna Beatriz¹, Linares Daniel¹, Dr. Paz Rolando¹, Dr. Taboada Gonzalo[†]

RECIBIDO: 19/09/2023

APROBADO: 10/12/2023

RESUMEN

Introducción. Las malformaciones anorrectales son un grupo de anomalías congénitas de etiología multifactorial, en las que intervienen diversos factores genéticos y ambientales. Los habitantes de regiones de gran altitud están expuestos a hipoxia hipobárica crónica, lo que se ha asociado a una mayor prevalencia de varias anomalías congénitas.

Objetivo. El objetivo del estudio es investigar la prevalencia al nacimiento de malformaciones anorrectales en La Paz, Bolivia.

Material y métodos. Se realizó un estudio transversal. Los casos fueron recolectados en el Hospital de la Mujer ubicado en La Paz, Bolivia, a una altitud promedio de 3600 metros sobre el nivel del mar.

Resultados. De 56206 nacidos vivos registrados durante el periodo de estudio, 30 recién nacidos presentaban malformaciones anorrectales, lo que arrojaba una prevalencia de 5,34 por 10000 nacidos vivos. Esta prevalencia era superior a la prevalencia de 3 por 10000 nacidos vivos registrada anteriormente en la literatura.

Conclusiones. Nuestro estudio muestra que la prevalencia de malformaciones anorrectales es mayor en la población de altura de La Paz, Bolivia, en comparación con la prevalencia previamente reportada en la literatura. Se necesitan más investigaciones para identificar los factores genéticos y ambientales subyacentes que contribuyen a esta mayor prevalencia, además de mejorar el diagnóstico y los sistemas de vigilancia.

Palabras clave: Malformaciones anorrectales, Epidemiología, Bolivia, Gran altitud.

ABSTRACT

Introduction. Anorectal malformations are a group of congenital anomalies that have a multifactorial etiology, involving various genetic and environmental factors. Inhabitants living at high-altitude regions are exposed to chronic hypobaric hypoxia, which has been associated with a higher prevalence of congenital anomalies.

Objective. It was aimed to investigate the prevalence of anorectal malformations in newborns from La Paz, Bolivia.

1. Instituto de Genética, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

† En memoria del Dr. Gonzalo Taboada López. Que en paz descanse.

Correspondencia:

Beatriz Luna • e-mail: bluna5@umsa.bo • Teléfono: (591-2) 2229613

La Paz, Bolivia

Material and methods. We conducted a cross-sectional study. Newborns data were collected at the Hospital de la Mujer located in La Paz, Bolivia, at an average altitude of 3600 masl.

Results. Out of 56,206 live births were registered during the study period. 30 newborns had anorectal malformations, resulting in a prevalence of 5.34 per 10,000 live births. This prevalence was higher than the previously reported in the literature, 3 per 10,000 live births.

Conclusions. Our study depicts the prevalence of anorectal malformations is higher in the population of La Paz-Bolivia living at high-altitude, this when compared to previously reported prevalence in the literature. Further research is needed to identify the underlying genetic and environmental factors that contribute to this increased prevalence, as well as to improve diagnosis and monitoring systems.

Key words: Anorectal malformation, Epidemiology, Bolivia, High-altitude

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones anorrectales (MAR) abarcan una amplia gama de anomalías congénitas que afectan al ano distal y al recto, así como a los tractos urinario y genital⁽¹⁾. Sin embargo, se producen en aproximadamente 1 de cada 4000 a 1 de cada 5000 nacidos vivos, siendo un tercio aislado y los dos tercios restantes asociados a otras anomalías congénitas⁽²⁾; también son ligeramente más frecuentes en los varones⁽³⁾.

La etiología de estas malformaciones es probablemente multifactorial y no se conoce del todo. No obstante, hay razones para creer que existe un componente genético, ya que es probable que variantes patogénicas en diversos genes puedan causar MAR⁽¹⁾. Varios síndromes genéticos están asociados al desarrollo de la MAR, y algunos de ellos a tipos específicos de malformaciones; porejemplo, elsíndrome de Down está especialmente asociado al desarrollo de ano imperforado sin fístula⁽⁴⁾. De forma similar, el síndrome de Townes-Brocks es un trastorno autosómico dominante poco frecuente caracterizado por una combinación de anomalías anales, renales, auditivas y de las extremidades, la anomalía anal más frecuente es el ano imperforado, que suele ir acompañado de una fístula rectovaginal o rectouretral, el síndrome está causado por mutaciones en el gen *SALL1* localizado en 16q12.1⁽⁵⁾.

Aunque la evidencia de que los factores ambientales aumentan el riesgo de

MAR son limitadas hasta la fecha, se ha descrito que ciertas enfermedades maternas durante el periodo de gestación, como la obesidad, la diabetes, la fiebre durante el primer trimestre del embarazo, el asma, la epilepsia, la deficiencia de vitamina A, ácido fólico, enfermedades tiroideas, etc., pueden aumentar el riesgo de MAR en la descendencia^(5,6).

La ciudad de La Paz, Bolivia, está situada a una altitud media de 3600 msnm, lo que expone a sus residentes a una hipoxia hipobárica crónica, que es una característica distintiva de la región. La literatura describe una mayor prevalencia al nacer de anomalías congénitas en las poblaciones de gran altitud que en las que viven a nivel del mar⁽⁷⁾. El estudio ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) también informó de una alta prevalencia de MAR y otras anomalías congénitas en las poblaciones que viven a altitudes superiores a 2000 m⁽⁸⁾.

A la fecha no existe un reporte de la prevalencia de MAR en población boliviana, por tanto, el objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de MAR, sus anomalías asociadas y distribución por sexo en el Hospital de la Mujer en la ciudad de La Paz, Bolivia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal siguiendo las directrices STROBE, utilizando las bases de datos del

Hospital de la Mujer de la ciudad de La Paz, Bolivia, que se encuentra a una media de 3600 metros sobre el nivel del mar, entre los años 2007 y 2018. Se incluyeron todos los nacidos vivos en dicho período, en búsqueda de paciente con alguna MAR. No se incluyeron casos de abortos u obitos fetales.

Las MAR se clasificaron como aisladas si se presentaron de forma única, o como coexistentes si se encontraron en combinación con otras anomalías congénitas. No se recopilaron sistemáticamente los resultados de los exámenes dismorfológicos ni de las pruebas cromosómicas/genéticas, por lo tanto, las MAR se clasificaron como aisladas o coexistentes independientemente de su etiología.

Asimismo, se realizó una revisión bibliográfica en Pubmed para buscar estudios similares que reportaran la prevalencia de nacimientos con MAR.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La prevalencia de anomalías congénitas se calculó dividiendo el número de casos notificados entre el total de nacimientos durante el periodo de estudio y multiplicando por 10000. Los intervalos de confianza del 95% (IC95%) se calcularon utilizando el intervalo de Wilson, dado que este estudio analizaba proporciones cercanas a cero.

Para comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio con los hallazgos de la revisión bibliográfica, se aplicaron pruebas de proporciones, chi-cuadrado o prueba de Fisher según correspondiera, considerando un nivel de significancia de $p < 0.05$. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el programa R, versión 4.2.2 (R Development Core Team, 2022).

RESULTADOS

A lo largo de los 12 años que duró el estudio, se registraron un total de 58120 partos, de los cuales se documentaron 56206 nacidos vivos, excluyendo los casos de óbitos fetales. De estos nacidos vivos, 1269 (2,25%; IC 95% = 2,14 - 2,38) presentaban algún tipo de anomalía congénita. La mediana de edad materna fue de 23 años. Se observó una distribución por sexo de 5:7 entre los casos con MAR, siendo 12 (40%) de sexo masculino, 17 (56,67%) de sexo femenino y 1 (3,33%) clasificada como indeterminado.

Treinta casos (2,37% [IC 95% = 1,66 - 3,36] de todos los casos con una anomalía congénita) de la población estudiada presentaron MAR. Con esta cifra, podemos estimar una prevalencia al nacimiento de 5,34 por 10000 nacidos vivos. La prevalencia observada se compara con otras investigaciones de la bibliografía y se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Revisión de la literatura: comparación de la prevalencia de malformaciones anorrectales a lo largo de múltiples estudios.

Estudio	Ubicación	Periodo estudio	Prevalencia al nacimiento por 10000 recién nacidos vivos (IC95%)	Valor p
Nuestro estudio	Bolivia	2007 - 2018	5,34 (3,6 - 7,62).	-
Zarante et al. (12)	Colombia	2012 - 2014	1,81	< 0,001
Groisman et al. (11)	Argentina	2009 - 2013	3,3 (2,9 - 3,7)	0,01
Nazer et al. (15)	Chile	2001 - 2010	6,26 (5,41 - 7,26)	0,43
Nazer et al. (14)	Chile	1987 - 1997	5,1 (4,31 - 6,04)	0,86
Gonzalez-Andrade et al. (13)	Ecuador	2001 - 2007	1,23 (1,09 - 1,38)	< 0,001
Cassina et al. (9)	Italia	1981 - 2014	3,09 (2,80 - 3,39)	0,003
Morris et al. (10)	EUROCAT	1980 - 2012	2,77 (2,64 - 2,90)	< 0,001

Como se muestra en la Tabla 2, 17 casos de MAR se presentaron solos, mientras que 13 casos se presentaron con al menos una anomalía congénita coexistente o de forma sindrómica. La

distribución de las anomalías asociadas se muestra en la Figura 1. En cuanto a las MAR aisladas, en la Figura 2 se describen los tipos de anomalías reportadas.

Figura 1: Distribución de los síndromes o anomalías coexistentes con casos de malformaciones anorrectales



Figura 2: Distribución de los tipos de malformaciones anorrectales reportadas

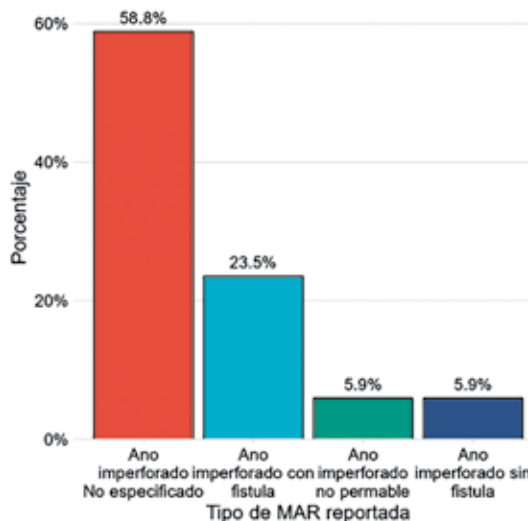


Tabla 2: Prevalencia de las malformaciones anorrectales aisladas y asociadas.

Tipo de anomalía anorrectal	Frecuencia	Prevalencia al nacimiento por 10000 recién nacidos vivos	Porcentaje en relación al número total de anomalías congénitas (IC95%)
Aisladas	17	3,02	1,34% (0,84 - 2,14)
Asociadas	13	2,31	1,02% (0,6 - 1,75)
Total	30	5,34	2,36% (1,66 - 3,36)

DISCUSIÓN

Las MAR son anomalías congénitas relativamente frecuentes que, según la bibliografía, suelen afectar a entre 2 y 3 de cada 10000 nacidos vivos(1,6). Nuestro estudio registró una elevada prevalencia de 5,34 por 10000 nacidos vivos, que es mayor de lo previsto y sustancialmente superior a la prevalencia reportada por otros autores (Tabla 2). Tanto en Europa(9,10) como en Latinoamérica, la prevalencia de MAR es similar, como se muestra en las investigaciones conducidas por Groisman et al. en Argentina(11), Zarante et al. en Colombia(12), y González-Andrade et al. en Ecuador(13).

En Chile, sin embargo, Nazer et al. informaron de una alta prevalencia en dos ocasiones(14,15), cifra cercana a nuestros hallazgos (Tabla 2). Este hallazgo parece deberse bien a la proximidad geográfica, lo que puede indicar un componente medioambiental o étnico.

La diferencia en la prevalencia notificada por nuestro estudio podría deberse a factores ambientales asociados a la región geográfica o a factores étnicos específicos de la población. Cabe señalar que la etiología de estas malformaciones sigue sin estar clara y es probable que sea multifactorial(1). La evidencia sobre los factores de riesgo

ambientales para el desarrollo de MAR es aún limitada, pero algunos estudios han mostrado una asociación entre algunos de estos factores y un mayor riesgo de MAR. Un metaanálisis de Zwink et al.(6) halló que el sobrepeso, la obesidad o la diabetes durante el embarazo y el tabaquismo paterno periconcepcional pueden aumentar el riesgo de MAR. Por otro lado, se observó una asociación positiva entre el uso materno de medicación para el asma y la atresia anorrectal aislada (Odds Ratio = 2,12; IC 95%: 1,09-4,12), que puede ser el resultado de la gravedad del asma materna y la hipoxia relacionada con el asma(5). La hipoxia puede ser el resultado de varios factores, uno de los cuales es la residencia en altitudes elevadas, que expone a las madres a una hipoxia hipobárica crónica durante el periodo embrionario del embarazo. Se ha descrito que la altitud puede estar relacionada con una mayor tasa de anomalías congénitas(7), incluyendo las MAR (Risk Ratio = 1,61; IC 95% = 1,01-2,57)(8), por lo que podría desempeñar un papel en la elevada prevalencia descrita en nuestro estudio. Asimismo, se ha relacionado la MAR con la consanguinidad parental como un factor de riesgo altamente significativo ($p < 0,001$), tal y como evidencian Nazer et al.(14), sugiriendo la participación de algunos genes recesivos y reforzando la interacción de factores genéticos en el contexto multifactorial de las MAR.

Aproximadamente el 50% de los casos de MAR de nuestro estudio estaban asociados a otras anomalías congénitas. Este resultado es coherente con la literatura existente, que informa de un porcentaje de casos asociados entre el 40% y el 70%(9,16-18). La mayoría de las anomalías coexistentes con MAR afectan al sistema genitourinario, seguidas de las anomalías musculoesqueléticas, como se reportó en el estudio de Stoll et al.(17). El síndrome asociado más frecuente fue el síndrome de Down, lo que era de prever dado que el síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente(19). El síndrome de Down

se asocia a un mayor riesgo de MAR, en particular de ano imperforado sin fístula(1).

Más del 50% de los pacientes con MAR en nuestro estudio eran mujeres, lo cual es un resultado atípico, dado que se sabe que la MAR es ligeramente más frecuente en varones(1,17,20). El hallazgo puede deberse al azar dada la pequeña muestra de casos de MAR, pero también podría deberse a un diagnóstico inadecuado porque, desgraciadamente, a muchas pacientes femeninas se les diagnosticó "ano imperforado con fístula retrovaginal", cuando en realidad tienen una cloaca persistente(1).

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. La principal es que no se dispuso de datos suficientes para realizar un análisis más profundo de las anomalías coexistentes de MAR. Se observó que el sistema de registro actual no incluía factores de riesgo de malformaciones congénitas, como el consumo de drogas, alcohol y/o la ingesta de fármacos, las enfermedades crónicas, los antecedentes genéticos familiares (agregación familiar), la obesidad de la gestante, la exposición paterna a agentes químicos, la diabetes pregestacional, el número de gestaciones y el estado al nacer (mortinato frente a nacido vivo). Incluso sería aconsejable tener en cuenta la descripción semiológica del desarrollo sacro y perineal en un recién nacido con malformaciones anorrectales para clasificar adecuadamente el ano imperforado durante la exploración física. De hecho, es necesario mejorar la descripción y la evaluación general de los pacientes para no pasar por alto posibles malformaciones asociadas, fenómeno que puede observarse en nuestro estudio, ya que no hay ni un solo caso comunicado de asociación VACTERL, a diferencia de estudios similares(9).

El presente estudio pone de manifiesto una elevada prevalencia de malformaciones anorrectales en la población estudiada. Este hallazgo

puede deberse a varias razones: factores ambientales como la hipoxia crónica inducida por la altitud geográfica o factores étnicos; y factores genéticos como la consanguinidad. Se necesitan más estudios para corroborar nuestros hallazgos actuales. Asimismo, debería establecerse un sistema de registro

y vigilancia para disponer de una descripción más detallada de los recién nacidos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Levitt MA, Peña A. Anorectal malformations. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:33, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-33>
2. Herman RS, Teitelbaum DH. Anorectal malformations. *Clin Perinatol.* 2012;39(2):403-22, <https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.04.001>
3. Wood RJ, Levitt MA. Anorectal Malformations. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018;31(2):61-70, <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609020>
4. Bischoff A, Frischer J, Dickie BH, et al. Anorectal malformation without fistula: a defect with unique characteristics. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(8):763-6, <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3527-5>
5. Wang C, Li L, Cheng W. Anorectal malformation: the etiological factors. *Pediatr Surg Int.* 2015;31(9):795-804, <https://doi.org/10.1007/s00383-015-3685-0>
6. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:25, <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-25>
7. Gonzales GF. [Impact of high altitude on pregnancy and newborn parameters]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2012;29(2):242-9, <https://doi.org/10.1590/s1726-46342012000200013>
8. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999;86(1):9-14, [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-8628\(19990903\)86:1%3C9::aid-ajmg3%3E3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19990903)86:1%3C9::aid-ajmg3%3E3.0.co;2-x)
9. Cassina M, Fascetti Leon F, Ruol M, et al. Prevalence and survival of patients with anorectal malformations: A population-based study. *J Pediatr Surg.* 2019;54(10):1998-2003, <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.03.004>
10. Morris JK, Springett AL, Greenlees R, et al. Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194986, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>
11. Groisman B, Gill J, Giménez L, et al. Geographic clusters of congenital anomalies in Argentina. *J Community Genet.* 2017;8(1):1-7, <https://doi.org/10.1007/s12687-016-0276-2>
12. Zarante I, Carreño-Martínez AC, Ibañez LM, et al. Description and results of birth defects surveillance and follow-up programs in Bogotá and Cali, Colombia, 2002-2019. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2021;187(3):312-21, <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31880>
13. González-Andrade F, López-Pulles R. Congenital malformations in Ecuadorian children: urgent need to create a National Registry of Birth Defects. *Appl Clin Genet.* 2012;3:29-39, <https://doi.org/10.2147/tacg.s8794>
14. Nazer H J, Hubner G ME, Valenzuela F P, et al. Malformaciones congénitas anorrectales y sus asociaciones preferentes. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1979-1999. *Revista médica de Chile.* 2000;128(5):519-25.
15. Nazer H J, Cifuentes O L. [Prevalence of congenital malformations at birth in Chilean maternity hospitals]. *Rev Med Chil.* 2014;142(9):1150-6, <https://doi.org/10.4067/s0034-98872014000900009>
16. Hassink EA, Rieu PN, Hamel BC, et al. Additional congenital defects in anorectal malformations. *Eur J Pediatr.* 1996;155(6):477-82, <https://doi.org/10.1007/bf01955185>
17. Stoll C, Alembik Y, Dott B, et al. Associated malformations in patients with anorectal anomalies. *Eur J Med Genet.* 2007;50(4):281-90, <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2007.04.002>
18. Wijers CHW, Rooij laLM van, Bakker MK, et al. Anorectal malformations and pregnancy-related disorders: a registry-based case-control study in 17 European regions. *BJOG.* 2013;120(9):1066-74, <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12235>
19. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2344-52, <https://doi.org/10.1056/nejMAR1706537>
20. Singh M, Mehra K. Imperforate Anus. En: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 5 de marzo de 2023]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549784/*