



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Gastrosquisis: misterios, avances y desafíos

TESIS DOCTORAL
presentada para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía por
Gustavo Delgado Duatis

Dirección de la tesis

Dr. José Luis Peiró Ibáñez
Prof. Manuel Armengol Carrasco

Tutor de la tesis

Prof. Manuel Armengol Carrasco



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia

Gastrosquisis: misterios, avances y desafíos

TESIS DOCTORAL

presentada para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía por

Gustavo Delgado Duatis

Dirección de la tesis:

Dr. José Luis Peiró Ibáñez

Prof. Manuel Armengol Carrasco

Tutor de la tesis:

Prof. Manuel Armengol Carrasco

Barcelona, 2017



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia

Prof. Manuel Armengol Carrasco, Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona y Jefe de Servicio de Cirugía General del Hospital Vall d'Hebron y Prof. José Luis Peiró Ibáñez, Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Cirugía Pediátrica y Director del *Cincinnati Fetal Center* del *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*

CERTIFICAN que la tesis doctoral titulada
“*Gastrosquisis: misterios, avances y desafíos*” ha sido realizado bajo su supervisión por Gustavo Delgado Duatis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Barcelona a veintiocho de agosto de dos mil diecisiete.

Prof. Manuel Armengol Carrasco
Director y tutor de la tesis

Dr. José Luis Peiró Ibáñez
Director de la tesis

DEDICATORIA:

*a mi Familia,
de quien siempre he recibido apoyo incondicional
y a quienes espero nunca defraudar*

*y especialmente a mi esposa Rocío,
a la que nunca le ha faltado el tiempo
para animarme y darme consejos
en mi desarrollo como cirujano.*

*Este trabajo ni ningún otro,
tendrían sentido sin ella.*

AGRADECIMIENTOS:

al Prof. J.L. Peiró, por la revisión y corrección del manuscrito, así como por sus consejos científicos, pero principalmente por su generosidad, ya que amablemente aceptó la dirección de este trabajo, a pesar de la distancia y los inconvenientes que esto conlleva;

al Prof. M. Armengol, por coordinar los tiempos y el grupo de profesores involucrados, y del que siempre he recibido un apoyo científico y humano, muy difícil de ver en los tiempos actuales.

Estaré eternamente agradecido a la Dra A. Navarro y a los diferentes patólogos por su valiosa ayuda en las preparaciones histológicas.

Quiero agradecer profundamente a todos los ginecólogos especialistas materno-fetales, neonatólogos, cirujanos y todas las otras especialidades y profesionales que han confluído coordinadamente en el cuidado de estos pacientes, sin ellos no habría sido posible nuestro propósito.

Prólogo

El último tercio del siglo pasado ha sido testigo de impresionantes avances en el campo de la terapia intensiva neonatal y he tenido la fortuna de empezar a desarrollar mi vida médica en esa ventana de tiempo, en la que miles de neonatos pudieron recuperar su salud y un futuro de vida plena, gracias a los notables avances en el diagnóstico y tratamiento de las patologías más graves y frecuentes con gran impacto sanitario.

Los resultados han sido tan espectaculares que intervenciones terapéuticas que eran utopía veinte años atrás; hoy son una realidad posible y con resultados satisfactorios como en el caso de la gastrosquisis.

Este trabajo, es un testimonio científico de este gran progreso y de la excelente coordinación en el área de la neonatología. Está construido sobre la experiencia interdisciplinaria de diferentes especialidades que confluyen en la misma área y a lo largo de los capítulos se discuten los principales aspectos del diagnóstico y manejo general con especial énfasis en los progresos terapéuticos.

Como existen pocas referencias y no hay consenso en la conducta a seguir en los pacientes con gastrosquisis, los siguientes capítulos pretenden desarrollar de un modo extenso y pormenorizado las principales controversias existentes sobre esta enfermedad.

Su escasa mortalidad y los satisfactorios resultados a medio y largo plazo referidos en la literatura mundial son expresión del progreso del conocimiento y la destreza de enfermeras, ginecólogos especialistas materno-fetales, neonatólogos, cirujanos y todas las otras especialidades y profesiones que confluyen coordinadamente para elevar y mejorar el nivel de acción del neonato con enfermedades quirúrgicas.

Esperamos que la experiencia de trabajo interdisciplinario de estos años que confluye en la tarea cotidiana del área de Ginecología, Neonatología y del Hospital en su conjunto, pueda contribuir a mejorar el cuidado del recién nacido con esta patología quirúrgica. Si así fuese habremos cumplido con nuestro propósito.

Índice de contenido

Siglas.....	15
1.-Introducción.....	17
1.1 Defectos de la pared abdominal.....	18
1.2 Clasificación.....	19
2.-Fundamentos.....	21
2.1 Gastrosquisis. Generalidades.....	22
2.2 Breve reseña histórica.....	24
2.3 Embriología. Formación del Intestino medio.....	26
2.4 Control nervioso de la función gastrointestinal: Sistema nervioso entérico....	32
2.5 Principios generales de la motilidad gastrointestinal. Células de Cajal.....	39
2.5.a-El receptor c-Kit.....	41
2.5.b-Ultraestructura.....	45
2.5.c-Distribución de las ICC en el tracto gastrointestinal.....	47
2.5.d-Actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal.....	50
2.5.e-Funciones de las ICC.....	51
2.5.f- Fisiología de las Células Intersticiales de Cajal.....	57
2.5.g- Maduración de la red de ICC.....	66
2.6 ICC en el apéndice cecal.....	70
2.7 Etiopatogenia de la gastrosquisis.....	77
2.8 Epidemiología.....	80
2.9 Clasificación Gastrosquisis simple vs compleja.....	83
2.10 Base fisiopatológica y factores de riesgo.....	87
2.10.a-Edad materna de concepción / nulípara.....	88
2.10.b-Índice de masa corporal.....	90
2.10.c-Factores dietéticos maternos.....	90
2.10.d-Medicación materna.....	93
2.10.e-Abuso de drogas/Desorganización social.....	94
2.10.f-Infeción genito-urinaria.....	95
2.10.g-Otros factores de riesgo.....	96
2.11 Defectos de la pared abdominal. Diagnóstico.....	97
2.11.a-Diagnóstico prenatal.....	97
2.11.b-Diagnóstico postnatal.....	106
2.12 Manejo prenatal obstétrico.....	107
2.13 Estudios experimentales y nuevas estrategias de tratamientos prenatales..	108
2.13.a-Efecto del recambio del Líquido amniótico.....	111
2.13.b-Tratamiento corticoideo.....	116
2.13.c-Parto electivo pretérmino.....	118
2.13.d-Elección de la vía del parto.....	120
2.14 Recepción en Sala de Partos.....	123
2.15 Derivación y traslado.....	124
2.16 Estabilización y manejo preoperatorio.....	127
2.17 Acciones específicas de enfermería.....	129
2.18 Técnica quirúrgica. Tipo de cierre quirúrgico.....	129
2.18.a-Cierre primario.....	133

2.18.b-Cierre diferido.....	135
2.19 Medición de la Presión intra-abdominal (PIA).....	141
2.20 Situaciones especiales.....	143
2.20.a-Perforación.....	144
2.20.b-Estenosis.....	144
2.20.c-Divertículo de Meckel.....	144
2.20.d-Atresia.....	145
2.20.e-Closing gastrosquisis.....	146
2.20.f-Vólvulo del intestino medio.....	148
2.20.g-Resección intestinal y/o ostomías.....	149
2.21 Cuidados y evolución postoperatoria.....	150
2.22 Seguimiento a medio plazo de niños con Defectos de la Pared Abdominal	151
2.23 Pronóstico y resultados a largo plazo.....	156
2.24 Factores que afectan la morbi-mortalidad.....	158
2.24.a-Dilatación intestinal en ecografía prenatal.....	159
2.24.b-Malformaciones asociadas.....	163
2.24.c-Retraso de crecimiento intrauterino.....	165
2.24.d-Parto pretérmino y tipo de parto.....	166
2.24.e-Impacto del tiempo previo a la corrección quirúrgica.....	172
2.24.f-Tiempo de inicio de la tolerancia oral.....	173
2.24.g-Acceso a controles obstétricos.....	178
2.25 Complicaciones.....	179
2.25.a-Complicaciones infecciosas.....	179
2.25.b-Enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral.....	184
2.25.c-Enterocolitis necrotizante.....	186
2.25.d-Muerte intra-útero y post-natal.....	187
2.25.e-Adherencias post-quirúrgicas.....	187
2.25.f-Malabsorción/diarreas/desnutrición temprana.....	188
2.25.g-Retraso crónico de crecimiento.....	190
2.25.h-Complicaciones derivadas por la malrotación intestinal.....	190
2.25.i-Síndrome de Intestino Corto e Insuficiencia Intestinal.....	192
2.25.j-El prematuro tardío: implicaciones derivadas de la prematuridad..	195
2.28 Seguimiento a largo plazo y calidad de vida.....	201
3.-Justificación del estudio.....	208
4.-Hipótesis.....	210
5.-Objetivos.....	212
6.-Material y métodos.....	215
6.1 Diseño del estudio.....	216
6.2 Pacientes.....	217
6.2.a Muestra poblacional.....	217
6.2.b Estudio histológico.....	217
6.3 Método:.....	217
6.3.a Protocolo de tratamiento.....	217
6.3.b Estudio inmuno-histoquímico de las apéndices cecales.....	220
6.4 Variables.....	221
6.5 Análisis estadístico.....	224
7.-Resultados.....	227
7.1 Resultados generales.....	228

a.-Resultados demográficos.....	228
b.-Diagnóstico prenatal y tipo de parto.....	229
c.-Características del intestino y datos técnicos.....	234
d.-Estancia hospitalaria y complicaciones.....	237
7.2 Análisis por categorías.....	245
a.-Comparativa homogeneidad de los centros.....	245
b.-Tipo de cierre (primario vs silo).....	247
c.-Gastrosquisis Compleja vs Simple.....	248
d.-Peso al nacer como factor de riesgo.....	249
e.-Dilatación de asas intestinales en estudios ecográficos prenatales.....	251
f.-Dilatación gástrica en estudios ecográficos prenatales.....	253
g.-Resumen.....	254
7.3 Estudio del Plexo Mientérico y de la red de células ICC.....	255
8.-Discusión.....	262
Limitaciones del estudio.....	285
Resumen.....	286
Futuras líneas de investigación.....	287
9.-Conclusiones.....	288
10.-Bibliografía.....	291

Siglas

AE: (“amnioexchange”) recambio de líquido amniótico

AI: (amnioinfusión) infusión de líquido amniótico

CGQ: gastrosquisis compleja

c-Kit IR: inmunorreactividad *c-Kit*

CP: cierre primario

CTG: cardiotocografía

ECN: enterocolitis necrotizante

GI: gastrointestinal

GQ: gastrosquisis

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

ICC: Células Intersticiales de Cajal

IMC: índice de masa corporal

LA: líquido amniótico

NPT: Nutrición parenteral total

NS: estadísticamente no significativo

OR: Odds ratio

ORa: Odds ratio ajustada

PEG: pequeño para la edad gestacional

RCC: retraso crónico de crecimiento

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino

RN: recién nacido

RR: riesgo relativo

SD: desviación estándar

SG: semanas de gestación

SGQ: gastrosquisis simple

SIC: síndrome de intestino corto

SNE: sistema nervioso entérico

1.-Introducción

1.1 Defectos de la pared abdominal.

Los defectos de la pared abdominal anterior conforman un espectro de malformaciones anatómicas estructurales de etiología diversa con severidad y pronóstico variable. Es costumbre, referirse a estas entidades, en forma conjunta, hecho que evitaremos en este trabajo, ya que hoy sabemos que se trata de malformaciones muy distintas, que solo comparten entre sí el estar localizadas en la pared anterior del abdomen. De hecho, tan distinta es su patogénesis, que mientras una se presenta de forma aislada como ocurre con las gastrosquisis, la otra, el onfalocele, se acompaña más de la mitad de las veces de malformaciones que pueden resultar más graves que el defecto abdominal en sí.

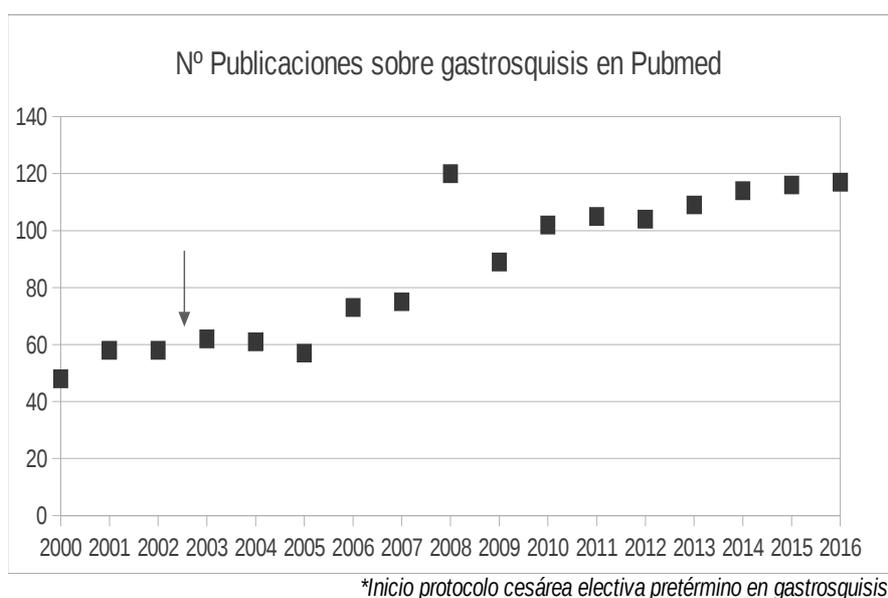


Ilustración 1

La gastrosquisis es una enfermedad grave que tiene un importante impacto sanitario. A pesar del auge de publicaciones al respecto (ver **ilustración 1**) las controversias existentes sobre la gastrosquisis no proporcionan respuestas ni existe un protocolo claro de manejo.

1.2 Clasificación

No existe un criterio único para enumerar estos defectos, por lo que la siguiente clasificación, surge de la conjunción de las distintas teorías etiopatogénicas y de la observación durante los últimos años.

El grupo de los onfaloceles, comparte entre sí un probable origen embriológico común (1) ya que se los considera como un fallo en el cierre de los pliegues cefálico, medio y caudal del embrión humano. Una anomalía en cada uno de estos pliegues explicaría la ubicación superior, media o inferior del defecto en distintos pacientes. La teoría de un fallo en la embriogénesis precoz, podría explicar el motivo por el cual los distintos tipos de onfalocele suelen presentarse asociados a otras malformaciones. Según su ubicación el onfalocele puede ser superior o epigástrico, medio o clásico e inferior o hipogástrico. Con respecto a su tamaño, evitaremos el uso de mediciones como proponen algunos autores por lo dificultoso que resulta tomar una medición precisa en la pared abdominal fetal. Además un defecto pequeño de 1cm en un feto de 16 semanas es muy severo y uno de 4 cm pero sin hígado en un niño a término, no suele presentar mayor gravedad. Por este motivo, se suele utilizar la presencia o no de hígado en el defecto como factor pronóstico y criterio de clasificación.

A diferencia de lo que ocurre con el onfalocele, la teoría que sugiere un origen vascular como mecanismo etiopatogénico propuesta para la gastrosquisis, podría explicar su presentación como malformación única en la mayor parte de los casos. Debido a que en los pacientes con gastrosquisis, el intestino suele dañarse en distinto grado por encontrarse libre en la cavidad amniótica, el pronóstico depende del grado de deterioro intestinal. Llamamos complicados a los neonatos que se presentan con lesiones intestinales severas tales como atresias o perforaciones y a aquellos en los que el anillo del defecto cerró espontáneamente seccionando las asas que se encontraban fuera de la cavidad abdominal (2).

Un último grupo de defectos, que no pueden ser denominados onfaloceles ni gastrosquisis, son clasificados como defectos aislados. Un ejemplo de ellos son aquellos defectos paraumbilicales (que no comprometen el cordón) pero se ubican en la línea media o del lado izquierdo (3). Otras malformaciones que deben ser consideradas en este grupo, son aquellos defectos de la pared abdominal anterior asociado al síndrome de bandas amnióticas.

Hasta principios de 1940, todos los defectos de la pared abdominal anterior se clasificaban dentro de la gastrosquisis y no había una clara comprensión de la patología subyacente o su manejo (4). Invariablemente, la mortalidad en ese momento estaba cerca del 90-100%. Desde entonces se hicieron nuevos esfuerzos en la clasificación, la nomenclatura y la gestión de estos defectos. Se identificaron las diferencias fundamentales, algunos de sus factores de riesgo; observando finalmente en las últimas décadas, que la incidencia de gastrosquisis ha ido en aumento. Con la mejora en la detección prenatal de anomalías fetales, la mayoría de los casos son identificados antes del parto y gestionados por un equipo multidisciplinario de expertos (5,6).

2.-Fundamentos

2.1 Gastrosquisis. Generalidades

El término gastrosquisis proviene del griego antiguo (*gastro*= estómago y *squisis*= hendido o abierto) es erróneo porque no es un defecto del estómago sino del espesor completo de la pared abdominal anterior, que normalmente se encuentra a la derecha del cordón umbilical normal.

La gastrosquisis es una malformación congénita que posee características que la diferencian claramente de otras anomalías del desarrollo. Si bien suelen existir variaciones de un paciente a otro, en general, la más trascendente es la calidad del intestino eviscerado. No suele haber un amplio espectro malformativo y prácticamente en todos los neonatos afectados, el defecto es lateral derecho, paraumbilical y mide de 2 a 4 centímetros. En raras ocasiones es izquierdo el defecto (7,8). A su vez, esta malformación rara vez se asocia a otras como ocurre en el onfalocele (9).

La herniación hepática en pacientes con gastrosquisis, a diferencia del onfalocele, es menor del 6%, y parece ser un factor de riesgo independiente y se asocia con una alta tasa de mortalidad; con unas tasas de supervivencia del 43% teniendo en cuenta la edad gestacional y el peso ($p < 0,001$) (10,11). Los pacientes que fueron diagnosticados por ecografía prenatal de herniación hepática significativa requieren grandes silos, tenían importantes comorbilidades incluyendo bajo peso al nacer, hipoplasia pulmonar y sepsis. Fueron necesarios parches biológicos para el cierre en los pacientes con mayor grado de herniación.

Una última particularidad es que a diferencia de lo observado en la mayor parte de las anomalías del desarrollo, que presentan una incidencia constante a lo largo de siglos, la ocurrencia de gastrosquisis ha ostentado un aumento vertiginoso en las últimas décadas. Se considera una malformación rara, con una prevalencia recientemente publicada entre 4,42/10.000 recién nacidos vivos y 5,1/10.000 (12–14) mientras que en las pasadas décadas se informó de alrededor de 0,7/10.000. Este aparente incremento de la

prevalencia hasta la fecha carece de explicación pero intentaremos esclarecerla a lo largo de estas páginas.

El onfalocele (del griego antiguo: *omphalos*=ombigo; *cele*=hernia), en cambio, es un defecto congénito de la pared abdominal, que consiste en una evisceración a través del anillo umbilical de los órganos internos en un saco cubierto por una membrana de tres capas hecha de peritoneo, de gelatina de Wharton, y amnios (ver **ilustración 2**). Este saco usualmente contiene el intestino delgado, hígado, bazo, colon, y algunas veces incluso las gónadas.

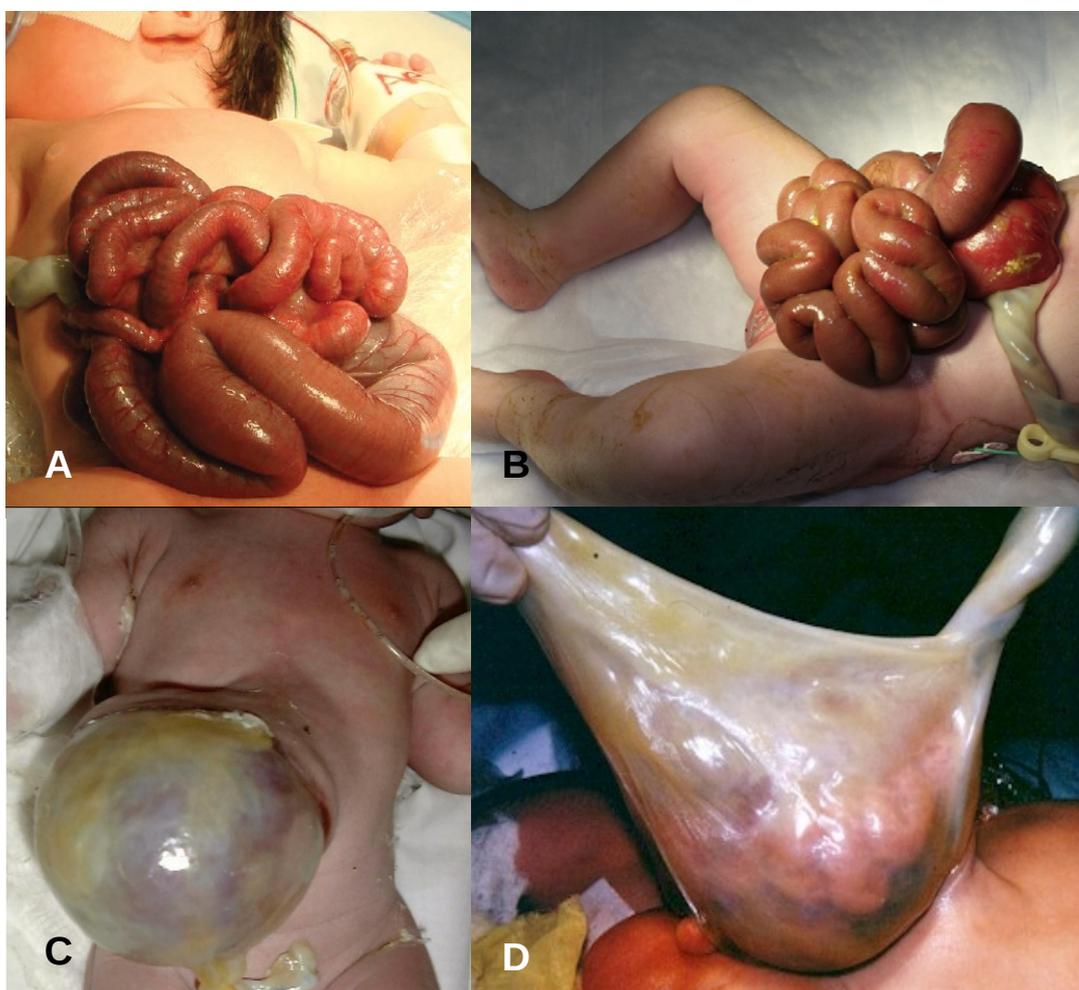


Ilustración 2: A y B: Gastroquisis. C y D: Onfalocele

El onfalocele resulta de la falta de rotación de las asas de intestino delgado que lo hacen volver a la cavidad abdominal tras la herniación fisiológica del cordón umbilical entre la 6^a y 10-11^a semanas de desarrollo. El

intestino delgado esta generalmente malrotado, aunque por lo general es morfológicamente y funcionalmente normal. Los onfaloceles de 4,5-5 cm de diámetro y que suelen contener el hígado se definen como onfaloceles gigantes. En estos casos, la cavidad torácica también puede tener una forma anormal y reducida en tamaño; junto con una cavidad abdominal hipoplasica y con una desproporción viscer-abdominal importante, impidiendo un cierre primario seguro. La hipoplasia pulmonar también puede estar presente, asociado con distrés respiratorio y tórax estrecho en radiografías de tórax. Los niños con onfalocele tienen en general los músculos de la pared abdominal esencialmente intactos, pero hipoplásicos y los músculos abdominales rectales se encuentran desplazados lateralmente.

2.2 Breve reseña histórica

La primera descripción de la embriología intestinal fue escrita por Franklin P. Mall, en 1898; quien demostró los procesos de rotación y fijación del intestino, basado en estudios embriológicos.

En 1923, Norman N. Dott publicó un artículo titulado: “ Anomalías de la rotación intestinal: la embriología y los aspectos quirúrgicos”. Esta fue la primera correlación entre las observaciones embriológicas y los problemas clínicos producidos por esta entidad. A partir de entonces, muchos autores han relacionado el período de malformación embrionaria con la consiguiente correlación clínica.

En 1936, William E. Ladd describió el clásico tratamiento quirúrgico de las malrotaciones intestinales reportando 21 casos y en 1954, Snyder y Chappin compararon la embriología de la falta de rotación, con el giro de una cuerda alrededor de una banda central representada por la arteria mesentérica superior, facilitando el reconocimiento de esta patología.

La primera descripción de gastrosquisis se le atribuye a Calder en 1733. Se le asigna a Taruffi en 1894 la utilización del término gastrosquisis para describir el defecto, si bien durante varios siglos, la confusión con el onfalocele era muy común en la literatura.

No fue hasta 1943 que se logró la supervivencia de un paciente cuando Watkins describió el cierre primario exitoso de un defecto pequeño (15).

En 1953, Moore y Stokes establecieron los criterios de clasificación de ambas patologías diferenciándolas tal como las conocemos actualmente (16).

En 1966, Izant recomendó el estiramiento manual (stretching) de la cavidad abdominal, maniobra muy útil que permanece aún hoy vigente.

En 1967 Schuster describió una técnica que revolucionó el tratamiento quirúrgico al utilizar una malla de tejido de Teflón suturada a la pared abdominal. La malla era reducida diariamente para lograr una aproximación de los bordes musculares. En 1968, Gilbert utilizó una malla de siliconas reforzada con Dacron y de esta manera se evitaba la adherencia de los tejidos a la misma. Se han publicado distintas modificaciones como la de Allen en 1969 que sugirió confeccionar un silo más elevado con una delgada membrana de siliconas reforzada. El concepto de Schuster es aún el más utilizado para el tratamiento quirúrgico de estos niños (17).

En 1971 Filler publicó el uso de alimentación parenteral en el postoperatorio de 5 pacientes con onfaloceles rotos y gastrosquisis y con esta metodología la supervivencia se incrementó drásticamente. Desde entonces, la colocación de catéteres centrales y el uso de alimentación parenteral son piezas fundamentales para el manejo postoperatorio de rutina en estos pacientes (18).

El pronóstico actual se debe fundamentalmente a esta mejora global en el manejo perinatal y el mejor control y diagnóstico prenatal de estos pacientes.

2.3 Embriología. Formación del Intestino medio

Al comienzo de la tercera semana de desarrollo, el intestino primitivo del embrión humano está ya delimitado en tres regiones. En el pliegue cefálico, radica el intestino primitivo anterior, a partir del cual se desarrollará la faringe, el esófago y el estómago. En el pliegue caudal más pequeño, radica el intestino

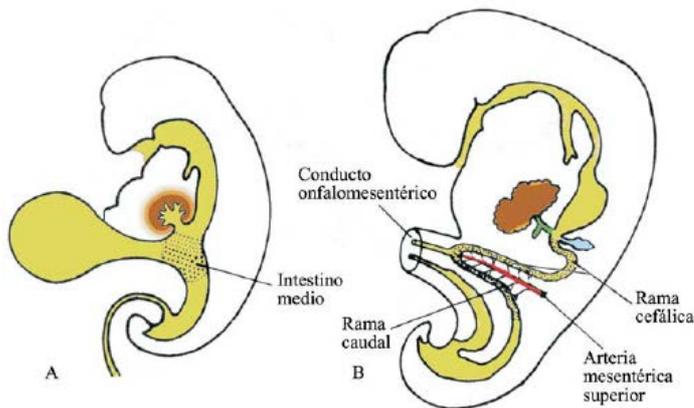


Ilustración 3: Formación del asa intestinal primitiva y sus dos ramas.

T.W. Sadler Langman. Fundamentos de Embriología Médica©

primitivo posterior. A partir del intestino primitivo posterior derivará el colon terminal y el recto. Después de formarse, el intestino primitivo se comunica ampliamente con el saco vitelino (ver **ilustración 3**); esta comunicación se estrecha de manera progresiva hasta quedar

solo un estrecho conducto, el onfalomesentérico. El intestino medio embrionario es la porción de intestino primitivo que se abre ventralmente en el saco vitelino.

Los límites del intestino medio no son muy precisos en el embrión. El límite cefálico se localiza inmediatamente caudal, con respecto a la porción del duodeno de la cual emerge el brote hepático. El límite caudal es común con el

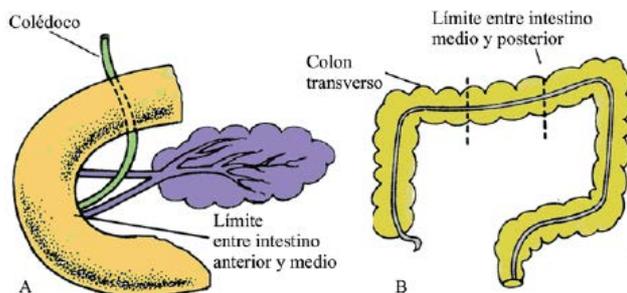


Ilustración 4: Límites del intestino medio. A.

Cefálica. B. Caudal

T.W. Sadler Langman. Fundamentos de Embriología Médica©

límite cefálico del intestino posterior y se localiza en el adulto en la unión de los dos tercios derechos y el tercio izquierdo del colon transversal (ver **ilustración 4**). En una fase posterior del desarrollo y en el

adulto, el término “intestino medio” se aplica a aquella porción del intestino irrigado por la arteria mesentérica superior que se extiende

desde el duodeno hasta la mitad del colon transverso.

El desarrollo del intestino medio se caracteriza por varios hechos, estos pueden ser divididos en cuatro fases:

- Primera Fase: La formación del intestino medio. El crecimiento y la elongación del intestino medio hace que éste adquiera forma de asa, de ahí que se le denomine asa intestinal primitiva o media, la cual presenta dos porciones: una cefálica y otra caudal, el límite entre ambas porciones es el conducto onfalomesentérico (ver **ilustración 3**). Entre las dos ramas se encuentra, en el espesor del mesenterio dorsal como un eje, la arteria mesentérica superior que irriga el intestino medio.

La elongación del intestino medio se produce más rápido que la elongación del cuerpo embrionario. El resultado de esta discrepancia es una serie de movimientos intestinales, que culminan en la posición final de los intestinos grueso y delgado, en el abdomen.

- Segunda Fase: Herniación. Debido al crecimiento del hígado por su función hematopoyética, así como el desarrollo marcado del mesonefros, hacen que la cavidad abdominal se reduzca relativamente y resulte insuficiente para contener al asa intestinal primitiva que se elonga cada vez más, por lo que el asa intestinal abandona la cavidad abdominal a través de la comunicación con el celoma extraembrionario.

La porción media del intestino en crecimiento, empuja hacia fuera en el celoma del tallo del cuerpo durante la sexta semana. El vértice del asa penetrante es marcado por el conducto onfalomesentérico, y su eje por la arteria mesentérica superior. Se produce la primera rotación de 180 grados en sentido contrario a las agujas del reloj (ver **ilustración 5**).

El asa intestinal primitiva a mediados del segundo mes se sitúa transitoriamente en el interior del cordón umbilical en desarrollo, originando de esa forma la hernia umbilical fisiológica (ver **ilustración 3**).

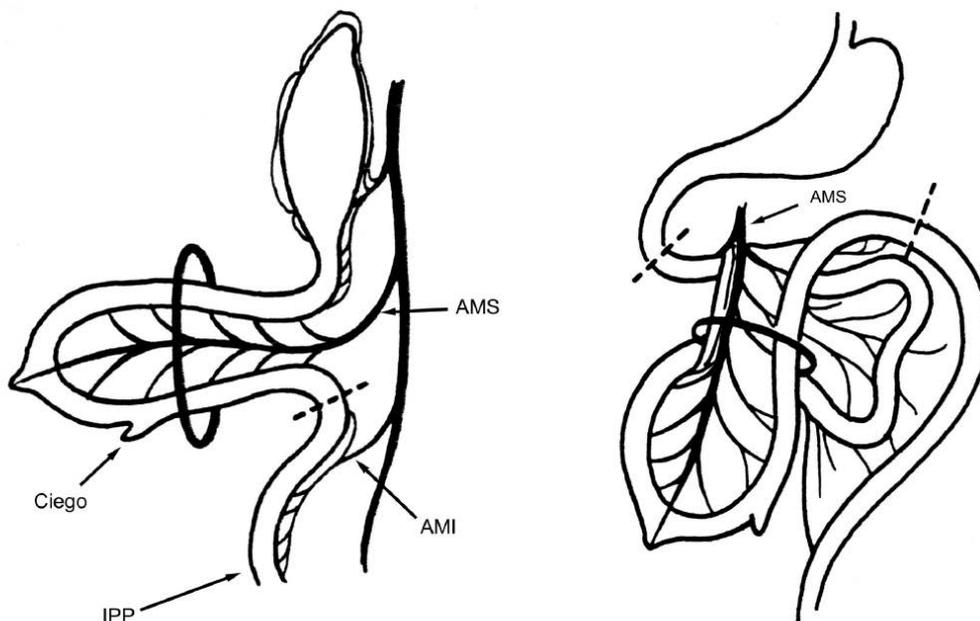


Ilustración 5 A: La mayor parte del intestino medio es expulsado en la base del cordón umbilical. B: El intestino se está elongando y el intestino posterior es desplazado al lado izquierdo del abdomen. (AMS: arteria mesentérica sup; AMI: arteria mesentérica inf; IPP: intestino primitivo post).

T.W. Sadler Langman. Fundamentos de Embriología Médica©

Casi al mismo tiempo se produce una rotación del asa intestinal primitiva, hasta completar 270°, en sentido inverso al movimiento de las manecillas del reloj (ver **ilustración 6.A**), en esta rotación, la arteria mesentérica superior actúa como eje.

Al tiempo que continúa el crecimiento de las asas intestinales, en ese espacio tan reducido, estas asas comienzan a enrollarse (ver **ilustración 6.C**).

- **Tercera Fase: Retorno al abdomen.** En el tercer mes de vida fetal, aunque las fuerzas implicadas en este súbito retorno se desconocen; de la misma forma que la herniación se produce debido a que no hay espacio en el abdomen para el intestino en crecimiento el aumento de volumen de la cavidad abdominal, así como la disminución del ritmo de crecimiento del hígado y la regresión del mesonefros, favorecen el retorno de las asas intestinales primitivas hacia la cavidad abdominal (ver **ilustración 6.D**).

En el curso de este retorno, se produce una nueva rotación de 90 grados en sentido contrario al de las agujas del reloj, que añadido a la rotación

previa, hace un total de 270 grados. Los primeros en retornar a la cavidad son el duodeno y la zona proximal del yeyuno.

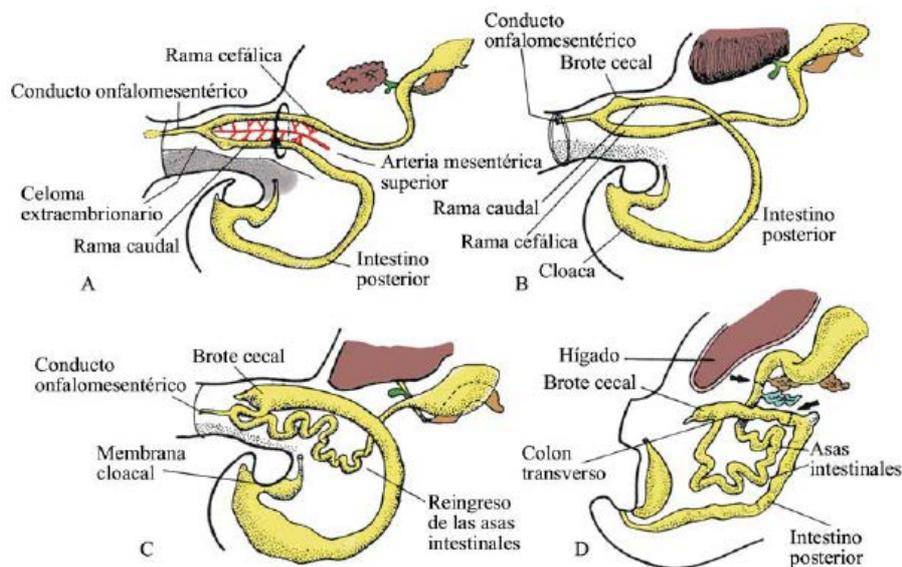


Ilustración 6: Evolución del asa intestinal primitiva durante su desarrollo. T.W. Sadler Langman. Fundamentos de Embriología Médica©

En este lapso, la unión duodeno-yeyunal queda en plano posterior y a la izquierda de la base de los vasos mesentéricos superiores, de tal manera que la posición superior del intestino que incluye el estómago y el duodeno, rodea los vasos mesentéricos superiores. Después penetra el intestino delgado en el abdomen, y la irrigación de la mitad derecha del colon ocurre de tal forma que queda a la izquierda.

El reingreso de las asas intestinales a la cavidad abdominal se realiza de tal forma que, la última porción en salir es la primera en regresar, o sea, la rama cefálica que producto de la rotación ahora es caudal. Estas asas se sitúan en la parte central e izquierda de la cavidad abdominal, rechazando al intestino posterior hacia la izquierda, y las porciones que reingresan, se sitúan cada vez más a la derecha.

El brote cecal, dilatación de la rama caudal del asa intestinal primitiva es la última parte del intestino que retorna a la cavidad abdominal; se coloca primero por debajo del lóbulo derecho del hígado (subhepático), después

desciende a la fosa ilíaca derecha y forma el colon ascendente, así como el ángulo hepático del colon. Su extremo distal origina el apéndice cecal primitivo, que se desarrolla durante el descenso del colon, por lo que su posición final está con frecuencia situada posterior al ciego (retrocecal) o, al colon (retrocólica).

- Cuarta Fase: Fijación. El ciego y el hemicolon derecho comienzan a emigrar hacia la parte superior de los vasos mesentéricos, y después hasta el cuadrante inferior derecho. Luego de la rotación se sabe que el asa duodeno-yeyunal se une a la pared posterior del abdomen, en tanto que los mesenterios de todo el colon y la zona restante del intestino delgado, se adhieren después de colocarse en sus posiciones normales.

La forma del mesocolon transversal es diferente, ya que se fusiona con la pared posterior del epiplón mayor pero mantiene su movilidad. El mesenterio de las asas intestinales al principio se continúa con el del colon ascendente y, cuando el mesenterio de este último se fusiona con la pared abdominal posterior, el mesenterio pierde esta unión, al tiempo que se produce una nueva forma de fijación que se extiende, desde el área donde el duodeno se hace intraperitoneal, hasta la unión ileocecal.

La malrotación intestinal es un nombre común que se otorga a una variedad de anomalías que varían desde la presencia de un ciego móvil, hasta la completa falta de rotación y vólvulo intestinal asociado.

La incidencia de anomalías de la rotación o fijación del intestino medio ocurre con una frecuencia de 1 en 6.000 nacidos vivos (10). La completa falta de rotación comprende el 0,5 % de las autopsias, y como hallazgo asintomático e incidental en el 0,2 % de los estudios del tracto gastrointestinal realizados a cualquier edad (19). La interrupción de cualquier estadio del desarrollo intestinal intrauterino provoca un defecto en la rotación y fijación del mismo. Es un componente intrínseco de la hernia diafragmática, el onfalocele y la gastrosquisis donde la propia malformación ha impedido una correcta ubicación y anclaje del intestino definitivo dando lugar a la malrotación. Un perfecto

conocimiento de la embriología intestinal es esencial entonces para reconocer y tratar esta patología.

El mesenterio del asa intestinal primitiva presenta notables cambios durante la rotación y el enrollamiento del intestino. Cuando la rama caudal del asa se mueve al lado derecho de la cavidad abdominal, el mesenterio dorsal se tuerce alrededor del origen de la arteria mesentérica superior. Luego, cuando las porciones ascendentes y descendentes del colon adquieren sus posiciones definitivas, sus mesenterios presionan contra el peritoneo de la pared abdominal posterior. Después de la fusión de estas capas, el colon ascendente y el descendente están permanentemente anclados en una posición retroperitoneal.

Con el tabicamiento, la membrana cloacal también queda dividida en dos: una porción ventral denominada membrana urogenital, y otra dorsal, la membrana anal.

Al final del segundo mes, la membrana cloacal se rompe y da origen al orificio anal del intestino posterior y una abertura ventral para el seno urogenital. El sitio de unión del tabique uorrectal con la membrana cloacal forma el cuerpo perineal. La proliferación del ectodermo alrededor de la membrana anal, cierra la región más caudal del canal anal en forma de una depresión ectodérmica nombrada proctodeo, cuyos bordes laterales se levantan debido a la presencia de los pliegues anales de origen mesodérmico. Esta región se recanaliza al comienzo del tercer mes para formar el canal anal.

La gastrosquisis resulta del cierre incompleto de los pliegues laterales durante la 4^a semana (20,21). La **ilustración 7** muestra la secuencia de cambios morfológicos entre los días 20 y 38 durante la formación de la pared abdominal normal y en la formación anormal que resulta en la gastrosquisis.

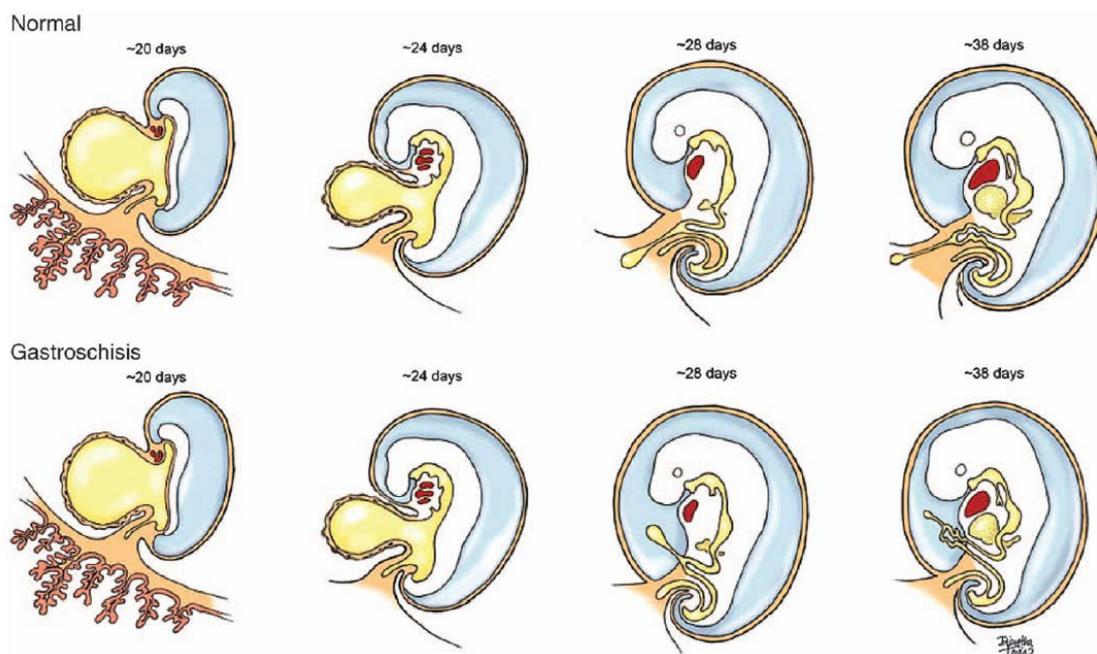


Ilustración 7: Una posible hipótesis que explica la embriogénesis de la gastrosquisis
Stevenson RE, Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. Clin Genet. abril de 2009;75(4):326-33.

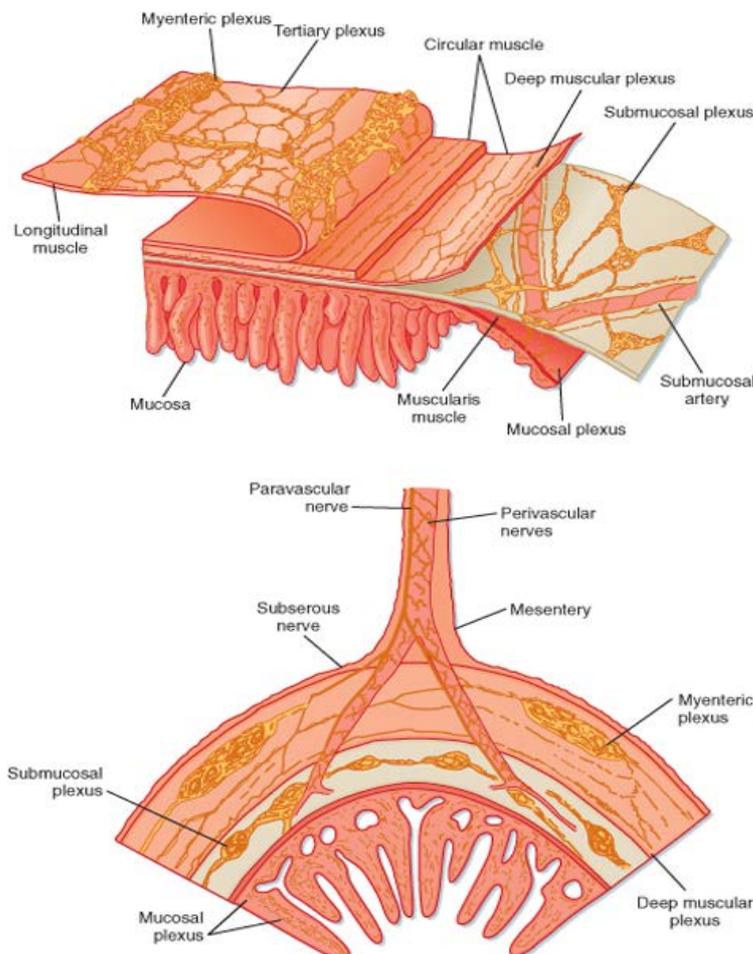
2.4 Control nervioso de la función gastrointestinal: Sistema nervioso entérico

El Sistema Nervioso Autónomo (SNA) o Vegetativo se divide en el Sistema Nervioso Simpático, el Parasimpático y el Sistema Nervioso Entérico (SNE).

El SNE difiere tanto estructural como funcionalmente de cualquier otro componente del Sistema Nervioso Periférico (SNP) (22). A diferencia de otros ganglios autónomos, los ganglios entéricos son avasculares y carecen en su interior de células del tejido conectivo y por tanto de fibrillas de colágeno. El apoyo estructural de las neuronas entéricas no proviene del tejido conectivo o células de Schwann, sino de una población de célula gliales con características morfológicas y fenotípicas más similares a los astrocitos del Sistema Nervioso Central (SNC), que a las células de soporte de los ganglios simpáticos y parasimpáticos (22). Estas características morfológicas le proporcionan un entorno regulado y protegido similar al SNC (23).

El SNE es la mayor subdivisión del SNP y contiene tantas neuronas como pueden encontrarse en la médula espinal. Por otra parte, es el SNE el componente más complejo del SNP si consideramos los diferentes subtipos de neuronas y su conectividad. Las neuronas entéricas pueden diferir en la expresión de neurotransmisores, la morfología, la electrofisiología y la función (24). El gran número de neuronas presentes en los plexos entéricos y su diversidad fenotípica se refleja en circuitos complejos, que funcionan en gran medida independientemente del SNC. De hecho, a pesar que el SNE conecta con el cerebro y los núcleos de la médula espinal a través de las ramas simpáticas y parasimpáticas del SNA, el SNE es la única región del SNP capaz de mediar una actividad refleja. Por tanto, dada su autonomía y semejanza estructural y neuroquímica con el SNC, el SNE ha sido denominado el

"segundo cerebro"(25).



Koepfen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Copyright © 2008 by Mosby, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Ilustración 8: Sistema Nervioso Entérico en la pared del tracto gastrointestinal.

Koepen & Stanton: Berne and Levy Physiology, 6th Edition.
Mosby©

El SNE se compone de un gran número de neuronas y células gliales agrupadas en ganglios, interconectados e intercalados en la pared del intestino. Dichos ganglios entéricos se organizan en dos plexos principales: el plexo de Auerbach o mientérico situado entre la capa de musculatura lisa longitudinal y circular, y el plexo de Meissner o submucoso localizado en la propia capa submucosa (ver **ilustración 8**)

Las neuronas entéricas realizan sinapsis con otras neuronas entéricas e inervan el músculo, el epitelio y los vasos sanguíneos del aparato digestivo.

En relación con estos plexos clásicamente establecidos, encontramos una red celular formada por las células intersticiales de Cajal analizadas en el siguiente apartado.

El SNE deriva de la cresta neural, una estructura transitoria que se extiende a lo largo del eje rostro-caudal en el embrión de vertebrados en desarrollo (26).

El SNE está involucrado en la regulación de las actividades fundamentales de la pared intestinal, tales como el peristaltismo, la secreción epitelial, la absorción de nutrientes, el flujo sanguíneo e inmunológico y los procesos inflamatorios (27). En los mamíferos pequeños, el control de la motilidad intestinal se realiza principalmente por el plexo mientérico, mientras que las neuronas submucosas son las principales responsables de la regulación de la secreción, la absorción y las funciones vasculares del intestino. En cambio, en mamíferos más grandes, algunas neuronas submucosas participan directamente, junto con el plexo mientérico, en el control de los reflejos de la motilidad (28). Debido a su papel crítico en las actividades fundamentales del tracto gastrointestinal, el SNE es absolutamente esencial para todas las etapas de la vida postnatal.

Después de la corrección quirúrgica de la gastrosquisis, ocurre generalmente un hipoperistaltismo transitorio intestinal requiriendo a menudo nutrición parenteral a largo plazo que conduce a una mayor morbilidad asociada con esta malformación. Aunque la tasa de mortalidad de los pacientes con gastrosquisis nacidos vivos ha disminuido con el tiempo y es ahora inferior al 10%, la tasa de morbilidad sigue siendo alta como resultado de la dismotilidad intestinal prolongada, la atresia intestinal asociada, el síndrome del intestino corto y los eventos adversos iatrogénicos (29). La iniciación y la regulación de la motilidad del intestino delgado requieren la función normal de varias poblaciones celulares (30).

La etiología de esta hipomotilidad intestinal transitoria es desconocida.

Puede ser causada por un proceso inflamatorio reversible en la pared intestinal o otras causas, incluyendo una alteración de la maduración de plexo neuronal intestinal, debido a que la perturbación desaparece espontáneamente después de un período variable. Se han venido realizando varios trabajos (31) con el objetivo de estudiar experimentalmente las células neuronales del plexo mientérico del intestino fetal con gastrosquisis bajo la hipótesis principal de que la dismotilidad intestinal transitoria vista en la gastrosquisis podría ser secundaria a la alteración en la maduración del plexo nervioso entérico (30).

Auber *et al* (32) evaluaron esta hipótesis en un modelo de rata de gastrosquisis y se evaluó el fenotipo del sistema nervioso entérico y la red ICC en el intestino delgado eviscerado. La gastrosquisis fue creada quirúrgicamente en la mitad de los fetos de rata el día 18 de gestación (E18), realizándose la autopsia con biopsia del intestino delgado el día 22 de la gestación (E22). Se evaluó la relación peso-longitud de intestino y grosor de pared del intestino delgado. Los especímenes se procesaron para tinción con hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica con marcadores específicos para células neuronales (Hoxb5), células gliales (GFAP, S100) y células ICC (*c-Kit*). La maduración del plexo *miotérico* se evaluó morfológicamente y se comparó con los fetos control. La etapa de desarrollo del plexo mientérico se clasificó de 1 (madura) a 3 (muy inmadura) comparativamente con especímenes control de diferentes edades gestacionales. Encontrándose los siguientes resultados: la gastrosquisis, en comparación con fetos control, se asoció con aumentos en la relación peso intestinal medio / longitud intestinal y el espesor medio de las capas total, muscular y submucosa de la pared del intestino delgado. El plexo Mientérico estaba presente en el intestino delgado de los fetos con gastrosquisis, sin embargo, todos mostraban una maduración anormal. Así, de los fetos con gastrosquisis, el 55% tenía un aspecto similar al plexo mientérico inmaduro de fetos E19-E20 y 45% al plexo mientérico muy inmaduro observado en fetos E16-E18. En comparación con el grupo control, el grupo de gastrosquisis las ICC identificadas fueron menos abundantes en el intestino delgado eviscerado y mostraron a menudo una tinción *c-Kit* débil o una forma anormalmente redonda sin ramificaciones. Hoxb5, un marcador de

neuroblastos entéricos y precursores neuronales, se expresó de manera similar en los plexos mientérico en todos los grupos. La tinción S100 (un marcador de células gliales) o GFAP (marcador de células gliales maestras) mostró la presencia de células gliales dentro de los plexos mientérico en todos los grupos. El nivel de expresión S100 fue similar en todos los grupos. Por el contrario, el nivel de expresión de GFAP fue mayor en el grupo de gastrosquisis que en el grupo control. Estos resultados sugieren que el retraso en la maduración del sistema nervioso entérico combinado con el deterioro de la red de ICC podría explicar en gran medida la dismotilidad intestinal observada en los recién nacidos con gastrosquisis.

El estudio experimental en ratas del Dr Auber (32) mostró células gliales teñidas con proteína S100 (presente en células derivadas de la cresta neuronal) y anticuerpos GFAP (proteína fibrilar acídica de la glía) y precursores neuronales entéricos teñidos con Hoxb5 en los dos grupos de fetos. La expresión de Hoxb5 no fue significativamente diferente en el intestino delgado eviscerado de los fetos con gastrosquisis respecto los fetos control, lo que sugiere que las células neurales están presentes en la gastrosquisis. Sin embargo, estudios previos en el mismo modelo de rata encontraron disminución de la expresión de otros marcadores neuronales (sinaptofisina, α -internexina y neurofilamentos) en los plexos mientéricos de los fetos con gastrosquisis, un hallazgo que podría indicar deterioro de la función neuronal (33). Aunque la expresión de S100, un marcador de células gliales, era normal en el intestino eviscerado, el marcador de células gliales maestras GFAP, sin embargo, se sobreexpresó. Las células gliales rodean las neuronas dentro del plexo ganglionado, para asegurar la función normal del sistema nervioso entérico mediante la regulación de la oferta de sustrato a las neuronas (34). Las células gliales también están involucradas en la limpieza de neurotransmisores del espacio extracelular y producen citoquinas (35). Las muestras intestinales sanas de pacientes con enfermedad de Crohn exhibieron la interrupción de la red de la célula gliales, sugiriendo un papel para las células gliales en la enfermedad inflamatoria intestinal humana. Se obtuvo más apoyo para este papel en un estudio sobre la enterocolitis fulminante en ratones

transgénicos carentes de glía entérica. (36) No se puede determinar a partir de estos datos si la sobreexpresión de GFAP en el intestino eviscerado se relaciona con la proliferación de células gliales, una hiperplasia glial, un aumento de la expresión génica de GFAP, o modificaciones que afectan a la unión de los anticuerpos. Sin embargo, la expresión similar de S100 entre los grupos de estudio sugiere que la sobreexpresión de GFAP en el grupo de gastrosquisis puede estar relacionada con modificaciones funcionales en la fisiología de las células gliales. De acuerdo con estos resultados, otros estudios han demostrado que la expresión de GFAP en el sistema nervioso central, la glía se altera por la lesión astrocítica y la inflamación, y la sobreexpresión de GFAP en el sistema nervioso entérico se ha relacionado con inflamación intestinal (37). Además, se ha observado una mayor expresión de GFAP por encima del defecto en humanos con atresia intestinal, lo que sugiere que la obstrucción puede ser un factor que contribuye a este ascenso (38). No obstante, se desconoce si la sobreexpresión de GFAP refleja una respuesta de células gliales protectora o perjudicial a la inflamación y/o la obstrucción en el modelo de gastrosquisis.

La motilidad intestinal normal requiere generación y propagación normales de ondas lentas eléctricas a lo largo de las capas de músculo liso. Las ICC sirven como un marcapasos eléctrico junto con las células del músculo liso a través de su baja resistencia en las uniones eléctricas (39). El intestino delgado que carece de ICC no propaga activamente las ondas lentas y exhibe respuestas embotadas a la estimulación colinérgica y nitrérgica de la neurona motora entérica. Observándose resultados similares en varios modelos animales de gastrosquisis (40) donde las ICC en el intestino delgado de los fetos con gastrosquisis fueron escasas y mostraron *c-Kit* débil o una forma anormalmente redonda sin ramas, en comparación con los fetos control.

Apoyo adicional para esta causa de retraso de la motilidad intestinal proviene de un caso clínico que mostró retraso en la maduración de la red ICC y las neuronas entéricas al nacer en un neonato humano con gastrosquisis que requirió resección e ileostomía debido a isquemia intestinal (41). Curiosamente, el examen anatómo-patológico tomado 1 mes después, durante la cirugía del

cierre de la ileostomía mostró una mayor maduración de la red ICC y de las neuronas entéricas (42). De forma similar, el deterioro de la morfología y la red de ICC en la gastrosquisis podría ser secundario a la obstrucción funcional; observándose una marcada disminución de la expresión de *c-Kit* en el segmento proximal del intestino delgado con atresia intestinal en una serie de 23 pacientes (43).

En estudios experimentales (22) se ha podido observar las neuronas inmaduras como células pequeñas, con poco citoplasma y pocas prolongaciones, mientras que las neuronas maduras son células voluminosas con abundante citoplasma y muchas prolongaciones. Las neuronas intestinales del grupo control fueron mejor diferenciadas y más grandes que las neuronas del grupo gastrosquisis, lo que indica células más maduras. La cuantificación del número de neuronas por unidad de área del plexo mientérico (densidad neuronal) mostró que el número de neuronas inmaduras por área de plexo fue significativamente mayor en los fetos con gastrosquisis en comparación con los controles ($p < 0,05$). (44) El tamaño de la neurona debería interferir en esta correlación, en vista del hecho de que una determinada unidad de área debe contener un número menor de neuronas con dimensiones más grandes. Cuanto más grande es la neurona, más espacio ocupa y, por lo tanto, será menor en número dentro de un área dada. La densidad neuronal disminuye con la edad, que indica un carácter evolutivo de las neuronas hacia la diferenciación neuronal. Estas alteraciones se han descrito anteriormente como un índice de madurez neuronal entérico. La motilidad normal del tracto gastrointestinal es un proceso complejo que requiere, entre otros factores, la integridad del sistema neuronal intestinal. La falta o la alteración de inervación puede conducir a trastornos de la motilidad intestinal. Varios investigadores han estudiado la hipomotilidad intestinal observada en recién nacido prematuros y la inmadurez del sistema nervioso entérico como la causa de la hipomotilidad. También se puede especular que estas alteraciones son potencialmente reversibles, porque son transitorias (31). La acción irritante de líquido amniótico es la explicación más obvia para esta alteración en la maduración neuronal. Los ensayos terapéuticos con medicamentos que favorecen la maduración de

las neuronas intestinales representan una atractiva línea de investigación. Varios estudios experimentales han encontrado que los corticoides administrados como profilaxis en la cavidad uterina acelera la maduración del intestino (45). Por lo tanto, el uso de la terapia con corticoides en la gastrosquisis es una hipótesis que también merece una investigación adicional para intentar acelerar el proceso de maduración de las neuronas en el sistema neuronal intestinal.

En conclusión, en los modelos experimentales, se ha conseguido replicar las lesiones intestinales observadas en la gastrosquisis humana, como lo atestigua la formación de “peel” y el engrosamiento parietal del intestino delgado eviscerado. Se observaron varias alteraciones fenotípicas del plexo mientérico, células gliales y las ICC en el intestino delgado eviscerado que pueden ser consistentes con la maduración tardía del plexo mientérico y la red ICC. Estas características pueden explicar los trastornos de la motilidad intestinal observados en los recién nacidos con gastrosquisis y dar pistas potenciales para las terapias dirigidas. Por otra parte, los modelos experimentales de gastrosquisis inducen un grado variable de daño intestinal, lo que podría explicar las diferencias en la recuperación observada en los bebés nacidos con gastrosquisis.

2.5 Principios generales de la motilidad gastrointestinal. Células de Cajal

Hace cien años, Cajal describió estas pequeñas células fusiformes o estrelladas con núcleos prominentes y procesos varicosos que forman redes en los tejidos gastrointestinales. Cajal pensó que estas células eran un tipo especial de neuronas (ver **ilustración 9**), pero Taxi más tarde concluyó que las células de Cajal no eran neuronas ni células de Schwann. Cajal pudo realmente haber observado compuestos de células entero-gliales y procesos neuronales, pero estas células similares a fibroblastos que se encuentran en la misma región y descritas por Taxi constituyen una clase única de células que se denominan células intersticiales de Cajal (ICC)(46). Se ha descrito en detalle

en excelentes artículos la morfología de las ICC de una gran variedad de órganos gastrointestinales de varias especies animales (47–50).

Las ICC pueden ser consideradas como una población especializada de células de músculo liso que surgen de mesénquima. A diferencia de las células del músculo liso, tienen pocos elementos contráctiles pero contienen gran cantidad de mitocondrias y retículo endoplásmico. La célula en sí tiene un cuerpo en forma de huso con citoplasma

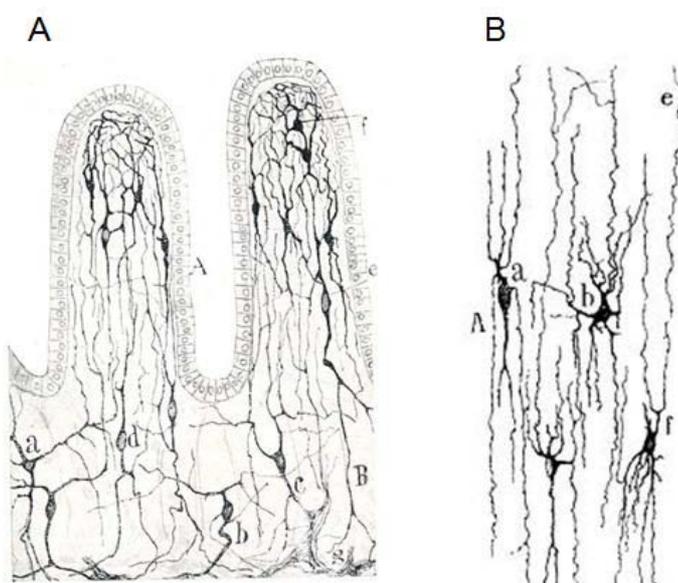


Ilustración 9: Células Intersticiales de Cajal
Herederos de Santiago Ramón y Cajal©

delgado, un núcleo oval grande y 2-5 procesos dendríticos primarios que luego se dividen en procesos secundarios y terciarios (51).

Siguiendo los informes iniciales del Premio Nobel de España, Santiago Cajal a finales del siglo XIX (46); el papel de ICC en la salud y la enfermedad se mantuvo en gran parte desconocido durante años. En 1986 se descubrió el receptor *c-Kit*. El receptor *c-Kit* es un receptor tirosina quinasa del tipo III. En el intestino, *c-Kit* se expresa sólo en ICC y mastocitos. El desarrollo de anticuerpos para *c-Kit* ha permitido la rutina de identificación de ICC en patología especímenes (52). Paralelamente, se realizaron los primeros estudios a nivel ultraestructural de las ICC. La microscopía electrónica de transmisión (MET) aporta datos relevantes en cuanto a localización, características citoplasmáticas, contactos con otros tipos celulares o simplemente posición en el intestino (53).

2.5.a-El receptor *c-Kit*

A pesar de la enorme división dogmática sobre la naturaleza de estas células, un hallazgo de gran trascendencia en relación con las ICC tuvo lugar en el siglo XX: el descubrimiento de la expresión del receptor tirosina-quinasa *c-Kit* por Maeda en 1992. El uso de este marcador específico permitió no solo identificar de forma inequívoca a las células intersticiales, sino también iniciar las investigaciones sobre el origen de estas células.

A partir del año 2000, el número de publicaciones acerca de las ICC se ha incrementado exponencialmente. El interés por estas células en los últimos años está basado en la ampliación de técnicas de análisis que permiten realizar estudios de inmunolocalización de proteínas, relacionar las ICC con patologías concretas o afianzar viejas ideas.

El receptor *c-Kit* es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de las ICC (54). En 1986, Besmer identificó un nuevo oncogén en el virus del sarcoma felino de Hardy-Zuckerman 4 (HZ4-FeSV) denominado v-Kit (55). Un año más tarde, el homólogo celular humano (*c-Kit*) fue identificado y caracterizado por Yarden y colaboradores (26). El gen *c-Kit* codifica el receptor *c-Kit* o CD117, una glicoproteína transmembrana de 145 KDa perteneciente a la clase III de los receptores tirosina-quinasa, estructuralmente similar al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y al receptor del factor estimulante de colonias (CSF) (56) (ver **ilustración 10**). Este gen se localiza en el locus white spotting (W) del cromosoma 5 de ratón (57) y en el brazo largo del cromosoma 4 (q12) de humanos (58).

La expresión normal de *c-Kit* se observa en varios tejidos, incluyendo: mastocitos, células progenitoras y células madre hematopoyéticas, células intersticiales de Cajal (59), melanocitos y células germinales. Varios tipos de mutaciones asociadas a una ganancia o pérdida de función se han asociado al locus white spotting, de tal manera que en el tracto gastrointestinal, la patología asociada más frecuente son los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

originados a partir de las ICC. Aparecen como resultado de una ganancia de función del receptor *c-Kit*, lo que provoca una activación constitutiva del receptor y de las subsiguientes vías de señalización intracelular que regulan la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis, lo cual confiere al clon celular las características de neoplasia (60).

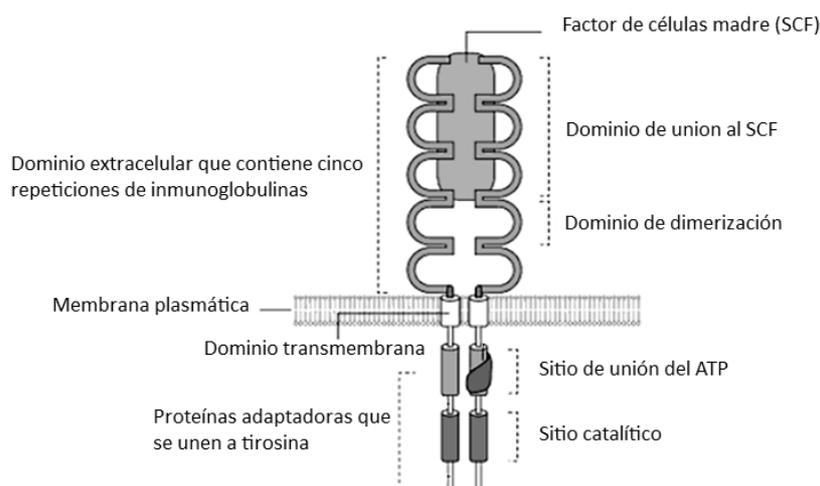


Ilustración 10: Estructura del receptor *c-Kit*. Kierszenbaum. *Histología y Biología Celular. Introducción a la anatomía patológica. 2a Ed. Elsevier. Barcelona 2008*©

Se ha encontrado que la distribución de ICC es anormal en varias enfermedades en las que se perjudica el peristaltismo intestinal, como la enfermedad de Hirschsprung, la hipoglucosis, la displasia intestinal neuronal y la estenosis pilórica infantil (61). Ha sido demostrado por Vargun *et al* (62) que en ausencia de ICC, no se produce la espontánea despolarización y repolarización de las células del músculo liso, y el patrón regular de las ondas peristálticas desaparece. El receptor *c-Kit* es necesario para el desarrollo de ICC y la función de marcapasos intestinal. La falta de ICC causa hipomotilidad intestinal y síntomas de pseudobstrucción en modelos animales. Hasta ahora, la sugerencia de que ICC puede tener un papel que jugar en las gastrosquisis con mala evolución (pacientes que tardan más de 42 días en alcanzar la autonomía enteral) ha venido predominantemente de estudios en animales. Vannucchi *et al* (63) demostró en el modelo de rata fetal de GQ que hay retraso en la maduración de las células intersticiales de Cajal. Vargun *et al* (62) mostró en un modelo de embrión de pollo que la densidad media de ICC se redujo

significativamente en las gastrosquisis en comparación con los controles. El mismo grupo continuó a demostrar que el tratamiento intrauterino en forma de intercambio de líquido amniótico podría preservar la densidad y función de las ICC. Sugirieron que la densidad de ICC en la capa muscular podría ser un parámetro numérico fiable para comparar la eficacia de los métodos experimentales de tratamiento intrauterino (64). Del mismo modo, Krebs demostró en un modelo de cordero de gastrosquisis que la reducción de la densidad de ICC podría ser revertida por la cobertura intrauterina de los intestinos (65). En 2008, Midrio *et al* (66) informó sobre el estado de ICC en un niño humano nacido con gastrosquisis que requirió resección intestinal. Las muestras tomadas en el momento de la operación inicial demostraron no sólo una disminución en el número de ICC, sino también una inmadurez morfológica de todas las estructuras responsables de las actividades motoras intestinales. Las muestras tomadas un mes después en el momento del cierre del estoma mostraron que el proceso de diferenciación había continuado y que los ICC eran morfológicamente más maduros.

En otro estudio (67), se tomaron muestras intestinales en dos momentos; primero en la creación del estoma inicial y luego en la laparotomía posterior -para el cierre del estoma. De acuerdo con la observación de Midrio, las muestras iniciales en este estudio confirmaron una escasez y falta de madurez de ICC. Sin embargo, en contraste con sus hallazgos, hubo poca evidencia de recuperación de ICC en las muestras obtenidas tras el cierre de la ostomía. No es fácil reconciliar las diferencias con respecto a la recuperación del ICC con el tiempo. Este estudio tiene la ventaja de un mayor número, mientras que el caso Midrio (66) tiene la ventaja de mayor detalle ultraestructural con microscopía electrónica. Un inconveniente bien descrito de los estudios inmuno-histoquímicos de esta naturaleza es la falta de muestras de control ideales. En este estudio, se utilizaron controles de edad emparejados que incluyeron pacientes con enterocolitis necrotizante, atresia y malrotación / vólvulos. Debemos reconocer que hay poca información sobre el estado de ICC en estas condiciones y que las condiciones subyacentes de inflamación así como el estado de los especímenes pueden afectar a la

distribución y morfología de ICC. Por ejemplo, se conoce a partir de modelos experimentales animales (68), que la isquemia causa efectos inmediatos en el intestino y las ICC. El hecho de que pueda haber un elemento de isquemia en todas las muestras de control puede afectar la evaluación de las células de Cajal en ellas. Se trató sólo de realizar una evaluación cuantitativa de la densidad de ICC en muestras representativas tomadas en el momento de la resección intestinal inicial y luego de nuevo en el momento del cierre del estoma. Sin embargo, con las reservas mencionadas, se ha demostrado que hubo una diferencia significativa en la densidad de ICC entre los controles y los casos de gastrosquisis. El presente estudio tiene limitaciones; que incluyen la naturaleza retrospectiva y la dificultad para identificar pacientes de control ideales y, en particular, muestras intestinales. Solo se puede comentar sobre la distribución de ICC en los recién nacidos con gastrosquisis complejas con isquemia intestinal ya que las demás gastrosquisis simples no terminan teniendo estomas y por lo tanto las muestras intestinales de ellas no están disponibles. Para superar algunas de estas limitaciones y confirmar estos hallazgos actuales, se debería evaluar prospectivamente la presencia de ICC en todos los pacientes con gastrosquisis utilizando una amplia gama de pacientes con edad comparada sometidos a cirugía intestinal como controles.

En un prestigioso estudio del 2015 del King's College (69) donde se analizaron muestras de intestino delgado de pacientes con gastrosquisis (GS) frente a pacientes control (enterocolitis necrotizantes, atresias de íleon, malrotaciones y vólvulos) que se sometieron a enterostomias (analizándose los cambios anatómo-patológicos entre ambos grupos y antes/después del cierre del estoma: T1 y T2). Un total de 46 muestras de intestino delgado (grupo GS, n=24, grupo de control, n=22) se analizaron de manera ciega. El número total de células ICC fue significativamente menor en el grupo de GS en comparación con los controles (3 vs 8, $p < 0,0029$). Del mismo modo, las muestras del grupo de GS tuvieron un menor número de ICC que los controles en T1 (2,5 frente a 6, $p = 0,0629$) y en T2 (3,5 frente a 11, $p = 0,0124$). El número de ICC de T1 a T2 fue similar en el grupo GS (2,5 vs. 3,5, $p = 0,212$), pero aumentó significativamente en el grupo control (6 frente a 11, $p = 0,0408$, $p = 0,0003$). En

el análisis morfológico, la proporción de ICC en forma de huso y dendrítica en el grupo GQ (79% y 21%, respectivamente) fue similar a la detectada en muestras control (91% y 21%, respectivamente, $p=0,42$). No hubo diferencias entre el GQ y el grupo control en el grado de inflamación (severo en 10 vs. 8 muestras, $p=0,78$) y su distribución (transmural en 12 frente a 10, $p=0,77$). Un número similar de muestras en ambos grupos presentaron evidencia histológica de necrosis (6 vs 9, $p=0,35$), ulceración (13 vs 16, $p=0,23$) y peritonitis (10 vs. 9, $p=1$). Este es el primer estudio para establecer el estado de las ICC en muestras de tejidos intestinales de una cohorte de niños con GQ y disfunción intestinal. Los resultados demuestran una reducción en la densidad de ICC en estas muestras cuando se compara con los tomados de los controles pareados por edad.

En el estudio del Dr Vargun (62), se identificó las ICC por *c-Kit* inmunohistoquímica en un modelo de polluelo de gastrosquisis para analizar el efecto del recambio de líquido amniótico. A pesar de que los datos sobre parámetros de daño intestinal y grosor muscular intestinal indicaron que el tratamiento con bicarbonato también podría prevenir daño intestinal, el aumento de la densidad de ICC después del tratamiento con bicarbonato no fue estadísticamente significativo cuando se comparó con el grupo de gastrosquisis. Sin embargo, la densidad de ICC aumentó significativamente con el tratamiento de recambio de líquido amnio-alantoico. Estos hallazgos revelan que el recambio de líquido amnio-alantoico es más eficaz para la preservación de la densidad de ICC que el tratamiento con bicarbonato. Por lo tanto, la densidad de ICC podría ser un parámetro numérico comparable para comparar la eficacia de los métodos de tratamiento intrauterino. Si las alteraciones en la densidad de ICC afectan la motilidad intestinal en gastrosquisis, los resultados de diferentes tratamientos experimentales sobre motilidad podrían predecirse mediante la evaluación de la densidad de ICC.

2.5.b-Ultraestructura

Aunque Cajal reconoció las ICC utilizando un microscopio óptico, y a

pesar que hasta el día de hoy, la demostración de la expresión del *c-Kit* mediante inmunohistoquímica es el método más utilizado para estudiar las ICC, la microscopía electrónica ha sido la técnica definitiva para identificar inequívocamente a las ICC en el tracto gastrointestinal.

Las primeras descripciones ultraestructurales fueron realizadas por Vajda, Rumessen y Faussonne-Pellegrini en el intestino delgado del gato, el ratón y el colon de rata respectivamente (69). De manera concluyente, las ICC se pueden diferenciar de los otros tipos celulares con los que constantemente se habían confundido: fibroblastos o células gliales (41). Las características definitorias se pueden dividir en especializaciones citoplasmáticas y distinciones morfológicas.

Las especializaciones citoplasmáticas se agrupan bajo el llamado "patrón de oro" propuesto por Huizinga, Thuneberg, Vanderwinden y Rumessen en 1997 e integrado por ocho características esenciales (70,71). En realidad, esta guía incluye a los seis distintivos sugeridos por Faussonne-Pellegrini y Thuneberg y los dos atributos formulados por Komuro (ver **ilustración 11**):

1. Numerosas mitocondrias de gran tamaño presentes en todas las partes del citoplasma, pero acumuladas fundamentalmente en el inicio de las prolongaciones.

2. Haces de filamentos intermedios y algunos microtúbulos aislados localizados a lo largo del eje principal de las prolongaciones. Ausencia de filamentos gruesos.

3. Abundantes caveolas y escasas invaginaciones de membrana.

4. Lámina basal de desarrollo variable, a menudo incompleta. 5. Un elaborado sistema de cisternas del retículo endoplásmico liso interconectadas.

6. Abundantes ribosomas libres y escasez de cisternas del retículo endoplásmico rugoso. Discreto aparato de Golgi y lisosomas.

7. Variable contenido de glucógeno. Gotas lipídicas ocasionalmente presentes.

8. Contactos estrechos con los haces nerviosos y uniones gap con células musculares lisas u otros tipos celulares.

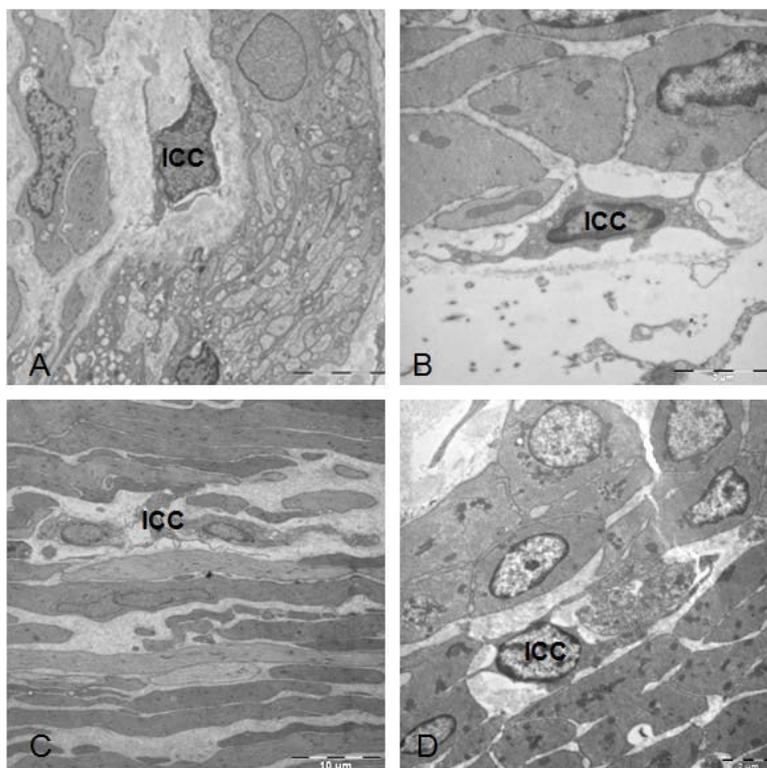


Ilustración 11 Microscopía electrónica. Subtipos de ICC en función de su localización en la pared del tracto gastrointestinal. [A] ICC del plexo mientérico, [B] del plexo submucoso, [C] del plexo muscular profundo y [D] intramuscular. *Fisiología Gastrointestinal, Kim Barrett, 2007 McGraw-Hill©*

2.5.c-Distribución de las ICC en el tracto gastrointestinal

Las ICC se han encontrado en todo el tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el esfínter interno del ano en el hombre (72). Estas células muestran diferentes patrones de organización y características morfológicas dependiendo de su localización anatómica, de tal manera que de acuerdo con estos criterios se clasifican en varios subtipos (50):

a) Las ICC del plexo mientérico (ICC-MP). Se localizan entre la capa de musculatura longitudinal y circular. Son células multipolares con 3- 5 prolongaciones primarias las cuales proyectan a su vez prolongaciones

secundarias e incluso terciarias, que conectan con otras ICC formando una red alrededor del plexo mientérico.

b) Las ICC de la submucosa y del plexo submucoso (ICC-SM e ICC-SMP respectivamente). Se localizan en el tejido conectivo y en la capa de musculatura circular en contacto con la capa submucosa. Son células multipolares pero con pocas prolongaciones secundarias que se sitúan en paralelo con las células musculares adyacentes.

c) Las ICC del plexo muscular profundo (ICC-DMP). Se sitúan entre la capa de musculatura lisa circular interna y externa. Son células multipolares, pero la mayoría presentan unas prolongaciones unidireccionales que tienden a contactar con los haces nerviosos y las células musculares.

d) Las ICC intramusculares (ICC-IM) están localizadas en la propia capa muscular, tanto circular (ICC-CM) como longitudinal (ICC-LM). Las ICC-CM son células bipolares u ovaladas orientadas en paralelo a las células musculares lisas. Su distribución y densidad varía en función de la región del tubo digestivo en cuestión. Las ICC-CM del intestino delgado a menudo muestran prolongaciones secundarias y se localizan escasamente asociadas a los haces nerviosos. Por el contrario, las ICC-CM del estómago y el colon se presentan en forma de huso alargado y están densamente distribuidas a lo largo de los haces nerviosos. También se encuentran en los tabiques o septos del tejido conectivo donde han sido especialmente designadas como las ICC-SEP en la literatura (73,74). Las

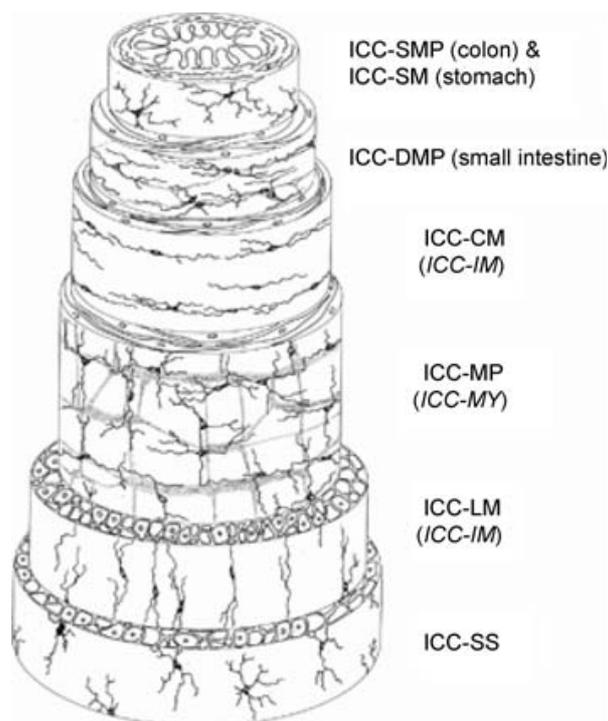


Ilustración 12: Esquema de la localización de las ICC en las diferentes capas del tracto gastrointestinal. Hanani, M., Farrugia, G., and Komuro, T. (2005). *Intercellular coupling of interstitial cells of Cajal in the digestive tract. Int. Rev. Cytol.* 242, 249–282. ©

ICC-LM son similares en morfología pero generalmente menos numerosas en comparación con las anteriores.

e) Las ICC de la capa serosa (ICC-SS). Este subtipo celular se restringe al tejido conectivo de la capa serosa. Son células poco numerosas y con una morfología fundamentalmente estrellada.

La ubicación de los diferentes subtipos de ICC se muestra esquemáticamente en la **ilustración 12**).

Los estudios sobre ontogénesis de las ICC (75) mostraron ICC-MP en el íleon humano a las 7-9 semanas de gestación mientras que las ICC-IM y ICC-DMP aparecieron más tarde en fetos y su diferenciación fue incompleta al nacer. Grabaciones funcionales en el estado de ayuno de los bebés prematuros nacidos entre 28-37 semanas mostraron inmadurez de la motilidad ileal. Para obtener más información sobre el momento de aparición de los tres tipos de ICC en el íleon humano y sobre los pasos de la adquisición de características maduras, se estudiaron por inmunohistoquímica *c-Kit* fetos de 17-27 semanas y recién nacidos de 36-41 semanas(41). Paralelamente, los pasos madurativos de los plexos entéricos y las capas musculares se examinaron inmuno-histoquímicamente usando anticuerpos de enolasa específica anti-neurona (NSE), anti-S-100 y anti- α actina de músculo liso (alphaSMA). Se observó que la aparición y diferenciación de todos los tipos de ICC se producían en concomitancia con las de los plexos nerviosos y capas musculares relacionadas. En conclusión, la ICC-MP, las células marcapasos intestinales, a pesar de la ausencia de ingesta de alimentos, ya están presentes durante la vida fetal y la ICC-IM aparecen pocas semanas después, asegurando así la neurotransmisión. La ICC-DMP y su plexo nervioso y las células de músculo liso, es decir, el receptor de estiramiento intestinal, comienzan a diferenciarse al nacer. Estos hallazgos podrían ayudar a predecir el comportamiento neonatal del motor ileal y a interpretar el papel de las anomalías de las ICC en la fisiopatología de los trastornos del movimiento intestinal de neonatos y lactantes.

2.5.d-Actividad eléctrica del músculo liso gastrointestinal

El músculo liso gastrointestinal se excita por la actividad eléctrica intrínseca lenta y casi continua que recorre las membranas de las fibras musculares. Esta actividad posee dos tipos básicos de ondas eléctricas: ondas lentas y espigas. Además, el voltaje del potencial de membrana en reposo del músculo liso gastrointestinal se puede modificar a distintas medidas, hecho de enorme repercusión para el control de la actividad motora del tubo digestivo.

Ondas lentas. Casi todas las contracciones gastrointestinales son rítmicas y este ritmo está determinado fundamentalmente por la frecuencia de las llamadas «ondas lentas» del potencial de membrana del músculo liso. Estas ondas, no son potenciales de acción, sino que constituyen cambios lentos y ondulantes del potencial de membrana en reposo. Su intensidad suele variar entre 5 y 15mV y su frecuencia oscila en las distintas partes del aparato digestivo humano entre 3 y 12 por minuto: 3 en el cuerpo gástrico y hasta 12 en el duodeno y un número de alrededor de 8 a 9 en el íleon terminal. Por tanto, el ritmo de contracciones del cuerpo gástrico es de 3 por minuto, el del duodeno es de 12 por minuto y el del íleon, de 8 o 9 por minuto (31).

No se conoce con exactitud el origen de las ondas lentas, pero parece que podría deberse a interacciones complejas entre las células musculares lisas y unas células especializadas, llamadas células intersticiales de Cajal, que se cree actúan como marcapasos eléctricos para las fibras musculares lisas (56). Estas células intersticiales forman una red y se encuentran entremezcladas con las capas del músculo liso, con cuyas células establecen contactos parecidos a una sinapsis. Las células intersticiales de Cajal sufren cambios cíclicos de su potencial de membrana debidos a unos canales iónicos peculiares que se abren de manera periódica y producen corrientes hacia el interior (marcapasos) que podrían generar la actividad de las ondas lentas.

En general, las ondas lentas no inducen por sí mismas contracciones musculares en la mayor parte del tubo digestivo, salvo quizá en el estómago.

Su función principal consiste en controlar la aparición de los potenciales intermitentes en espiga que, a su vez, producen la contracción muscular.

Potenciales en espiga. Los potenciales en espiga son verdaderos potenciales de acción. Se generan automáticamente cuando el potencial de reposo de la membrana del músculo liso gastrointestinal alcanza un valor más positivo que -40 mV (el potencial normal en reposo de la membrana de las fibras del músculo liso gastrointestinal varía de -50 a -60 mV). Cada vez que los valores máximos de las ondas lentas se elevan temporalmente por encima de -40 mV, aparecen potenciales en espiga y que cuanto más asciende el potencial de la onda lenta por encima de ese valor, mayor será la frecuencia de los potenciales en espiga, que suele oscilar entre 1 y 10 espigas por segundo. Los potenciales en espiga del músculo gastrointestinal duran de 10 a 40 veces más que los potenciales de acción de las grandes fibras nerviosas y cada espiga llega a prolongarse de 10 a 20 ms (64).

2.5.e-Funciones de las ICC

En los últimos veinte años se ha establecido firmemente el papel de las ICC en el tracto gastrointestinal. Los estudios morfo-funcionales ligados a ensayos con animales mutantes han permitido hacer una clara distinción funcional de los subtipos de ICC. A día de hoy, son tres las funciones atribuidas a estas células: marcapasos intestinal, intermediarias en la neurotransmisión y mecano-receptoras; funciones versátiles que sin embargo, son objeto de periódicas revisiones por la comunidad científica debido a la aparición continua de datos relevantes en este campo (76).

Las células intersticiales de Cajal y su actividad como marcapasos.

Tal como hemos comentado, el músculo liso gastrointestinal presenta contracciones rítmicas espontáneas en ausencia de estimulación neuronal y hormonal, las cuales están asociadas a sus funciones fisiológicas. El potencial eléctrico del músculo gastrointestinal es el producto de las contribuciones de

dos tipos celulares acoplados eléctricamente, las células musculares lisas y las ICC (59).

El objetivo principal de los estudios fisiológicos en los últimos veinte años ha sido conocer la naturaleza de las células generadoras de las ondas gastrointestinales. En estudios realizados en estómago e intestino delgado, y mediante microelectrodos y colorantes fluorescentes como el amarillo lucifer, se puso de manifiesto dos tipos de ondas gastrointestinales: los potenciales marcapasos y las ondas lentas. Con frecuencias similares, pero con orígenes distintos, los potenciales marcapasos se ha demostrado que se generan principalmente por las ICC, mientras que las ondas lentas por las células del músculo liso (33). A nivel electrofisiológico, los potenciales marcapasos suelen preceder a las ondas lentas y en comparación con ellas, tienen mayor amplitud y mayor duración. Las ondas lentas, generadas en las células del músculo liso, son consideradas como el resultado de la propagación electro-tónica pasiva de los potenciales marcapasos de las ICC-MP fundamentalmente (77–79).

La función de las ICC como generadoras de potenciales marcapasos fue sugerida por Keith en 1915, dada las similitudes con sus estudios sobre las células marcapasos en el nodo sinoatrial del corazón. Sin embargo, la primera evidencia sobre la implicación de las ICC en la generación de estos potenciales fue demostrada por Thuneberg en 1982: por medio de una ablación fotoquímica, y garantizando mediante azul de metileno la ausencia de ICC, observo un bloqueo en la actividad de los potenciales marcapasos (77,80).

Otros estudios han sido fundamentales para confirmar el papel de las ICC y la implicación de cada subtipo en la generación de los potenciales marcapasos. Por ejemplo, el registro con un electrodo intracelular y la tinción con azul de metileno se usaron para confirmar que las ondas lentas sólo se observan en las células del músculo liso cuando las ICC están unidas a la capa muscular registrada (81). Al mismo tiempo, el registro intracelular sobre la capa muscular longitudinal, circular interna y externa en el perro, gato, conejo, zorro y humano, demostró que las ICC-MP son la principal fuente de potenciales marcapasos en el intestino delgado (58). Por el contrario, en el colon, la región

marcapasos reside en la superficie submucosal de la capa de musculatura circular, ya que con la eliminación de las ICC-SMP se bloquea la generación de ondas lentas (82). Sin embargo, la generación del potencial marcapasos no solo está mediada por las ICC- MP y las ICC-SMP. En el cuerpo gástrico de la cobaya, donde las ICC-MP están ausentes, la actividad marcapasos dominante, que a su vez origina actividad en otras regiones del estómago, es proporcionada por las ICC-IM (43,47). Con estos estudios pues, se determinó que únicamente ciertas subpoblaciones de ICC actúan como marcapasos intestinal.

Se conoce que la red de ICC responsable de la actividad marcapasos en cada región del tracto gastrointestinal está bien formada en el nacimiento. Esa ritmicidad eléctrica está claramente presente en el estómago y el intestino delgado proximal antes del nacimiento, pero se desarrolla poco después en el íleon y tras varios días en el colon. Este gradiente de desarrollo proximal-distal es difícil de explicar en base al examen microscópico, puesto que la red de células intersticiales parece estar bien desarrollada en todas las regiones al nacer. Sutiles diferencias en cuanto a la expresión de conductancias iónicas pueden ser las responsables del gradiente observado en el desarrollo de la actividad marcapasos (76,83).

A través de modelos animales se ha podido demostrar que el retraso madurativo del sistema nervioso entérico combinado con la alteración del desarrollo de la red de células ICC puede explicar en gran medida la alteración de la motilidad intestinal que se ve en los recién nacidos con gastrosquisis (32,66).

En otra enfermedad, en la estenosis hipertrófica del píloro, las ICC estaban casi completamente ausentes, pero había una población de células similares a las ICC que pueden representar una población inmadura (77). En la pseudoobstrucción neonatal transitoria se ha observado una maduración tardía de las ICC en pacientes prematuros; donde al cabo de pocas semanas, las ICC se distribuyeron normalmente en las capas musculares y se pudieron alimentar correctamente (78). El modelo de rata, desafortunadamente, no permite

verificar si la diferenciación de ICC y las células musculares lisas realmente se recuperan posteriormente, porque los fetos con gastrosquisis se sacrifican al nacer.

Los bebés nacidos con gastrosquisis eventualmente tolerarán los alimentos durante periodos variables. Cuanto más dañados aparecen las asas al nacer, más largo es el período antes de la nutrición enteral completa. Se han realizado muchos estudios para tratar la etiología de la dismotilidad presente en la gastrosquisis, reuniendo la impresión de un rompecabezas complejo en el que están involucrados diferentes componentes. Se sabe que una vez que el intestino ya no está expuesto al líquido amniótico, el “peel” comienza a desaparecer. En aquellos pacientes en los que fue necesaria una reintervención, se ha comprobado la desaparición parcial del “peel” y la restauración de una apariencia casi normal del intestino (84). Es razonable suponer que el “peel” en la pared intestinal puede representar un obstáculo mecánico para una correcta morfogénesis de las asas intestinales, que afecta las interacciones microambientales necesarias para la diferenciación celular normal. Con la resolución del “peel”, la maduración normal de la pared intestinal podría reanudarse.

Un dilema se refiere al papel del líquido amniótico y la consiguiente formación del “peel” frente a la constricción de la asas herniadas a través de un pequeño defecto. Para abordar este aspecto, se desarrolló un modelo de gastrosquisis de oveja en el que los 2 componentes fueron examinados independientemente (85). El intestino con constricción intestinal mostró dilatación linfática y venosa mesentérica, embotamiento de las vellosidades y espesamiento de las capas del músculo liso. Por lo tanto, la obstrucción crónica al nivel del defecto abdominal podría explicar parte de la disminución de la contractilidad del músculo liso. Por otra parte, la exposición al líquido amniótico de forma independiente agregó un efecto perjudicial sobre la contractilidad intestinal. Cuando se reparó el defecto en el útero, se observó una recuperación parcial de la contractilidad (86), apoyando el concepto de una

maduración retardada reversible, en lugar de una degeneración, del intestino herniado. Unos pocos años más tarde, en el mismo modelo ovino, se informó de la hiperplasia temprana y la subsiguiente disminución de la proliferación de las células musculares lisas junto con la deposición persistente de colágeno elevado en la submucosa (87). En conjunto, estos cambios histológicos y funcionales se sugirieron para explicar, al menos en parte, el mal funcionamiento de los bebés nacidos con gastrosquisis. Ninguna de las teorías antes mencionadas, puede ser confirmada post-natalmente, pero todas juntas contribuyen a comprender el enigma de la dismotilidad intestinal en esta malformación.

Mediadoras de la neurotransmisión.

El cómo los nervios transmiten sus señales para regular la actividad del músculo liso es fundamental para la fisiología entérica. Desde el punto de vista tradicional de la neurotransmisión, las varicosidades nerviosas motoras liberan neurotransmisores que actúan sobre receptores en el músculo liso causando su contracción o relajación. Sin embargo, en los últimos años, la vieja hipótesis que ciertas ICC pueden transducir señales neuronales a las células musculares lisas ha sido resucitada. Esta hipótesis está basada en múltiples evidencias, como la cercanía y presencia de sinapsis entre las varicosidades nerviosas y las ICC, las uniones gap entre las ICC y las células musculares, y la relación entre los receptores de membrana de las ICC y las vías de señalización de los neurotransmisores (41).

Varios estudios han confirmado la relación biológica y funcional que existe entre las ICC y las fibras nerviosas entéricas (88). Concretamente múltiples evidencias inmunohistoquímicas y funcionales reflejan la contribución fundamental de las ICC-IM y las ICC-DMP en la neurotransmisión (89).

Sensores de estiramiento: mecano-receptoras.

El tracto gastrointestinal sufre considerables cambios de tamaño durante el periodo digestivo e interdigestivo. Las respuestas motoras a los

cambios de volumen del estómago o el intestino han sido atribuidas a respuestas neurales mediante reflejos locales y vagales, que facilitan, por ejemplo, la acomodación gástrica y el incremento de las contracciones peristálticas (37).

La hipótesis sobre una función mecano-receptora de las ICC ha sido propuesta en varias ocasiones, basada en la existencia de unas estructuras especiales llamadas uniones “peg and socket”, que pueden representar la parte de las células musculares más vulnerables a tal tensión (26). Estas uniones peg and socket consisten en un gancho de 0,5 a varios micrómetros de largo, que se extiende desde una ICC o célula del músculo liso hacia un bolsillo estrecho o invaginación de la membrana plasmática de otra célula muscular lisa vecina o ICC, excluyendo los componentes del tejido conjuntivo en el espacio entre las membranas fuertemente adosadas (ver **ilustración 13**). La morfología y la orientación fija de estas estructuras sugiere que ellas podrían servir de sensores de estiramiento mecánico, regulando el acoplamiento del músculo liso/célula intersticial y la sensibilidad interna de la capa muscular a tal estiramiento (90).

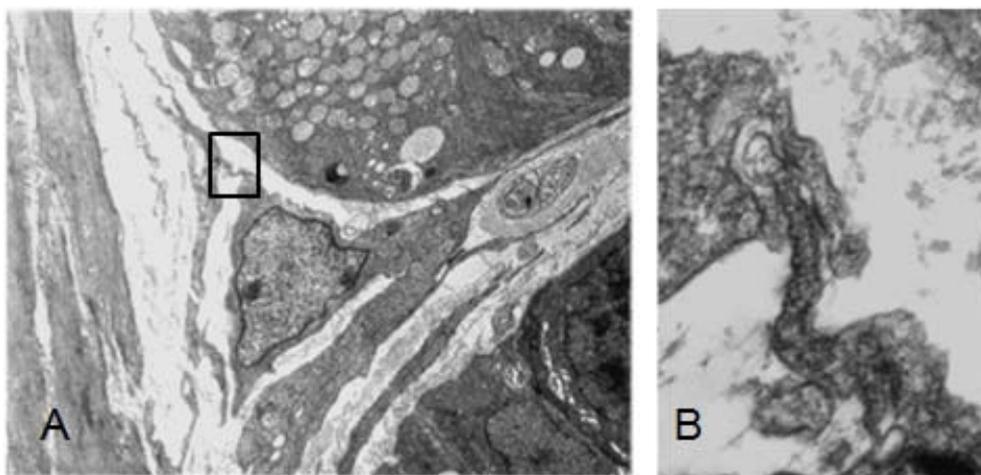


Ilustración 13 [A] Unión peg and socket entre una ICC y la prolongación de otra en la base de las criptas intestinales. [B] Detalle de la anterior. *Fisiología Gastrointestinal, Kim Barrett , 2007 Mcgraw-Hill©*

La mayoría de los datos que apoyan el papel de las ICC como mecano-receptoras se basan en estudios morfológicos (49). Sin embargo, la prueba fisiológica más sólida, que apoya el funcionamiento de las ICC como sensores

de estiramiento, se obtuvo mediante la aplicación de variaciones en la longitud de los músculos antrales murinos, mientras paralelamente se registraba la actividad eléctrica intracelular y la fuerza isométrica (91)

La hipótesis subyacente es que la ingestión de alimento extiende el antro y por consiguiente, las ICC-IM reciben ese estiramiento. El incremento en la longitud causa una despolarización en la membrana y un incremento en la frecuencia de los potenciales marcapasos. La base de esta hipótesis es que esta respuesta no aparece en ratones mutantes *W/W^v* donde las ICC-IM estaban ausentes.

En resumen, estos datos sugieren que las ICC-IM parecen coordinar las respuestas mecano-receptoras en donde las uniones “peg and socket” juegan un papel fundamental.

2.5.f- Fisiología de las Células Intersticiales de Cajal

Los patrones motores únicos son intrínsecos a todos los órganos del tracto gastrointestinal, que satisfacen sus funciones relacionadas con la mezcla, la absorción y el movimiento del bolo alimentario. Las ICC son una parte integral del control de estas actividades motoras. La distribución de ICC a lo largo de la musculatura está asociada con estructuras nerviosas. Las ICC rodean el plexo de Auerbach o plexo *mientérico* y se asocian con varicosidades nerviosas a lo largo de las capas musculares, la llamada ICC intramuscular. Otras subpoblaciones de ICC se asocian con plexos no ganglionados de varices nerviosas en los bordes internos de las capas musculares circulares en el intestino y colon. La función mejor entendida es la actividad del marcapasos en el estómago y el intestino delgado donde la ICC genera una despolarización periódica a una frecuencia característica en cada uno de estos órganos que se denomina actividad de onda lenta o marcapasos. Esto implica oscilaciones rítmicas del calcio intracelular y la activación de canales de iones de la membrana que causa la despolarización. Los canales de iones que se consideran importantes en la generación de actividad de marcapasos incluyen

canales de cationes no selectivos, canales de cloruro activados por calcio y canales de sodio.

Las células intersticiales de Cajal no son únicas en el intestino; están presentes en otras estructuras rítmicamente activas, tales como la vena porta y la vejiga (92). Sin embargo, este fenómeno conduce a una discusión sobre las propiedades de las células que son esenciales para darles la identidad de ICC (93). Anomalías genéticas del receptor *c-Kit* que conducen a la pérdida de ICC en el intestino, no pueden influir igualmente en ICC en otros órganos (73).

La despolarización rítmica generada por el marcapasos de las ICC se propaga en las capas musculares circular y longitudinal, dando como resultado períodos de baja y alta excitabilidad de las células del músculo liso a la frecuencia del marcapasos. Bajo condiciones sin estímulo, es decir, gran parte del período nocturno, lo anterior generalmente no da como resultado una contracción del músculo. Sin embargo, bajo condiciones de estímulo, tales como una comida, distensión y/o excitación neuronal, las células del músculo liso generarán potenciales de acción durante la porción despolarizada de la onda lenta. Por lo tanto, los patrones motores característicos resultantes tendrán la frecuencia única del sistema de marcapasos de las ICC. La frecuencia del marcapasos disminuye aboralmente, las ondas lentas ocurren simultáneamente a lo largo de la circunferencia y se extienden en la dirección distal al tubo digestivo, por lo tanto, la excitación da lugar a un anillo de contracción muscular circular que se propaga analmente (74). En el antro esto da lugar a una poderosa peristalsis que también sirve para mezclar y moler el contenido del estómago. En el intestino delgado esto da como resultado actividad peristáltica que se propaga a distancias variables. La actividad del marcapasos también da lugar a movimientos pendulares rítmicos de la capa muscular longitudinal (91) que favorece la mezcla del contenido, optimizando la digestión y la absorción.

Nuestra comprensión actual del papel de la ICC en el peristaltismo requiere una distinción entre la peristalsis y el reflejo peristáltico (65). El reflejo peristáltico es un patrón motor específico que es promovido por un bolo e

implica la excitación oral e inhibición anal al bolo, programado por el Sistema Nervioso Entérico (83). Existe una notable variedad de actividades motrices, incluyendo el peristaltismo que se controlan en grados variables por el sistema nervioso central y el sistema nervioso entérico, las ICC y los mecanismos hormonales y miogénicos. La expresión de diversos patrones motores no es generalmente la consecuencia de acciones independientes de diferentes sistemas de control, sino más bien, dependiendo de estímulos específicos, la dominación variable de una o más de las actividades de control. Esta mezcla de sistemas de control es probablemente la razón principal por la que el papel exacto de las ICC en trastornos motores gastrointestinales ha sido controvertido. Es la perspectiva de los autores donde la pregunta no debería ser si un tipo de célula particular es 100% responsable de una función particular; más bien, debe ser cómo distintos tipos de células integran sus funciones para coordinar la función gastrointestinal. La demostración de la importancia del sistema de marcapasos ICC se puede encontrar en la actividad motora de la unión gastro-píloro-duodenal donde se encuentra una musculatura continua, pero una discontinuidad de la red de marcapasos ICC (81). Por lo tanto, el estómago y el duodeno tienen sus propias actividades peristálticas independientes y el píloro puede actuar independientemente y ser controlado por el sistema nervioso entérico para realizar la función de esfínter. En el estómago, existe una fuerte evidencia de que la ICC intramuscular proporciona actividad de marcapasos secundaria y vías de conducción similares a las de las fibras de Purkinje (58). En el colon, las ICC situadas en el borde submucoso del músculo circular están llevando a cabo la función de marcapasos tal como se ha demostrado en modelos caninos (69).

Una característica dominante de las ICC es su extensa inervación. Mientras que las células del músculo liso se inervan principalmente a través de neurotransmisión no sináptica, las ICC parecen tener sinapsis (como el contacto con varices del sistema nervioso intrínseco). Esto es apoyado por la presencia de proteínas implicadas en el acoplamiento de neuro-vesículas a membranas presinápticas en fibras nerviosas en estrecha aposición a ICC y la expresión de proteínas de densidad postsináptica por las ICC (43). Existe

evidencia sustancial de que las neuronas motoras entéricas inervan las ICC y regulan la frecuencia de onda lenta (52) y la excitabilidad de las ICC (94) y por lo tanto, afectan indirectamente a la función del músculo liso. En el esófago y el fundus gástrico se ha demostrado de manera concluyente que la ICC está asociadas con las terminaciones nerviosas aferentes vagales (40). La inervación sináptica de las ICC dio a luz la sugerencia de que la ICC es un objetivo primario de los nervios y posiblemente una vía preferida para la inervación neuronal inhibitoria y excitadora de las células musculares lisas (70), pero esto sigue siendo controvertido. Las inervaciones purinérgicas y peptidérgicas, parecen seguir la difusión de los neurotransmisores directamente a los receptores de las células del músculo liso. Sin embargo, para la inervación nitrérgica y colinérgica, la evidencia de una función intermedia de ICC proviene de la aparente falta de respuesta de los músculos lisos a la estimulación nerviosa entérica en el fundus, esfínteres esofágico y pilórico inferior y colon de ratones con mutaciones hipomórficas en la proteína Kit (*W / Wv*) o Kit ligando (ratones *Sl / Sld*) donde las redes ICC se interrumpen (50) y desde el intestino delgado de ratones donde las redes ICC se habían agotado mediante inyecciones de anticuerpos anti-Kit neutralizantes (95). Sin embargo, la falta de inervación nitrérgica en ausencia de la ICC intramuscular no ha sido encontrada de manera consistente por otros investigadores en el fundus o esfínteres anal esofágicos, pilóricos e internos o en todo el estómago de ratones *W / Wv* y en fundus de ratas *Ws / Ws* (69). La inervación directa e indirecta del músculo liso puede existir lado a lado. En resumen, la actividad del músculo liso no es la consecuencia de una sola cascada de acontecimientos, sino más bien corrientes paralelas de influencias. Las principales son las siguientes: 1) Actividad intrínseca de las células del músculo liso (actividad del marcapasos secundario, generación del potencial de acción, respuestas directas a estímulos despolarizantes y distensión); 2) Neurotransmisión no sináptica de neuronas motoras excitadoras e inhibitorias; y 3) actividad de marcapasos primaria de ICC que puede ser modificada por inervación sináptica de la ICC.

Las ICC se sitúan estratégicamente para monitorizar el estado

contráctil de la musculatura y transmitir esto al sistema nervioso extrínseco y/o intrínseco, por lo tanto funcionan como mecanorreceptores en virtud de su distribución a lo largo de la musculatura y sus múltiples procesos que entran en contacto con muchas células del músculo liso. Existen buenas pruebas de las interacciones entre los nervios aferentes vagales y la ICC en el esófago y el fundus (96). Aunque las consecuencias funcionales aún deben dilucidarse, la pérdida de ICC-IM se asocia con la pérdida de las terminaciones nerviosas aferentes vagales, sugiriendo una dependencia de supervivencia (28). Una de las hipótesis más avanzadas es que la distorsión mecánica de las ICC humanas activa un canal de sodio que despolariza las ICC y aumenta la frecuencia del marcapasos (33). Las mutaciones en este complejo macromolecular de canales de sodio pueden conducir a síntomas gastrointestinales (53) y pueden asociarse con síndrome de colon irritable y la pseudoobstrucción intestinal (46). Una hipótesis muy interesante que todavía no se ha explorado adecuadamente es que la interacción mecánica entre ICC y células de músculo liso implica la creación dinámica de uniones tipo “peg&socket” (35).

Fisiopatología de los trastornos de la motilidad gastrointestinal:

El reconocimiento de la importancia de las ICC para la integridad de la función motora del tracto gastrointestinal suscitó interés en el papel de las ICC en los trastornos motores intestinales. El daño a las ICC y/o la reducción de su población se ha descrito en casi todos los trastornos gastrointestinales de la motilidad del esófago al recto. Existe ya una evidencia significativa de la participación de la ICC en la fisiopatología de la gastroparesia y el estreñimiento, pero las anomalías de las ICC también están presentes en condiciones adquiridas como la acalasia, la enfermedad de Chagas, la pseudoobstrucción intestinal y los trastornos inflamatorios intestinales. Enfermedades congénitas como la de Hirschsprung y la estenosis hipertrófica del píloro (54). Todas estas condiciones presentan anomalías de la actividad motora que conducen a trastornos del tránsito regional y síntomas

gastrointestinales. La pérdida o trastornos de las ICC se asocia a menudo con cambios concomitantes de neuronas y músculos lisos, lo que sugiere una estrecha ínter-dependencia entre estos tipos de células. Todavía no está claro para la mayoría de estos trastornos de la motilidad, y será importante resolver esta cuestión, si la interrupción en las redes de las ICC es primaria o secundaria.

Los mecanismos subyacentes a las anomalías en las poblaciones de ICC están actualmente incompletamente comprendidos, pero es probable que varios factores influyan en el destino de ICC: 1) un grado variable de obstrucción regional y posterior dilatación proximal; 2) lesión del sistema nervioso; 3) del sistema inmune y 4) la plasticidad de las ICC.

Obstrucción y plasticidad:

Los estudios en modelos animales muestran que la viabilidad y la función de la ICC se ven comprometidas en los segmentos dilatados del intestino proximal a un área de obstrucción parcial. El grado de ruptura de la red de ICC depende de la distancia a la obstrucción y es reversible después de que se elimine la obstrucción (30), resaltando un notable grado de plasticidad. Esto podría explicar la recuperación de la población de ICC-IM pilórica en pacientes con estenosis hipertrófica del píloro después de la piloromiotomía, procedimiento que resuelve la obstrucción mecánica y funcional al vaciamiento gástrico asociado a esta afección. También podría explicar la falta frecuente de correlación entre el grado de pérdida de ICC y la duración de la enfermedad. La sincronización y el tipo de tratamientos varía entre los pacientes, influyendo en el grado de distensión intraluminal. Esta plasticidad intrínseca de las ICC es importante ya que abre una ventana para la recuperación del fenotipo y función de las ICC si se aborda el insulto subyacente, aunque todavía no está claro si las ICC humanas son tan susceptibles a la distensión como lo son en especies animales más pequeñas.

Lesión del sistema nervioso:

Las ICC parecen desarrollarse independientemente del sistema nervioso entérico y se observó una red de ICC aparentemente normal en un

recién nacido sin un sistema nervioso entérico (27), así como en modelos de ratón. Sin embargo, no se debe concluir que no existe interacción en la supervivencia entre los nervios y la ICC, como se demostró para las ICC intramusculares en el estómago y los nervios vagales aferentes (83). Actualmente se desconoce si las ICC y los nervios, son simultáneamente lesionados por el mismo mecanismo o si la lesión de las ICC puede ser secundaria a la pérdida de estructuras neurales. Curiosamente, los nervios que contienen NOS (óxido nítrico sintetasa) contienen factor de célula madre unido a membrana, pero no está claro si ICC tienen acceso al factor de células madre producido neuronalmente (65). El nNOS (óxido nítrico sintetasa neuronal) promueve la proliferación de las ICC in vitro y los ratones con mutación nNOS knockout tienen alteraciones en las redes ICC (88). Así, las ICC podrían ser particularmente susceptibles al daño de los nervios que contienen NOS, especialmente relevante para la acalasia, la gastroparesia diabética y la estenosis hipertrófica de píloro

Relación con el sistema inmunológico:

El daño a las estructuras neurales en la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa es en gran parte mediado por el infiltrado inflamatorio, que también parece contribuir al desarrollo de la acalasia y un subconjunto de pseudo-obstrucción intestinal idiopática. El papel de un infiltrado inflamatorio en el destino de ICC en estas condiciones es actualmente desconocido y la información disponible se limita a descripciones morfológicas sobre la relación espacial entre ICC y diferentes células inflamatorias infiltrándose en la pared intestinal. Curiosamente, la susceptibilidad de las diferentes subpoblaciones de ICC parece depender de su proximidad a los vasos sanguíneos que llevan las células inmunes en el tejido, como se deduce de los modelos animales de la inflamación intestinal. Se han observado contactos de membrana a membrana entre ICC y macrófagos y mastocitos en la enfermedad de Crohn (97); Los contactos íntimos con estos últimos también se han descrito en la acalasia (61). Los productos secretados por los macrófagos pueden tener una influencia deletérea en las ICC. INOS (*“Inducible nitric oxide synthase”*) producido por los macrófagos residentes se ha propuesto en la interrupción de las redes ICC en

el receptor de la endotelina B en ratas (98), considerado un modelo de la enfermedad de Hirschsprung de segmento largo. Por el contrario, los diferentes tipos de macrófagos parecen ser citoprotectores a la ICC, como en un modelo de ratón gastroparesia diabética, probablemente debido a la regulación positiva de la enzima hemo oxigenasa-1 (HO-1) y la posterior reducción en el estrés oxidativo (57).

Nuestro conocimiento sobre las consecuencias funcionales de la pérdida o lesión de la ICC sigue siendo rudimentario. Esto se debe en parte al hecho de que ICC rara vez son el único tipo de células afectadas en un trastorno motor y, además, no se sabe cuánto daño las redes ICC pueden soportar antes de desarrollar anomalías funcionales. Se necesitan estudios para evaluar el estado de la actividad del marcapasos, el peristaltismo inducido por distensión y la neurotransmisión en las enfermedades humanas con ICC anormales.

Aunque la evaluación de las ICC en trastornos de la motilidad gastrointestinal ha entrado en la práctica clínica, la literatura publicada es conflictiva.

Lesiones, muerte y recuperación de las ICC:

Las ICC se han reducido o afectado de algún modo en varios trastornos de motilidad como se ha descrito anteriormente, pero se ha demostrado que la resolución de estos trastornos en modelos animales da como resultado la repoblación de las redes ICC subrayando su plasticidad como se ha descrito anteriormente. Esto ocurre en la obstrucción parcial del intestino delgado (68), la inflamación (99), la resección quirúrgica y la anastomosis (50). En condiciones fisiológicas, los números de ICC son dinámicos (35). Las estimaciones conservadoras indican que las ICC del colon humano cambian completamente en meses y parece estar presente en otras regiones del tracto gastrointestinal esta cinética similar. Por lo tanto, para mantener las redes ICC funcionales, el volumen de negocios de ICC necesita ser estrictamente controlado con procesos que regulan tanto la pérdida de ICC como el reemplazo de ICC. Los mecanismos que contribuyen a la pérdida de

ICC incluyen la apoptosis y la trans / desdiferenciación (100), mientras que la reparación de la lesión, la proliferación de ICC adultas y la reposición de los precursores de células madre ICC contribuyen al reemplazo de ICC (55).

Datos recientes sugieren que las ICC adultas proliferan (55). La vía de señalización del Kit, activada por el factor de la célula madre de Kit-ligando, fue la primera vía asociada con el control de la supervivencia y proliferación de ICC. Ahora sabemos que otras vías de señalización también contribuyen en la supervivencia y proliferación de ICC, incluyendo el derivado neuronal del óxido nítrico (NOS) (39), la señalización de serotonina a través del receptor 5-HT_{2B}, la insulina de interleucina 9 y la señalización de IGF-1 y la hemo-oxigenasa 1 (HO-1) (92). El trabajo futuro debe orientarse hacia la determinación de si estos diversos factores interactúan y si existen vías de señalización intracelulares comunes que pueden ofrecer objetivos terapéuticos.

La reposición de ICC también puede ocurrir a través de células precursoras locales. El descubrimiento de un candidato ICC progenitor o célula madre (59) sugiere la posibilidad de que la manipulación o el trasplante de células con células madre de las propiedades es un nuevo enfoque terapéutico a las enfermedades asociadas con pérdida de ICC .

Mientras que una disminución en la reposición de ICC, de precursores adultos de ICC o ICC se asocia con varios trastornos de motilidad gastrointestinal, un aumento incontrolado puede dar lugar a tumores estromales gastrointestinales (GIST). La mayoría de los GIST surgen del linaje ICC como resultado de la activación de mutaciones en el Kit (48) y ocasionalmente en el PDGFR (factor de crecimiento derivado de plaquetas) (50). El tratamiento de los GIST avanzados con imitinab, un inhibidor de la tirosina quinasa, ha aumentado la supervivencia pero rara vez es curativo.

Se han propuesto diferentes mecanismos para la pérdida de ICC. Estudios ultraestructurales han sugerido que la ICC podría desdiferenciarse en una etapa de desarrollo más temprana, más reminiscente semejante a las células de músculo liso o fibroblastos desde un punto de vista ultraestructural

(81). Si este fenotipo cambiado es reversible de nuevo a ICC o está destinado a ser perdido aún no se conoce. Como se ha indicado anteriormente, la ICC puede perderse a través de la apoptosis activado por la caspasa-3 , se puede detectar en todas las capas del músculo colónico humano mediante técnicas de ensayo enzimático TUNEL (marcado de final de corte de dUTP de Terminal deoxinucleotidil transferasa) (99).

Las ICC, junto con el Sistema Nervioso Entérico, proporcionan un sistema de control crítico para la motilidad gastrointestinal. Las ICC se afectan por la inflamación, el estrés oxidativo y la obstrucción y su función y supervivencia están marcadamente influenciadas por varios factores de crecimiento. La comprensión de los factores que regulan el mantenimiento de las redes ICC está continuo avance, aunque aún queda mucho por descubrir. El nuevo paradigma de un equilibrio continuamente controlado entre los factores pro-supervivencia y pro-pérdida es de importancia porque nuevas estrategias para detener la pérdida o incrementar la proliferación de ICC mediante intervenciones específicas en las vías de señalización de ICC y/o restauración de precursores se dibujan en el horizonte próximo.

2.5.g- Maduración de la red de ICC

La Dra Midrio (66,76) estudiando un neonato de 36 semanas de gestación que requirió una cesárea urgente por vólvulo de íleon y la creación de una ileostomía de descarga pudo estudiar los cambios ultraestructurales intestinales confirmando la importancia clínica de las observaciones previas en los modelos animales. Con este estudio, observó que al nacer, las células inmunorreactivas *c-Kit* (*c-Kit-IR*) estaban presentes en el nivel del plexo Mientérico (MP), sin embargo, estas células, denominadas ICC-MP, eran pocas, frecuentemente solitarias y raramente agrupadas. Todas ellas tenían un cuerpo delgado, fusiforme y dos procesos cortos. Además, a menudo se veían regiones mientéricas completamente desprovistas de estas células. Al mes de vida, al cierre de la ileostomía, había muchas ICC-MP, la mayoría de los cuales formaban filas o grupos, y las células solitarias eran raras. Su cuerpo estaba

provisto de procesos largos y a veces ramificados por medio de los cuales estas células se interconectaban entre sí. No se observaron nunca células *c-Kit* IR, identificables ya sea como ICC intramuscular (ICC-IM) o ICC-DMP, es decir, aquellas ICC relacionadas con el plexo muscular profundo (DMP), tanto en las capas de músculo circular como longitudinal. También bajo microscopio electrónico, las células identificables como ICC se localizaron exclusivamente a nivel MP. Al nacer, estas células tenían un cuerpo en forma de huso que contenía un núcleo oval, rodeado por un delgado anillo de citoplasma. Algunos de ellos tenían sólo ribosomas libres y algunas otras características similares a los fibroblastos, ya que varias cisternas del retículo endoplasmático rugoso (RER) fueron detectadas. Además, aquellos con un RER más extendido también tenían un gran aparato de Golgi. Después de 1 mes, el ICC-MP tenía un cuerpo más grande provisto de varios procesos; algunos de ellos todavía tenían las características de fibroblastos y otros característicamente tenían cisternas del retículo endoplasmático liso, filamentos y caveolae. Los procesos de la ICC se observaron frecuentemente cerca de los órganos y procesos vecinos de la ICC.

-Neuronas: Al nacer, la mayoría de las neuronas mientéricas eran débilmente inmunoreactivas a la enolasa específica neuronal (NSE-IR); Todas las neuronas eran de pequeño tamaño y con procesos cortos. Un mes después del nacimiento, la mayoría de las neuronas eran intensamente NSE-IR, de gran tamaño y con procesos más largos y ramificados. Los nervios intramusculares, raros al nacer, fueron numerosos 1 mes después. Algunos de ellos comenzaron a reunirse en la proximidad de la fila más interna del músculo liso circular, aunque todavía no formaban el plexo nervioso muscular profundo (DMP), que en los bebés normales está presente en el nacimiento (99).

- Músculo liso: La inmunorreactividad de la actina del músculo liso Alfa (α SMA-IR) fue débil al nacer pero intensa 1 mes después, especialmente en aquellas células que forman una monocapa fina en el borde submucoso de la capa muscular circular. Estas modificaciones son sugestivas para el desarrollo posterior en la llamada capa circular interna (ICL) que por lo general es bien reconocible en fetos a término (98).

En este estudio (76), las características inmaduras reportadas para el gastrosquisis experimental se confirmaron mediante el examen de muestras de intestino delgado de un bebé nacido con gastrosquisis. Por otra parte, observando las muestras recogidas 1 mes después, fue posible por primera vez demostrar la ocurrencia de una maduración progresiva y, en particular, documentar ultraestructuralmente las etapas madurativas de las ICC intestinales humanas.

Según los estudios realizados con inmunohistoquímica de *c-Kit*, las etapas de desarrollo de las poblaciones intestinales ICC (ICC-MP, ICC-IM y ICC-DMP) tienen un tiempo diferente en humanos. El ICC-MP están presentes a las 7-9 semanas de vida fetal (54), luego aumentan en número y se diferencian progresivamente hasta el nacimiento y probable después del nacimiento (101). El ICC-IM comienzan a diferenciarse en los fetos pre-término y el ICC-DMP, junto con el DMP y ICL relacionados, al nacer (100). En el microscopio electrónico y de luz, se observó que entre estas poblaciones ICC, sólo o las ICC-MP estaban presentes, tanto al nacer como al mes. La presencia de la ICC-MP es importante porque, como células marcapasos intestinales, pueden asegurar los movimientos peristálticos tempranos en el embarazo, incluso sin ingesta de alimentos (102). Curiosamente, la organización espacial y la morfología de estas células al nacer fueron las típicas del primer trimestre del embarazo, y por microscopía electrónica se confirmó la inmadurez de las ICC-MP al nacer, ya que algunas de ellas tenían las características ultraestructurales de las células apenas diferenciadas, similares a los fibroblastos (103) y, por tanto, razonablemente considerado un paso intermedio en el proceso de diferenciación de las ICC. Desde un punto de vista funcional, esta inmadurez podría explicar el íleo paralítico que desarrolló clínicamente el bebé.

Una vez que el intestino estuvo de nuevo en el abdomen en su entorno adecuado, el proceso de diferenciación había seguido rápidamente en todos los niveles celulares. En particular, un mes después del nacimiento, el patrón ICC-MP fue similar al de los bebés prematuros (104) y bajo microscopía electrónica muchos ICC-MP tenían características maduras. Esta tendencia madurativa parecía estar en paralelo con la evolución clínica, ya que el

paciente era capaz de tolerar cantidades crecientes de alimentos indicando que el peristaltismo era activo a los 1 mes de edad. Tanto la ICC-IM, responsable de la neurotransmisión, y la ICC-DMP, parte del receptor de estiramiento intestinal (95), faltaban en la gastrosquisis, tanto al nacer como al mes. Las estructuras nerviosas y las células del músculo liso, escasamente diferenciadas al nacer, mostraron características maduras 1 mes después; sin embargo, el DMP y el ICL todavía no estaban tan organizados como en los bebés normales a esta edad (47). De hecho, la recuperación clínica no se realizó completamente 1 mes después del nacimiento y el paciente requirió nutrición parenteral parcial hasta los 2 años de edad.

El cuadro de inmadurez de las células responsables de las actividades motoras intestinales observadas actualmente al nacer en el bebé con GQ es muy similar al que se informó para los modelos animales de GQ (105). Además, la ausencia de procesos degenerativos en todos los especímenes, junto con la presencia de un curso progresivo de maduración, apoya la hipótesis de una diferenciación tardía, en lugar de un arresto. Todavía se desconoce la etiología de la GS, pero generalmente se acepta que el líquido amniótico tiene efectos nocivos sobre los bucles herniados y, de hecho, los lazos dañados son los que están en contacto con este fluido (71). La diferenciación tardía que observamos podría ser debido al hecho de que en GQ algunos de los bucles herniados están firmemente enmarañado, acortado y cubierto por una cáscara. Estas condiciones pueden detener la migración de las células de la cresta neural y, en consecuencia, causar una diferida diferenciación de ambas neuronas y sus células diana, como ICC y células del músculo liso.

En conclusión, en el intestino afectado por gastrosquisis se ha demostrado: (i) al nacer, en presencia de íleo paralítico, una inmadurez morfológica de todas las estructuras responsables de las actividades motoras intestinales, (ii) después del nacimiento, el proceso de diferenciación continuó en tiempo-curso paralelo a la recuperación clínica. Este es el primer informe en el que se muestran los pasos diferenciadores de las ICC humanas; esta información puede ayudar a comprender la fisiopatología del peristaltismo en

los recién nacidos y, quizás, también a estimar el tiempo transcurrido de la enfermedad.

2.6 ICC en el apéndice cecal

Informes recientes (106) sugieren que el apéndice humano representa un modelo útil para el estudio de los trastornos de la motilidad. A continuación detallaremos los estudios más recientes donde se explican los hallazgos y las peculiaridades observadas.

Utilizando el apéndice agudamente inflamado como modelo para la inflamación intestinal, se intenta aclarar algunas de las preguntas actuales concernientes a las ICC y a la fisiopatología de los nervios en la inflamación aguda y la recuperación de la inflamación. En primer lugar, se quiere determinar si la pérdida de inmunorreactividad *c-Kit* (*c-Kit* IR) durante la inflamación representa una pérdida completa de ICC o una pérdida del receptor *c-Kit* de la membrana ICC y sus compartimentos intracelulares (67). En segundo lugar, utilizando las diferentes etapas de la inflamación del apéndice, se quiere cuantificar la relación entre el grado de inflamación y la gravedad del daño de las redes neuronales y las ICC. En tercer lugar, y lo más importante, se quiere evaluar la capacidad de ICC para recuperarse completamente después de la inflamación (apendicectomía diferida: plastrón apendicular enfriado con antibioterapia y posterior apendicectomía electiva a los pocos meses).

Inmunohistoquímica de las ICC en el apéndice humano, morfología y distribución:

La célula intersticial de Cajal (*c-Kit* IR) se encontró en todos los ejemplares de control del apéndice. La célula intersticial de Cajal se localizó adyacente a los ganglios del plexo de Auerbach (ICC-AP) y mostró la forma estrellada típica: procesos largos y finos con ramificaciones múltiples. En las capas musculares, el ICC asociado (ICC-IM) mostró una forma de huso

distintiva y se orientó en paralelo a las células del músculo liso. Se distribuyeron uniformemente entre el músculo circular y longitudinal. A diferencia del intestino delgado o del intestino grueso, el apéndice no tiene una red ICC bien definida en el plexo muscular o submuscular profundo. Además, la red ICC-AP no es tan densa alrededor de los ganglios mientérico, como ocurre en el resto del intestino.

La célula intersticial de Cajal *c-Kit* IR cambió notablemente en el apéndice inflamado. La morfología de la Célula intersticial de Cajal se volvió visiblemente fragmentada: los procesos y las ramificaciones se perdieron gradualmente a medida que aumentaba el grado de inflamación. Se conservó la distribución general de ICC. Sin embargo, en los apéndices enfriados no sólo hubo una recuperación de la *c-Kit* IR, sino también una recuperación de las redes ICC-AP / ICC-IM con distribución normal y morfología casi normal. Incluso en las etapas más avanzadas de apendicitis (peritonitis apendicular) no hubo evidencia de fragmentación nuclear.

Inmunohistoquímica de las ICC: Densidad de ICC (*c-Kit* IR):

Aunque la distribución general ICC se conservó en todos los apéndices, la ICC *c-Kit* IR a lo largo de las capas musculares disminuyó con la inflamación; muestra una disminución de 3,1 veces en *c-Kit* IR entre el grupo control y todos los apéndices agudamente inflamados, independientemente de las categorías de subgrupos ($0,73 \pm 0,15$ vs $2,28 \pm 0,30$, $p < 0,001$). Los apéndices gangrenados-perforados fueron los más afectados: *c-Kit* IR fue 11 veces menor que el control ($p < .0001$). En los apéndices enfriadas, hubo una recuperación de ICC *c-Kit* IR, un aumento de 8,5 veces más que la media de los especímenes perforados/gangrenados ($p = 0,0014$). No se encontró correlación entre el grado de recuperación de la densidad de IR de *c-Kit* y el tiempo transcurrido entre el proceso apendicular agudo inicial y la apendicectomía electiva posterior (rango: 36-113 días).

Las observaciones histológicas de las apendicectomías diferidas realizadas por los patólogos mostraron que algunos apéndices eran normales, mientras que otros estaban aún inflamados pero tenían densidades normales de IR a *c-Kit* y presentaban una recuperación de las ICC.

Inmunohistoquímica de las redes de células nerviosas: morfología y distribución:

La morfología y la distribución de las secciones transversales de los apéndices demostraron una distribución compleja del plexo de Auerbach. Los ganglios del plexo de Auerbach se encontraron no sólo funcionando en la interfaz entre la circular y las capas musculares longitudinales, como en el resto del intestino, sino también dispersos dentro de ambas capas musculares, desarrollando redes concéntricas. A veces, los subplexos de Auerbach estaban uniformemente distribuidos de forma lineal en el músculo circular paralelos al plexo principal de Auerbach; otras veces, sólo se dispersaron en las capas musculares sin patrón distintivo. Esta distribución única del plexo de Auerbach en el apéndice fue informada previamente por Hanani (88).

Inmunohistoquímica de las redes de células nerviosas: densidad de redes:

El grupo de control se comparó con todas los apendicitis y muestras de apendicitis diferidas utilizando el anticuerpo neuronal específico (anti-Tuj-1). Se observó una pequeña disminución significativa de 1,4 veces cuando se comparó el grupo control (densidad=12,44) con todos los apéndices agudamente inflamados ($p=0,023$). Las diferencias no fueron significativas cuando el grupo de control se comparó con cada subgrupo de apendicitis de forma individual ($p>0,05$). Se observó una recuperación de 1,3 veces de la inmunofluorescencia Tuj-1 en el grupo intermedio comparado con los apéndices gangrenados-perforados, pero la diferencia no fue significativa ($p=0,713$). El grupo de control no difirió del grupo de apéndices diferidas ($p=0,6925$).

Microscopía electrónica / ultraestructura de las ICC y redes de células nerviosas:

En los apéndices de control, el microscopio electrónico reveló redes ICC alrededor de los ganglios del plexo de Auerbach (ICC-AP) y dentro de las capas musculares (ICC-IM). No se observaron las ICC típicas, definidas ultraestructuralmente en el borde de la musculatura circular y submucosa como se describen en el colon humano (107). En los apéndices de control, muchas ICC estaban presentes con los rasgos típicos ultraestructurales: citoplasma electrón-denso, organelos múltiples celulares y caveolae. La ICC-AP rodeaba principalmente a los ganglios mientéricos. Las ICC-IM usualmente tenía forma de huso, con características ultraestructurales similares como las ICC-AP. Se encontraron inter-conexiones especiales entre ICC-IM y los nervios entéricos y las células del músculo liso.

En el apéndice inflamado, las fibras de ICC, neuronas y nervios mostraron diferentes grados de cambios degenerativos en su ultraestructura. En el grupo de apéndice supurativo y gangrenoso-perforado, la mayoría de los nervios entéricos mostraron una lesión ultraestructural severa. La vacuolización del axón se observó tanto en los ganglios mientéricos y haces nerviosos dispersos en las capas de músculo liso. La ICC severamente lesionada usualmente presentaba núcleos densos de electrones mucho más bajos, una estructura celular desintegrada y una membrana celular discontinua. No se encontró reducción, fragmentación o fusión nuclear en la ICC en ningún espécimen de apendicitis. En los apéndices diferidos, sin embargo, la ultraestructura de la mayoría de ICC era normal. Además, en algunos puntos, las ICC rompen a través de la cápsula del tejido conectivo, haciendo contactos directos con las estructuras nerviosas. No se observaron cambios degenerativos en las neuronas entéricas.

En conclusión, como hemos visto hasta ahora, las ICC entéricas se ven afectadas negativamente en una amplia variedad de patologías gastrointestinales (108). Para evaluar la prevalencia de enfermedades

asociadas a daño de la ICC, se utilizaron anticuerpos contra *c-Kit*. *c-Kit* inmunorreactividad es un marcador fiable para ICC, aunque no está claro si la pérdida de la *c-Kit* IR representa una pérdida de células ICC o sólo la pérdida del receptor tirosina quinasa *c-Kit* (109), con una pérdida aparente de este tipo de células. Independientemente de cuál de estas alternativas es cierta, la pérdida de *c-Kit* IR indica una pérdida de actividad eléctrica de la onda lenta intestinal (94). Como tal, el *c-Kit* representa un buen marcador funcional en lugar de un marcador de supervivencia de ICC.

Un impedimento actual a la interpretación general de los estudios que caracterizan la inflamación gastrointestinal es el gran número de posibles variables ambientales, anatómicas y genéticas encontradas (110). Supone una ventaja estratégica el estudio de los efectos de la inflamación en el apéndice vermiforme donde estos factores son menos relevantes. El uso del apéndice tiene varias ventajas sobre otros especímenes gastrointestinales en niños. En primer lugar, la apendicitis aguda pediátrica es común y proporciona un gran número de especímenes anatómicamente comparables. En segundo lugar, se pueden obtener fácilmente muestras normales de apéndice pediátrico control. En tercer lugar, y lo más importante, las apendicectomías diferidas por apendicitis enfriadas proporcionan la oportunidad única de estudiar ICC y redes neuronales en especímenes humanos después de la recuperación clínica de la inflamación aguda.

En este estudio, se describe una distribución de ICC en el apéndice similar a otros informes recientes (76). La ICC está situada adyacente a los ganglios del plexo de Auerbach (ICC-AP), aunque la red no es tan densa como la que rodea este plexo en el resto del intestino. En el músculo circular y longitudinal, la ICC-IM se distribuyó en un patrón similar al que se ve en otras partes del intestino.

Los hallazgos en el apéndice inflamado contrastan con una descripción anterior. Richter *et al* (57) no encontraron diferencias en la morfología o distribución de ICC entre los grupos de apéndice inflamado y el control. Los datos de este estudio revelaron una disminución en la densidad de ICC (*c-Kit*

IR), que es proporcional a la gravedad de la inflamación, alcanzando una disminución máxima de 10 veces en la apéndice gangrenosa-perforada. Además, hubo cambios en la morfología de las ICC, que se correlacionó con el aumento del grado de inflamación. Específicamente, la ICC se fragmentó, sus procesos fueron más cortos, y sus ramificaciones se perdieron gradualmente en los estados más avanzados de la inflamación. Estas observaciones fueron confirmadas mediante microscopía electrónica. Severamente dañada, la ICC mostró membranas discontinuas y desintegración de la estructura celular, lo que resulta en la reducción de los contactos especializados entre ICC y los nervios y entre ICC y células de músculo liso (SMC).

En esta serie de pacientes (106), la *c-Kit* IR fue claramente disminuyendo con el aumento de la inflamación, sin embargo, los datos de microscopía electrónica sugieren que la pérdida de *c-Kit* IR no fue acompañada de signos de apoptosis de la misma célula (es decir, la fragmentación nuclear). Por otra parte, no hubo una reducción notable de ICC bajo microscopía electrónica. Esto sugiere fuertemente que *c-Kit* IR es un marcador funcional para ICC en lugar de un marcador de supervivencia. Estudios en modelos animales sobre ICC y la inflamación llevada a cabo por infecciones con bacterias (70) y en la enfermedad inflamatoria intestinal humana (EII) (59) muestran que la inflamación afecta a las ICC. La ICC experimenta una pérdida de *c-Kit* IR, lo que resulta en una pérdida de actividad de onda lenta y la dismotilidad intestinal. Los datos de este estudio muestran, más específicamente, que la pérdida de *c-Kit* IR se debe a la lesión de la membrana celular de la ICC en especímenes de apéndices severamente inflamadas. Por lo tanto, los cambios degenerativos no letales en las células positivas a *c-Kit* son probablemente la causa de la pérdida del *c-Kit* IR en el tejido intestinal inflamado. Dado que se sabe que la interacción entre el ligando *c-Kit* y el receptor *c-Kit* es esencial para la actividad de la ICC, la pérdida de *c-Kit* IR es un indicador importante de la interrupción de las redes sincitiales de la ICC. Esto es interesante en términos del mecanismo de recuperación de la población ICC funcional (*c-Kit* positivo); los datos sugieren que tal vez la recuperación de las redes ICC después de la inflamación no se deba a una

nueva generación de ICC por una población de células precursoras.

En el apéndice inflamado por microscopía electrónica, los nervios entéricos mostraron agotamiento citoplásmico y vacuolización de las neuronas y axones tanto en el plexo de Auerbach como en los haces nerviosos de las capas musculares. Las medidas inmunohistoquímicas cuantitativas de Tuj-1 parecen carecer de suficiente precisión para detectar estas diferencias como significativas y denotan simplemente una tendencia estadística. Se observó un modesto descenso de 1,4 veces en la comparación entre el apéndice agudamente inflamado y los controles. No se espera que haya cambios drásticos en las redes nerviosas estructurales dado sus reacciones variables a la inflamación, como se observa en otros estudios en humanos (96).

Este mismo estudio muestra que la recuperación de la inflamación se acompaña de una reversión de sus efectos en las redes de señalización ICC en el apéndice. En comparación con su precursor inflamado (apéndice gangrenoso-perforado), el tejido recuperado (apéndice diferida) mostró una recuperación de 8.5 veces de *c-Kit* IR comparable con los niveles de control. Esto denota una demostración humana de que la recuperación de *c-Kit* IR en la inflamación aguda, aunque la recuperación postinflamatoria de ICC *c-Kit* IR se había demostrado previamente en modelos animales (79). La influencia de la pérdida del marcador neuronal Tuj -1 en el período de inflamación necesita de una serie de muestras más grande para demostrar esta hipótesis. La depresión persistente de actividad histoquímica nNOS (óxido nítrico sintasa neuronal) sugiere que las neuronas entéricas probablemente todavía están en algún estado alterado postinflamatorio. La pérdida de la actividad nNOS y el agotamiento de ICC también se han descrito en la enteropatía diabética (48). Choi *et al* (111) afirman que la actividad nNOS es necesaria para mantener las poblaciones de ICC. Sin embargo contradictoriamente, la recuperación del *c-Kit* IR en el grupo del apéndice diferida a pesar de la reducción persistente de la actividad de la nNOS requiere otra explicación. Se observó, por primera vez, que las ICC establecen contacto directo con las estructuras nerviosas que sobresalen a través de la cápsula nerviosa; además de la observación de ICC-IM formando sinapsis como las conexiones con los nervios entéricos y las

uniones gap con las células del músculo liso; una vez recuperadas las ICC y los nervios normalizados por microscopía electrónica, se deduce que la motilidad puede recuperarse también. Der *et al* (43) demostraron que la disrupción inflamatoria en la actividad eléctrica de onda lenta intestinal se invirtió después de la recuperación. El apéndice ofrece una fuente de abundancia de tejido en el que investigar las propiedades de la inflamación gastrointestinal.

2.7 Etiopatogenia de la gastrosquisis

La etiopatogenia de la gastrosquisis permanece aún hoy desconocida, sin embargo diversas conjeturas intentan explicar su origen. La teoría predominante propuesta por Hoyme en 1983, sugiere una isquemia de una porción de la pared abdominal fetal, secundaria a un accidente vascular por involución de la arteria vitelina o la vena umbilical derecha. Las teorías pasadas hacen referencia a la rotura intraútero de una hernia del cordón umbilical (112), a la debilidad o persistencia en el lado derecho del cordón umbilical (113) y la interrupción de la arteria onfalo-mesentérica derecha (114)

Otras especulaciones proponen la interrupción de la migración somática del mesénquima durante el desarrollo de la pared abdominal, o la ruptura muy precoz de un onfalocele. Más recientemente, Stevenson *et al* (20) pensaron que puede ser el resultado del fallo del saco vitelino y otras estructuras vitelinas.

Distintos autores han informado sobre una mayor incidencia entre las madres jóvenes, primíparas o primigestas. Se ha relacionado el bajo nivel socio-económico, dietas maternas pobres y madres expuestas a agentes teratológicos como los posibles causantes de esta malformación. Es así que el uso de fármacos vasoconstrictores como la pseudoefedrina, el tabaquismo, el consumo de alcohol y de drogas como la cocaína y determinados medicamentos (descongestionantes, tales como fenilpropanolamina y pseudoefedrina; analgésicos, tales como salicilatos y ibuprofeno) han sido

señalados como agentes que predisponen a la aparición de esta anomalía del desarrollo(112).

Estos simpático-miméticos apoyan una teoría de aspecto vascular (113). También, los polimorfismos genéticos de los genes específicos implicados en la angiogénesis, la reparación de heridas, inflamación, y la integridad de los vasos sanguíneos se ha asociado a un aumento de la incidencia de gastrosquisis en el caso del consumo de cigarrillos (112). La asociación entre la gastrosquisis y la infección genitourinaria, un factor de riesgo de tromboembolismo venoso, antes de la concepción hasta el final del primer trimestre ha sido descrito como un posible factor de riesgo (114).

Por último, una interesante hipótesis de tres partes se ha propuesto que une la temprana trombofilia estrogénica (115), las diferencias raciales en la trombosis y otros subproductos trombóticos pueden interferir con la señalización del desarrollo temprano en la incidencia de gastrosquisis. En esta teoría, diferentes aspectos interconectados afectan a la señalización celular, como los altos niveles de estrógeno en la joven madre con un bajo índice de masa corporal, las diferencias raciales en los genes trombóticos y la interacción de los ácidos grasos como factor favorecedor de la trombosis

La atresia intestinal se observa en aproximadamente el 10% de los pacientes con gastrosquisis, pero se desconoce si es la resultante de una injuria vascular común o la consecuencia de una constricción ocasionada por los bordes del anillo que generan el defecto.

Una de las mayores incógnitas que aún permanece sin explicación, es el distinto grado de compromiso de la pared intestinal presente en estos pacientes. Esta lesión denominada "cáscara" o "peel" se caracteriza por presentar una exagerada acumulación de fibrina sin evidencias de isquemia o necrosis. El tejido muscular se encuentra invadido por colágeno y en ocasiones el mismo puede reemplazarlo en casi su totalidad. En los casos muy severos, no es infrecuente el hallazgo de depósitos de calcio en la pared externa del intestino. La ausencia histológica de lesión a nivel de los plexos mientéricos, las estructuras nerviosas y las células ganglionares, llevan a concluir que esta

anormal acumulación de colágeno y fibrina originan los trastornos en la motilidad intestinal observados en estos pacientes.

Además, en todos los casos se observa que la longitud total del intestino es menor a la media (116). Este acortamiento intestinal es en general reversible y secundario al edema y la inflamación presentes. Resulta sorprendente observar la recuperación de la longitud intestinal al reoperar a estos niños varios meses después del cierre definitivo de la pared.

Diversos modelos de experimentación en animales han sido ensayados para intentar dilucidar cuál es el origen de la lesión de la pared intestinal.

En el modelo de embrión de pollo, el intestino expuesto a los contenidos alantoideos, aumenta su espesor presentando edema y una cobertura de fibrina, mientras que el expuesto únicamente a líquido amniótico es normal sugiriendo que la lesión es causada mayormente por la presencia de orina. Esta teoría ha sido sustentada por otro estudio reciente en el que el intercambio del líquido amnio-alantoideo previene el daño intestinal.

Los modelos en fetos de conejo y oveja aportaron más datos en favor de esta teoría. En ellos se observó defectos en la absorción mucosa de prolina y glucosa y disminución de la actividad enzimática (117). Otros hallaron aumento de la producción de colágeno y disminución de la actividad del músculo liso intestinal (118).

Además Albert *et al* (119), en un modelo experimental de gastrosquisis en conejos, demostraron que el intestino permaneció indemne cuando la mitad inferior del feto era ubicado en posición extrauterina, evitando el contacto con el líquido amniótico.

Sin embargo, existen otras evidencias que indican que la exposición al líquido amniótico no es el único factor que malogra al intestino fetal. La inyección de líquido amniótico intraperitoneal sin la creación de un defecto en la pared, no produjo anomalías intestinales. Un caso recientemente publicado por Steinbrecher (86) presentaba el típico intestino dañado de la gastrosquisis dentro de un onfalocele con membrana intacta.

En varios estudios efectuados en ovejas, Langer *et al*(120) demostraron una etiología multifactorial al observar que la cáscara o "peel" eran causados por la exposición al líquido amniótico y que el engrosamiento parietal y la dilatación eran causadas por la constricción del intestino a nivel del anillo del defecto.

Existe una creciente evidencia que demuestra que el tiempo de exposición del intestino al líquido amniótico es proporcional al grado de daño al mismo. Estudios en animales demostraron que la corrección prenatal del defecto revertía los cambios producidos. Si bien no hay lugar para la corrección prenatal de la gastrosquisis en el ser humano, existe consenso en adelantar el nacimiento en aquellos pacientes con alto riesgo de presentar lesión intestinal.

En 1995, Aktug *et al* (121) nos presentó su experiencia en embriones de pollo con el intercambio de líquido amniótico durante el último trimestre con el objetivo de prevenir la lesión intestinal y 3 años más tarde con una gestante de 29 semanas de gestación(122).

2.8 Epidemiología

La incidencia de esta malformación se estima en uno cada 3000 a uno cada 5000 nacimientos (114) con afectación por igual en ambos sexos. A diferencia de lo que ocurre con el onfalocele que se caracteriza por una elevada mortalidad intra-útero "oculta" (abortos en etapas tempranas del embarazo que enmascaran la incidencia real, subestimándola), en el caso de la gastrosquisis este número probablemente represente también el de los fetos afectados (123,124).

Diversos estudios epidemiológicos coinciden en relatar un aumento drástico en la incidencia de gastrosquisis a lo largo de los últimos años. Se podría resumir diciendo que a finales de la década del 80, el número anual de pacientes derivados con onfalocele era similar al de gastrosquisis; a partir de la mitad de la década del 90, el caudal de pacientes con onfalocele se mantuvo constante mientras que el número de recién nacidos derivados por

gastrosquisis se cuadruplicó. Distintas especulaciones epidemiológicas y etiológicas sugieren que el estrés, el uso de fármacos como el ibuprofeno o el consumo de drogas como la cocaína, podrían ser los causantes del problema, pero no existen hasta la fecha, estudios que demuestren de manera fehaciente cuál es el motivo de este fenómeno (125).

Si bien no existe predilección racial ni de sexo para la aparición de esta malformación (126), es bien sabido que en general las madres de estos pacientes son primíparas y de corta edad (127). Sólo pocos casos han sido descritos en madres mayores de 30 años y hay una relación inversa entre la cantidad de gestaciones y el riesgo de presentar un hijo con este defecto. La mayoría de los autores coinciden en observar que los pacientes con gastrosquisis se presentan, la mayor parte de las veces, con pesos por debajo de los percentiles normales para la edad gestacional. Además, la prematuridad resulta también una complicación muy frecuente en este grupo de pacientes.

Analizando las grandes bases de datos mundiales de malformaciones congénitas, se ha calculado que la incidencia de la gastrosquisis ha aumentado un 4,8% cada año desde 1999 (tendencia general estadísticamente significativa $p < 0,0001$) situándose actualmente entorno a 5.13 casos por cada 10.000 nacidos vivos (IC 95% 4,93-5,33) (128).

Para valorar este incremento, dentro del Grupo de Trabajo EUROCAT, se analizaron 25 registros de malformaciones congénitas de 15 países de Europa, del 1980-2002 (129). La prevalencia estandarizada por edad materna en Europa se multiplicó casi por cuatro, pasando de 0,54 por cada 10.000 nacimientos entre 1980-1984 [IC 95% 0,37-0,75] a 2,12 por cada 10.000 nacimientos entre 2000-02 [IC 95% 1,85-2.40]. El riesgo relativo de gastrosquisis para las madres <20 años de edad en 1995-2002 fue de 7,0 [IC 95% 5.6-8.7].

Kirby *et al* (13) con el objetivo de identificar las tendencias en la prevalencia y las correlaciones epidemiológicas en la gastrosquisis analizaron una amplia muestra poblacional con casos identificados por la *National Birth*

Defects Prevention Network a lo largo de un período de 11 años. Se examinaron un total de 4.713 casos de gastrosquisis de 15 estados de EEUU entre 1995-2005. Los resultados, que se ha confirmado en otras publicaciones, mostraron una tendencia global al aumento temporal de la gastrosquisis (de 2,32 por 10.000 a 4,42 por cada 10.000 nacidos vivos). El aumento de la prevalencia de gastrosquisis se ha producido sobre todo entre las madres más jóvenes (prevalencia de 11,45 por cada 10.000 nacidos vivos entre las madres <20 años de edad en comparación con 5,35 por cada 10.000 entre las mujeres de 20 a 24 años)(130). En el análisis multivariante por razas, usando los caucásicos como el grupo de referencia, las mujeres negras no hispanas tenían el menor riesgo de tener un embarazo con gastrosquisis (razón de prevalencia de 0,42, IC 95%: 0,37-0,48), seguido de los hispanos (razón de prevalencia 0,86; IC del 95%: 0,81-0,92). Las mujeres de Oriente / sur de Asia también tuvieron escasa prevalencia; mientras que las mujeres de etnia indígena tuvieron un OR superior a 4,0.

Los hallazgos de este informe están sujetos a por lo menos dos limitaciones (13,131). En primer lugar, porque no se solicitó información a los programas de vigilancia del estado sobre los factores de riesgo distintos de la edad materna y la raza / origen étnico; así pues, no pudieron ser examinadas otras causas potenciales para el aumento de la prevalencia. En segundo lugar, es posible que el aumento de la prevalencia pudiera ser debido a la mejora en la determinación de los casos de gastrosquisis con el tiempo. Sin embargo, esto es poco probable debido a que la gastrosquisis es inmediatamente evidente en el nacimiento. Además, el onfalocele, un defecto que tiene una presentación similar en el nacimiento, previamente compartió un código CIE-9-MC con la gastrosquisis, y esta malformación no está aumentando en prevalencia, por lo que es improbable que el aumento observado se deba a ninguna confusión entre estos defectos (132).

Otros factores de riesgo de la gastrosquisis son ser primigesta, el bajo nivel socio-económico, la mala alimentación, el tabaquismo y el abuso de

sustancias (133). En cambio, la obesidad materna puede ser factor protector (134). La gastrosquisis de forma inusual, a diferencia de otros defectos congénitos afecta de manera desproporcionada a las madres más jóvenes, una población especialmente vulnerable (135). El continuo aumento de la prevalencia ajustada por edad y el ritmo en este aumento requieren de la identificación de estos y otros factores de riesgo para orientar las intervenciones de salud pública y reducir la prevalencia; y en los próximos capítulos intentaremos esclarecerlos.

2.9 Clasificación Gastrosquisis simple vs compleja

La gastrosquisis puede presentarse en 2 formas principales según el grado de afectación intestinal (136) (ver **ilustración 14**):

Gastrosquisis **Simple**: es cuando el intestino está en buen estado y es susceptible de cierre por medio de la reparación quirúrgica primaria o aplicación de un silo preformado.

Gastrosquisis **Compleja**: es cuando el intestino está inflamado o bien: recubierto con una capa íntimamente adherida con aspecto acartonado (“peel”), dilatado, perforado, atrésico, isquémico o necrótico.

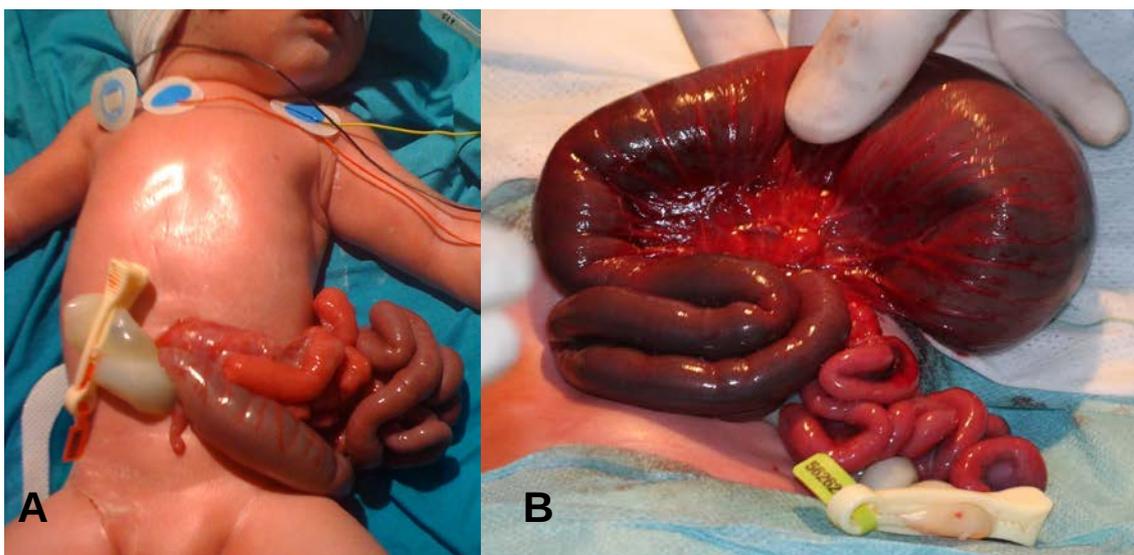


Ilustración 14: A: Gastrosquisis simple. B: Gastrosquisis compleja: atresia intestinal

La prevalencia de la gastrosquisis compleja se recoge en varias publicaciones entre el 11% al 31%(137,138). Las dos grandes bases de datos nacionales de Reino Unido y Estados Unidos apuntan que la gastrosquisis compleja pueda representar entre el 11,5% y el 10,9% de las gastrosquisis, respectivamente. CAPSnet (Canadian Pediatric Surgery Network)(139), una base de datos prospectiva de Canadá de pacientes con gastrosquisis, mostró que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con gastrosquisis puede someterse a múltiples operaciones durante su hospitalización, un signo asociado a complejidad de la enfermedad y que indica que la proporción de GQ complejas es mayor a lo esperado.

Así pues, casi un 25% de los pacientes tienen gastrosquisis compleja que incluye principalmente atresias intestinales en dos tercios de los casos (140). El cierre primario puede no llegar a conseguirse en casi el 50% de los casos en algunas series publicadas, que incluyen los casos con necrosis, “closing” gastrosquisis, perforaciones, estenosis o vólvulos. Estos pacientes requieren ser controlados en un segundo tiempo quirúrgico (“*second look*”) con la colocación de un silo para permitir la recuperación del intestino y posterior cirugía intestinal según los hallazgos: creación de un estoma, resección intestinal y/o anastomosis intestinal (137).

En una comparación minuciosa (137) para evaluar el pronóstico de los recién nacidos con gastrosquisis sencilla vs compleja estimó que las formas complejas representan el 17% de los recién nacidos con gastrosquisis y se asocian con un aumento significativo de la morbi-mortalidad. La mortalidad de recién nacidos con GQ compleja (16.67%) fue significativamente mayor que con GQ simple (2,18%, RR: 5,39 [2,42-12,01], $p < 0,0001$). Se encontraron asimismo diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros: los bebés con GQ compleja iniciaron la alimentación enteral después y tardaron más tiempo en restaurar la alimentación enteral completa con una duración más larga de la nutrición parenteral. Su riesgo de sepsis neonatal, síndrome de intestino corto y enterocolitis necrotizante es mayor.

Presentan estancias hospitalarias mayores, y tienen más probabilidades de ser enviados a casa con alimentación por sonda enteral y nutrición parenteral. Concluyendo que una investigación debe centrarse en este subgrupo especial de pacientes, no sólo en la gestión postnatal, sino dirigiendo los esfuerzos para mejorar el diagnóstico y la predicción de la gastrosquisis compleja prenatalmente, así como implementar cualquier intervención fetal para aliviar su resultado desastroso.

En otra revisión de pacientes (142) se evidenció que las GQ complejas requieren mayor número de intervenciones quirúrgicas, que se asocia con un retraso en la consecución de la alimentación enteral completa y la estancia hospitalaria prolongada. De ciento ocho pacientes que fueron identificados con una mediana de seguimiento de 15,0 años (rango 4-37); noventa y cuatro (87%) tuvieron GQ simple y 14 (13%) GQ compleja. La obstrucción intestinal (n=34) fue la complicación de la GQ compleja más común, seguido por la

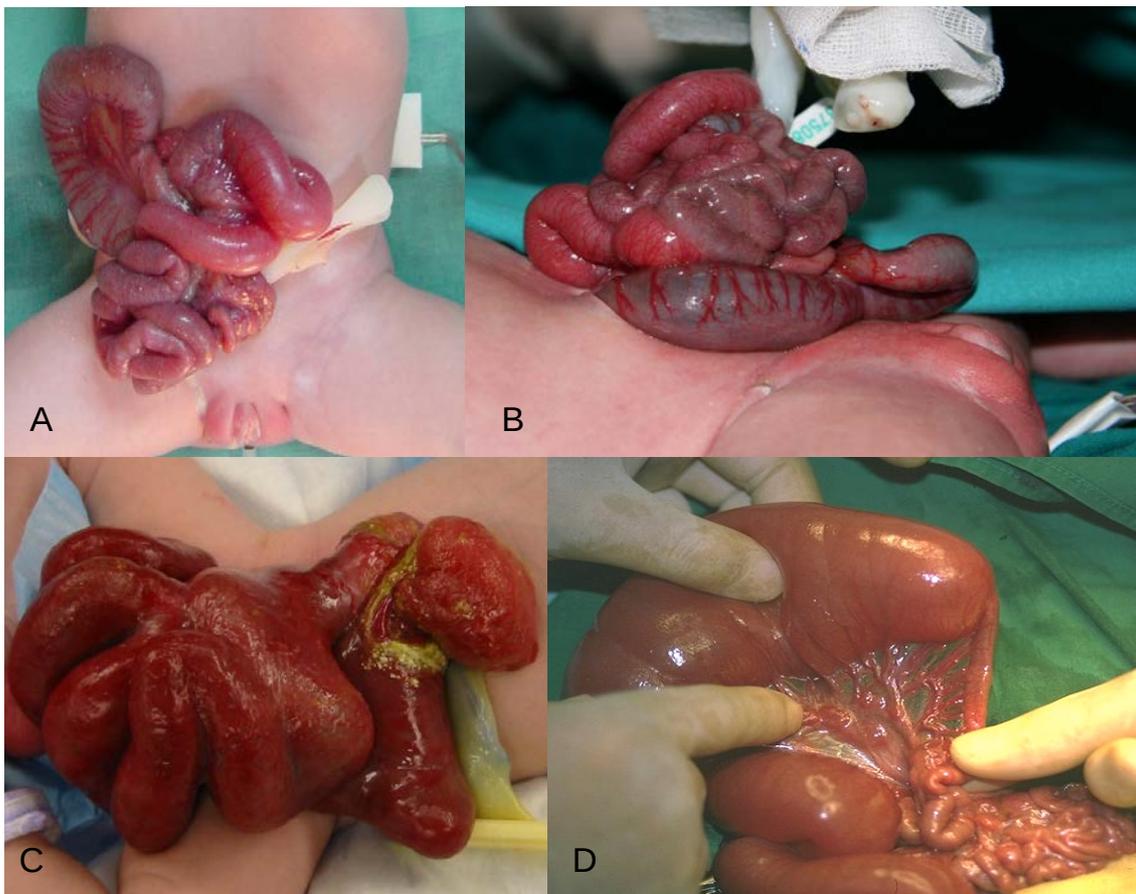


Ilustración 15 A y B: Gastrosquisis simple. C y D: Gastrosquisis compleja: "peel" intestinal (C) y atresia ileal (D).

estenosis de la anastomosis (n=8) y la isquemia intestinal (n=3). La media de tiempo entre el cierre de la gastrosquisis y la cirugía por complicaciones en la GQ compleja fue de 62,5 días (rango 1 día-15 años). Las intervenciones quirúrgicas fueron significativamente más frecuentes en la GQ compleja (86% vs el 17% en las simples) ($p<0,0001$). La tasa de supervivencia global fue del 90%. De la misma forma, un 32% de los pacientes con GQ compleja requirieron nutrición parenteral durante más de 28 días [9/28 (32%) en comparación con 13/80 en las simples (16%); $p=0,0468$], y la mediana del tiempo hasta lograr una alimentación enteral total (87 frente a 33 días; $p<0,0001$) y la estancia hospitalaria media fueron más largas (117 frente a 54 días; $p<0,0001$).

En una reciente revisión en dos Unidades de cuidados intensivos neonatales en EEUU (138), de 83 pacientes, 19 (23%) tuvieron gastrosquisis compleja, incluyendo atresias (68%), necrosis (37%), "closing" gastrosquisis (32%), perforación (21%), estenosis (21%), y vólvulos (11%). La ecografía prenatal no ayudó a predecir las complicaciones postnatales. En un 53% se pudo realizar el cierre primario. La duración de la nutrición parenteral total (NPT) fue de $14,4 \pm 1,9$ días en la GQ simple y $90,7 \pm 9,0$ días en la GQ compleja. En el grupo de GQ compleja la nutrición enteral se inició a los $35,9 \pm 4,6$ días. La estancia hospitalaria fue $104,4 \pm 9,6$ días. Los pacientes se sometieron a una mediana de 3 procedimientos abdominales (rango, 2-5) antes del alta. El 95% sobrevivió al alta; fueron dados de alta el 33% con NPT y 67% con alimentación enteral exclusiva. La supervivencia a dos años fue del 89%, con el 82% de la alimentación oral completa, el 12% en una combinación de la alimentación oral y por gastrostomía, y 1 paciente (que recibió un trasplante combinado intestinal y de hígado) en una combinación de nutrición enteral y parenteral. Así pues, aunque la gastrosquisis compleja continúa produciendo una morbilidad significativa; sin embargo, la mayoría de los pacientes están libres de NPT a los 2 años de edad.

Arnold *et al* (142) tras analizar un total de 4344 recién nacidos con gastrosquisis, obtenidos de una muestra nacional de casi 93 millones de altas compiladas a partir de las 2 bases de datos nacionales más importantes que

abarcan 16 años y 37 estados de EEUU; pudieron identificar 3870 gastrosquisis simples que representaban el 89,1% del grupo, mientras que el 10,9% (n=74) tenía enfermedad compleja. Los pacientes simples y complejos diferían en coexistencia de enfermedad cardíaca (8,3% vs 11,8%, $p=0.01$), el tipo de hospital donde fueron atendidos (78,7% frente a 84,1% de los tratados era en centros de 2º nivel, $p<0.01$), la mediana de duración de la estancia (28 vs 67 días, $p<0.01$), los gastos hospitalarios (\$ 90.788 versus \$ 197.871; $p<0.01$), y la mortalidad hospitalaria (2,9% vs 8,7%, $p<0.01$). Las complicaciones gastrointestinales (14,4% vs 83,5%, $p<0.01$), respiratorias (2,6% vs 4,6%, $p=0.01$), y infecciosas (24,3% vs 45,4%, $p<0.01$) también difirieron entre los grupos. Este análisis permite mejorar la caracterización y comprensión de las diferencias de los dos subgrupos clínicos. La mortalidad de los recién nacidos con gastrosquisis compleja es casi 7,6 veces mayor que aquellos con gastrosquisis simple (141) y la atresia intestinal asociada es el factor aislado predictivo de severidad más importante (143)

Es responsabilidad del obstetra y del cirujano pediatra el identificar prenatalmente los casos complejos, preferiblemente antes del nacimiento, aconsejar en consecuencia a los padres y centrar todos los esfuerzos en una forma completamente diferente de tratamiento respecto la gastrosquisis simple. Lamentablemente, el asesoramiento prenatal específico basado en el tipo de GQ y las posibles intervenciones prenatales para los casos de mayor riesgo no es actualmente posible en la práctica clínica moderna. Aunque la evolución específica de los hallazgos ecográficos puede dictar un parto prematuro, en ciertos casos, una ecografía tranquilizadora (ausencia de intestino dilatado) no descarta la gastrosquisis compleja. Este es un factor importante a considerar durante las consultas prenatales del feto; debiendo ser refinado la identificación prenatal de casos complejos y el asesoramiento familiar acerca el pronóstico de estos niños.

2.10 Base fisiopatológica y factores de riesgo

Una gran variedad de etiopatogénesis se han sugerido entre los posibles orígenes de la gastrosquisis. Las primeras explicaciones incluyen un

fallo de la formación mesodérmica (144), la ruptura del amnios alrededor del anillo umbilical (32), la involución anormal de la vena umbilical derecha y la interrupción de la arteria onfalo-mesentérica (145). Lamentablemente, todas estas hipótesis tienen grandes debilidades que las hacen cada vez más insostenibles. Las ideas más recientes enfatizan eventos tempranos del desarrollo que implican el pliegue del cuerpo fetal (146), o no incorporar el saco vitelino y otras estructuras vitelinas relacionadas en el tallo umbilical (147). Se ha sugerido un posible papel en la trombosis en este proceso para dar cuenta de una epidemiología inusual compartida con otros trastornos con aparentes orígenes disruptivos (148,149). Sin embargo, nuevas pruebas de que la hernia se produce únicamente entre el cordón y el anillo umbilical, además de otros hallazgos morfológicos, pone en duda estas hipótesis de desarrollo, que ven una separación completa entre el espesor de la pared abdominal y el cordón (150). Los factores maternos de riesgo más comunes que se conocen son la corta edad materna, la nuliparidad (independiente de la edad), y el índice de masa corporal bajo; todos ellos asociados con el aumento de los niveles de estrógenos maternos en el primer trimestre, al igual que otros, como el consumo de alcohol. Como saben, el estrógeno es un factor de trombofilia conocido, y por lo tanto consistente para sus orígenes disruptivos (151). Como alternativa, se propone una doble patogénesis donde la involución normal de la arteria umbilical derecha crea una predisposición localizada a un evento trombótico que debilita el anillo umbilical, creando un área de potencial hernia.

Finalmente, este último modelo hormonal sugiere una explicación para el reciente aumento en las frecuencias de gastrosquisis (152) como respuesta a niveles crecientes de factores ambientales endocrinos disruptores (especialmente dependientes de estrógeno). Estos contaminantes son diversos, y tienen múltiples efectos que varían geográficamente y en el tiempo (28).

2.10.a-Edad materna de concepción / nulípara

Tal como hemos comentado entre 1995-2012, la prevalencia de gastrosquisis aumentó en todas las categorías de edad de la madre, y el

cambio porcentual anual promedio varió de 3,1% en madres de <20 años blancas no hispanas (caucásicos) al 7,9% en gestantes <20 años negras no hispanas (14). La gastrosquisis está fuertemente asociada con la edad joven materna, y un informe anterior de Estados Unidos indicó que la prevalencia de gastrosquisis casi se triplicó entre 1995 y 2012; siendo el aumento estimado más grande durante este período de 18 años (263%) para las madres no hispanas de raza negra de <20 años (razón de prevalencia=2,0; IC del 95%: 1,6-2,5).

El Centro de Vigilancia de Anomalías Congénitas de Hungría (153) posee otra gran base de datos de 21.494 malformaciones congénitas aisladas y 34.311 controles emparejados. Tras analizar un gran número de variables entre centenares de malformaciones diferentes, se volvió a confirmar que el mayor riesgo de gastrosquisis se encontró en el grupo de edad más joven (19 años o menos), este hecho se comparte únicamente con un pequeño número de otras malformaciones (defectos cardíacos congénitos, criptorquidia y pie zambo).

A pesar de que la pronta edad materna ha sido identificado como un factor de riesgo específico en varios estudios (154,155), su etiopatogénia sigue siendo desconocida. Hasta donde sabemos, no se han establecido las diferencias entre las madres jóvenes de recién nacidos con gastrosquisis y las madres jóvenes de lactantes con otras malformaciones congénitas. Comparando en 3 grupos las características de estas madres jóvenes con otras malformaciones y/o bebés sanos (156) se encontró que las variables asociadas significativamente al grupo de gastrosquisis fueron: ascendencia africana, el tabaquismo, el alcohol, el aborto del embarazo anterior y la medicación, principalmente dependientes de estrógenos. Tras ajustar los resultados con una regresión multivariante, solamente la pérdida de un embarazo anterior mantuvo su significación cuando se compara con el grupo de otras malformaciones congénitas (OR=2,34; IC 95%: 1,37-3,97; $p=0,002$), así como con el grupo sano (OR=3,43; IC 95%: 2,07-5,66; $p<0,001$). El aborto del embarazo anterior fue identificado como el principal factor de riesgo para la gastrosquisis, así como el uso de hormonas sexuales, tal vez relacionados con

un aborto anterior; este hecho podría desencadenar un mecanismo disruptivo, debido a su efecto trombofílico. Así pues, se sospecha que la baja edad materna, un aborto previo o tomar medicación podría interactuar a través de un mecanismo hormonal estrogénico.

2.10.b-Índice de masa corporal

El sobrepeso o la obesidad materna se ha asociado con un menor riesgo (157). Siega-Riz *et al* se planteó investigar el efecto conjunto de la edad y el peso para identificar los umbrales de riesgo asociado con el índice de masa corporal (IMC) para una edad determinada (158). Los datos de “*National Birth Defects Prevention Study*” incluyeron 464 recién nacidos con gastrosquisis y 4842 controles sanos. El estudio de estas dos variables, el IMC y la edad materna, se asoció significativamente con la gastrosquisis y parecen interactuar entre ellos ($p=0,0001$) después de ajustar por el nivel de estudios, la raza/etnia materna, educación, ingresos, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el uso de vitaminas, medicamentos vasoconstrictores y diabetes gestacional. Los datos indican que las mujeres que son más jóvenes y que tienen un menor índice de masa corporal corren el mayor riesgo; una mujer con un IMC de 17 que da a luz a los 15 años tiene 7 veces las probabilidades ($ORa=7,0$; IC del 95%: 4.2-11.5) de tener una descendencia con gastrosquisis en comparación con una mujer de 24 años de edad con un IMC de 23. En cambio, como se ha constatado en otros estudios (159), un $IMC \geq 25kg/m^2$ actuaría como posible factor de protección ($ORa 0,2$; IC del 95%: 0,1-0,5). El mayor riesgo de gastrosquisis asociado a la baja edad materna y el IMC antes del embarazo parece sugerir un papel etiológico en relación con la inmadurez biológica para este defecto congénito en particular (160,161).

2.10.c-Factores dietéticos maternos

El estado nutricional durante el embarazo es un factor ambiental bien establecido asociado con la salud y el crecimiento fetal y se cree que un suministro óptimo de los ácidos grasos es esencial para el desarrollo fetal

normal (162). Se ha sugerido que una mujer portadora de un bebé con gastrosquisis puede tener una dieta subóptima en relación a la ingesta de ácidos grasos (163). Los primeros informes sobre la gastrosquisis encontraron que el epitelio amniótico (membranas placentarias) de algunos bebés con esta entidad revelaban una "vacuolización peculiar" (164). Más tarde se averiguó que las células epiteliales se llenan de gotas de lípidos (165), que posteriormente se determinaron como altas cantidades de ácidos grasos saturados y monoinsaturados y carentes de poliinsaturados. Recientemente se ha notificado de que una mayor ingesta dietética de ácido linoleico omega-6 se asocia con un mayor riesgo de gastrosquisis (166). Como resultado de estos hallazgos, se realizó un estudio de seguimiento para investigar más a fondo el potencial papel de los ácidos grasos en la gastrosquisis (115).

El estado de embarazo se asocia con cambios en el metabolismo de los lípidos (167). Después de un descenso inicial de los ácidos grasos en las primeras 8 semanas de embarazo, hay un aumento constante que se cree que es el resultado del aumento de los niveles de estrógenos (168). Se ha sugerido que el estrógeno "pico" que se ve en el embarazo temprano, especialmente entre las mujeres más jóvenes con un índice de masa corporal bajo, que también son factores de riesgo bien establecidos para la gastrosquisis (169), puede afectar a la señalización celular en el desarrollo temprano, inducir la trombosis, y/o iniciar una interrupción vascular como se han encontrado con niveles de estrógenos más altos y ser asociado con el riesgo de gastrosquisis (170). La gastrosquisis parece exhibir una etiología heterogénea y es posible que el aumento de los niveles de estrógenos durante las primeras etapas del embarazo podría ser el factor "mediador" en el metabolismo alterado de los lípidos. La inflamación como producto de los cambios en el equilibrio óptimo de ácidos grasos en respuesta al rápido aumento de los niveles de estrógenos puede tener mecanismos vinculados en la fisiopatología de la gastrosquisis. El momento de pico de estrógenos y los cambios de estos ácidos grasos, puede estar cerca cuando se produce el defecto que genera la gastrosquisis, prestando más apoyo a un posible papel a los ácidos grasos en su desarrollo. Las madres con un bebé con gastrosquisis y sus bebés tenían niveles

consistentemente altos de ácido palmitoleico ($p < 0,05$), las madres con gastrosquisis tenían menores niveles de ácido oleico durante el embarazo y en el parto, y mayores niveles de DHA en el parto (Ácido docosahexaenoico, ácido graso esencial poliinsaturado de la serie omega-3) ($p < 0,05$). La carga lipogénica fue significativamente menor en el parto para las madres con gastrosquisis ($p < 0,05$) y el índice de desaturación fue sistemáticamente mayor en las madres y los bebés con gastrosquisis ($p < 0,01$). Estos hallazgos sugieren que la inflamación materna temprana, posiblemente como resultado de un desequilibrio de ácidos grasos y consecuentemente a una alteración vascular, puede ser el mecanismo subyacente responsable de al menos algunos casos de gastrosquisis.

En cambio, otros estudios han observado resultados contradictorios en el riesgo de gastrosquisis, concluyendo que éste está poco influido por la ingesta preconcepcional de cualquier micronutriente, macronutriente, aminoácido o un ácido graso en particular (171). De hecho, para muchos nutrientes, incluso grandes variaciones en la ingesta en las madres no afectaron el riesgo de gastrosquisis en el feto.

Sin embargo, el examen de los nutrientes individuales puede no reflejar completamente el complejo papel que la nutrición previa a la concepción podría desempeñar en la etiología de la gastrosquisis. Una mirada más amplia a las vías de nutrientes y la calidad de la dieta (a diferencia de los nutrientes individuales), posiblemente en asociación con la evaluación de biomarcadores, podría proporcionar información adicional sobre el papel de la nutrición en la etiología y el aumento de la prevalencia mundial de la gastrosquisis. Con esta finalidad, la prestigiosa “National Birth Defects Prevention Study” ha llevado a cabo una revisión para investigar la calidad de la dieta materna(172) entre 1125 casos de gastrosquisis y 9483 controles. Los casos se recogieron de 10 sistemas de vigilancia de defectos de nacimiento de Estados Unidos. Utilizando un cuestionario de frecuencia de 58 alimentos, los entrevistadores preguntaron a las madres sobre su comida normal y la ingesta de cereales durante el año antes de la concepción. Las puntuaciones de la calidad de la dieta [Índice de Calidad de dieta (ICD) y la puntuación de la dieta mediterránea (Mediterranean

diet score, MDS)] se calcularon utilizando cuartiles específicos. Se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de padecer gastrosquisis con el aumento de la calidad de la dieta, tanto para el ICD como para el MDS. Entre las mujeres hispanas, el riesgo de gastrosquisis disminuyó significativamente con el aumento de los cuartiles de ICD: cuartil 2, ORa=0,58 (IC del 95%: 0,40-0,86); cuartil 3, ORa= 0,52 (IC del 95%: 0,36-0,79) y el cuartil 4, ORa= 0,48 (IC del 95%: 0,32-0,76). En conclusión, el aumento de la calidad de la dieta entre las mujeres, según las escalas de cuartiles de la ICD y la MDS, mostró una reducción del riesgo de gastrosquisis.

2.10.d-Medicación materna

El “*National Birth Defects Prevention Study*” clasificó los casos con defectos de nacimiento y controles sanos en 10 estados de los EEUU con el propósito de identificar posibles factores de riesgo (173). Las madres de los casos y los controles fueron entrevistados sobre los factores demográficos, médicos y de comportamiento antes y durante el embarazo. Entre las exposiciones y estilos de vida encontrados estadísticamente significativos como factores de riesgo para la gastrosquisis(174) se incluyen las mujeres que fuman (ORa=1,51; IC del 95%=1.12-2.3), toman ibuprofeno (ORa=1,61; IC del 95%=1.23-2.10) y/o consumen alcohol (ORa=1,38; IC del 95%=1,06-1,79) durante el primer trimestre (175).

En este mismo estudio se examinó la posible asociación entre el uso de medicamentos antiherpéticos (173)(aciclovir, valaciclovir o famciclovir) durante el embarazo temprano y la gastrosquisis. Las madres de 1,1% (n=10) de los 941 casos de gastrosquisis y el 0,3% (n=27) de los 8.339 controles refirieron el uso de medicamentos antiherpéticos durante el mes antes de la concepción hasta el tercer mes de embarazo. Los odds ratios ajustados para dicho uso en relación con la gastrosquisis fueron del 4,7 [IC 95% 1.7-13.3] y 4,7 [IC 95% 1.2-19.0] entre las mujeres con y sin herpes genital respectivamente, en comparación con las mujeres sin herpes o sin tratamiento antiherpético. Entre las mujeres que no informaron el uso de medicamentos antiherpético, la

odds ratio para el herpes genital en relación con gastrosquisis fue de 3,0 [IC del 95%: 1,6-5,7]. Este estudio plantea la posibilidad de un mayor riesgo de gastrosquisis ya sea por el uso de medicamentos antiherpéticos durante el embarazo temprano o la infección por herpes genital subyacente para el que se indicó.

Como ya hemos comentado, un factor de riesgo conocido de la gastrosquisis implicaría un aumento de los niveles de estrógeno maternos. Por otro lado, la evidencia clínica y de laboratorio apoya una posible reactivación por el estrógeno del herpes simple latente. Por lo tanto, la gastrosquisis y el herpes genital (+/- medicación) ambos podrían estar relacionados con los niveles altos de estrógeno maternos, lo que explica su asociación (176). También, para la *Escherichia coli*, la causa más común de infecciones del tracto urinario (ITU), los niveles más altos de estrógeno pueden aumentar el riesgo de ITU mediante el aumento de la adhesión bacteriana.

2.10.e-Abuso de drogas/Desorganización social

Estudios epidemiológicos informan que las madres de los niños con gastrosquisis eran más jóvenes, fumaban más cigarrillos por semana respecto a los controles (177), fueron expuestas a drogas ilegales, y sufrieron de violencia doméstica con más frecuencia que los controles (178,179). También se ha relacionado un aumento del riesgo de gastrosquisis entre las mujeres que tomaron marihuana durante el primer trimestre.

Un estudio epidemiológico de Canadá (180), dio a luz que las madres de los recién nacidos con gastrosquisis son jóvenes, a menudo de comunidades pequeñas donde fumar (37%) y el uso de drogas ilícitas son hábitos comunes. Las madres solteras reciben menos atención perinatal (OR 0,06; IC del 95%: 0,02-0,28) y geográficamente, las madres con problemas sociales que viven en lugares más aislados son más propensas a someterse a una cesárea (OR 3,84; IC del 95%: 1,26-11,74). El consumo de cocaína predice una menor probabilidad de parto en un centro previsto (OR 0,25; IC del 95% 0,08-0,79), y también se asocia con una mayor probabilidad de lesión intestinal al nacer (OR 6,26; IC del 95%: 1,52-25,72). Los bebés de las madres

de las comunidades aisladas gastarán una media de 31,9 días más en el hospital debido a un mal control gestacional.

2.10.f-Infección genito-urinaria

Estudios epidemiológicos de EEUU (181) de 505 madres con descendientes con gastroquiasis y 4924 recién nacidos vivos sanos como controles informaron que alrededor del 16% (n=81) de las madres de casos y el 9% (n=425) de controles informaron de una infección genitourinaria en el período gestacional; 4% (n=21) y el 2% (n=98) informaron de una infección de transmisión sexual y el 13% (n=67) y el 7% (n=338) informaron de una infección del tracto urinario, respectivamente. Las madres con niños con gastroquiasis de <25 años reportaron tasas más altas de infección del tracto urinario solo y en combinación con una infección de transmisión sexual en comparación con las madres controles. En las mujeres que informaron de los dos tipos de infección, hubo un mayor riesgo de gastroquiasis en la descendencia (ORa=4,0; IC del 95%: 1.4-11.6). En este estudio poblacional, se encontró que las infecciones genitourinarias justo antes o durante el embarazo temprano se asociaron con un aumento moderado del riesgo de gastroquiasis en la descendencia. El riesgo fue mayor en las mujeres que habían tenido tanto una infección del tracto urinario y una infección de transmisión sexual, y la infección se dio con mayor frecuencia en las mujeres menores de 25 años que por encima de los 25 años.

El mayor riesgo se observó entre las mujeres que informaron de una infección urinaria aislada (ORa=2,3; IC del 95%: 1.5-3.5)(182), mientras que la razón de probabilidad para las enfermedades de transmisión sexual sólo era un poco elevada (ORa=1,2; IC del 95%: 1.0-1.5). Cuando consideramos la asociación conjunta de las infecciones urinarias y la edad materna joven, se observó un efecto sinérgico. Entre las mujeres menores de 25 años de edad, la odds ratio para la infección de orina era de 2.6 (IC del 95%: 1.7-4.0) y para las mujeres >25 años fue de 1,8 (IC del 95%: 0.6-5.9).

Estos resultados, de confirmarse, sugieren un papel de la infección genito-urinaria como un factor de riesgo para la gastroquiasis, especialmente

entre las mujeres más jóvenes.

2.10.g-Otros factores de riesgo

Se ha pretendido estudiar mediante numerosos estudios ambientales la correlación entre exposiciones durante el embarazo y los meses previos a la gestación con diferentes malformaciones congénitas (183). Las bases de datos nacionales facilitan enormemente esta labor y tras complejos análisis multivariantes se han podido encontrar varias exposiciones que podrían incrementar el riesgo de gastrosquisis.

En California se estudió (184) si las exposiciones gestacionales tempranas a pesticidas se asocian con mayor riesgo de gastrosquisis. Entre los 22 grupos de plaguicidas químicos analizados, ninguno tuvo una odds ratio elevada, aunque la exposición al grupo triazina mostró significación parcial estadística. Entre los 36 pesticidas químicos específicos analizados, sólo la exposición a los destilados de petróleo se asoció con un riesgo elevado, ORa=2.5 (IC del 95%: 1.1-5.6). En general, no se observó una inferencia estadística cuando los análisis se estratificaron por edad de la madre o cuando la estimación del riesgo se ajustó por raza / etnia, el índice de masa corporal, el uso de suplementos de ácido fólico y el tabaquismo. En otro estudio (185) se encontró una OR similar a exposiciones a herbicidas/fungicidas (ORa=1,88; IC del 95%: 1.16-3.5).

En estudios epidemiológicos poblacionales de Salud Ambiental en los Estados Unidos (186), se ha observado una evidencia preliminar que sugiere que ≥ 15 minutos de ducha diaria durante el primer trimestre de embarazo podrían tener potenciales efectos teratogénicos, sobre todo para la gastrosquisis (ORa por edad, raza y poder adquisitivo: 1.43, IC del 95%: 1.18-1.72). Dada la alta prevalencia de ≥ 15 minutos de ducha (es decir, más de la mitad de las mujeres de control en el presente estudio), deben realizarse estudios adicionales para corroborar éstos hallazgos, comprender mejor los mecanismos que pueden estar implicados y evaluar las implicaciones para la salud pública.

En otro estudio con los mismos fines de la “National Birth Defects Prevention Study” (187,188), aunque no se ha encontrado asociación con el uso de la piscina y la gastrosquisis, en el subconjunto de las gestantes mayores de 20 años se observó una evidencia que sugiere que el uso de la piscina podría aumentar el riesgo. Otros estudios han analizado exposiciones laborales y malformaciones congénitas sin encontrar resultados significativos (189). Sin embargo, dado el gran número de comparaciones llevado a cabo, no se puede descartar la posibilidad de que estos hallazgos observados se deban a la casualidad.

El papel del estrés materno en la etiopatogenia de algunos defectos congénitos no queda claro, no sabemos si acontecimientos estresantes en el primer trimestre del embarazo son factores de riesgo para la gastrosquisis y el apoyo social puede ser un factor protector (190). Dos o más sucesos estresantes en el primer trimestre (ORa=4,9; IC 95% 1,2-19,4), y el cambio de vivienda habitual en el primer trimestre (ORa=4,9; IC 95% 1,7-13,9) se asociaron fuertemente con el riesgo de gastrosquisis, independientemente de factores de riesgo conductuales como el tabaquismo, el alcohol y la mala alimentación. La disponibilidad percibida de apoyo social no se asoció con un menor riesgo de gastrosquisis (ORa=0,8; IC del 95%: 0,2-3,1). Esto sugiere que las vías de estrés pueden participar en la etiología de la gastrosquisis.

2.11 Defectos de la pared abdominal. Diagnóstico

2.11.a-Diagnóstico prenatal

La posibilidad de diagnosticar esta malformación antes del nacimiento, constituye una gran ventaja que beneficia al niño y su familia ya que permite asesorar correctamente a los padres, programar el nacimiento en un centro terciario capacitado para realizar la corrección quirúrgica y prevenir complicaciones intrauterinas del intestino eviscerado. Esto es motivo de preocupación debido a que el coste de la atención asociada con el tratamiento

de la gastrosquisis es alta, con una estimación promedio de 123.200 dólares para la hospitalización y honorarios médicos en 2002 (191).

La primera sospecha de la existencia de una gastrosquisis puede surgir al constatar una concentración elevada de Alfa-fetoproteínas (AFP) en el suero materno.

Los niveles séricos elevados de AFP en el segundo trimestre son útiles como prueba de detección para ambos: gastrosquisis y onfalocele. La alfa-fetoproteína es una proteína producida por los tejidos fetales, secretados en suero fetal y materno. La concentración máxima se alcanza en la semana 14 del embarazo. La AFP también se encuentra en el líquido amniótico, orina y líquido cefalorraquídeo. Su función es llevar a hormonas necesarias para el desarrollo normal, así como otras sustancias necesarias para el desarrollo fisiológico fetal. Las mediciones elevadas se asocian no solo a los defectos de cierre del tubo neural como tradicionalmente se creía, sino también a los defectos de cierre de pared abdominal.

Debido al contacto de las vísceras libremente en el líquido amniótico, el nivel de alfa-fetoproteína (AFP) se incrementa tanto en sangre materna como en el líquido amniótico. Sin embargo, la sensibilidad de este screening varía según el tipo de defecto. Cabe señalar que el nivel de aumento de AFP en el onfalocele no llega a niveles tan altos como en la gastrosquisis. Se considera altamente sensible para diagnóstico de gastrosquisis (>90% según distintos estudios) en relación al onfalocele (60-70%)(192). La diferencia parece estar dada por el efecto protector que ejerce la membrana peritoneal cobertora sobre las vísceras en el onfalocele, que de este modo no se encuentran expuestas al líquido amniótico directamente como ocurre en el caso de la gastrosquisis.

Otro marcador que se ha utilizado pero con menor sensibilidad es la dosificación de gonadotrofina coriónica (hCG).

La ecografía es el método de elección para la detección y confirmación diagnóstica de la gastrosquisis y a diferencia de lo que ocurre con el onfalocele,

cuya imagen puede corresponder a un proceso embriológico normal a las 10 semanas, la presencia de intestino flotando libremente en el líquido amniótico es patológica a cualquier edad gestacional, si bien el diagnóstico de gastrosquisis antes de las 15 semanas resulta excepcional (193).

Diagnóstico ecográfico

Desde la introducción de la ultrasonografía a fines de los años 1950, la ecografía durante el embarazo ha sido utilizada para determinar la edad gestacional, la detección de embarazos múltiples, determinar la localización de la placenta, diagnosticar malformaciones fetales, como guía en diagnóstico y tratamiento intrauterino y para corroborar el estado de bienestar fetal.

La primera descripción de una ecografía obstétrica la efectuó Donald en 1958 durante una investigación sobre tumores abdominales. El sugirió que el útero grávido presentaba la situación ideal para esta clase de estudios al contener en su cavidad una sustancia líquida y el feto como masa sólida.

Los avances en la tecnología, han permitido actualmente la optimización de la calidad de las imágenes con tal magnitud que han hecho de la ecografía la modalidad de elección para obtener información sobre la anatomía fetal y se transformó en uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico y tratamiento de sus malformaciones.

Las malformaciones congénitas son responsables del 20-25% de las muertes perinatales; muchas de ellas ocurren esporádicamente en fetos que no presentaban factores de riesgo conocidos (194).

Por esta razón, el estudio ecográfico de rutina se encuentra dentro del screening habitual del control del embarazo. La sensibilidad y especificidad con que se detectan las distintas malformaciones es muy variable y depende no solo de la estructura malformada, sino también de la experiencia del operador.

La ecografía fetal es muy sensible en la identificación de defectos de la pared abdominal anterior. Se calcula que ya con los ecógrafos 2D se podían diagnosticar correctamente el 70% de las gastrosquisis en la ecografía del 2º trimestre llegando ahora con los nuevos ecógrafos 3D al 81% de diagnósticos

en la misma semana de gestación (195) (ver **ilustración 16**).

Las técnicas contemporáneas pueden predecir los pacientes con gastrosquisis complicadas y su pronóstico se puede correlacionar con el grado de dilatación intestinal. La dilatación del intestino intra-abdominal mayor a 14 mm es predictivo de la atresia intestinal en un 29% de los casos (196) (riesgo relativo=3.1, IC 95%=1.2–8.2, sensibilidad=57.1%, especificidad=75.0%, valor predictivo positivo=28.6% y valor predictivo negativo=90.9%).



Ilustración 16 Diagnóstico prenatal ecográfico (2D vs 3D). flechas: asas herniadas extrabdominales

El uso de imágenes de resonancia magnética no es habitual y se limita a la gastrosquisis más complejas y en ciertos casos se puede utilizar como un complemento para evaluar la atresia intestinal acompañante (197).

El diagnóstico ecográfico de Gastrosquisis en el primer trimestre es dificultoso dada la normal herniación del intestino medio en el cordón umbilical al principio de la gestación lo cual puede dar lugar a falsas interpretaciones. A partir de las 12 a 14 semanas de gestación el diagnóstico ofrece mayor seguridad (198). La presencia de gastrosquisis se confirma como un defecto evidente de la pared abdominal anterior, con la emergencia de asas intestinales que protruyen hacia el amnios, que invariablemente se ubican a la derecha del cordón umbilical intacto. Suele ocurrir una desproporción evidente entre el tamaño del defecto y las vísceras protruidas en relación al tamaño del abdomen fetal.

A diferencia de la gastrosquisis (199), el diagnóstico de onfalocele se puede realizar a partir de la 10ª semana de gestación cuando a través de una ecografía transvaginal se puede observar una masa ecogénica que protruye de tamaño similar al diámetro abdominal del feto. El aspecto ecográfico es variable, sin embargo hay un dato fundamental que lo diferencia de la gastrosquisis y es que el cordón umbilical emerge desde el extremo distal de la membrana que cubre el defecto; el estudio con doppler facilita la visualización del mismo. Otra diferencia evidente con la gastrosquisis es que generalmente la porción intrahepática de la vena umbilical cursa a través de la porción central del defecto y en ocasiones puede aparecer ascitis.

La ruptura de la membrana cobertora del defecto puede hacer difícil el diagnóstico diferencial con una gastrosquisis, sin embargo, es poco frecuente que esta se rompa en la vida intrauterina (200). Es más común la rotura de la misma en grandes defectos y en general se rompe durante el parto o postnatalmente.

Una vez hecho el diagnóstico de gastrosquisis se deberán descartar anomalías asociadas; se conoce que la gastrosquisis raramente se asocia a anomalías cromosómicas, grandes series de pacientes así lo han demostrado. También se sabe que es rara la asociación con malformaciones extra gastrointestinales. Sin embargo es común encontrar anomalías gastrointestinales entre un 20-40% de los casos. Estas incluyen atresias de todo tipo, síndrome de "apple peel", intestino corto, malrotación, vólvulos e infarto intestinal.

Los fetos portadores de gastrosquisis tienen alto riesgo de presentar un número importante de complicaciones que pueden poner en riesgo la supervivencia tanto intraútero como postnatal. Es común la presencia de retraso de crecimiento intrauterino (afecta más del 70% de los fetos), oligoamnios o polihidramnios y amenaza de parto prematuro en un tercio de los casos(201).

En general las alteraciones en el líquido amniótico se hacen evidentes en el tercer trimestre y según algunos autores, puede estar asociado a

sufrimiento fetal, tema aún controvertido (202).

Desde el punto de vista ecográfico, la gastrosquisis se diagnostica utilizando los siguientes criterios (203,204) (ver **ilustración 17**):

1. Presencia de varias asas intestinales herniadas desde el borde derecho del cordón umbilical y flotando libremente en el líquido amniótico sin membrana circundante (diagnóstico diferencial con onfalocele).

2. Cordón umbilical insertado normalmente en el margen izquierdo del defecto.



Ilustración 17 Diagnóstico ecográfico prenatal: engrosamiento y hiperecogenicidad de la pared intestinal con dilatación de asas intestinales.

3. El intestino delgado y grueso se encuentran herniados en el 100% de los casos. Otros órganos eviscerados con menor frecuencia pueden ser: estómago, vesícula biliar, vejiga, ovarios y trompas, testículos, y muy excepcionalmente parte del hígado.

4. Por su rareza, la presencia de hígado en el defecto u otras malformaciones asociadas, deben generar sospecha de estar ante la presencia

de otra entidad tal como un onfalocele roto, gastrosquisis por bandas amnióticas o defectos no clasificados.

5. Los fetos suelen presentar percentiles bajos para la edad gestacional.

6. El líquido amniótico suele encontrarse en cantidades normales.

7. Ausencia de otras malformaciones asociadas.

El hallazgo ecográfico del sonolusencia (“matting”) es sugestivo de formación de “peel” (prueba exacta de Fisher $p=0,007$), especialmente si este se acompaña de líquido amniótico teñido de meconio (205).

Para evaluar la eficacia actual del cribado ecográfico prenatal de rutina para la detección de la gastrosquisis y onfalocele en Europa se han recogido los datos de 19 registros de malformaciones congénitas de 11 países europeos (206). Se observó que la sensibilidad de la ecografía prenatal para detectar el onfalocele fue del 75% (103/137 defectos). La media de edad gestacional al diagnóstico fue de 18 ± 6 semanas de gestación. La tasa de detección prenatal general para la gastrosquisis fue del 83% (88/106 gastrosquisis) y la edad gestacional media al diagnóstico fue de 20 ± 7 semanas de gestación. Las tasas de detección varió entre los registros del 25 al 100% para onfalocele y del 18 al 100% para la gastrosquisis. De los 137 casos de onfalocele menos de la mitad de los casos fueron nacidos vivos ($n=56$; 41%); un alto número de casos resultó en muertes fetales ($n=30$; 22%) e interrupciones del embarazo ($n=51$; 37%). De los 106 casos de gastrosquisis hubo 62 (59%) nacidos vivos, 13 (12%) que terminaron con muerte fetal intrauterina y 31 (29%) interrumpieron el embarazo. Se ha observado que hay variaciones regionales significativas en las tasas de detección en Europa que reflejan las diferentes políticas, el equipo y la experiencia de los profesionales. Una alta proporción de los defectos de la pared abdominal se asocian con malformaciones concurrentes, síndromes o anomalías cromosómicas, haciendo hincapié en la necesidad de la introducción de la ecografía detallada repetida como un procedimiento estándar. Todavía

hay una tasa relativamente alta de interrupción voluntaria del embarazo para ambos defectos, incluso en casos aislados, que generalmente tienen un buen pronóstico después de la reparación quirúrgica.

La ecografía convencional y la ecografía doppler-color resultan además de gran utilidad para evaluar el pronóstico intrauterino y la eventualidad de aparición de complicaciones a nivel del intestino eviscerado. Para tal fin, se recomienda efectuarlas periódicamente (1 cada 15 días hasta la semana 32 y posteriormente una semanal) ya que como comentábamos con anterioridad, el intestino puede dañarse evolutivamente por la acción del líquido amniótico sobre su superficie o por constricción a nivel de los bordes del anillo del defecto, que en ocasiones puede re-epitelizarse y cerrarse cercenándolo y sesgando las asas intestinales evisceradas (“closing” GQ).

La manera de evaluar el grado de daño intestinal es aún tema de controversia. Un estudio de Bond *et al* (207) halló una incidencia aumentada de necrosis y atresia junto con un período de íleo postoperatorio más prolongado, en fetos con dilatación y engrosamiento ecográfico de la pared intestinal.

Sin embargo otros como Sipes y Lenke (206) no pudieron confirmar esos hallazgos. Posteriormente muchos autores intentaron encontrar parámetros ecográficos predictores de lesión intestinal y coinciden en señalar al aumento del diámetro intestinal como un elemento de alarma. Langer (120) encontró que el diámetro intestinal confrontado a la edad gestacional, resultaba una útil herramienta para deducir el daño del intestino, y en un estudio prospectivo Abuhumad *et al* (208) determinaron que un diámetro mayor a 10 mm entre las 28 y 32 semanas resultaba altamente predictivo de deterioro intestinal. Como agregado de gran importancia pronóstica, la presencia de intestino dilatado dentro de la cavidad abdominal, es patognomónico de la aparición de una atresia en general originada por constricción a nivel del anillo.

En general, se utiliza el diámetro intestinal y la evaluación del flujo de la arteria mesentérica superior como signos objetivos para la toma de conductas. El algoritmo utilizado se ha protocolizado en la mayoría de centros. El hallazgo

de doppler patológico en la arteria mesentérica superior y de asas dilatadas dentro de la cavidad abdominal vaticinan la presencia de severas complicaciones intestinales que pueden desembocar en el vólvulo completo del intestino medio cuyas consecuencias son devastadoras. Es por este motivo que ante la aparición de estos hallazgos se indica de inmediato provocar el parto por cesárea.

Para el resto de los pacientes, la decisión sobre la vía de parto se basará en la conveniencia del centro, teniendo en cuenta que no hay estudios que justifiquen categóricamente el parto por cesárea como vía electiva para evitar complicaciones.

De cualquier manera, en nuestro medio, sobre todo en aquellos hospitales públicos donde el personal de planta con mayor entrenamiento no se encuentra disponible en forma permanente, la decisión de efectuar una cesárea se encuentra justificada más aún tratándose de esta patología en la que, si bien la derivación no es una emergencia, resulta conveniente que se efectúe con brevedad.

El seguimiento ecográfico del intestino es otro factor importante a tener en cuenta. Para algunos autores, el espesor aumentado de la pared intestinal, así como el grado de dilatación de las asas con peristaltismo disminuido en controles sucesivos, sugieren mal pronóstico postnatal, mayor asociación con complicaciones intestinales, retraso en la realimentación postnatal y síndrome de hipoperistalsis asociado. Por todo esto, en muchos centros prefieren asegurar la maduración pulmonar y terminar el embarazo precozmente ante la presencia de estos signos de agravamiento intestinal (209).

Aunque la evolución específica de los hallazgos ecográficos pueden dictar un parto prematuro, en ciertos casos, una ecografía tranquilizadora (ausencia de intestino dilatado) no descarta la gastrosquisis compleja. Este es un factor importante a considerar durante las consultas prenatales de la gestante.

En general, las imágenes de resonancia magnética (RM) a pesar que se consideran seguras para el desarrollo fetal no se utilizan con frecuencia en el diagnóstico de las malformaciones de la pared abdominal, porque son caras y no siempre están disponibles. La RM se puede utilizar además de los ultrasonidos en los casos en que el diagnóstico por ultrasonidos es incierto debido a oligohidramnios o obesidad. La RM puede detectar defectos de nacimiento y en otros órganos asociadas al onfalocele, tales como defectos del tubo neural o cardiovasculares. Su precisión diagnóstica es superior a la ecografía en algunos casos de malformaciones cerebrales debido a la alta resolución en tejidos blandos.

2.11.b-Diagnóstico postnatal

Inmediatamente después del alumbramiento, el equipo médico deberá confirmar las sospechas diagnósticas.

La rutina diagnóstica postnatal consiste en los siguientes pasos:

1. Confirmar la presencia del defecto y sus características (diferenciarla de un onfalocele roto o un defecto no clasificado).
2. Confirmar la ausencia o presencia de atresias, perforaciones o estenosis intestinales.
3. Estimar el grado de compromiso de la pared intestinal (color, "peel", zonas de necrosis, etc.)
4. Descartar anomalías asociadas visibles.
5. Descartar malformaciones no visibles (Eco-cardiograma, Ecografía abdominal, Rx del sistema esquelético).

Dada la escasa asociación con malformaciones asociadas en el caso de la gastrosquisis, las malformaciones no visibles pueden ser evaluadas después de la derivación e incluso después de la corrección quirúrgica.

2.12 Manejo prenatal obstétrico

No hay suficientes evidencias acerca de la óptima vigilancia prenatal y la práctica actual es variable. En general, los bebés son controlados (210) de forma variable con exploraciones ecográficas de crecimiento (90%), la ecografía Doppler de la arteria umbilical (85%), la cardiotocografía (65%) y el perfil biofísico (27%). Existe alguna evidencia de que la monitorización ecográfica del crecimiento, Doppler de la arteria umbilical y las medidas del diámetro del intestino conducen a la detección precoz de las complicaciones y puede ayudar a mejorar la mortalidad (211).

Aproximadamente un 5% de las gestantes decidirán interrumpir el embarazo y otro casi 5% abortará espontáneamente por otras causas (212). Muchos estudios han informado de una tasa de mortinatos de alrededor del 10%, y por lo tanto éstos deben ser considerados embarazos de alto riesgo. En una serie de casos (213) se describe que la tasa de muertes intra-útero ha disminuido a menos del 1,6% gracias a controles por cardiotocografía diaria (CTG) a partir de la 33 semanas de gestación y el parto electivo a las 36 semanas, recomendando estas medidas con el fin de disminuir la tasa de mortalidad. El uso de la frecuencia cardíaca fetal de rutina, y los exámenes Doppler de la arterial umbilical y de la arteria cerebral media para evaluar la presencia de redistribución arterial fetal pueden tener resultados comparables en términos de supervivencia. Pero, una de las ventajas de la monitorización fetal con Doppler arterial en lugar de la CTG es que puede ser menos probable que conduzca a intervenciones innecesarias debido a falsos positivos por mayor sensibilidad.

2.13 Estudios experimentales y nuevas estrategias de tratamientos prenatales.

Se han descrito varios modelos experimentales de gastrosquisis mediante teratógenos o provocados quirúrgicamente (214,215). Los teratógenos tienen una baja tasa de éxito y puede inducir otras anomalías de confusión, mientras que los modelos quirúrgicos tienen un replicado de la anomalía más consistente y son más adecuados para el estudio fisis-patológico posterior.

Mediante estos estudios experimentales se ha conseguido resultados idénticos a los fetos humanos. En el examen macroscópico, el intestino eviscerado de los fetos operados con gastrosquisis (216) (ver **ilustración 18**) apareció dilatado, edematoso, y se cubre con diversos grados de "peel" en comparación con el intestino de los controles de la misma camada. El peso



Ilustración 18 Estudio experimental en fetos de ratas
Research study to assess the meconium hypothesis (Correia-Pinto et al. J Pediatric Surg 2002)

corporal y la longitud intestinal se redujeron significativamente en los fetos con gastrosquisis en comparación con los controles. El peso por unidad de longitud intestinal se incrementó notablemente en fetos con gastrosquisis en comparación con los controles debido a la inflamación de su pared. En los fetos

con gastrosquisis, las asas de intestino se adhirieron entre ellas con marcada dilatación luminal. En comparación con los controles, la pared intestinal de los fetos con gastrosquisis apareció edematosa con vellosidades romas y venas y canales linfáticos dilatados.

Bergholz *et al* (217) diseñaron en un modelo fetal de cordero un estudio experimental con el objetivo de evaluar el impacto de la creación en la mitad de su gestación de un sencillo defecto de la pared abdominal (dejando el peritoneo íntegro) en comparación con un defecto con intestino eviscerado o solamente con epiplón herniado. Curiosamente, los tres grupos demostraron el intestino eviscerado inflamado. Parece ser que una simple incisión de la pared abdominal con el peritoneo íntegro es suficiente para el posterior desarrollo de la gastrosquisis.

Para evaluar la eficacia de varios tratamientos experimentales, se creó un modelo de pollo (62) realizando periódicas transfusiones de líquido amniótico. Posteriormente los intestinos fueron evaluados con microscopía para detectar la presencia de la congestión de la mucosa y el edema de la muscular y serosa. Se midieron el grosor muscular medio y la densidad de células de Cajal. El espesor muscular medio aumentó significativamente en el grupo de gastrosquisis en comparación con los grupos de control e infusión de LA. La intensidad de tinción mediante *c-Kit*, la morfología y localización de las ICC fueron similares en todos los grupos pero la media de la densidad ICC disminuyó significativamente en el grupo de gastrosquisis cuando se compara con el grupo control ($p < 0,01$), y aumentó significativamente después del tratamiento de intercambio de LA ($p < 0,01$). La disminución de la densidad de ICC encontrado en las asas intestinales dañadas con gastrosquisis se evitó con el tratamiento intrauterino. Así pues, los efectos beneficiosos del intercambio amniótico pueden ser comprobados por la preservación de la densidad y la función de las ICC. La densidad de ICC podría ser un parámetro numérico fiable tanto para predecir los trastornos de la motilidad intestinal en la gastrosquisis como para comparar la eficacia de los métodos de tratamiento intrauterino.

El daño intestinal se puede prevenir mediante la reducción de la concentración intraamniótica de meconio. Un nuevo método para reducirla podría consistir en la inducción de la diuresis fetal con la inyección intraamniótica de diuréticos. Esta hipótesis se probó en un modelo de rata (218) mediante la inyección de furosemida intraamniótica causando una disminución sustancial en el daño intestinal. Con este mismo fin, se utilizó el donante de óxido nítrico S-nitrosoglutatión en un modelo animal de gastrosquisis evaluándose la concentración ideal para conseguir su fin (219). Ambos surgieron como tratamientos prenatales prometedores que luego no se han podido extrapolar a las gestantes humanas.

Después de la reparación quirúrgica de la gastrosquisis, la mayoría de los recién nacidos presentan alteración de la motilidad intestinal grave. A partir de un modelo de rata de gastrosquisis, se probó la hipótesis de que el desarrollo de la alteración del sistema nervioso entérico o la red de células intersticiales de Cajal (ICC) contribuye a la motilidad intestinal alterada de la gastrosquisis (32), observando un retraso en la maduración del sistema nervioso entérico que combinado con un deterioro del desarrollo de la red de ICC puede explicar en gran parte la alteración de la motilidad intestinal que se ve en los recién nacidos con gastrosquisis.

Se ha planteado experimentalmente incluso la reparación intra-útero del defecto mediante parches de colágeno, observando grandes cambios macroscópicos y en la ultraestructura del intestino al protegerlo en etapas tempranas del desarrollo (220) pero sin poderse realizar en fetos humanos por la invasividad del procedimiento.

Recientemente, otros autores han demostrado que los fetos humanos que sufren gastrosquisis, las consecuencias de la misma son debidas a la respuesta inflamatoria inducida por el líquido amniótico; diseñando un modelo experimental con el fin de interrumpir el bucle inflamatorio, viendo un impacto favorable. Bajo la hipótesis de que la regurgitación y la presencia de enzimas digestivas en el líquido amniótico dispara y mantiene el proceso de la inflamación; Lagausie *et al* utilizaron su modelo de gastrosquisis en el feto de

cordero en combinación con la ligadura de esófago (221). En este modelo de gastrosquisis, la ligadura del esófago, que se supone que protegería el intestino extruido mediante la prevención de la regurgitación oral de enzimas digestivas y mediante la creación de un hidramnios relativo, no mostró mejoría en el proceso inflamatorio y nocivo.

2.13.a-Efecto del recambio del Líquido amniótico

Se ha estudiado que el meconio intraamniótico, conocido responsable del daño intestinal en la gastrosquisis, debe alcanzar un nivel umbral para inducir daño intestinal (117). Se encontró que concentraciones intraamnióticas mayores o iguales a 1:400 de meconio pueden causar daño intestinal; mientras que concentraciones inferiores a 1:400 no causaron este daño (222). El examen histopatológico de los intestinos de concentraciones 1:200 y 1:400 de meconio mostró engrosamiento de la serosa, inflamación, fibrina focal y depósitos de colágeno. Las características histopatológicas de los intestinos de 1:600 y 1:800 de meconio no difieren de los intestinos del grupo control.

En la última década, el intercambio de líquido amniótico (“amnioexchange” AE) se ha propuesto como una estrategia terapéutica para prevenir o limitar el daño intestinal (118,121,122,223). El recambio amniótico consiste en la sustitución de este líquido, que contiene gran número de mediadores inflamatorios y otras sustancias que pueden ser nocivas, por una cantidad igual de solución salina normal estéril caliente o solución de Ringer lactato.

Un procedimiento similar es la amnioinfusión (AI), que se realiza en caso de oligohidramnios severo y consiste en la infusión de la cantidad apropiada de solución salina requerida para alcanzar un volumen normal de líquido amniótico.

Un estudio experimental (62) para investigar los efectos del intercambio de LA y el tratamiento con bicarbonato intrauterino en el daño intestinal y las células intersticiales de Cajal (ICC) en la gastrosquisis vio que el espesor

muscular aumentó significativamente en el grupo con gastrosquisis en comparación con los grupos de control y tratamiento. La intensidad de marcado, la morfología y localización de las ICC fueron similares en todos los grupos. El promedio de la densidad de ICC disminuyó significativamente en el grupo de gastrosquisis en comparación con el grupo control ($p < 0.01$), y aumentó significativamente después del tratamiento ($p < 0,01$). La disminución de la densidad de las ICC encontrado en las asas intestinales dañadas con gastrosquisis se evitó con el tratamiento intrauterino. Los efectos beneficiosos del intercambio amniótico en la motilidad intestinal pueden depender tanto de la prevención del daño intestinal y la preservación de la densidad de ICC y su función. La densidad de las ICC podría ser un parámetro numérico fiable tanto para predecir trastornos de la motilidad intestinal en la gastrosquisis y comparar la eficacia de los métodos de tratamiento intrauterinos.

Los componentes de la orina, que se incrementan en el líquido amniótico con el inicio de la función renal, se han culpado como responsables del daño intestinal y para demostrarlo se ha investigado en modelos experimentales de embrión de pollo (121,122), se realizó intercambio de fluido amniótico para reducir el efecto de los productos urinarios con tres grupos de estudio: control, gastrosquisis y gastrosquisis con intercambio de LA. Se constató una disminución significativa de la creatinina ($p < 0,05$) y una ligera disminución en las concentraciones de urea en el grupo de gastrosquisis con intercambio en comparación con el grupo de gastrosquisis no tratada. Considerando que los estudios macroscópicos y microscópicos mostraron fibrosis severa y la pared intestinal engrosada en el grupo sin tratamiento; el intestino fue normal o ligeramente edematoso cuando se realizó el intercambio de LA. Los autores de este estudio experimental corroboran de nuevo que el intercambio de líquido amniótico prenatal podría reducir el daño intestinal en fetos humanos.

El meconio se ha demostrado que contiene una cantidad significativa de IL-8, que puede ser la citoquina responsable de sus efectos nocivos. La orina neonatal contiene alta cantidad de inhibidor de la tripsina urinaria (UTI) en comparación con la orina humana de adulto (121). El inhibidor de la tripsina

urinaria se ha demostrado que ejerce efectos inhibitorios sobre la IL-8. Por lo tanto, lejos de ser destructiva, la presencia de orina fetal en el líquido amniótico puede ser beneficiosa. Varios estudios experimentales confirmaron que la presencia de orina intraamniótica (en consecuencia: UTI) es beneficiosa protegiendo a los intestinos de embrión de pollo con gastrosquisis de los efectos nocivos del meconio, especialmente en el engrosamiento de la serosa y su contractibilidad (224,225).

Se ha sugerido en estudios experimentales en embriones de pollo (226) que el recambio de LA prenatal previene la disminución de la contractilidad intestinal en las gastrosquisis. La gastrosquisis no afecta a la morfología de los ganglios intestinales, pero el número de células ganglionares disminuye. La infusión de LA evita estos efectos adversos funcionales y morfológicos de la enfermedad.

La insuficiencia respiratoria es una causa importante de morbimortalidad entre los niños con defectos de la pared abdominal anterior. La respuesta pulmonar se evaluó en un modelo con conejos (227) a través del ratio del pulmón izquierdo en relación al peso corporal (left lung to body weight ratio (LWBWR), la morfometría de las vías respiratorias, la densidad de neumocitos tipo II y el número de células B-positivas de surfactante. En este estudio no se pudo demostrar ningún efecto sobre el crecimiento y la maduración pulmonar.

Desde hace tiempo se sabe que el daño de las asas intestinales herniadas de un feto con gastrosquisis comenzará después de la semana 30 de gestación y por lo general aumenta a medida que avanza el embarazo (228). Por este motivo los estudios al respecto se han basado en punciones en el saco amniótico a partir de las 30 semanas con procedimientos repetidos cada 2 semanas hasta el parto.

Como hemos comentado, el recambio de LA demostraron ser eficaces en diferentes modelos animales quirúrgicos de gastrosquisis, en los que se midieron los productos de desecho, ya sea urinarios (119) o gastrointestinales y se obtuvieron mediciones morfométricas (229,230).

En 2007 se iniciaron los primeros estudios clínicos con mujeres gestantes (231). Los pacientes fueron hospitalizados y el intercambio de LA y la infusión se inició a las 29 semanas. El líquido amniótico (LA) de intercambio se realizó con solución salina normal, precalentada, con 50 ml aspirado y sustituido por 50 ml de solución salina, hasta que se habían intercambiado un total de 300 ml, seguido de una infusión mayor en casos de oligohidramnios. Los recambios de LA y las infusiones se repitieron cada 2 semanas, en un total de 4 veces. Para comparar los resultados de laboratorio y evaluar los efectos del procedimiento, se analizaron en las muestras de LA recogidas antes y al final del procedimiento los glóbulos blancos, proteínas totales, amilasa, lipasa, y g-glutamyl transferasa (GGT). Observando una disminución gradual en el tiempo en todos estos parámetros hasta la inducción del parto a las 38 semanas de gestación (122,232,233).

Analizando el perfil del líquido amniótico, las proteínas inflamatorias y los compuestos digestivos en los fetos tras someterse al recambio de LA (118); se observó por un lado una correlación positiva ($p < 0,01$) entre los compuestos digestivos y la ferritina, y todos los compuestos digestivos y la concentración de proteínas totales en el procedimiento final por el otro. Además, las concentraciones de lipasa están relacionadas con los resultados a corto plazo ($p < 0,05$). Las proteínas totales del líquido amniótico y la ferritina están elevados en los fetos que se presentan con gastrosquisis como consecuencia de un proceso inflamatorio. La inflamación puede ser inducida por la presencia de compuestos digestivos en el líquido amniótico; las concentraciones de los cuales pueden constituir un marcador de resultado a corto plazo del recién nacido.

En otro estudio de Luton *et al* (234) sus resultados muestran que los fetos con gastrosquisis sometidos a amnioinfusión tuvieron una duración menor de curarización después de la cirugía ($2,2 \pm 1,9$ vs $6,8 \pm 6,9$ días, $p = 0,019$), un plazo más breve antes de la alimentación oral completa ($49,7 \pm 21,5$ vs $72,3 \pm 56,6$ días, NS), y una longitud total más corta de hospitalización ($59,5 \pm 19,7$ vs $88,5 \pm 73,6$ días, NS).

Las técnicas de recambio de LA (amnioexchange y amnioinfusión), al igual que cualquier procedimiento invasivo, pueden conllevar algunos riesgos, principalmente infecciones y rotura prematura de membranas. El intercambio de líquido amniótico se realiza a través de amniocentesis transabdominales repetidas. Esta necesidad de pinchazos repetidos es una de las desventajas de este procedimiento, pudiendo ser origen de infecciones intraabdominales o intrauterinas y/o partos pretérmino(223). Para evitar este tipo de eventos, el protocolo aplicado incluye la administración de antibióticos profilácticos por vía intravenosa y la tocólisis para evitar la inducción del parto.

En el estudio de P. Midrio *et al* (235), realizado en mujeres gestantes no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de proteínas y enzimas digestivas en cada procedimiento de AE / AI ni entre el primero y el último procedimiento en cada paciente. Además, no hubo correlación entre la edad gestacional y las concentraciones de cualquiera de estos metabolitos (p =no significativa). De nuevo, no hubo diferencias en ninguno de estos marcadores inflamatorios: factores de crecimiento, citoquinas y mieloperoxidasa (marcador de la infiltración de neutrófilos) entre la primera y la última AE / AI de cada paciente individual, y los valores no parecen correlacionarse con la edad gestacional (p =no significativa).

Esta falta de efecto podría explicarse por la rápida rotación del LA en el tercer trimestre, que se renueva completamente cada 24 a 48 horas debido tanto a la deglución y la producción de orina por el feto y la reabsorción de la membrana (235). Como la intervención de punción de LA se realiza cada 7 a 14 días, solamente podría ser eficaz en la eliminación o dilución de los metabolitos en el primer par de días, tras lo cual, es probable que la rotación normal del LA restauraría la concentración de cualquier componente como antes del procedimiento. Los datos de análisis bioquímico de LA parecen apoyar esta hipótesis. Parece razonable especular que para ser plenamente eficaz en la reducción permanente de los niveles de sustancias supuestamente nocivas, el recambio de LA debe realizarse cada 2 o 3 días, lo que, por supuesto, no se

puede recomendar a causa de la invasividad y los efectos secundarios del procedimiento.

En resumen, tras analizar detenidamente las experiencias previas, podemos afirmar que la experiencia con AE y AI en casos de gastrosquisis humanas es extremadamente limitada (236), y la única serie de casos reportados se limitan a unos pocos pacientes de diferentes centros. Las últimas revisiones ponen en duda la eficacia de los procedimientos en la reducción de las concentraciones de los mediadores inflamatorios y sustancias digestivas del líquido amniótico, y su uso en los fetos con gastrosquisis fuera del contexto de un ensayo aleatorizado prospectivo.

La serie más grande publicada hasta la fecha confirma la presencia de un proceso inflamatorio en el líquido amniótico, pero sólo se encontró una débil correlación entre uno de los metabolitos medidos (la lipasa amniótica) y solo disponemos de resultados clínicos a corto plazo (237). Los expertos parecen coincidir que los intercambios de líquido amniótico seriados no modifican el estado bioquímico o inflamatorio del líquido amniótico ni parecen evitar lesiones en el intestino herniado y los hallazgos contradictorios de algunos estudios pueden ser debidos al pequeño número de individuos analizados. Debido a la gran discrepancia entre los estudios y a que las amniotransfusiones repetidas pueden llevar a algunos riesgos, no se recomienda su uso en los fetos con gastrosquisis fuera del contexto de un ensayo aleatorizado prospectivo o hasta tener evidencias claras al respecto.

En caso de oligohidramnios severo, sin embargo, la amnio-infusión demostró ser un procedimiento para salvar la vida ya que el oligohidramnios puede ser una complicación potencialmente mortal para un feto con gastrosquisis y requiere tratamiento inmediato en un intento de prevenir la muerte fetal por compresión y torsión del cordón umbilical y la relación riesgo-beneficio parece valer la pena.

2.13.b-Tratamiento corticoideo

Para evaluar el efecto de los corticoides sobre el perfil interleucina intestinal y hepática en un modelo experimental de gastrosquisis se administró dexametasona durante la gestación en un modelo experimental con ratas (238). La dexametasona condujo a un aumento en intestino y hígado de IL-6 ($p < 0,05$) y una disminución en intestinal de TNF- α ($p < 0,001$) en los fetos con gastrosquisis. Los corticoides en los fetos con gastrosquisis tuvieron un efecto sobre el perfil de la interleucina intestinal y un pequeño efecto sobre el perfil de interleucina hepática, por la inmadurez inmunológica del feto. La acción de los esteroides puede no ser exclusivamente antiinflamatoria, sino también proinflamatoria, variando con el tiempo de embarazo. Tal vez, en la evaluación de intervalos más cortos gestacionales y su estudio seriado podría proporcionar nuevas perspectivas para la comprensión de la acción de los esteroides en el perfil de la interleucina en este modelo experimental.

Estos resultados demuestran que las citoquinas pueden no ser el parámetro más adecuado para el diagnóstico de la intensidad inflamatoria que se produce en un tejido. Un estudio reciente en pacientes quirúrgicos, incluyendo gastrosquisis, mostró que la proteína C-reactiva (PCR), producida por el hígado, es un indicador muy sensible de la inflamación (239). Además, el tratamiento con corticoides no afectó a la producción de PCR, lo que permite cuantificar el nivel de inflamación de forma mucho más precisa.

El objetivo en el tratamiento de la gastrosquisis es prevenir la lesión intestinal. Los corticoides son conocidos por sus efectos en la respuesta inflamatoria y por la mejora de la madurez intestinal. Bittencourt *et al* (240) evaluaron los efectos de la administración materna de corticoides en el intestino de ratas a las que se creó una gastrosquisis fetal. Se evaluaron dos grupos: el grupo de control y el grupo de dexametasona; cada grupo se compone de fetos control sin manipulación, fetos "sham" con incisión en la pared sin evisceración intestinal y los fetos con gastrosquisis. Se evaluaron los siguientes parámetros antropométricos: el peso corporal fetal, el peso intestinal, la longitud intestinal y las proteínas intestinales. El análisis histológico

determinó las medidas de diámetro intestinal, pared intestinal total, mucosa y submucosa, capas musculares circulares y longitudinales, y espesores de serosas. La dexametasona provocó una mejora significativa en todos los datos morfométricos excepto en la longitud intestinal y un aumento en el contenido intestinal de proteínas; por lo que se deduce que puede acelerar la maduración del intestino.

2.13.c-Parto electivo pretérmino

La duración y la gravedad de la disfunción del intestino neonatal en recién nacidos con gastrosquisis se han relacionado con el grado de daño intestinal sufrido en el útero. En los modelos experimentales en animales y en las observaciones de los niños afectados, la lesión intestinal, y la formación del "peel" particularmente, se ha atribuido en la gastrosquisis a ya sea el meconio (205,222) o la orina (119,241) en el líquido amniótico.

El daño intestinal se ha demostrado que se produce cuando la concentración de meconio intraamniótico supera el nivel de umbral. Sin embargo, el mecanismo de daño intestinal inducido por el meconio todavía no está claro. Por otro lado, se conoce que la isquemia intestinal puede causar daño intestinal en la gastrosquisis; por este motivo, Karakus (242) planteó un estudio con el objetivo de determinar los efectos de meconio intraamniótico sobre la contractilidad de la arteria mesentérica superior. El meconio intraamniótico en fetos de pollo con gastrosquisis podría causar daño intestinal isquémico mediante la reducción del flujo sanguíneo intestinal.

Varios estudios en modelos animales apuntan a que la formación del "peel" en la gastrosquisis es debida a la acumulación y la activación de los productos de desecho intestinal en el líquido amniótico. En base a la presencia de éstos desechos en el líquido amniótico en el momento del parto (tinción o tinción) Nichol *et al* agrupó los pacientes y analizó los resultados (205). Todos los recién nacidos en el grupo con tinción del LA tenían una cáscara de fibrina presente en el momento del nacimiento, mientras que ésta estuvo ausente en

todos los recién nacidos en el grupo sin tinción del LA. En el grupo con tinción se había observado en la ecografía prenatal en la mitad de los pacientes (nadie en el grupo sin tinción) engrosamiento de la pared y distorsión de la arquitectura intestinal y se correlacionó con la formación de la cáscara (prueba exacta de Fisher $p=0,007$). Estos resultados sugieren que el meconio en el líquido amniótico es uno de los factores clave en la formación de la cáscara en la gastrosquisis y la identificación del engrosamiento del intestino mediante una ecografía prenatal indica la formación del "peel".

Mientras que la tasa de mortalidad ha disminuido en los últimos 30 años y ahora es menor del 10%, la morbilidad sigue siendo elevada. Incluso en los lactantes sin atresia intestinal que se someten a la reparación primaria del defecto de la pared abdominal, la función intestinal se restablece lentamente debido a defectos en el peristaltismo intestinal y la absorción. Los recién nacidos necesitan períodos de nutrición parenteral prolongados, con sus correspondientes riesgos de sepsis y enfermedad hepática.

En un estudio de Leeds (243), todas las mujeres con gastrosquisis fetal diagnosticadas por ecografía antes de las 34 semanas de gestación (habitualmente semana 22) que se refieren a un solo centro terciario fueron invitadas a participar en un ensayo aleatorio controlado. Las pacientes fueron aleatorizadas para el parto electivo a las 36 semanas o para esperar el inicio de trabajo de parto espontáneo. El método de parto no se definió en los métodos del estudio (siendo la cesárea el método de parto en la mitad de los casos en ambos grupos, siendo indicada únicamente por motivos obstétricos). Se anotaron el tiempo necesario para tolerar la alimentación enteral total (150 ml / kg por día) y la duración de la estancia hospitalaria como medidas de evolución temprana. La extensión de la evisceración intestinal fue similar en ambos grupos, pero el estómago se prolapsó con más frecuencia en el grupo espontáneo (70%) en comparación con el grupo parto electivo (40%). El grado de "peel" del intestino (calificado como grueso, delgado, o mínimo) fue ligeramente menor en el grupo electivo en los cuales 4 (20%) tenían un "peel" grueso en comparación con 8 (40%) en el grupo espontáneo. Aunque hubo una tendencia a favor de un tiempo más corto para alcanzar la alimentación enteral

total, menor duración de la NPT, y menor duración de la estancia hospitalaria en el grupo electivo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En otro ensayo prospectivo con 16 gestantes (244) la comparación de los pacientes reveló diferencias significativas entre los dos grupos (momento del parto 34,2 semanas frente a 37,7, en el compromiso serio del intestino (0 frente a 70%), el uso de silos (0 versus 77%), complicaciones de la herida (0 frente a 23 %), duración de la nutrición parenteral total (18,7 frente a 34,7 días), el tiempo para la alimentación enteral total (19,1 frente a 35,1 días), y el alta hospitalaria (22,7 vs 37,7 días). El parto prematuro electivo utilizando criterios específicos de ultrasonidos dio lugar a un mejor resultado quirúrgico sin una significativa morbilidad secundaria a la prematuridad.

Charlesworth *et al* (245) dividió los pacientes con gastrosquisis de acuerdo a su edad gestacional (grupo A<35 semanas; grupo B:35-37 semanas; grupo C>37 semanas) y según el peso al nacer (grupo D<2 kg; grupo E: 2-2,5 kg; el Grupo F>2.5 kg). La duración en el hospital ($p<0.01$) y el tiempo para la alimentación enteral total ($p=0.05$) se incrementó en el grupo de prematuros (A) frente a los grupos B y C. En comparación, la duración en el hospital ($p<0.01$), los días con asistencia respiratoria ($p=0.03$), el establecimiento de la alimentación total ($p=0,01$) y de la nutrición parenteral ($p=0,02$) fueron especialmente prolongados en el grupo de bajo peso (D) vs los grupos E y F. Seis (5%) niños murieron (grupo D=3; grupo E=3). La enterocolitis necrotizante fue encontrada en 7 bebés, y se limita a los grupos D y E (con bajo peso). Así pues, no hay evidencia de que la prematuridad (<35 SG) confiera una ventaja en la restitución de la función gastrointestinal en bebés con gastrosquisis; de hecho, parece que el peso al nacer, en lugar de la edad gestacional, es mejor predictor del resultado.

2.13.d-Elección de la vía del parto

Durante los últimos años, ha habido varios estudios contradictorios que comparan la cesárea con el parto vaginal en los bebés con gastrosquisis. Estos

estudios afirman que la disminución del aporte de sangre mesentérica causado por las contracciones uterinas repetitivas prolongadas puede resultar en isquemia intestinal relativa, lesión intestinal y edema (246,247) aumentando el riesgo de infección de las vísceras al descubierto mediante su exposición a la flora bacteriana presente en el tracto genital en el trabajo de parto, y mayor riesgo de que las vísceras extraabdominales sean víctima de lesiones por avulsión y desgarro durante el parto vaginal. (248)

En cuanto a la vía del parto en la gastrosquisis ha sido durante mucho tiempo un tema controvertido, diferentes estudios no han mostrado diferencias significativas en cuanto a la morbilidad y mortalidad comparando el parto vaginal en relación a la cesárea (249) y a menudo se ha descuidado la morbilidad materna asociada al tipo de parto.

A pesar de que hay varias opiniones sobre la vía de parto de los bebés con gastrosquisis, la opinión general es que los pacientes con diagnóstico prenatal de gastrosquisis puedan llevar a cabo un parto vaginal sin problemas (250,251). Sin embargo, otros estudios (252) apuntan diferencias estadísticamente significativas en términos de morbilidad como resultado de la evaluación de los pacientes nacidos por cesárea vs el parto vaginal. A pesar de no encontrar diferencia entre las edades gestacionales de los bebés nacidos por cesárea o parto vaginal, se ha observado una diferencia significativa en los niños nacidos por cesárea en términos de duración de la ingesta oral, duración de la hospitalización y la duración de la NPT. Este hallazgo apoya otros autores (253,254) que recomiendan que los bebés diagnosticados con gastrosquisis tengan el parto electivo por cesárea.

Hay muchas dificultades de interpretación de los estudios anteriores que han tratado de determinar si la cesárea ofrece ventajas sobre el parto vaginal: casi todos son retrospectivos o sin grupo control; algunos han comparado los niños nacidos de forma electiva por cesárea en el mismo hospital, con niños nacidos por vía vaginal y trasladados desde otros hospitales; la mayoría de los estudios no han distinguido entre las cesáreas realizadas por indicaciones obstétricas y las que se realizan de forma electiva

por razones fetales, y la frecuencia de atresia intestinal y/o colocación de silo en ambos grupos ha variado (255).

Sin embargo hay que tener en cuenta, en general, cuando el parto se resuelve espontáneamente, no siempre están dadas las condiciones para el traslado al centro de mayor complejidad (si el niño no nace donde va a ser asistido). Es dificultosa la programación para la disponibilidad de lugar en la unidad de cuidados intensivos, el cirujano debe estar disponible inmediatamente para curar, evaluar e intervenir quirúrgicamente al bebé, entre otros aspectos. Por todo esto, en ocasiones se prefiere la realización de una cesárea programada(253).

Algunos obstetras (251) afirman que los recién nacidos con gastrosquisis pueden nacer de forma segura por vía vaginal. En Nueva Zelanda y Australia, 631 recién nacidos con gastrosquisis fueron analizados en los centros colaboradores. De ellos, 343 (54,4%) niños nacieron por vía vaginal, mientras que 288 (45,6%) nacieron por cesárea. De estos últimos, 148 (23,4%) eran electivas y 140 (22,2%) eran de emergencia. Hubo una tendencia creciente a parto por cesárea desde el 41,1% en 1997 al 69,0% en 2005. Cuarenta y siete (7,4%) niños murieron; 30 (8,7%) en el vaginal, 9 (6,4%) en cesáreas de emergencia, y 8 (5,4%) en el grupo de cesárea electiva. No hubo diferencia en la tasa de infección probada, duración de la ventilación, o la duración de la estancia neonatal en unidad de cuidados intensivos entre los 3 grupos. Después de ajustar por la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, y el nacimiento en otro hospital, el riesgo de muerte neonatal fue similar tanto en el bebés nacidos por vía vaginal como en las cesáreas (razón de riesgo ajustada: 1,486; IC95%, 0.814-2.713; $p=0.197$). Al estratificar la cesárea (de emergencia vs electiva) se obtuvieron resultados similares. Los datos muestran un incremento llamativo en el número de cesáreas, semejante con otros informes con una tendencia similar (253). Las cesáreas se incrementaron del 41.1% en 1997 al 69,0% en 2005. Este aumento fue principalmente debido al aumento en la tasa de cesárea electiva (15,8% y 32,4% en 1997 y 2005, respectivamente)

en lugar de la cesárea de emergencia. Sin embargo, un estudio americano por Payne *et al* (256) de 155 niños diagnosticados entre 1990 y diciembre de 2007 encontró que el 61% nacieron por parto vaginal, similar a la tasa del 59% descrita por Skarsgard *et al* (257) en Canadá no está claro, sin embargo, si esta tendencia es un reflejo de los beneficios percibidos de la cesárea para estos bebés o un reflejo de la tendencia general de aumentar la cesárea en patologías congénitas en general.

No obstante, resulta interesante apuntar los hallazgos de una serie reciente de 145 embarazos donde se analizó como influenciaba la vía de parto elegida desde la atención prenatal en los resultados a corto plazo (258). El parto vaginal se decidió en un 77%; el resto se programó por cesárea por causas obstétricas (17%) y un 21% fueron cesáreas de emergencia. La vía de parto tan solo coincidió con la elegida inicialmente durante la atención prenatal en la mitad de las ocasiones (51%). El peso al nacer y las semanas de gestación (<32 SG o >40 SG, presentando entre 34 y 37 SG los mismos resultados) fueron predictores inversos significativos del total de días con ventilación mecánica, días de nutrición parenteral y la duración de la estancia hospitalaria, pero no difirió en la supervivencia. La vía de parto no ayudó a predecir el pronóstico; sin embargo, los niños que nacieron por cesárea de emergencia tenían menor peso al nacer y menor edad gestacional que los demás, y éstos mostraron mayor número de complicaciones. La edad gestacional, el peso al nacer y el parto electivo son probables predictores de resultados en la gastrosquisis, mientras que la vía real de parto parece influir significativamente.

2.14 Recepción en Sala de Partos

Los recién nacidos con enfermedades quirúrgicas pueden manifestar dificultades desde la sala de partos; más aún, algunas condiciones pueden verse agravadas si el manejo inicial de la recepción no es el adecuado. Los avances en el diagnóstico prenatal permiten en la actualidad prever en muchos casos la recepción de un niño con problemas. Sin embargo en algunos medios

la ausencia o el déficit en el control del embarazo constituyen situaciones lamentablemente frecuentes que atentan contra el cuidado perinatal (259).

Los objetivos más importantes en la recepción de un neonato con un defecto de la pared abdominal son: prevenir el daño de la víscera expuesta, evitar la pérdida de calor, asegurar la esterilidad y garantizar un correcto aporte hídrico.

El contenido abdominal expuesto puede ser lesionado por isquemia o por trauma directo por lo tanto debe ser manejado con cuidado evitando lacerar o rotar las vísceras.

Para evitar la pérdida de calor y proteger las vísceras, se colocará un plástico estéril transparente que cubra el defecto. Se aconseja el uso del plástico estéril protector de las lentes de laparoscopia o en su defecto gasas vaselinadas estériles, ya que las gasas humedecidas con otras sustancias se secan rápidamente, se adhieren y laceran la serosa.

Colocar sonda orogástrica gruesa tipo K9 para descomprimir precozmente el tubo digestivo.

Sin duda, si contamos con diagnóstico prenatal, el manejo del neonato será más sencillo por la previsión del problema; en defectos grandes y especialmente si hay contenido de vísceras macizas como hígado o bazo la cesárea puede ser mandatoria por el altísimo riesgo potencial de traumatismo y/o rotura durante el expulsivo y las consecuencias fatales del mismo.

2.15 Derivación y traslado

Cuando el niño nace en una institución donde no hay posibilidad de tratarlo quirúrgicamente, debe programarse la derivación hacia un centro con posibilidades de brindarle la corrección quirúrgica, y el adecuado tratamiento postoperatorio.

Como ocurre con la mayoría de las malformaciones congénitas quirúrgicas, debemos recordar, que no existe urgencia en derivar a estos niños

y que siempre debe prevalecer la premisa de brindarle al recién nacido las mejores condiciones de derivación.

Algunos requerimientos para el traslado son idénticos al caso de los onfaloceles, mientras que otros son especialmente importantes en las gastrosquisis donde no existe membrana protectora (260):

1. Sonda orogástrica o nasogástrica de grueso calibre (K30, K29 ó K9).
2. Una o dos vías de acceso venoso periférico (en lo posible en miembros superiores). Mantener al RN normohidratado y normovolémico.
3. Cubrir el defecto con apósitos húmedos o plásticos.
4. Mantener la normotermia.

La colocación de una sonda nasogástrica u oro-gástrica debe ser una de las maniobras iniciales después de la reanimación y corresponde introducirla en la sala de partos después de confirmar la permeabilidad esofágica. De no colocarla, el paso de aire al intestino distal en los primeros minutos de vida o mediante la ventilación artificial con ambú previo intubación si la precisara debe ser evitado ya que aumenta notablemente el tamaño y volumen del defecto y resulta imposible de ser extraído debido al íleo que presentan estos niños posteriormente.

La posición de la sonda debe ser rigurosamente controlada ya que resulta muy común observar que la misma queda en una posición alta en el tercio inferior del esófago y no en el estómago. La sonda debe ser bien fijada para evitar que el niño se la retire accidentalmente durante el traslado, esto puede incluir la confección de manoplas con apósitos para cubrir de forma temporal las manos y los dedos que suelen enredarse en la sonda y las tubuladuras.

La exposición del contenido abdominal a la intemperie genera una enorme pérdida de líquido, electrolitos y proteínas que es frecuentemente subvalorada, originando deshidratación e hipovolemia.

El paciente debe contar con accesos venosos que permitan reponer

estas cuantiosas pérdidas de forma dinámica y segura. No es infrecuente que el recién nacido derivado por gastrosquisis presente deshidratación, hipo o hipernatremia, hemoconcentración, y aún hipovolemia grave, especialmente en los casos que ingresan después de varias horas después de su nacimiento.

Es preciso comprender que el aporte hídrico inicial de estos enfermos debe ser superior al establecido para un niño que acaba de nacer (de 60-80 cc/kg debe incrementarse a 100-120 cc/kg), y aún en ciertos casos será necesaria la administración extra de solución fisiológica (10-20cc/kg), especialmente si la derivación y por ende el cierre quirúrgico se demora. Los signos de taquicardia, hipotensión, retraso de la perfusión, elevación del hematocrito o alteraciones del sodio, deben hacer sospechar que el aporte líquido debe ser aumentado con urgencia.

En cuanto al defecto en sí, resulta obvio que el mismo debe ser cubierto de alguna manera. Existen varios métodos para lograrlo y todos son efectivos si tenemos en cuenta algunos principios básicos. Debemos recordar que si bien resulta muy útil humedecer los apósitos con solución fisiológica o Ringer, cuando la misma comienza a evaporarse, genera un descenso importante de la temperatura local. Por este motivo es que se aconseja el uso de vaselina líquida estéril para humedecer los apósitos que cubrirán las asas intestinales expuestas. Para evitar la evaporación y la pérdida de calor, una lámina o una bolsa de plástico estéril es un elemento siempre disponible y de bajo costo.

Algunos autores prefieren cubrir inicialmente el defecto con gasas y apósitos humedecidos en solución fisiológica o vaselina estéril, otros como lo describiera Sheldon en 1974, aconsejan colocar al niño desde el tórax hacia abajo en una gran bolsa de plástico (261).

Como regla general, al igual que en el onfalocele, no interesa tanto que método adoptemos para la curación, siempre y cuando, al finalizar la misma nos aseguremos que el defecto se encuentre debidamente aislado con una lámina o una bolsa de polietileno.

Otro aspecto importante en estos casos es controlar el acodamiento de

la raíz del mesenterio que atenta contra la perfusión intestinal; de modo que conservar la línea media en el traslado es vital.

La pérdida de calor es de gran magnitud y extremadamente difícil de evitar. En un estudio publicado por Seashore, el 67% de los afectados con gastrosquisis, presentaban hipotermia con temperaturas corporales inferiores a 35°C. Todas las medidas adoptadas para evitarla pueden ser insuficientes y el equipo a cargo del traslado deberá ser obsesivo en este punto. El neonato deberá ser colocado en una servocuna radiante durante la resucitación inicial, sin embargo se aconseja reubicarlo en cuanto la situación lo permita, en una incubadora convencional ya que en éstas, las pérdidas insensibles por evaporación son sustancialmente menores. Asimismo, es indispensable monitorizar de forma constante la temperatura corporal del recién nacido antes, durante y luego del traslado.

2.16 Estabilización y manejo preoperatorio

Tal vez, la única recomendación que resume el tratamiento preoperatorio, es que, salvo situaciones de emergencia, como la hemorragia por lesión del epiplón, el mesenterio intestinal o lesión esplénica, nunca debemos llevar a quirófano a un paciente con gastrosquisis descompensado hemodinámicamente, hipotérmico o con desequilibrios profundos del medio interno. Sin embargo, a diferencia del onfalocele, luego de una estabilización adecuada, se impone en todos los casos la corrección quirúrgica inmediata. Existen artículos que relacionan las horas de vida en el momento del cierre con el pronóstico postoperatorio. Las principales premisas en esta etapa son: evitar mayor lesión intestinal y tratar enérgicamente las complicaciones que provoca la evaporación del intestino eviscerado.

- Se colocará siempre sonda orogástrica tipo K9 como descompresión gástrica, y en caso de ser posible, se conectará a aspiración central a baja presión (<100 mmHg). Durante el traslado se debe aspirar con jeringa cada 5 minutos.

- En las gastrosquisis se debe evaluar la perfusión del intestino expuesto y en ciertos pacientes se deberá realizar la desrotación de las vísceras antes de la cobertura con gasas. Todos estos procedimientos se realizarán de manera estéril.

- En los niños con onfalocele, se deberá pinzar el cordón a varios centímetros de distancia del defecto para evitar la compresión y/o laceración de alguna víscera. Está contraindicada la canalización umbilical en estos pacientes.

- Es de fundamental importancia cubrir las vísceras expuestas con gasas humedecidas con vaselina tibia a fin de proteger los órganos comprometidos y así evitar las pérdidas insensibles de agua por evaporación. Este procedimiento debe realizarse de manera estéril.

- Una vez terminada la cobertura con gasas se debe cubrir el defecto con una bolsa plástica estéril para disminuir las pérdidas de humedad y temperatura del intestino que pueden comprometer la regulación térmica del paciente durante el traslado. Algunos autores sugieren la colocación de esta bolsa plástica cubriendo desde los miembros inferiores hasta las mamilas del niño.

- Se debe poner especial atención en evitar la vascularización de las vísceras, que puede ocasionar trastornos isquémicos, manteniendo el defecto en posición perpendicular al plano abdominal.

- Está indicado en estos casos la cobertura antibiótica profiláctica.

- Las reducciones o correcciones quirúrgicas del onfalocele y gastrosquisis producen en el post-quirúrgico inmediato algún grado de insuficiencia respiratoria restrictiva y alteraciones hemodinámicas. Después de la cirugía, el niño estará con apoyo respiratorio mecánico, bajo efectos de sedación y con monitorización continua.

Si bien el drenaje postural en decúbito ventral es una indicación frecuente en neonatología en este caso se debe postergar esta posición para cuando el abdomen no se halle tenso y la herida abdominal se encuentre

suficientemente cicatrizada.

2.17 Acciones específicas de enfermería

- Disminuir las pérdidas insensibles de agua.
- Onfalocele: Realizar limpieza y luego cubrir el saco con gasas embebidas en solución fisiológica tibia o gasas vaselinadas estériles.
- Gastrosquisis: Humedecer las vísceras con solución fisiológica tibia y luego cubrir las mismas con una lámina de plástico transparente (estéril).
- Mantener el defecto centralizado (línea media).
- Reducir o eliminar factores causales de infección y necrosis.
- Colocar sonda orogástrica de grueso calibre.
- Colocar accesos vasculares: uno central tipo percutánea y otro periférico. Evitarlos en miembros inferiores.
- Evaluar aparición de edema y/o cianosis en extremidades distales.
- Realizar estricto balance de ingresos y egresos.
- Colocar sonda vesical.
- Mantener la monitorización continua de signos vitales.
- Aspirar sonda orogástrica cada hora.
- Mantener la analgesia, sedación y miorelajación.
- Realizar estricto balance de ingresos y egresos.
- Registrar parámetros de asistencia respiratoria mecánica.

2.18 Técnica quirúrgica. Tipo de cierre quirúrgico

Los defectos de la pared abdominal grandes en pacientes pediátricos son un desafío quirúrgico, y pueden conducir a una morbilidad significativa. No

hay ni pruebas ni consenso que indique que técnica de reparación es superior (262).

La gastrosquisis es una malformación congénita poco frecuente como podemos ver en encuestas a cirujanos pediátricos europeos(263). De hecho, el 44% de los encuestados informaron que trabaja en un centro que trata <5 pacientes con gastrosquisis al año, el 39% tratan de 5 a 10 bebés por año, y sólo el 17% tratan a > 10 bebés por año.

Tras la revisión de la encuesta anterior, podemos afirmar que principalmente se realiza cierre primario del defecto a las pocas horas del nacimiento y si éste no es posible por las condiciones del paciente o las elevadas presiones al cierre se opta por dejar una malla que puede ser de varios materiales (goretex, silastic,...) fijada a la fascia y musculatura por puntos de vycril o habitualmente de prolene. Mediante la tracción constante de la malla a través de la tracción vertical (por este motivo suele llamarse Silo) se consigue su cierre a los pocos días una vez que las presiones se han equilibrado (264).

Fischer *et al* (265) informó por primera vez el uso de silos en 1995 en un grupo de diez bebés. La enterocolitis necrotizante es una preocupación real en los niños con gastrosquisis que han sufrido el cierre, y aunque la etiología permanece aún oculta, el efecto del aumento de la presión intraabdominal con el intestino edematoso puesto bajo tensión, no puede pasarse por alto. En un intento de aliviar los problemas del cierre primario y reducir las dificultades encontradas con el cierre diferido, desarrolló un método de cierre con silo por etapas de la gastrosquisis que permite la cobertura temprana del defecto, y que se produzca la reducción bajo visión directa y a un ritmo adecuado para cada caso, seguido del cierre electivo del defecto final cuando el paciente cumple todas las condiciones idóneas.

Muchos autores han profetizado el uso beneficioso de los “silos”. Se ha comparado en varios estudios la evolución entre pacientes con cierre primario versus cierre con silo preformado (266). Aunque la mediana de tiempo de

ventilación en ambos grupos fue de 4 días ($p=0,19$), sin embargo ésta se logró con mayores presiones de la vía aérea en el cierre primario (10 cmH₂O frente a 8 cmH₂O; $p=0,02$) y concentraciones de oxígeno inspirado mayores en el cierre primario (FiO₂ de 40 frente a 30; $p=0,03$). La producción de orina en el primer día de vida fue significativamente mayor en el grupo con silo (1,1 ml/kg/h frente a 0,45 ml/kg/h en el cierre primario; $p=0,02$). El apoyo inotrópico se requirió en 17/40 (43%) de los cierres primarios versus 0/13 (0%) en el grupo con silo ($p<0,01$). Después de la exclusión de los niños con síndrome de intestino corto y/o atresia intestinal ($n=9$), hubo un tiempo más corto para la alimentación enteral total en el grupo de cierre primario (22 frente a 27 en el grupo silo; $p=0,07$), aunque no hubo diferencias en el tiempo de la nutrición parenteral ($p=0,1$) o la estancia general en el hospital ($p=0,34$). Los cirujanos que promulgan el uso sistemático de silos para el cierre de gastrosquisis profetizan una reducción del barotrauma pulmonar, una mejor perfusión de los tejidos y una mejoría de la función renal temprana, debido probablemente a



Ilustración 19 Gastrosquisis. Cierre en la incubadora de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

una reducción en el síndrome compartimental abdominal. Aunque por otra parte, debe contemplarse si se produce lesión del borde muscular de inserción del anillo del silo, desplazamiento del silo, lesión de las vísceras por decúbito y/o infección (266).

Weil *et al* (267) se propuso revisar la tendencia en el tipo de cierre en los últimos diez años. El cierre primario se realizó en el 50% de los pacientes entre 2000-2002 frente al 12,3% de 2003 a 2009. Los silos preformados fueron colocados en el 34,7% de los pacientes entre 2000-2002 vs 84,4% entre 2003-2009. Los pacientes tratados entre 2000-2002 experimentaron estancias más cortas en el hospital y un menor tiempo de nutrición parenteral total. Los pacientes tratados entre 2003-2009 desarrollaron un menor número de hernias ventrales e infecciones de heridas y requieren menos días de asistencia respiratoria. Debemos tener precaución ya que las revisiones retrospectivas no hacen hincapié en las mejoras de los cuidados y técnicas neonatales que podrían condicionar un mejor pronóstico y recalcar que los pocas revisiones o meta-análisis existentes no observan diferencias entre las dos técnicas (268).

En resumen, sigue siendo controvertido si el cierre primario o la colocación del "silo" deben ser considerados por igual para el tratamiento inicial de los pacientes con gastrosquisis ya que existen datos controvertidos porque los grupos empleados en los estudios no son equiparables en incluir en algunos de ellos gastrosquisis simples y complejas sin diferenciación y en otros centrarse exclusivamente en los casos complejos. Pero resulta llamativo, la disminución del número de cierres primarios de la gastrosquisis que se ha observado en muchos centros médicos desde la introducción de la bolsa preformada tipo silo. En los países desarrollados, la tasa de notificación de CP como la intervención quirúrgica inicial oscila entre 20-60%. Al comparar CP vs silo en varios artículos (269)(excluyendo gastrosquisis "complicadas"), no hubo diferencias significativas en la supervivencia, días con ventilación mecánica, días para alcanzar la alimentación enteral total, y la hospitalización; por lo que la indicación para elegir CP o colocación de silo como la intervención inicial suele depender de la decisión del cirujano y los cirujanos suelen preferir CP si el tamaño del defecto es pequeño.

2.18.a-Cierre primario

A pesar del aparente auge del uso sistemático del silo, siempre que sea posible, el cierre primario es sin dudas el procedimiento inicial para todos los pacientes con defectos de la pared abdominal anterior (145). Este se realiza habitualmente con anestesia general, en la incubadora de UCI-N y se intenta la preservación del ombligo (270).

Ramírez *et al* introdujo la técnica de separación de componentes en 1990 como una técnica de reparación de la hernia ventral que no requirió malla (271). Implica la incisión de la aponeurosis del oblicuo externo y la disección del oblicuo externo del oblicuo interno. Esta liberación conduce a una mejora de la movilidad de tejido y la disminución de la tensión, haciendo la aproximación fascial posible después de la liberación de tejido. El beneficio es que la liberación de las capas musculares permite una expansión de la pared abdominal y el cierre de la fascia en la línea media. Ofrece la posibilidad de reparación definitiva en un recién nacido, así como una opción para hernias recurrentes.

Como táctica alternativa inicial, en 1998 Bianchi propuso la reducción manual del intestino en la incubadora del paciente, incluso sin el uso de anestesia y/o relajantes musculares. Se ha utilizado este método en algunos pacientes y se trata de una herramienta útil accesoria para el tratamiento de estos niños, si bien debe tenerse en cuenta que esta maniobra no es plausible de ser indicada a todos y debe ser detenida si se constata dolor o la sospecha de lesiones inadvertidas durante la misma.

La decisión final sobre la elección del tratamiento dependerá de la experiencia del cirujano y el equipo actuante (272). La imposibilidad de introducir todo el contenido de una vez, obliga a la confección de un silo para el cierre diferido.

Al intentar el cierre quirúrgico, el cirujano debe tener presente en todo momento que la compresión excesiva de las estructuras abdominales provoca

innumerables complicaciones que suelen afectar severamente en el pronóstico de su paciente. Ha sido suficientemente demostrado por diversos autores como Lacey, Harmon y Bower que la compresión de las estructuras vasculares abdominales, en especial de la vena cava y las renales ocasiona disminución del retorno venoso cardíaco, severos trastornos de la función renal, isquemia y trombosis mesentérica y de miembros inferiores.

Varios estudios recomiendan la medición de la presión intraabdominal durante el cierre de los defectos abdominales (273). En un trabajo experimental, Lacey *et al* concluyeron que las presiones intravesical y de la vena cava se correlacionaban de manera fiable con la presión intraabdominal y que podían ser adoptadas como guía durante el cierre primario. En un estudio posterior, validaron clínicamente los resultados y sugirieron que la presión no debía exceder de los 20 cm de H₂O.

Ya que todos los pacientes con defecto de la pared abdominal tienen colocada una sonda vesical, y dado que la toma de presión, midiendo la columna de líquido en la sonda resulta un procedimiento sencillo, se ha adoptado la medición de la presión intravesical como método de rutina en muchos servicios. La indicación de la misma se extiende más allá de la necesidad de decidir entre un cierre primario y uno diferido. Estas mediciones deben repetirse de forma periódica cuando un silo es reducido y para el cierre progresivo en la cuna de intensivos.

Algunos detalles técnicos que se aconsejan aplicar durante el cierre primario son (274):

- Efectuar una enema con solución fisiológica en el preoperatorio inmediato con el objetivo de ablandar el meconio y facilitar su expulsión.
- Ordeñar y evacuar el contenido intestinal proximal hacia el estómago (y aspirar el contenido por la sonda nasogástrica) y el distal hacia el recto.
- Estiramiento o "Stretching" digital de la pared abdominal antes de la introducción de las vísceras abdominales.
- Evaluar minuciosamente (sin despegar la cáscara o "peel") el intestino

en todo su trayecto con la finalidad de descartar la presencia de atresias, duplicaciones u otras anomalías asociadas.

- No intentar resecar la cáscara o "peel" de la superficie intestinal si no es estrictamente necesario para su evaluación o para liberar adherencias que podrían ocasionar futuras oclusiones intestinales o hernias internas. La retirada por completo del "peel" podría provocar perforaciones intestinales o lesión del meso intestinal.

- En lo posible, intentar preservar el cordón umbilical suturando la pared que lo rodea, de esta manera los resultados cosméticos son superiores.

- Se aconseja evitar durante el cierre primario la realización de incisiones de descarga que debilitan aún más la pared abdominal. Esta modalidad debe ser reservada para aquellos casos difíciles en los que los bordes musculares no pueden ser afrontados incluso después de la oportuna confección de un silo.

- Ante la necesidad de ostomizar, es siempre aconsejable efectuar una ostomía funcionalizante a lo Santulli. De esta manera se asegura la lenta recuperación funcional del segmento distal a la misma lo que facilita su cierre posterior.

2.18.b-Cierre diferido

Si bien en algunos centros tanto el cierre diferido como el primario son adoptados por igual de forma electiva, en general y respondiendo a todos los conceptos vertidos a lo largo de este trabajo, se prefiere adaptar la terapéutica a las necesidades del niño. Como regla general, todo paciente cuya presión vesical supera los 20 cm de H₂O es candidato a un cierre diferido.

El cierre primario de los defectos de la pared abdominal en los niños no siempre es posible (275). Aunque se han descrito muchas técnicas (276,277) utilizando colgajos musculares en la reparación definitiva del defecto (278) o materiales no absorbibles como Marlex, láminas de silastic, malla de

polipropileno, y Gore-Tex, deben analizarse individualmente valorando el riesgo de infección, erosión del intestino o la piel, y el desarrollo de adherencias. Como alternativas, materiales bioabsorbibles más nuevos han surgido en los últimos años, como la submucosa del intestino porcino (Surgisis), la dermis humana acelular o un parche autólogo con el propio epitelio del cordón umbilical (279). Debido a que estos productos son absorbidos por el cuerpo y

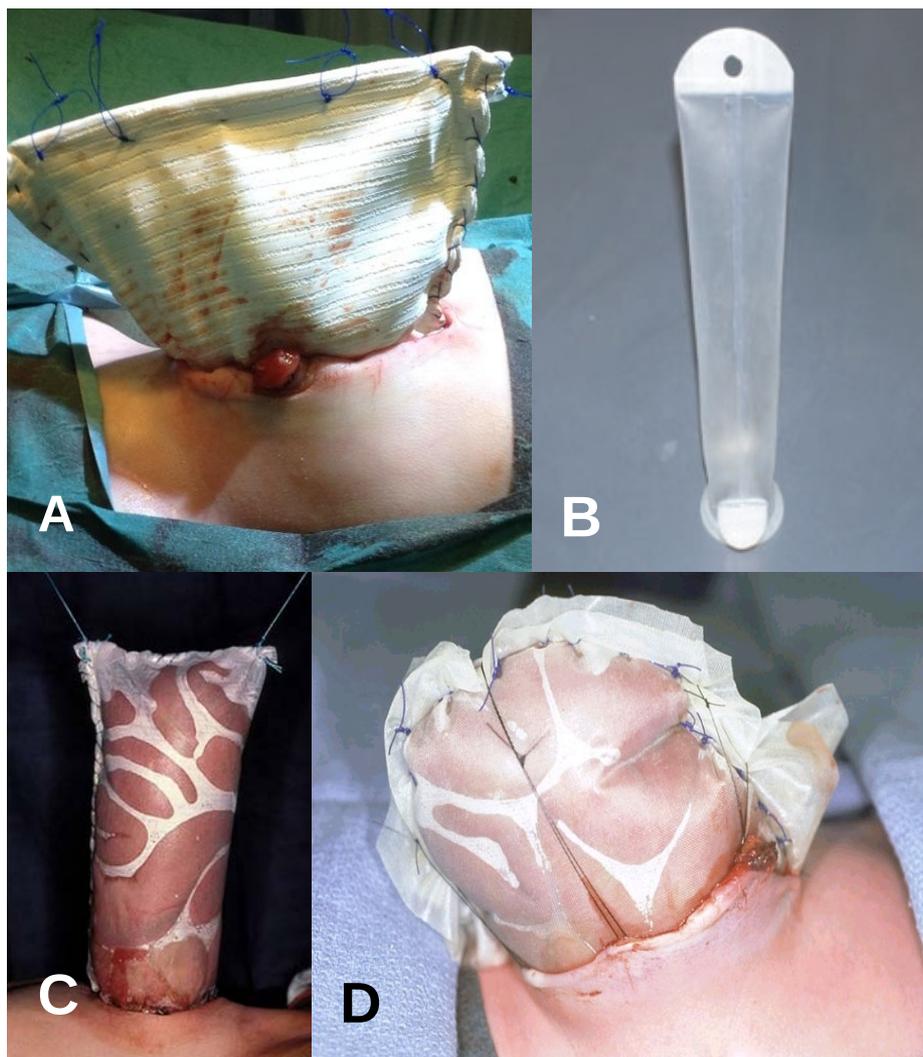


Ilustración 20 Cierre diferido. Diferentes tipos de silos. B: silo preformado.

reemplazados por tejido cicatricial, estos parches tienen las ventajas teóricas de crecer con el niño disminuyendo la probabilidad de recurrencia de la hernia cuando el niño se hace mayor y evitar problemas a largo plazo como la erosión.

El uso de parches sintéticos bioabsorbibles (Surgisis) en cirugía pediátrica es atractivo (280,281) *Gabriel y Gollin* reportaron el uso de Surgisis

combinado con una presión negativa en 3 casos de gastrosquisis complicadas. También se ha utilizado en un caso en la reconstrucción de un complicada separación abdominal para el cierre del defecto de la pared de gemelos omphalopagus, sin describirse ninguna hernia aparente a los 18 meses de seguimiento. También se ha utilizado como parche durante la reparación de la hernia diafragmática congénita, con resultados a corto y largo plazo similares en comparación con el cierre de colgajo de músculo, así como tasas similares de hernia recurrente y obstrucción del intestino delgado en comparación con los parches de Gore-tex. También se observó que la recurrencia era más probable cuando Surgisis se colocó durante la infancia (1-18 meses), a diferencia que durante el periodo neonatal (0-30 días) o en niños mayores (>18 meses). Esto podría atribuirse al rápido crecimiento visto en este grupo de edad o podría ser debido a que los defectos en este grupo de edad son mayores de tamaño.

Otro material frecuentemente descrito es el parche dual Mesh® de Gore-Tex (282); una de las ventajas es que da la posibilidad de obtener la suficiente tensión en los bordes fasciales evitando la lateralización, lo que ocurre frecuentemente por ser más fino con el método silo de Silastic. Por otra parte, cuando el cierre fascial secundario es imposible, la malla se puede dejar in situ ayudando a la creación de tejido fibroso fuerte por debajo de la malla permitiendo la auto-epitelización o injerto de piel. La desventaja con la malla es que no es translúcida, y por lo tanto, no es posible observar las asas intestinales a través de ella para valorar los procesos de isquemia por asas necróticas o síndrome compartimental y la reducción manual progresiva se hace más dificultosa al no visualizarse las asas por transparencia. Partiendo en primer lugar que una reducción agresiva del intestino con el cierre quirúrgico de la pared abdominal puede provocar unas presiones intra-abdominales suficientemente altas con consecuencias como ventilación mecánica prolongada con altas presiones, analgesia narcótica prolongada, y la necesidad de relajación muscular para prevenir la dehiscencia del cierre. En segundo lugar, el cierre de los defectos más grandes tiene resultados cosméticos variables: una cicatriz antiestética, un cordón umbilical anormalmente colocado,

y/o una apariencia tubular en el abdomen. Finalmente, la manipulación agresiva del intestino, junto con los efectos narcóticos pueden contribuir a un íleo paralítico en un intestino ya dismotil, prolongando el tiempo hasta la alimentación total.

Se ha analizado la asociación entre la parálisis neuromuscular necesaria para ayudar la reducción del intestino eviscerado y el cierre de la pared abdominal y el tiempo y requerimientos de respirador hasta conseguir el cierre quirúrgico definitivo en pacientes con silo (283). Los bebés que reciben relajantes musculares tardaron más tiempo para lograr el cierre en un promedio de 3 días (8 frente a 5 días; $p < 0,001$) y tenían mayor número medio de días de ventilación mecánica (12 frente a 7 días; $p < 0,001$). La parálisis neuromuscular prolongada se ha relacionado con varios cambios cardiorrespiratorios agudos, tales como taquicardia, hiper/hipotensión e hipoxemia. Estos efectos a corto plazo podrían contribuir a un retraso en el cierre quirúrgico debido a que un intestino eviscerado se reduce con más cautela en un bebé que esta cardiorespiratoriamente inestable. También se observan comúnmente desequilibrios de líquidos, por lo que los bebés con parálisis tienden a estar edematosos y las asas distendidas por íleo paralítico dificultando de la misma manera la reintroducción en la cavidad abdominal; por este motivo se desaconseja su utilización de forma prolongada.

Con el objetivo de conseguir el cierre definitivo, existen innumerables técnicas descritas para lograr la reducción gradual del contenido abdominal. Como detallamos con anterioridad, en 1967 Schuster describió una técnica que revolucionó el tratamiento quirúrgico al utilizar una malla de Teflón suturada a la pared abdominal. La malla era reducida diariamente para lograr una aproximación de los bordes musculares. En 1968, Gilbert utilizó una malla de siliconas reforzada con Dacron y de esta manera se evitaba la adherencia de los tejidos a la misma.

Si bien se han publicado distintas modificaciones, como el amarre de la sutura a nivel muscular utilizando puntos capitonados con pequeños parches de Dacron propuesta por Kimura, el silo a lo Schuster es aún la técnica más

utilizada para el tratamiento quirúrgico de estos niños (284).

De las técnicas alternativas al Schuster, tal vez la más original y prometedora es la propuesta por Minkes en el 2000 y que consiste en la utilización de bolsas de silicona prefabricadas o silos preformados (276,285) que cuentan con un anillo autoexpandible gracias a la acción de un resorte insertado en su base (ver *ilustración 19*). El anillo es calzado dentro de la cavidad peritoneal y al expandirse impide su extracción. Posteriormente el silo es reducido de la misma manera que con el silo de Schuster. La ventaja de este método radica en la ausencia de las suturas utilizadas con la técnica de Schuster que habitualmente lesionan el borde muscular causando la eliminación de la malla luego de una semana de uso. Debido a lo novedoso del método, no existen aún publicaciones aleatorias comparativas y con un número significativo de pacientes que demuestren su superioridad con respecto a otras técnicas, pero su uso ha resultado muy satisfactorio en varios centros (277,286) por su facilidad y rapidez de colocación en la incubadora.

Con respecto a la modalidad utilizada para la reducción del silo, muchas técnicas fueron descritas, como el uso de rodillos especialmente diseñados, la sutura externa, el uso de sutura mecánica, y otras. Habitualmente se opta por la reducción manual diaria, acompañada de la resección de la malla redundante y la re-sutura del fondo del silo, es la técnica de preferencia porque además permite controlar la vitalidad de las asas y la reducción digital del hígado o el intestino cuando se encuentran adheridos al borde del anillo por fibrina. Cada reducción es monitorizada con la medición de la presión intravesical evitando superar los 20cm de H₂O impuestos como límite.

El sistema de ayuda de cierre con vacío (*Sistema VAC*) para las heridas abdominales complicadas es descrito como seguro y exitoso en los recién nacidos de cualquier edad gestacional y peso al nacer (287). Proporciona un cuidado eficaz de la herida, incluso en la presencia de estomas o fístulas entero-cutáneas (288) y es un sistema a tener en cuenta en heridas contaminadas y dehiscencias complejas de la pared.

Cuando se decide finalmente colocar un silo, habitualmente se intenta

una o dos reducciones diarias monitorizando la presión abdominal ya que el cierre precoz del defecto se ha correlacionado con el inicio precoz de la alimentación ($p=0,0001$) y un tiempo más corto hasta alcanzar la alimentación total ($p=0,018$) (289).

En una encuesta a cirujanos pediátricos americanos (290), el 70% informó de la variabilidad de tratamiento entre los profesionales. El intento de cierre primario fue el tratamiento de elección en 76% de los centros, y la colocación electiva de silo preformado en el 24%. La ubicación para el cierre o la colocación del silo se realiza de rutina en la unidad de cuidados intensivos neonatales (77%), quirófano (22%), y la sala de partos (1%). La anestesia general se utilizó para todos los cierres primarios, mientras que los silos se colocaron con sedación intravenosa en el 36% de los centros. La complicación más frecuente relacionada con el silo fue el desplazamiento, en el 80%. Las complicaciones específicas de los silos preformados incluyen la incapacidad para lograr el cierre primario fascial (27%) y la lesión intestinal (27%).

En otra encuesta en el Congreso Europeo de Cirugía Pediátrica (263), el cierre primario es la opción preferida (92%), y se logra mediante el cierre fascial quirúrgico en la mayoría de los pacientes (80%). El motivo de objeción al cierre por silo está principalmente relacionado con la falta de confianza de los cirujanos en la técnica (40%). En caso de atresia intestinal asociada la resección y anastomosis inmediata, en el mismo acto quirúrgico del cierre primario, es preferida por el 60% de los cirujanos.

Algunos valiosos detalles técnicos que se aconsejan aplicar durante el cierre diferido y la confección del silo son (291):

- La base del silo debe ser amplia para facilitar la re-introducción de las vísceras al abdomen.
- Se recomiendan el uso de una membrana de siliconas de 20x20 cm con un grosor de 0,17 mm (máximo 0.5mm) reforzada con teflón o dacron.
- De no contar con este material, una bolsa de sangre o plaquetas puede suplirla, si bien su amarre se torna dificultoso en los prematuros cuya

pared abdominal es muy delicada.

- Se desaconseja el uso de mallas de Goretex® por no ser transparentes.

- Se desaconseja el uso de mallas de Marlex®, Dacron y Vicryl® ya que se adhieren rápidamente impidiendo la correcta reducción del contenido herniario y al no ser impermeables, la pérdida de líquidos y electrolitos es mayor. Tampoco resulta aconsejable adherir a este tipo de membranas, apósitos como el Tegaderm®, Op-Site®, Ioban® o similares ya que con el transcurrir de los días pierden su adherencia y efectividad.

- En su base, la membrana debe ser amarrada mediante puntos en 'U' utilizando sutura no reabsorbible monofilamento como el Prolene 2/0 o 3/0 y el Novafil 2/0 o 3/0.

- Para la fijación, la membrana debe plegarse sobre el anillo muscular cubriéndolo, con la precaución de dejar el borde de la malla del lado subcutáneo para evitar la lesión de las vísceras por decúbito.

- Luego de confeccionado el silo, toda la curación debe ser protegida con gasas estériles y éstas a su vez impermeabilizadas mediante el uso de una membrana o una bolsa de polietileno para evitar la pérdida de líquidos por evaporación.

- El desprendimiento del silo del borde de la pared abdominal suele ocurrir transcurridos 7 a 10 días de confeccionado el mismo. Ante esta situación, si los bordes se encuentran aún distantes y como habitualmente en esta etapa las asas se encuentran cubiertas por fibrina; comenzaremos tratamiento tópico con apósitos quirúrgicos con el objeto de estimular la granulación y la cicatrización por segunda intención.

- Si queda una hernia umbilical residual, se aconseja esperar la evolución ya que gran parte de ellas se cierran solas (111).

2.19 Medición de la Presión intra-abdominal (PIA)

La reducción de los órganos de nuevo al compartimento abdominal da lugar a presiones excesivamente altas intra-abdominales con desplazamiento cefálico del diafragma y limitación de su movimiento. Dimitriou *et al* demostraron que el cierre quirúrgico primario de estos defectos de la pared abdominal causó una reducción aproximada del 40% en el distensibilidad pulmonar (compliance) en el primer y segundo días del postoperatorio, con una mejoría de éste al tercer día (292).

Resulta casi imprescindible tras el cierre primario para objetivar la tensión y el grado de impacto en los intestinos y las demás vísceras abdominales la medición de la PIA. El cierre primario se puede llevar a cabo de manera segura en todos los recién nacidos con gastrosquisis cuya presión de la vejiga mida 20 mmHg o menos (293).

La medición de la presión intravesical: se realiza a través de una sonda vesical. Es la técnica más empleada, tanto en las UCI Pediátricas como en las UCI Neonatales, ya que la mayoría de los pacientes graves ingresados en estas unidades son portadores de sonda vesical para monitorización de diuresis y control del balance hidro-electrolítico. Es la técnica de elección dado que es poco invasiva, carece de efectos indeseables y puede monitorizar la presión intraabdominal de manera continua o intermitente

Los pasos a seguir para la medición son:

1. Se realiza el sondaje vesical con todas las medidas de asepsia, antisepsia y colocación de campos estériles
2. Se coloca la cama en posición horizontal y al paciente en decúbito supino
3. Se localiza el punto cero de la regla de medición, situada a nivel de la sínfisis del pubis

A la sonda vesical se le adapta una llave de tres vías; una rama de ésta

se conecta al sistema de drenaje urinario y otra al sistema de medición de presión que puede ser hidráulico (varilla de Presión venosa central o PVC) o electrónico; hay que cerciorarse que no existan fugas

Tras verificar que la vejiga se encuentra completamente evacuada se administra 1-2cc de solución salina fisiológica al 0,9%/Kg de peso, dejando cerrado la luz de salida de la sonda vesical

Si el transductor de presión es hidráulico (regla de medición de la PVC) se deja pasar la solución salina fisiológica necesaria para que el tramo de la escala quede libre de burbujas de aire

Una vez logrado lo anterior, la sonda vesical se comunica con la escala de medición y el menisco de agua-orina comienza a descender hasta alcanzar el valor de la presión intraabdominal. Este debe tener una pequeña oscilación con la respiración, que se verifica presionando bajo el vientre del paciente y observando un ascenso de los valores de dicha presión

El resultado de la presión intraabdominal se recoge en cm de agua y se convierte en mm de Hg (1 mmHg equivale a 1.36 H₂O)

GRADOS DE HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL

Burch clasificó en cuatro grados la medición de la presión intrabdominal según los valores obtenidos y las alteraciones fisiopatológicas que ésta conlleva.

Grado	Presión vesical en cm de H ₂ O	Alteraciones fisiopatológicas
I	10-15	No existen cambios significativos salvo periodos cortos de pH ácido en la mucosa del intestino
II	15-25	Aumento en el pico de presión inspiratoria máximo
III	25-35	Disminución de la compliance pulmonar Oliguria
IV	>35	Hipercarbia Disminución severa de la compliance pulmonar Anuria

2.20 Situaciones especiales

El manejo de los pacientes con gastrosquisis que presentan complicaciones intestinales es tema de continua controversia, pero de fundamental importancia ya que hasta un 20% de los casos pueden presentar algún tipo de complicación prenatal (294).

2.20.a-Perforación

La manera de actuar ante el hallazgo de una perforación dependerá de la calidad de la pared intestinal. Si la calidad es buena, se sugiere la resección y anastomosis. Por el contrario cuando la pared presenta un avanzado deterioro con aumento de su grosor y pérdida de la elasticidad (“peel” o cáscara) se aconseja la confección de una ostomía funcionalizante (tipo Santulli) temporal.

Lamentablemente, si recordamos las especulaciones etiológicas, comprenderemos que casi la totalidad de los pacientes que presentan perforaciones, también se acompañan de un intestino con avanzada lesión de su pared.

2.20.b-Estenosis

Las estenosis pueden ser manejadas de manera expectante ya que en muchas ocasiones, las mismas mejoran después de la desaparición del edema intestinal. Si persistieran dudas, siempre es posible estudiar mediante pruebas de imagen o reexplorar quirúrgicamente al paciente 3 a 4 semanas después del

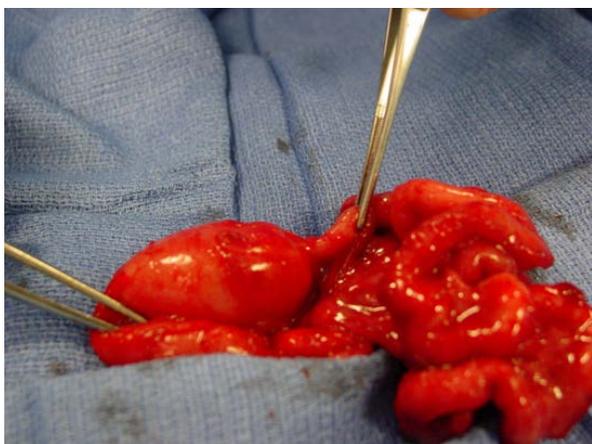


Ilustración 21: *Gastrosquisis compleja: atresia intestinal*

cierre definitivo (194). Si la estenosis es muy marcada, se evidenciará una dilatación pre-estenótica y se aconseja manejarla como una atresia.

2.20.c-Divertículo de Meckel

La presencia de un divertículo de Meckel, en ocasiones

de gran tamaño, suele ser observada con frecuencia en estos pacientes. La conducta deberá ser siempre conservadora ya que su presencia no acarrea complicaciones durante el período neonatal.

Se debe valorar el riesgo-beneficio de la resección de un divertículo de Meckel durante el cierre de una gastrosquisis, debido a que la fragilidad de la pared intestinal pone a la anastomosis en alto riesgo de dehiscencia (295).

2.20.d-Atresia

Ante la presencia de una atresia sin perforación, se puede intentar la anastomosis cuando no hay "peel" (ver *ilustración 21*). De lo contrario se puede optar por reintroducir el intestino de forma temporal para resolverlo después de la disminución del edema y la inflamación. A este procedimiento lo llamamos "Incubación intestinal" y resulta de gran utilidad en el tratamiento de niños con este tipo de complicaciones. El tiempo de incubación aconsejado es de 3 a 4 semanas. Al finalizar este período, resulta sorprendente ver como la cáscara que complicaba la pared ha desaparecido y la calidad de la pared intestinal es muy superior a lo observada previamente. Después de la incubación, se efectúa la corrección quirúrgica del problema.

Si bien, la Incubación como método inicial es una alternativa sencilla, algunos autores aconsejan la confección de una ostomía temporal. Si esta fuera la elección, siempre es preferible efectuar una ostomía funcionalizante (tipo Santulli) ya que la misma puede ser cerrada posteriormente con facilidad.

Para evaluar cuando se debe restablecer el tránsito en casos complejos de gastrosquisis con atresia intestinal, se comparó los pacientes que se sometieron a una intervención intestinal durante los primeros 21 días de vida con los que se sometieron a operaciones más tarde (296). Aunque los parámetros clínicos iniciales (hallazgos ecográficos o parámetros clínicos al nacer) fueron similares en ambos grupos; se observó una disminución en la incidencia de las siguientes complicaciones en el grupo temprano, pero ninguna alcanzó significación estadística: obstrucción intestinal postoperatoria

(28,6% vs. 61,5%, $p=0,1$); sepsis (14,3% vs. 30,8%, $p=0,4$); y la infección de la herida quirúrgica (14,3% vs. 46,1%, $p=0,1$). En cambio, la tolerancia a la alimentación enteral en el grupo temprano fue más precoz ($14,8\pm 2,6$ frente a $44,7\pm 7,4$ días, $p=0,002$) y una mayor tolerancia a la alimentación enteral a los 28 días de vida, es decir, menos pacientes exclusivamente con NPT (28,6% vs. 61,5%, $p=0,06$), y un avance más rápido de la tolerancia oral. Las operaciones intestinales precoces en pacientes con gastrosquisis y atresia intestinal no están asociadas con un aumento en el número de complicaciones y permiten a los pacientes recibir alimentación enteral de forma precoz y con una progresión más rápida.

Si bien en la actualidad, los resultados a largo plazo de los pacientes con atresia de intestino son muy satisfactorios, debemos notar que existe una gran diferencia pronóstica y evolutiva entre los pacientes con atresias simples y aquellos que presentan atresias complejas. Si bien la supervivencia para las atresias simples que comprometen al íleon ronda el 90%, no ocurre lo mismo para aquellos casos con atresias complejas. Según Grosfeld, una mortalidad aumentada se observa en aquellos casos de atresias múltiples (57%), "apple peel" (71%), asociadas a íleo meconial (65%), peritonitis meconial (50%) y gastrosquisis (66%).

2.20.e-Closing gastrosquisis

El término "closing" gastrosquisis ("vanishing gut" o "intestino de fuga") se da en los recién nacidos con gastrosquisis, acompañados por una amplia atresia del intestino medio y el cierre parcial o completo del defecto de la pared abdominal detectado mediante ecografía prenatal. El intestino exteriorizado está desconectado de la luz del resto del intestino, tanto proximal como distalmente.

Parece ser debido a los cambios isquémicos del intestino secundarios a la compresión de las asas intestinales y el mesenterio en un defecto de la pared abdominal con cierre prenatal y anticipado del anillo con epitelización de

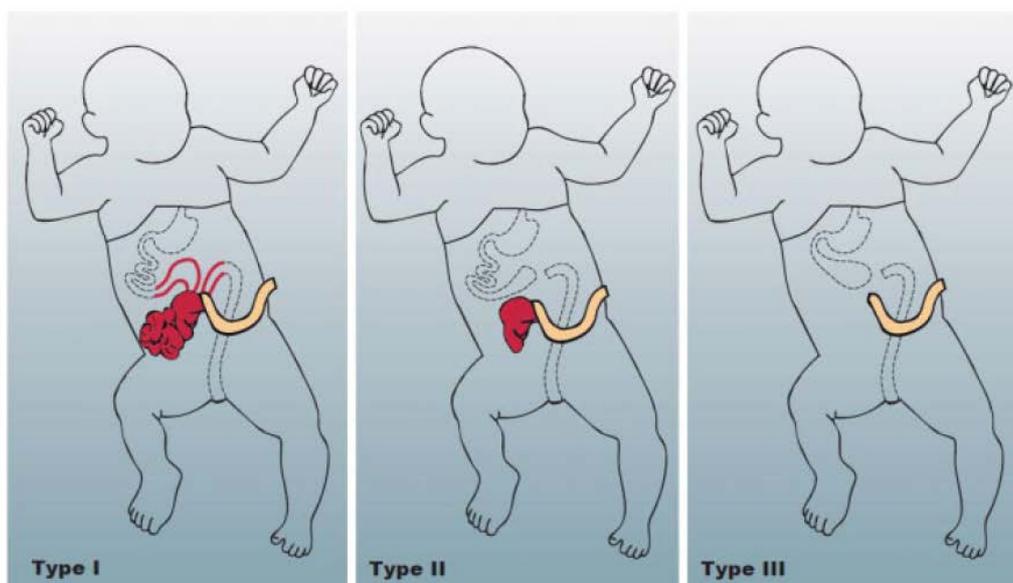


Ilustración 22: Posible clasificación de las "closing" gastrosquisis

Kargl S, Closing gastroschisis: a distinct entity with high morbidity and mortality. *Ultraschall Med.* diciembre de 2012;33(7):E46-50.

sus bordes. Es una forma extremadamente rara de gastrosquisis que en algunas casos se relaciona con muerte intrauterina (297) o síndrome de intestino corto, por lo que si se detecta prenatalmente mediante ecografía puede motivarnos adelantar la fecha del parto mediante cesárea para mitigar los daños en el intestino.

La compresión del defecto que paulatinamente se estrecha puede llegar a comprometer el suministro de sangre también del testículo en testes criptorquídeos exteriorizados por el defecto de la pared abdominal provocando su necrosis isquémica(298).

Se pueden clasificar en tres tipos para facilitar su comprensión (ver **ilustración 22**) (299)

-Tipo I: luz intestinal intacta pero desconectada.

-Tipo II: desconectada y sin luz intestinal o tejido residual

-Tipo III: ecografías prenatales sugestivas de gastrosquisis y al nacer ausencia total de intestino medio con cierre casi total del defecto.

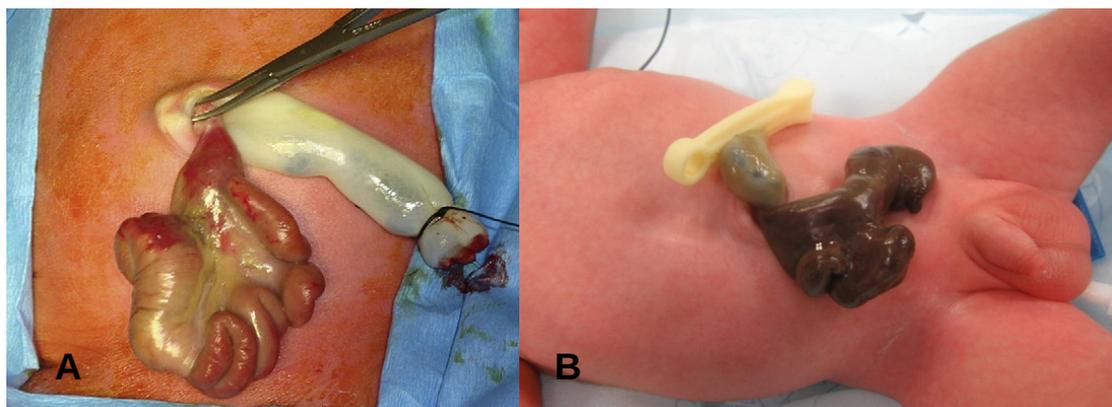


Ilustración 23 "Closing" gastrosquisis. A: Intestino isquémico. B: Intestino necrótico

No se han podido encontrar marcadores ecográficos coherentes para el diagnóstico prenatal de la "closing" gastrosquisis (300). En la ecografía prenatal pueden presentar dilatación gástrica significativa y posteriormente evoluciones postnatales tórpidas debido a la necrosis intestinal segmentaria, desarrollando un síndrome de intestino corto o incluso conduciendo a la muerte. En algunos casos puede constatarse una dilatación intraabdominal progresiva con disminución simultánea de los bucles de asas extraabdominales correspondiendo al cierre de la gastrosquisis con necrosis segmentaria del intestino medio.

La "closing" gastrosquisis debe ser considerada como una forma especial de gastrosquisis con daño intestinal extenso (ver **ilustración 23**) y a menudo potencialmente mortal o con graves secuelas. La dinámica de ecografías fetales puede hacernos sospechar en éste diagnóstico dando lugar a un seguimiento más cercano y adelantando el parto.

2.20.f-Vólvulo del intestino medio

Esta desgraciada situación, es en general el resultado de un cierre prenatal y anticipado del anillo con epitelización de sus bordes; de una forma parecida como hemos explicado anteriormente. En ellos el intestino es literalmente cercenado y suele quedar pendiendo de su pedículo vascular que se volvula con facilidad. Si el intestino permanece vital, se puede lograr con éxito la recuperación del mismo utilizando una combinación de Incubación

intestinal y ostomías temporales; pero en cambio, cuando sobreviene la isquemia, se produce la pérdida de todo el intestino medio y las consecuencias son nefastas.

2.20.g-Resección intestinal y/o ostomías

Cuando se realiza una resección intestinal, el intestino remanente comienza una serie de cambios estructurales y funcionales que determinan el aumento de la altura de las vellosidades y de la profundidad de las criptas, mejorando la capacidad secretora y absorptiva. Este complejo proceso se denomina adaptación intestinal. Estos cambios suceden especialmente en el íleon, que es capaz de adquirir las características tanto estructurales como funcionales del yeyuno. El intestino proximal juega un rol muy importante en la absorción de agua y nutrientes solubles. Sin embargo una resección yeyunal suele producir solamente una mala absorción de carácter transitorio porque el íleon es capaz de adaptarse con relativa rapidez, mientras que la adaptación yeyunal ante las resecciones ileales no es posible. Por esta razón el pronóstico de la resección es mejor cuando el intestino remanente contiene íleon. Una consecuencia no menos importante de la resección ileal es la mala absorción de vitamina B12 y de sales biliares las cuales dependen de transportadores específicos en la mucosa. Además, el íleon es el sitio donde se sintetizan enterohormonas que regulan la motilidad intestinal -enteroglucagon y peptido Y- por lo cual su resección tiene un importante efecto sobre la motilidad, alterándose tanto el tiempo de tránsito intestinal como la velocidad de vaciamiento gástrico.

Se ha preconizado (301) que la presencia de la válvula ileocecal es un factor importante para mejorar el pronóstico del SIC, al actuar de barrera entre el colon y el delgado evitando el ascenso de gérmenes al intestino y regulando la salida de nutrientes y agua del intestino al colon; en este sentido se ha especulado que su resección podría tener un efecto negativo contribuyendo al sobredesarrollo bacteriano y al riesgo de translocación bacteriana a través de la mucosa. Sin embargo, en la mayoría de las series no existe evidencia clara

que la presencia de la válvula sea un factor pronóstico en el tiempo de adaptación intestinal y en la supervivencia general de los pacientes con SIC.

2.21 Cuidados y evolución postoperatoria

En el período postoperatorio inmediato deberemos evaluar:

1. La recuperación anestésica y re-estabilización de aquellas constantes que sufrieron alteraciones en el quirófano: temperatura, estado hidroelectrolítico, hemodinámico, etc.
2. La presión intrabdominal y sus consecuencias. Si bien en nuestro medio, ante la presencia de presión vesical > 20 cm H₂O no se realiza cierre primario, debe recordarse que la presión medida en quirófano puede variar en la evolución postoperatoria, cuando otros factores intervienen como por ejemplo mayor dilatación intestinal (por íleo paralítico), aumento de líquido peritoneal, congestión hepática, etc. Es fundamental la monitorización constante del flujo urinario, los parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca, tensión arterial, y si fuera posible presión venosa central), la perfusión, color y temperatura de los miembros inferiores, los signos indirectos de isquemia intestinal (ascitis, peritonitis, deterioro grave). Estos parámetros, junto con la condición clínica del abdomen, permitirán evaluar objetivamente la aparición de presión intrabdominal elevada, y si los signos son de severidad y/o no corregibles estará indicada la reoperación del paciente para la confección de un silo.
3. La función respiratoria merece en algunos casos especial atención. En los defectos muy grandes, la imposibilidad de movimientos respiratorios fetales, provoca cierto grado de hipoplasia pulmonar, que complica esta etapa y prolonga la asistencia respiratoria mecánica.
4. El manejo del dolor como en cualquier otro postoperatorio. En los casos que la pared presenta tensión a nivel de la sutura, puede resultar

conveniente relajar al paciente y evitar los movimientos respiratorios incoordinados que aumenten el riesgo de dehiscencia.

5. Dado el elevado riesgo nutricional de estos pacientes, generalmente portadores de hipoalbuminemia, se inicia nutrición parenteral total desde los primeros días de vida.

Finalmente, en el período postoperatorio alejado, el principal desafío es la recuperación de la función intestinal. Como ha sido explicado, la lesión prenatal puede comprometer la motilidad, absorción y funcionamiento global de este intestino, por lo cual en ciertos casos la gastrosquisis constituye una causa de síndrome de intestino corto funcional.

En general la recuperación del tránsito y por ende la posibilidad de iniciar la alimentación enteral en estos enfermos es más lenta que en otros neonatos quirúrgicos. No es infrecuente en un grupo de ellos que luego de iniciada la alimentación, se presenten episodios de suboclusión, con vómitos, distensión abdominal y generalmente sobredesarrollo bacteriano, que a su vez por translocación aumentan el riesgo de sepsis de origen abdominal.

En estos casos, la nutrición parenteral prolongada, con riesgo de infección por gérmenes de la piel y compromiso hepático por colestasis por la NPT, generan ingresos prolongados con numerosas complicaciones. Del mismo modo, debemos recordar que la gastrosquisis es una de las causas de síndrome de pseudo-obstrucción intestinal crónica (145).

2.22 Seguimiento a medio plazo de niños con Defectos de la Pared Abdominal

Es imprescindible en estos casos, una cuidadosa evaluación de la función intestinal, sobre todo en los que han presentado gastrosquisis, ya que la integridad de la mucosa intestinal está casi siempre comprometida, dando lugar a áreas de absorción defectuosa y en ocasiones disfunción intestinal grave y desnutrición.

Es posible que los trastornos gastrointestinales se manifiesten de forma tardía. La instrucción a los padres, previa alta, debe incluir señales de alarma ante signos de mala función intestinal: vómitos, distensión abdominal, falta de deposiciones y melenas. En un paciente con historia previa de defectos de la pared estos signos pueden anunciar una emergencia médica o quirúrgica.

La mala absorción puede generar diarrea crónica y dificultad para lograr un crecimiento normal. En 1982 Berseth publicó datos del seguimiento de un grupo de niños con gastrosquisis y onfalocele en los que ninguno de los pacientes superaba el percentil 50 para el peso. Otros autores compararon el crecimiento con el de niños intervenidos por otras malformaciones observando que aunque se mantenían dentro de la normalidad ambos grupos se encontraban en percentiles bajos (302).

El pronóstico de estos niños depende también en gran medida de las anomalías estructurales o cromosómicas asociadas y del tamaño del defecto. Por ejemplo, en el caso de los niños con onfalocele gigante suelen tener hipoplasia pulmonar, tórax pequeño y función pulmonar disminuida.

En el hospital Garrahan de Argentina (303), se han asistido en los últimos 10 años a 81 niños derivados por gastrosquisis, con un peso de nacimiento promedio de 2300 grs, nacidos en su mayoría (49%) por cesárea. Sólo el 31% tenía diagnóstico prenatal. En la mitad de los casos se realizó cierre primario, requiriendo el resto un silo cuya duración promedio fue de 8 días. En aquellos casos con evolución más favorable, el inicio de la alimentación enteral se alcanzó en promedio a los 18 días postquirúrgicos, mientras que el grupo más complicado (18 pacientes) pudo alimentarse sólo luego de 42 días en promedio. Cabe destacar que este último grupo con evolución tan tórpida tuvo 137 días de ingreso promedio, con alto porcentaje de sepsis y colestasis como complicación.

Adaptación intestinal

El epitelio intestinal es uno de los tejidos con mayor proliferación celular

del organismo, logrando su renovación total en aproximadamente 5-7 días. Constantemente nacen nuevas células en el interior de las criptas que van diferenciándose, adquiriendo características propias de acuerdo a su función específica en la absorción y digestión de los nutrientes, mientras tanto migran hacia la vellosidad donde mueren y son exfoliadas hacia el lumen. Tanto la preservación de la arquitectura de la mucosa como de sus funciones son dependientes de la presencia de nutrientes en la luz intestinal.

Se denomina adaptación intestinal al proceso mediante el cual el intestino remanente (es decir el que queda luego de una resección) aumenta tanto su superficie como su capacidad absorptiva para adecuarse a las necesidades metabólicas del organismo.

Este aumento de la masa intestinal ocurre tanto en respuesta a las demandas aumentadas como a la presencia de nutrientes en la luz, debido a que la mucosa intestinal es muy sensible a la nutrición enteral.

La adaptación intestinal está principalmente determinada por cambios en el estado proliferativo de la mucosa, que es mínimo durante el ayuno prolongado. Luego de una resección intestinal el intestino remanente es capaz de elongarse, dilatarse y aumentar su celularidad para incrementar su capacidad absorptiva. Histológicamente la adaptación intestinal se caracteriza por hiperplasia de la mucosa. Lo primero que ocurre es el aumento de la producción de células de la cripta, determinando un crecimiento en su profundidad; luego, gracias a la migración de estas células hacia la luz, crece la longitud de las vellosidades aumentando de esta manera su capacidad absorptiva. En pacientes pediátricos, el intestino remanente además es capaz de crecer en su longitud total. Sin embargo, la mejoría de la función absorptiva no es paralela a los cambios histológicos sugiriendo algún tipo de inmadurez funcional posiblemente relacionada a la síntesis de las enzimas digestivas del ribete en cepillo. Existen evidencias que demuestran que los nutrientes actúan directamente sobre la célula intestinal induciendo la síntesis de transportadores específicos y enzimas responsables de su digestión. La nutrición enteral, pilar del tratamiento del SIC, es muy importante para lograr la adaptación intestinal,

ya que sin el contacto con los nutrientes, el epitelio intestinal se atrofia. Existen sólidas evidencias que demuestran que la alimentación parenteral conduce a la atrofia intestinal mientras que la enteral promueve la hipertrofia. Es importante reconocer que ambos abordajes terapéuticos son complementarios, mientras que la alimentación parenteral brinda el sostén nutricional (a pesar de su mayor riesgo trófico, hepático, metabólico e infeccioso) la alimentación entérica promueve el trofismo que conduce a la adaptación.

Se han postulado tres mecanismos mediante los cuales los nutrientes son capaces de promover la adaptación intestinal:

- El primero, a través del contacto directo de los nutrientes con los enterocitos, produciendo hiperplasia de la mucosa al nutrir directamente a la célula intestinal.
- El segundo, postula un efecto indirecto mediante la mayor secreción de enterohormonas que ejercen su acción trófica sobre la mucosa.
- El tercero, mediante la estimulación de las secreciones gastrointestinales y biliopancreáticas que por sí mismas podrían ejercer un efecto trófico sobre el enterocito.

Se ha postulado también que otros factores tróficos secretados localmente a través de mecanismos paracrinós podrían estimular la proliferación celular. Se sabe que durante el proceso de adaptación intestinal, algunos nutrientes tienen mayor efecto que otros en promover la hipertrofia de la mucosa.

Por ejemplo, cuando se comparan fórmulas enterales de diferente composición de macronutrientes se concluye que los hidrolizados de proteína tienen mayor efecto que las fórmulas que poseen la proteína intacta. Fórmulas que contienen ácidos grasos de cadena larga, en especial ácidos grasos esenciales, son más beneficiosas que aquellas provistas de ácidos grasos de cadena media o deficientes en esenciales. Mucho se ha publicado acerca del papel trófico de la glutamina. La glutamina es un aminoácido esencial en los estados catabólicos con un demostrado rol como nutriente de la célula

intestinal. Se ha llegado a la conclusión que su administración parenteral como su suplementación oral estimula la hipertrofia de la mucosa, mejora la absorción de glucosa y sodio, previene la atrofia inducida por la alimentación parenteral e impide la translocación bacteriana.

Se ha mencionado el papel de los ácidos grasos de cadena corta: acetato, propionato y butirato sobre el colonocito aumentando su trofismo y capacidad absorptiva. Los mismos surgen como consecuencia de la fermentación de carbohidratos no absorbibles y fibra en la luz intestinal en aquellos pacientes que por distintos motivos tienen continuidad ileo-colónica. En casos de colitis hemorrágica hipotrófica se ha utilizado exitosamente la instilación de propionato por vía rectal. Una larga lista de péptidos, hormonas, factores nutricionales y citoquinas son capaces de inducir el crecimiento epitelial pero aun pertenecen al campo de la investigación y su estudio pretende profundizar en los mecanismos íntimos que guían el proceso de crecimiento intestinal para que en algún momento puedan tener uso clínico. Entre ellos pueden mencionarse a la hormona de crecimiento, enteroglucagon, gastrina, factor de crecimiento epidérmico, prostaglandinas, secretina, colesistoquinina, neurotensina y a las propias secreciones pancreatobiliares. La hormona de crecimiento es un polipéptido de 191 aminoácidos. Se ha demostrado que su administración exógena determina un aumento de la masa colónica, mejora la absorción de agua y sodio, facilita el transporte de aminoácidos y promueve la hiperplasia de la mucosa en animales de experimentación. El enteroglucagon es una hormona de estructura similar al glucagón pero que es sintetizada en el intestino distal y en el colon.

Luego de una resección intestinal su nivel plasmático se incrementa contribuyendo a la hiperplasia de la mucosa. Como fuera mencionado, la gastrina también aumenta luego de una resección intestinal y aunque tiene efecto trófico sobre el intestino proximal y el estómago, pareciera tener poca relevancia en el proceso de adaptación intestinal (304). El factor de crecimiento epidérmico es una hormona presente en la leche materna con efecto conocido en la proliferación celular intestinal que actuando sobre receptores específicos produce el aumento de la síntesis de poliaminas que son potentes

estimuladores del crecimiento epitelial. Se ha demostrado también que las Prostaglandinas estimulan la proliferación epitelial en respuesta a la resección intestinal. La Secretina, Colecistoquinina, y Neurotensina tienen efecto indirecto sobre la mucosa al estimular las secreciones pancreatobiliares.

Por último, recientemente se han comenzado a estudiar genes responsables de la síntesis de proteínas involucradas en la proliferación de la célula intestinal identificándose tirosino-quinazas específicas que aumentan su expresión durante el proceso de adaptación intestinal (305).

La capacidad de adaptación intestinal varía con la edad. Los niños pequeños tienen mayor potencialidad de crecimiento intestinal, mucho más si la injuria ocurrió durante el período neonatal.

Como puede observarse el proceso de adaptación intestinal es sumamente complejo, involucra numerosos mediadores plasmáticos y determina una respuesta de la mucosa intestinal que tiende a restaurar el equilibrio luego de la resección. El principal factor modificable involucrado es la temprana y continua presencia de alimento de características apropiadas y de la preservación de la secreción enzimática intestinal. Esta respuesta obviamente requiere de un niño en una condición de crecimiento óptima para promover los profundos cambios funcionales así como de una continuidad anatómica en su intestino y vía pancreático-biliar.

La comprensión de este complejo fenómeno es importante para optimizar las medidas terapéuticas con el propósito que el intestino recupere su autonomía mejorando la calidad de vida del paciente.

2.23 Pronóstico y resultados a largo plazo

La evolución a largo plazo de los pacientes con gastrosquisis, al igual que la de todos los afectados por defectos de la pared abdominal anterior, fue aumentando paulatinamente con la mejora de las unidades de cuidados intensivos neonatales, la asistencia respiratoria mecánica y la alimentación parenteral total.

El porcentaje de mortalidad en la década de los 60 era cercano al 50% y para el final del siglo, disminuyó a menos del 10%, correspondiendo en su mayoría al grupo de niños con dificultades en la recuperación de la función intestinal. Las principales causas de muerte son la sepsis y el fallo hepático asociadas ambas a nutrición parenteral prolongada (306). La mortalidad es significativamente mayor en los pacientes con sepsis ($p=0,008$) y reintervenciones ($p=0,001$) (307).

En la última revisión mundial, tras analizar varias decenas de bases de datos, se concluyó que la tasa de supervivencia global en el primer año de vida es del 96%. La estancia media es de alrededor de 53 días (308). No se observan diferencias en el resultado según el tipo de intervención, ya sea cierre primario o mediante silo (309). El principal problema durante el seguimiento es el escaso aumento de peso en alrededor del 30% de los casos que se mantienen en el percentil 10 al año. Otras complicaciones son la sepsis en un 37%, enterocolitis necrotizante en un 10%, colestasis relacionada con la nutrición parenteral en el 25% y el síndrome de intestino corto en el 13% (306). La duración media de la estancia hospitalaria con gastrosquisis complejas es el doble que el de una gastrosquisis simple, con 105 días de media. Un tercio de esta cohorte de pacientes se irá a casa con nutrición parenteral. La supervivencia en casos de gastrosquisis compleja es de 89% y la mayoría de los pacientes logran alimentación oral completa a los 2 años de seguimiento (138).

Se requieren factores predictivos del pronóstico específicos para esta enfermedad. Se ha intentado validar una escala pronóstico para la gastrosquisis (GPS) basado en la apariencia del intestino al nacer (310). Mediante la valoración visual del intestino, la necrosis, la existencia de atresia y/o perforación se genera una puntuación de la lesión intestinal por gastrosquisis que se registra en una base de datos nacional. Se registraron 225 bebés que fueron utilizados para la calibración y 184 nuevos pacientes para la validación del nuevo modelo. Sólo la necrosis intestinal predecía de forma independiente la mortalidad por análisis de regresión (OR:11,5; IC del 95%: 4,2-31,4). Mediante la recalibración del modelo se identificó que un GPS de 4 o

más, conllevaba una mortalidad cercana al 75% ($p=0,0001$). Un GPS de 2 o más presentaba resultados de supervivencia significativamente peores en comparación con las puntuaciones de 0 o 1 (duración de la estancia: $p=0,011$, días a inicio de la alimentación enteral: $p=0,013$, los días de nutrición parenteral total: $p=0,006$). El GPS demostró una buena fiabilidad con un acuerdo entre dos cirujanos observadores en sus correspondientes clasificaciones o índice kappa $\geq 0,86$.

El pronóstico de estos pacientes parece en definitiva relacionarse con el grado de lesión intestinal prenatal, no cabe duda que en nuestro medio la mejora del diagnóstico prenatal, la adecuada resucitación y manejo en sala de partos, la optimización del traslado, y el cuidado perioperatorio estandarizado en centros de referencia han impactado favorablemente en la morbimortalidad de esta compleja patología (311).

La gestión de intestino corto sigue siendo un aspecto difícil en la gestión de la gastrosquisis compleja. La supervivencia general en caso de intestino corto por defectos de la pared abdominal es de alrededor del 76%, con una supervivencia del 86% en casos de más de 15 cm de longitud de intestino viable y sólo el 33% si son menos de 15 cm de longitud el intestino restante. Si la longitud del intestino es mayor de 38 cm la necesidad de requerir nutrición parenteral habitualmente es de 1 año o menos (312).

2.24 Factores que afectan la morbi-mortalidad

La tasa de supervivencia de los casos de gastrosquisis es más del 90% en la literatura debido a las mejoras en la atención prenatal (147), neonatal de cuidados intensivos y las nuevas nutriciones parenterales totales. Esta mortalidad dista mucho de la de hace varios años, mientras que la morbilidad todavía sigue siendo elevada. Se han realizado varios estudios multicéntricos retrospectivos con el objetivo de determinar los factores que influyen en la morbi-mortalidad de estos niños sin encontrar ninguno universal y extrapolable a todas las muestras poblacionales (313). Se estima que la causa más

importante de mortalidad es el síndrome compartimental abdominal y el fallo multiorgánico; junto los siguientes fueron las principales causas de mortalidad en los últimos años: periodos de hospitalización largos, múltiples operaciones, larga duración de NPT y la sepsis.

2.24.a-Dilatación intestinal en ecografía prenatal

Estudios recientes barajan nuevos parámetros ecográficos para diagnosticar defectos de la pared abdominal en el primer trimestre y proporcionar asesoramiento prenatal temprano a los padres acerca del pronóstico prenatal y postnatal (314).

Muchos investigadores han intentado identificar los factores predictivos prenatales confiables de mayor morbilidad postnatal en fetos con gastrosquisis (120,315). Debido a la baja incidencia de gastrosquisis, a menudo es difícil generar una muestra de tamaño adecuado en una sola institución para explorar comparaciones estadísticamente significativas. Varios marcadores ecográficos que incluyen la dilatación extra-abdominal del intestino y el espesor de pared del intestino han sido evaluados y relacionados con peores evoluciones clínicas (316–319). Contradictoriamente otros autores observan que ninguno de estos criterios han demostrado un umbral consistente que sea predictivo de peores resultados (320,321). Babcock *et al* (208) demostraron que la variabilidad entre observadores podría ser mayor de 2 mm cuando se mide el diámetro del intestino delgado y el grosor de la pared intestinal; esta variabilidad limita la capacidad de definir un umbral crítico para la dilatación del intestino delgado.

Ghionzoli *et al* (322) vieron que los hallazgos ecográficos de polihidramnios y la dilatación intestinal prenatal son más probables en los pacientes con atresia en comparación con los niños sin atresia ($p=0,0003$ y $p=0,005$, respectivamente). La dilatación del intestino fetal tiene un 99% de valor predictivo negativo (IC del 95%: 0,9-0,99) y el 17% de valor predictivo positivo (IC del 95%: 0,1-0,3) para atresia intestinal.

En otros estudios ginecológicos (202) se indica que el hallazgo

ecográfico de un estómago fetal dilatado y/o herniado (323) puede ayudar a identificar los fetos que están en mayor riesgo de morbilidad postnatal y muerte. Dentro de este grupo con dilatación gástrica (202) se observó una mayor incidencia de registro cardio-tocográfico alterado ($p=0,01$). Los bebés con un estómago dilatado durante el periodo prenatal tuvieron una mayor incidencia de vólvulo y de muerte neonatal, un tiempo significativamente mayor en la introducción de alimentación oral completa, y una hospitalización más larga que aquellos niños que no tienen prenatalmente un estómago dilatado ($p<0,05$). La tasa de supervivencia global en este estudio fue del 91%, que es comparable a otros estudios. Sin embargo, vale la pena señalar que la tasa de supervivencia de los fetos con un estómago fetal dilatado fue del 77% frente al 100% de los fetos sin estómago dilatado ($p=0,048$). Los fetos con este hallazgo, cuando tenían un parto pretérmino tenían una mayor supervivencia, mejor prevención de catástrofes gastrointestinales, y una hospitalización más corta. La presencia de un estómago fetal dilatado puede justificar un aumento en la frecuencia de la vigilancia prenatal y adelantar el parto para optimizar la evolución postnatal.

Janno *et al* (324) encontraron una asociación significativa con la dilatación y la dilatación "delta" (definida como la diferencia en la dilatación del intestino en la ecografía final a partir del punto de corte de 4 mm de la ecografía basal) y el tiempo de inicio de alimentación, el tiempo con ventilación asistida y la estancia hospitalaria ($p<0,005$). La mayoría de los parámetros ecográficos no se correlacionaron significativamente con el resultado neonatal y por lo tanto no ayudan a pronosticar el resultado a corto y medio plazo, excepto la dilatación de asas y la dilatación "delta", que son fuertes predictores de morbilidad en el período post parto.

Si un parámetro ecográfico es útil en el asesoramiento prenatal, debe tener la capacidad de seleccionar a los pacientes en la peor categoría pronóstica y tratar de proporcionar una mayor seguridad a los demás. En un estudio reciente, Mears *et al* (325) utiliza más de 10 mm como punto de corte y se encontró que el 84% de sus pacientes fueron clasificados como intestino dilatado. La utilidad de emplear umbrales inferiores (como 10 mm) está limitado

por el hecho de que este estará presente en la mayoría de los pacientes.

Para valorar la dilatación del intestino delgado (208) el uso de un límite de corte superior a 11 mm de diámetro máximo del intestino delgado, encontró una sensibilidad del 78%, especificidad del 66% y un valor predictivo positivo del 71% para predecir complicaciones intestinales postnatales (incluyendo la obstrucción intestinal o la atresia, la necrosis, y la necesidad de resección intestinal). Sin embargo, en sólo siete de 24 casos hicieron los dos observadores la misma medición del diámetro del intestino, y en 14 de 24 casos sus mediciones difirieron en 2 mm o más. Los observadores variaron suficientemente en sus mediciones como para cambiar 3 fetos (13%) entre las categorías (≤ 11 mm o >11 mm). Aunque un diámetro máximo del intestino delgado de 11 mm estratificó estos fetos, esta medición puede no ser clínicamente significativo en un umbral de 9 a 14 mm (calculando las diferencias inter-observadores).

Así pues, la comparación entre estudios es problemática debido a los diferentes umbrales para la dilatación del intestino, variando entre un rango de valores de 10 mm a más de 20 mm (196,208,211,317). El hallazgo de dilatación es dependiente del operador y de la tecnología, y la resolución de las máquinas de ultrasonido prenatal, que han mejorado significativamente en las últimas dos décadas. Como existe variabilidad entre operadores, hay autores que eligen 20 mm como estándar para la definición de la dilatación del intestino en el útero para así seleccionar aquellos pacientes en los que la dilatación no es un tema de interpretación para minimizar esta variabilidad entre observadores.

Long *et al* (211) compararon la evolución clínica de los recién nacidos con dilatación del intestino delgado con aquellos que no la tenían. La dilatación del intestino se definió como más de 20 mm de diámetro en la sección transversal en la ecografía a cualquier edad gestacional; identificando que un 43,5% tenía dilataciones de este calibre. A pesar de que no hubo diferencia significativa en la incidencia de atresia intestinal en los pacientes con dilatación y los que no ($p=0,07$); aquellos con dilatación del intestino pasaron un período

más largo con nutrición parenteral y hubo significativamente más muertes en el grupo con dilatación del intestino ($p=0,01$). No hubo diferencia significativa en el número de niños que requieren cirugía por intestino corto entre los 2 grupos ($p=0,47$). Se encontró que si ecográficamente se detecta una dilatación del intestino mayor de 20 mm en el útero, ésta puede tener valor clínicamente significativo en la predicción de resultados adversos postnatales.

No obstante, en un meta-análisis que comprende 26 estudios (326), incluyendo 2023 fetos. Se encontraron asociaciones significativas positivas entre dilatación intestinal intra-abdominal y atresia intestinal (OR:5.48, IC 95% 3.1-9.8), polihidramnios y atresia intestinal (OR: 3,76; IC 95% 1.7 a 8.3), y dilatación gástrica y la muerte neonatal (OR: 5,58, IC 95% 1,3-24,1) (329). Ningún otro dato ecográfico se relacionó significativamente con cualquier otro

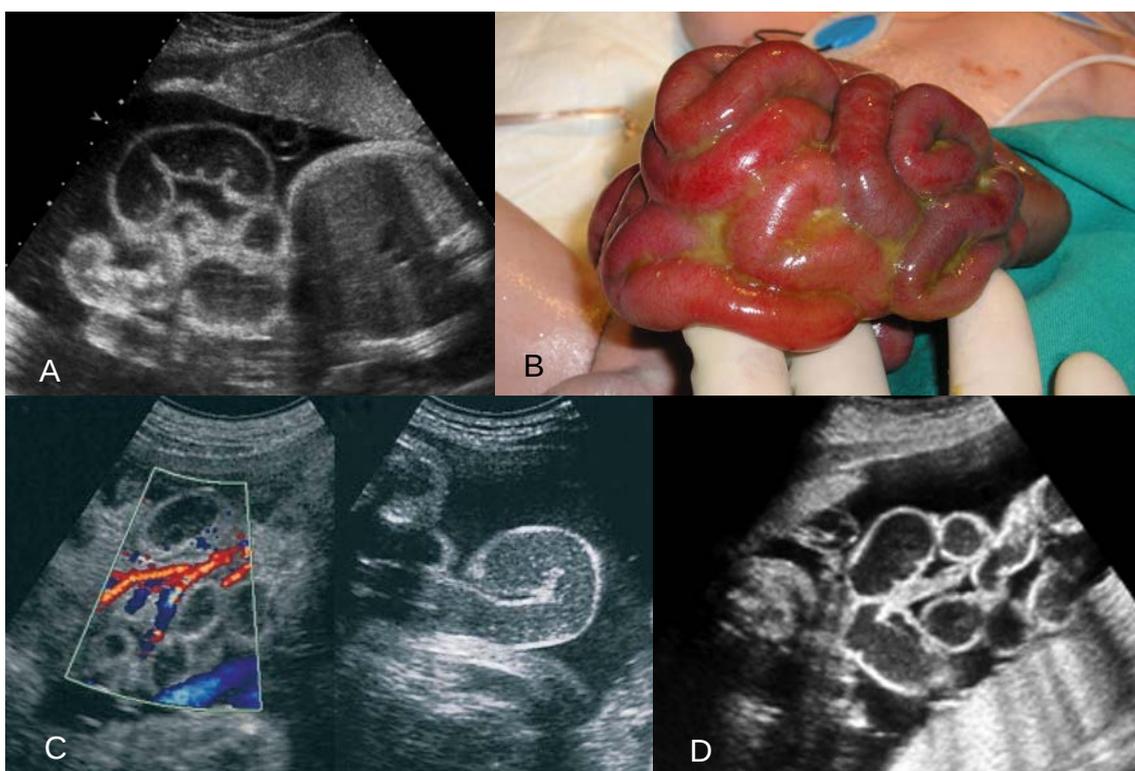


Ilustración 24 A: “matting” y dilatación de asas ecográfico prenatal. B: Gastroquisis compleja: “peel” intestinal. C y D: vasos mesentéricos y sonoluscencia o “matting” intestinal.

resultado. Estos datos ecográficos se pueden utilizar como medida para identificar a un subgrupo de neonatos con diagnóstico prenatal de gastroquisis en mayor riesgo de desarrollar complicaciones postnatales.

Cuando la dilatación extra e intra-abdominal está presente en fetos de

<30 semanas (sobre todo si asociado a colapso intestinal extra-abdominal), el valor predictivo positivo para gastrosquisis compleja es de hasta el 75% (327). Los datos aún no son concluyentes sobre la capacidad predictiva de varios factores combinados (321), y se necesitan grandes estudios prospectivos para mejorar la calidad del asesoramiento prenatal y la atención neonatal para esta condición.

Nick *et al* (328) demuestran que la dilatación del intestino intraabdominal en los fetos con gastrosquisis es evidente en ocasiones antes de la 25ª semana y este hecho es muy predictivo de la presencia de atresia intestinal neonatal ($p < 0.0001$) y una estancia prolongada en la UCI neonatal ($p = 0.0199$).

En aquellos fetos con signos de deterioro intestinal, sospechado por constatar una dilatación de las asas de intestino delgado que empeora en controles sucesivos, sugiere en general adelantar el parto una vez confirmada la maduración pulmonar. En este punto es importante recalcar que la medición del diámetro del intestino debe efectuarse a nivel del yeyuno-íleon, evitando medir el colon sigmoideo que normalmente se encuentra más dilatado por ser el asa que reingresa al abdomen y habitualmente está acodada a nivel del anillo (ver *ilustración 24*).

2.24.b-Malformaciones asociadas

Los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de anomalías asociadas con gastrosquisis se sitúa alrededor del 10-14% (Mastroiacovo *et al*, 2007; Forrester y Merz, 2008). Sin embargo, el "Texas Birth Defects Registry" (329) detectó que entre 1.831 casos con gastrosquisis, 594 (32%) se habían asociado anomalías en comparación con 654 (80%) de los 814 casos de onfalocele. Mastroiacovo *et al* excluyeron defectos cardíacos transitorios y defectos intestinales asociados, así como contracturas (pie zambo, contracturas de la cadera), hidronefrosis, ectasias pielocaliciales o megaureteres. Sus exclusiones representarían el 20% de diferencia en las

anomalías asociadas encontradas respecto otros estudios.

Siendo igual de frecuente en las gastrosquisis simples o complejas y sin diferencias en la localización más frecuente de las malformaciones asociadas; los espectros de las principales anomalías asociadas con gastrosquisis y onfalocele incluyen (330): los defectos urogenitales (24% y 21%), los defectos musculoesqueléticos (21% y 24%), los cardíacos (15% y 23%), los digestivos (15% y 6,8%), los genitales (13% y 8,4%), los excretores (11% y 12%), las contracturas de las extremidades (9,6 % y 8,1%) o defectos en extremidades (7,7% y 7,9%) y los defectos del sistema nervioso central (7,2% y 8,0%).

Los bebés con onfalocele son más propensos a ser diagnosticados con al menos otra anomalía en comparación con los bebés con gastrosquisis (35% frente al 8%, $p < 0,001$) (331). Los bebés con onfalocele son más propensos a desarrollar hipertensión pulmonar en comparación con aquellos con gastrosquisis (OR:7,78; IC 95% 5.81-10.41) y tienen la mortalidad total más alta (OR:6,81 [IC 5,33-8,71]). Sin embargo, el porcentaje de anomalías asociadas a la gastrosquisis es significativamente más alto en los abortos espontáneos y las muertes perinatales y pueden representar la "mortalidad oculta" de la gastrosquisis (332). Viéndose en las autopsias del mismo estudio, al menos una anomalía en el 78,6% (excluyendo las intestinales y la persistencia del ductus arterioso) y una anomalía "letal" en el 36%.

La intolerancia alimentaria mantenida debe evaluarse con un estudio de contraste para garantizar la permeabilidad y la continuidad intestinal, ya que los pacientes pueden tener una atresia intestinal u otra obstrucción no reconocida responsable de los síntomas.

La criptorquidia es relativamente frecuente en el paciente con gastrosquisis (31%) (5) y puede implicar que el testículo pase a través del defecto de la pared abdominal. En estos casos se recomienda que el testículo sea meramente devuelto al abdomen en el momento de la operación, y la mayoría descienden a una posición escrotal después de esta maniobra de forma espontánea.

Además, incluso con una ecografía en manos expertas, el diagnóstico de otras anomalías estructurales no se puede identificar prenatalmente en el 64,3% (333), lo que podría justificarse por el oligohidramnios y sobre todo por la dificultad para identificar atresias intestinales durante la evaluación prenatal (una de las malformaciones intrínsecas y más frecuentemente asociadas). En esta revisión, la edad materna, paridad, edad gestacional al momento del diagnóstico y al parto, tipo de parto y el peso al nacer fueron similares en los casos con gastrosquisis aislada y con anomalías asociadas ($p>0,05$). Las tasas de supervivencia en el grupo aislado y el grupo anomalía asociada eran del 91,5% y el 78,6% ($p>0,05$), respectivamente. La mediana de tiempo antes de tolerar la alimentación oral tendía a ser más largo (pero no significativamente estadístico) en el grupo con anomalías asociadas (32, rango: 5-720 días) en comparación con el grupo aislado (22, rango: 5-180 días; $p=0,06$), pero con una permanencia significativamente más largo en la unidad de cuidados intensivos neonatales ($p=0,04$). Este estudio pone de relieve la importancia de identificar otras anomalías al evaluar los fetos con gastrosquisis para permitir el asesoramiento en relación con los resultados postnatales.

2.24.c-Retraso de crecimiento intrauterino

En la gastrosquisis, el diagnóstico de retraso en el crecimiento intrauterino puede ser complicado debido a la dificultad que supone la medida del torso pero, probablemente, afecte entre el 30% y el 70% de los fetos (319,334)

La causa del retraso en el crecimiento fetal es desconocida, pero se presume que puede deberse a un incremento en la pérdida de proteínas a partir de la víscera expuesta, aunque una hipótesis alternativa es un inadecuado suplemento de nutrientes fetales (206,335)

Sin embargo, no hay que obviar que las fórmulas ecográficas para estimar el peso fetal son menos fiables en los fetos con gastrosquisis que en fetos sanos; debido a que las fórmulas más utilizadas (Hadlock) se basan en la circunferencia abdominal como una variable biométrica conduciendo a un error sistemático de peso al nacer (336). Según este estudio, se predijo retraso del

crecimiento intrauterino en el 72% de todos los embarazos, pero sólo estaba presente postnatalmente en el 52%.

Por lo tanto, hay una tendencia a la subestimación de la circunferencia abdominal fetal y por lo tanto del peso fetal, dando lugar a excesivo diagnóstico de RCIU. Contradictoriamente, Mirza *et al* evaluaron la precisión de la ecografía para la predicción de neonatos "pequeños para la edad gestacional" (PEG) mediante la fórmula de Hadlock (337). El RCIU se define como un peso fetal estimado \leq percentil 10 para la edad gestacional y el PEG al nacer se definió como un peso al nacer \leq percentil 10 para la edad gestacional. La incidencia del RCIU en la última ecografía y el PEG al nacer se calcularon determinándose la precisión de la ecografía en la predicción del PEG. El RCIU se diagnosticó en la última ecografía antes del parto en el 36% de los pacientes, mientras que al nacer el 52% eran PEG. Todo los casos sospechosos de RCIU ecográficamente en base a la última ecografía fueron PEG al nacer; con un valor predictivo positivo de la última ecografía en la identificación de PEG del 100% y al menos la mitad de los niños afectados por gastrosquisis tenían bajo peso.

El retraso del crecimiento es común, el 33% de los niños se sitúan en el percentil 10 o menos para su edad gestacional y un 14% en el tercer percentil o menos (338). En el mismo estudio se ha visto que el bajo peso del recién nacido al nacer no se asocia con la edad gestacional al momento del parto (pre-término/a término), tipo de parto, ni otras medidas de morbilidad materna o infantil. Del mismo modo, no presentan mayor riesgo de morbilidad en el período neonatal inmediato ni la mortalidad neonatal parece estar relacionada con el percentil de peso al nacer.

2.24.d-Parto pretérmino y tipo de parto

El estudio "National Birth Defects Prevention Study" de Arkansas (339), con una base de datos de defectos congénitos de diversa índole de 18.737 niños y 7.999 controles sanos observó que los casos fueron significativamente

más propensos a nacer prematuramente que los controles, en particular de las 24 a 28 semanas de gestación. Se encontró que las odds ratios más altas de parto pretérmino eran para la atresia intestinal, la anencefalia, la gastrosquisis y la atresia esofágica. Los bebés con defectos congénitos también fueron significativamente más propensos a ser de bajo peso que los controles (17,2% y 7%).

Ramzan *et al* (340) intentaron calcular la edad gestacional óptima para el parto de los fetos diagnosticados con gastrosquisis. Se compararon los resultados en fetos con parto electivo a las 37 semanas de gestación con los que nacieron a las 38 semanas de gestación o más. Cuarenta y un pacientes nacieron con más de 37 semanas de gestación. Un total de 16 pacientes nacieron a las 37 semanas de gestación y 20 pacientes nacieron a las 38 semanas de gestación o más. No hubo diferencia estadística entre los que nacieron a las 37 semanas de gestación en comparación con 38 semanas de gestación o más: en la tasa de partos por cesárea (68,8% frente a 50,0%, respectivamente, $p=0,32$), el cierre primario del defecto (37,5 % en comparación con el 25,0%, $p=0,48$), atresia intestinal o necrosis (31,3% en comparación con el 10,0%, $p=0,20$), meconio (31,3% en comparación con el 42,1%, $p=0,73$), síndrome de dificultad respiratoria (13,3 % en comparación con el 26,3%; $p=0,43$), o sepsis neonatal (6,3% frente a 0%, $p=0,44$). Hubo una tendencia estadística hacia la media de la estancia hospitalaria (días) en el grupo de 37 semanas de gestación (41,5 [20-202] en comparación con 30.5 [17-104], $p=0,08$). Este estudio no proporcionó evidencia de un beneficio neonatal de parto electivo de los pacientes con gastrosquisis fetal antes de las 38 semanas de gestación.

Ergün *et al* (341) comparó el parto pretérmino vs a término revisando las historias clínicas de 75 bebés con gastrosquisis. Se dividieron los pacientes entre pretérmino (antes de las 36 semanas) o a término. Los 2 grupos fueron similares con respecto a la edad materna, el tipo de parto, sexo y anomalías asociadas. Llegaron a la conclusión de que el grupo temprano requiere mucho más tiempo para alcanzar la alimentación enteral total (56 vs 32 días). Sin embargo, el estudio no distingue entre el parto prematuro electivo y de

emergencia por causa intestinal o sufrimiento fetal y/o materno; ni tampoco distingue entre cesárea electiva y parto vaginal electivo. Las conclusiones de Ergün *et al* no se han confirmado en otros estudios. De hecho, el tiempo medio requerido para iniciar la alimentación oral en el grupo cesárea pretérmino fue de 9,1 días y el tiempo medio requerido en el grupo de parto vaginal a término fue de 14 días y la diferencia fue estadísticamente significativa. La alimentación oral temprana reduciría la duración de la NPT y por lo tanto, la reducción de la duración de la vía central y podría reducir la incidencia de sepsis. Es posible que la inclusión de los pacientes que se sometieron a una cirugía de emergencia pueda explicar la diferencia entre otros estudios. La mayoría de los estudios no distinguen entre los partos por cesárea realizada por indicaciones obstétricas y los realizados de forma electiva, y muchos no distinguen entre niños con y sin un diagnóstico prenatal. Este discernimiento es importante porque una cesárea de "emergencia" por sufrimiento fetal podría conllevar, independientemente, un mayor determinante de riesgo de complicaciones que propiamente la vía de parto (342).

Para estimar los resultados obstétricos y neonatales de la inducción electiva del parto a las 37 semanas de gestación en comparación con el parto a término en los embarazos con gastrosquisis fetal se revisaron 296 pacientes (1980-2011) en un solo centro perinatal (343). El seguimiento mediante estudios ecográficos y cardio-tocográficos se realizó cada 2 semanas a partir de las 30 semanas de gestación, semanales hasta las 34 semanas de gestación, y dos veces por semana después de las 35 semanas de gestación hasta el parto. Se indujo el parto ante hallazgos de pérdida del bienestar fetal y, desde 1994, se indujo el parto de forma rutinaria a las 37 semanas de gestación. De 153 embarazos que llegaron a las 37 semanas de gestación, se indujo el parto en 77 (26%) y 76 (25,7%) se les permitió continuar el embarazo de forma natural hasta el parto espontáneo. No hubo diferencias significativas en la presencia de otras anomalías fetales (12% frente a 9%), la tasa de partos por cesárea (20% en ambos), la puntuación Apgar <7 a los 5 minutos (10% frente al 12%), la presencia de meconio al nacer (36% frente a 49%), o el síndrome de dificultad respiratoria (16% frente al 7%) entre los grupos de parto

inducido o natural. Sin embargo, la sepsis neonatal (25% frente a 42%; $p < 0.02$), la muerte neonatal y el daño intestinal (necrosis, atresia, perforación, 8% en comparación con el 21%; $p = 0.02$) fueron más comunes en el parto espontáneo. Por otra parte, el tiempo para la introducción de la alimentación oral (diferencia de 3,4 días), los días de nutrición parenteral total (diferencia de 6,2 días), y la estancia hospitalaria (diferencia de 6,7 días) se redujeron cuando se induce el parto. En este estudio se observó que los fetos con gastrosquisis, la inducción del trabajo del parto a las 37 semanas de gestación se asoció con un menor riesgo de sepsis, daño intestinal y muerte neonatal en comparación con embarazos más allá de las 37 semanas de gestación.

De los 191 neonatos nacidos con gastrosquisis en el Consorcio fetal de la Universidad de California (344) a una edad gestacional media de 36 semanas y 3 días; 27 (14%) tuvieron una o más complicaciones, incluyendo 3 muertes (1,6%). La edad gestacional en el momento del parto fue la única variable identificada como predictor significativo de complicaciones tanto en el análisis uni como multivariado (odds ratio 1,4, IC 95%: 1.1-1.8 por cada semana antes de la gestación); pero no se especificó cual era la semana gestacional con menor riesgo. La colestasis por nutrición parenteral total fue significativamente más frecuente en los recién nacidos con <37 semanas de gestación (38/115 [33%] frente a 11/76 [15%]; $p < 0,001$). En esta cohorte, la edad gestacional se asocia con resultados neonatales adversos en los recién nacidos con gastrosquisis. Otras variables, como los hallazgos ecográficos prenatales y el tipo de parto, no predijeron los resultados neonatales.

Por otra parte, algunos autores (345) profetizan que un inicio espontáneo del trabajo del parto, no la vía del parto, se asocia con una mayor estancia hospitalaria en bebés con gastrosquisis. En 1995, Sakala *et al* describieron que el edema intestinal es más significativo ($p < 0,05$) en el grupo con parto vaginal (346). Los bebés de cesárea electiva tenían menos sepsis ($p < 0,05$), un menor número de días de hospitalización ($p < 0,01$) y menos días de nutrición parenteral ($p < 0,01$), y tiempo más corto para la alimentación enteral ($p < 0,01$). Concluyeron diciendo que la cesárea electiva puede beneficiar al feto con gastrosquisis, en comparación con el estrés que

experimenta durante el parto vaginal.

En una revisión retrospectiva de 519 casos en Canadá (347) y posteriormente entrevistando al menos 2 profesionales de cada institución (348). El 34-23% no intervenía hasta el inicio del trabajo de parto; 41-52% decidía inducir el parto entre las 36 y 38 semanas; 21-25% inducía el parto a las 38 semanas. Un 5% realizaba cesárea electiva; pero curiosamente se realizó cesárea en 223 (35%), y 407 fueron por vía vaginal. Los recién nacidos fueron <35 semanas (3%), entre 36 a 37 semanas (24%), >38 semanas (73%). Los datos sugerían que el parto prematuro <36 semanas se asocia con más complicaciones, más tiempo con NPT, y mayor estancia hospitalaria; mientras que un parto con ≥ 38 semanas se asoció con un aumento del mateado del intestino y "peel" postnatal.

Varios estudios no han documentado ninguna ventaja para el parto por cesárea de rutina en la gastrosquisis. Puligandla *et al* (349) revisó los registros de 113 pacientes con gastrosquisis de su institución entre 1990 y 2000 en un estudio retrospectivo. Había 82 pacientes en el grupo de parto vaginal y 31 en el grupo cesárea. Llegaron a la conclusión de que la cesárea electiva no ofrece ninguna ventaja, a pesar de que la edad gestacional media no difirió significativamente entre los 2 grupos. Sin embargo, ellos no diferencian entre los partos antes y después de 36 semanas. Por otra parte, Dunn *et al* revisaron las historias clínicas de 60 neonatos con gastrosquisis tratados en su institución entre 1985 y 1995 en un estudio retrospectivo llegando a la conclusión de que el parto vaginal era más probable que necesitan reparación con silo que los partos por cesárea.

Logghe *et al* (243) comparó los bebés prematuros electivos con gastrosquisis con los partos espontáneos en lo que fue uno de los primeros estudios prospectivos aleatorios para comparar el parto prematuro electivo a las 36 semanas con el parto espontáneo. El parto por cesárea se realizó bajo indicaciones obstétricas solamente. El estudio concluyó que no hubo un beneficio significativo del parto prematuro electivo. Sin embargo, las conclusiones que pueden extraerse del artículo están limitadas ya que el

estudio no diferenció entre la cesárea y el parto vaginal. Además, la edad gestacional media en el grupo prematuro con parto electivo fue del 35,8 semanas y 36,7 semanas en el grupo parto espontáneo (es decir, la diferencia fue menor de una semana). Por otra parte, el estudio incluyó a 7 cesáreas urgentes en el grupo pretérmino electivo que podría haber modificado el pronóstico de todo el grupo. En una revisión de la Cochrane (350,351) del estudio de Logghe concluyó que no se puede sacar conclusiones firmes con respecto a los nacimientos prematuros para los bebés con gastrosquisis. No es posible decir si la intervención es beneficiosa o perjudicial para estos bebés o sus madres.

Vegunta *et al* (352) evaluó su protocolo de gestión de los bebés con gastrosquisis (30 bebés) que implicaban la cesárea electiva entre 36 y 38 SG y la reparación quirúrgica del defecto dentro de las 2 primeras horas de haber nacido. Llegaron a la conclusión de que su protocolo resultó en el cierre primario en el 83% de los casos y la alimentación enteral total a los 19 días.

Algunos autores (353,354) incluso se han replanteado una cesárea electiva más precoz, observando que a las 35 semanas de gestación los resultados a corto y medio plazo eran más satisfactorios que manteniendo la gestación hasta las 37 SG.

Los resultados del estudio de Hadidi *et al* (254) apoyan la serie de Vegunta con un porcentaje de cierres primarios en el grupo de cesárea electiva del 86% frente al 65% en el grupo parto vaginal a término. Además, la incidencia de complicaciones fue significativamente menor en el grupo cesárea pretérmino (34% vs 69% en parto vaginal a término). Una posible explicación para la mayor incidencia de cierre primario en la cesárea electiva pretérmino es el aumento de la longitud intestinal durante las últimas 5 semanas de gestación provocando un empeoramiento del intestino (355,356). La menor incidencia de complicaciones refieren que puede ser debido a la menor exposición al líquido amniótico, la menor cuantía de “peel” y la presión reducida del anillo de constricción del defecto por gastrosquisis en el intestino y su mesenterio pudiendo ayudar a reducir la congestión y edema del intestino expuesto.

Los resultados contradictorios de muchos artículos de los últimos años (357,358) pueden ser causa de la definición de la variable de parto prematuro (34-37 semanas de gestación) y la inclusión de recién nacidos con parto vaginal y por cesárea en la misma categoría en algunas series (255). Otro factor importante es la falta de diferenciación entre cesárea urgente o electiva en la mayoría de series; conllevando mayor número de complicaciones y riesgos si no es programada.

En realidad, la discrepancia de opiniones se observa en los resultados de una encuesta a 184 cirujanos pediátricos en el Congreso Europeo (263) donde el 46% no adelanta la fecha prevista del parto, en un 16% el parto se planea para las 34 semanas, en un 25% a las 36 semanas, en un 2% a las 37 semanas y en un 11% a las 38 semanas.

Si miramos en nuestro medio la disparidad de criterios se hace patente, en España en la última década se han publicado en la revista de nuestra sociedad varias series con escasas muestras proponiendo protocolos de cesárea electiva en edades tan distantes como entre las 34 y las 39 semanas de gestación (18,359,360)

2.24.e-Impacto del tiempo previo a la corrección quirúrgica

Informes de la Sociedad de Cirugía Pediátrica de Canadá (361) tienen documentada una mejora en los resultados de los recién nacidos con gastrosquisis nacidos en hospitales de referencia de tercer nivel; mostrando un impacto en los resultados del tiempo para la evaluación quirúrgica. El tiempo de evaluación incluyó tanto el tiempo desde el nacimiento hasta el ingreso a un hospital de tercer nivel y el tiempo desde el ingreso hasta la estabilización del intestino (362). La odds ratio de desarrollar una complicación cuando nace fuera del centro de referencia fue de 1,6 ($p=0.05$) (363). El parto fuera de un centro perinatal es un predictor significativo de complicaciones para los bebés que nacen con gastrosquisis (364).

Los pacientes que se someten al cierre de gastrosquisis en hospitales

con alto volumen en California experimentan probabilidades más bajas de mortalidad hospitalaria en comparación con los pacientes tratados en los hospitales con bajo volumen (259). Estos resultados ofrecen evidencia inicial para apoyar las políticas que limitan el número de hospitales que prestan atención quirúrgica compleja a recién nacidos.

Resultan obvios los hallazgos observados en estudios al respecto (365) donde el tiempo hasta el cierre está significativamente relacionado con la duración de la hospitalización como una variable independiente. Cada día transcurrido hasta el cierre definitivo se asoció con 2,2 días adicionales de hospitalización y aproximadamente 9557 dólares / diarios en gastos de hospital. Esta relación es intuitiva ya que un tiempo mayor hasta el cierre está probablemente determinado por la gravedad de la gastrosquisis. El método de cierre, ya sea la reparación primaria o el silo, es de menor importancia. No obstante, la velocidad de la reducción y el cierre definitivo debe priorizarse teniendo en cuenta las condiciones del neonato ya que el aumento innecesario de tiempo de cierre puede aumentar la duración de la hospitalización (361).

El tratamiento intraparto de la gastrosquisis es una técnica quirúrgica novedosa llevada a cabo durante la cesárea, bajo el principio de la preservación de la circulación feto-placentaria, que permite reducir las vísceras herniadas antes de la primera respiración, evita la deglución del aire durante el llanto y minimiza la demora entre el nacimiento y la resolución quirúrgica de esta compleja afección (366). Con la práctica del procedimiento Simil EXIT para la gastrosquisis (similar al "*extra utero intrapartum treatment*" de sus siglas en inglés, o lo que es lo mismo: corrección del defecto antes de cortar el cordón umbilical), preconizan que la corrección inmediata permite reducir el riesgo de lesión intestinal y permite su corrección mediante cierre primario en la totalidad de los pacientes. Debemos poner en una balanza si esta ganancia de pocos minutos o horas puede suponer tan gran beneficio como los riesgos que conlleva un procedimiento de esta envergadura.

2.24.f-Tiempo de inicio de la tolerancia oral

La alimentación enteral debe comenzar apenas se resuelva el íleo posquirúrgico, lo más precozmente posible. No existe fundamento fisiológico para demorar el inicio de la alimentación enteral. La infusión continua de una fórmula apropiada en el estómago promueve un mejor vaciamiento gástrico y optimiza los procesos absortivos comprometidos en la gastrosquisis. A medida que el intestino va aumentando su capacidad de absorción (se va adaptando) las perdidas disminuyen su volumen permitiendo así el progreso de la vía enteral. Paralelamente se induce un descenso en el volumen infundido de alimentación parenteral hasta su desaparición completa (weaning o destete) si el intestino logró recuperar su autonomía.

Las fórmulas que se emplean durante las primeras etapas del tratamiento son semielementales con el propósito de promover una mejor absorción, generalmente compuestas sobre la base de hidrolizados de proteínas, con polímeros de glucosa y una materia grasa con alta proporción de ácidos grasos de cadena media y ácidos grasos esenciales.

En esta etapa la principal medida de sostén es la alimentación parenteral (NP) la que es indispensable para satisfacer las necesidades nutricionales, revertir posibles deficiencias y reponer las perdidas aumentadas de fluidos y electrolitos. Si la NP es importante para lograr y sostener una adecuada situación nutricional, la alimentación enteral es crucial para promover la adaptación intestinal y eventualmente lograr la autonomía. Se entiende por autonomía el estado en el cual el niño es capaz de alimentarse, sostener un crecimiento y calidad de vida adecuada sin medidas de apoyo nutricional.

Así como se han descrito numerosos factores que comprometen la absorción intestinal (superficie de absorción, tipo y calidad de intestino remanente, edad, presencia de válvula ileocecal, motilidad, secreción biliopancreática y equilibrio enterohormonal), es natural comprender que sea muy difícil poder estimar la velocidad de progresión y el tiempo en que un intestino logrará alcanzar su autonomía.

Aunque se han descrito algunas ecuaciones matemáticas en este sentido basadas en la edad de presentación y longitud del intestino remanente; el tiempo de adaptación es sumamente variable y es difícil precisar qué pacientes demorarán más o menos en alcanzar la autonomía. Ciertamente que la longitud remanente es un claro determinante. Intestinos con una longitud menor de 10 a 20 cm se encuentran en el límite de la supervivencia. En estos casos en que la circulación portal se encuentra seriamente restringida el pronóstico hepático es muy malo y la cirrosis complica la supervivencia en los primeros años de alimentación parenteral. Debe recordarse que alrededor del 80% de la nutrición hepática depende de la circulación portal.

Más allá de los 50 cm de intestino remanente sano deberían alcanzar la autonomía en un lapso menor a un año. El desafío lo constituyen los cuadros que tienen un SIC con una longitud de intestino remanente entre 10 y 50 cm. Algunos autores han denominado a estos pacientes como portadores de un síndrome de intestino ultracorto en un intento de agrupar a la patología de acuerdo con un criterio pronóstico más homogéneo. El problema de estos niños es que el aumento de la funcionalidad luego del período de adaptación, probablemente no alcance para lograr la autonomía y en consecuencia deban depender de un soporte nutricional parenteral, enteral o muy frecuentemente de ambos, no solamente para satisfacer las necesidades nutricionales a causa de la imposibilidad de alcanzar el requerimiento de energía, proteínas y de otros nutrientes esenciales para crecer. Además también porque los aumentos del volumen de la alimentación enteral y/o de la concentración de las fórmulas juntamente con el incremento proporcional del volumen de la secreción, no pueden ser absorbidos, ocasionando diarrea con el consiguiente balance negativo de agua y electrolitos especialmente zinc, sodio, cloro y magnesio.

El cuidado nutricional de estos pacientes es crítico. Deberán depender de una alimentación parenteral prolongada para lograr crecimiento y de una alimentación enteral continua para promover la adaptación intestinal. El pronóstico suele estar abierto. Algunos niños podrán luego de seis meses a dos o tres años lograr la autonomía mientras que otros dependerán del soporte parenteral hasta un trasplante intestinal.

El destete o “weaning” de la alimentación parenteral consiste en la disminución progresiva del aporte parenteral a expensas de la mejoría de la función de absorción. Es un proceso en el que coexisten el progresivo descenso de la NPT con el desafío de volúmenes mayores del aporte enteral. La infusión parenteral permite una estimación relativamente exacta del aporte pero en la alimentación enteral es más difícil estimar el grado de absorción que depende de la eficacia del período de adaptación y del tipo de alimento infundido.

El inicio oportuno de la nutrición enteral es fundamental para la optimización de los resultados en la gastrosquisis. Con este objetivo (367) se analizó el efecto del momento del inicio de la primera alimentación en los resultados. La cohorte de estudio incluyó 570 casos (16% con lesión intestinal de "alto riesgo"). Los grupos de distribución por día de inicio de tolerancia oral (DTF) fueron: 0-7 días (12%), 8-14 días (44%), 15 a 21 días (26%) y mayor 21 días (17%), con una media de DTF 17 ± 15 días . Las duraciones medias de nutrición parenteral total y estancia hospitalaria total fueron 44 ± 56 y 112 ± 71 días, respectivamente. Los subgrupos de DTF fueron comparables, excepto por una mayor proporción de "lesión intestinal de alto riesgo" en el grupo DTF > 21 días. El comienzo de la alimentación entre los 8 y 21 días se asoció con un menor número de días de NPT y redujo la estancia hospitalaria. El análisis multifactorial reveló que la duración de la NPT, la estancia, y las complicaciones infecciosas se predijeron de forma independiente por el grupo DTF; con mejores resultados observados cuando la alimentación se inicia a los 7 días después del cierre.

Se ha observado que la alimentación exclusiva con lactancia materna después del cierre de la gastrosquisis disminuye el tiempo para alcanzar la alimentación enteral total y el tiempo de hospitalización (368). Los bebés alimentados exclusivamente con lactancia materna tuvieron tiempos significativamente más cortos hasta la alimentación enteral total (mediana de 5 días frente a 7 días, $p=0,03$). El tiempo desde el inicio de la alimentación hasta el alta hospitalaria, que tiene en cuenta la fecha de iniciación, favoreció significativamente a los lactantes alimentados exclusivamente con lactancia

materna (mediana de 7 días frente a 10 días, $p=0,01$).

En otro estudio con 3082 bebés (369), 659 (21%) fueron alimentados exclusivamente con leche artificial, 766 (25%) fueron alimentados con leche humana entre el 1%-50% de la alimentación enteral, 725 (24%) fueron alimentados con leche humana entre el 51%-99% de la alimentación enteral, y 932 (30%) fueron alimentados exclusivamente con lactancia materna. Después de ajustar por otras variables, se observó que los niños alimentados exclusivamente con lactancia artificial respecto los alimentados sólo con lactancia materna presentaban ingresos hospitalarios más largos (hazard ratio [HR] para el alta por día: 0,46; IC 95 %: 0,40-0,52). Lo mismo se encontró para los lactantes alimentados con lactancia materna entre 1-50% (HR: 0,37; IC del 95%: 0,32-0,41) y entre 51-99% (HR: 0,51; IC del 95%: 0,46-0,57).

Los bebés con gastrosquisis a menudo requieren largos periodos de aspirado gástrico por distensión abdominal y hospitalización. No se ha estudiado el impacto de estas intervenciones sobre la microbiota intestinal y no hay estudios con intento de alterar la flora microbiana. Tras investigar la forma en que la flora intestinal se ve influenciada por el tratamiento actual de la gastrosquisis se planteó un estudio para validar si la alteración de la microbiota intestinal con un probiótico influiría en la duración de la hospitalización (370). Se realizó un estudio piloto aleatorizado controlado con placebo de la administración del probiótico *Bifidobacterium longum subsp infantis* en 24 recién nacidos con gastrosquisis. La administración del probiótico fue bien tolerada, incluso durante el período con sonda gástrica abierta a bolsa. Las comunidades microbianas en general no fueron significativamente diferentes entre los grupos, aunque el análisis de las muestras finales demostró mayor *Bifidobacteriaceae*, menor *Clostridiaceae*, y las tendencias hacia la baja de enterobacterias, *Enterococcaceae*, *Staphylococcaceae*, y *Streptococcaceae* en el grupo probiótico. En este estudio piloto había una disbiosis significativa en bebés con gastrosquisis que fue parcialmente atenuada por la administración de *Bifidobacterium* los resultados clínicos, incluida la duración de la estancia hospitalaria no difirieron entre los grupos.

Los bebés a menudo tienen problemas nutricionales y con la alimentación complicado por el reflujo gastro-esofágico y la alteración de la motilidad (291). Mientras que un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo no encontró beneficio en la administración de eritromicina oral sobre la alimentación enteral en lactantes con gastrosquisis a una dosis de 12 mg/kg/día, una revisión sistemática más tarde encontró evidencia de que dosis más altas podría ser de algún beneficio en los recién nacidos con más de 32 semanas de gestación (371,372). Pero no se encontró ninguna diferencia significativa en la administración de dosis altas en la incidencia de enterocolitis necrotizante (RR típico 0,59; IC del 95%: 0,11 a 3,01) ni septicemias (RR típico 0,83; IC del 95%: 0,47 a 1,45).

En resumen, el inicio tardío de la alimentación provoca que la duración de la estancia hospitalaria se incremente notablemente por cada día adicional en incorporar la alimentación enteral (373,374). Cada retraso en días para el comienzo de la alimentación enteral se vio asociada con un aumento de la estancia hospitalaria de 1,05 días y un aumento en la duración de la NPT de 1,06 días (375). En conclusión, resulta obvio el beneficio de la iniciación temprana de la alimentación enteral en la reducción de la incidencia de la sepsis. Además, el tiempo para alcanzar la alimentación enteral total, y no necesariamente el momento del inicio de ésta, afecta considerablemente la estancia media hospitalaria(376).

2.24.g- Acceso a controles obstétricos

No hay que olvidar que esta temible malformación es más frecuente en países en vía de desarrollo donde las gestantes no se controlan y el acceso a los medios no es universal. Con el objetivo de investigar los factores relacionados con la elevada morbilidad, se estudiaron 64 recién nacidos con gastrosquisis en Brasil(307), donde existe gran desigualdad entre las zonas más rurales del norte del Amazonas a las grandes metrópolis. A pesar de ello, 59 de ellos (92,2%) fueron diagnosticados durante el período prenatal. Veintiséis pacientes (40,6%) sólo estaban expuestos los intestinos, clasificados como gastrosquisis sencilla, 22 tenían la exposición de los intestinos y el

estómago (34,4%) y 16 tenían la exposición del intestino y otros órganos (25%) y 38 eran gastrosquisis complejas. La reparación quirúrgica primaria se realizó en 44 casos (68,8%). Los bebés que murieron tenían significativamente más bajo peso al nacer ($p=0,001$), menor edad gestacional ($p=0,03$) y una menor puntuación de Apgar ($p=0,03$) que los sobrevivientes. No hubo diferencia en la vía del parto ($p=0,8$) y con respecto a la evisceración estomacal, no hubo diferencia entre los casos de gastrosquisis simple y compleja ($p=0,06$). La mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con sepsis ($p=0,008$) y en los que fue necesaria su reintervención ($p=0,001$).

Muchos autores (377) han descrito en las últimas décadas una mayor tasa de supervivencia entre los pacientes con gastrosquisis, entre el 90-95% en los países desarrollados. Sin embargo, según datos del Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), en Brasil, la mortalidad varía según la región; en el noreste puede alcanzar el 52% (307) y pudiendo alcanzar cifras aún mayores en otros países como la India (378) o África (379) y tal como vimos en el estudio previo la mortalidad perinatal debido a la gastrosquisis parece depender principalmente de la prematuridad, bajo peso al nacer y las complicaciones quirúrgicas.

2.25 Complicaciones

En líneas generales, se ha observado en estudios previos que los bebés con gastrosquisis (228) en comparación con los bebés con onfalocele requieren una mayor duración de la nutrición parenteral total (19 frente a 4 días, $p<0,05$), mayor tiempo de hospitalización (28 frente a 15 días, $p<0,05$) y tienen una mayor tasa de infección sistémica [23,5% frente al 13,3%; OR 1.77 (1,15-2,74), $p<0,05$]. En general, los bebés onfalocele tienen una mayor tasa de mortalidad en comparación con los bebés gastrosquisis [OR 2,77 (1,53, 5,04), $p<0,05$].

2.25.a-Complicaciones infecciosas

Las complicaciones infecciosas se relacionan significativamente con el

pronóstico de las gastrosquisis y no deben ser pasadas por alto (380) y son lamentablemente muy frecuentes y una de las principales causas de fallecimiento en países en vías de desarrollo (381).

En una revisión sobre este tipo de complicaciones (382); las más comunes fueron la infección de la herida (32,35% de todas las compilaciones generales), la septicemia aislada (19,1%) y la neumonía (13,24%). El análisis univariante identificó una asociación entre la aparición de infecciones y el orden en el nacimiento (multíparas), el tiempo desde el nacimiento hasta el cierre (5 horas o más), la hipoalbuminemia, la hipoglucemia, el tipo de operación (cierre diferido), el uso de catéteres venosos centrales, y el uso prolongado del ventilador.

Respecto las complicaciones infecciosas más habituales (382), el 12,6% de todas las gastrosquisis tenía una infección de herida quirúrgica documentada y el 14,9% tuvieron al menos un episodio de infección de catéter venoso. La mayoría de cierres abdominales se llevaron a cabo dentro de las primeras 6 horas (51,3%), mientras que el 34,9% se retrasó más de 24h. La tasa de infecciones de herida fue mayor en el grupo de cierre tardío (21,2 vs. 8,2%, $p=0,0006$). En la comparación del volumen de intervenciones de gastrosquisis del centro o el lugar donde se realizaba el cierre (UCI-neonatal o quirófano) no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Con el objetivo de proporcionar estimaciones del impacto de las complicaciones infecciosas en la duración de la estancia hospitalaria y los costos sanitarios se diseñó un estudio a través de una base de datos nacional, con 1.378 pacientes con gastrosquisis (383). Dos tercios de todos los pacientes con gastrosquisis tenían complicaciones infecciosas, y estas eran comunes tanto para gastrosquisis simples como complejas (65% y 73%, respectivamente). Después de controlar los factores de confusión de los pacientes y del hospital, la estancia hospitalaria en pacientes con complicaciones infecciosas fue significativamente mayor que en los pacientes sin infecciones (aumento de 4,5 días, $p=0,001$). En concreto, la sepsis se asocia con el aumento de la mediana de hospitalización por 11 días ($p\leq 0,001$),

infección por *Candida* por 14 días ($p < 0,001$), y la infección de la herida por 7 días ($p = 0,007$). A pesar de que los costos generales no difirieron entre los pacientes con y sin complicaciones infecciosas, se observó que en la sepsis aumentó la mediana de los costos por 22.380 \$ (IC del 95%: 14.372 \$ - 30.388 \$; $p \leq 0,001$), en la infección de la herida por 32.351 \$ (IC del 95%: 17.221 \$ - 47.481 \$; $p \leq 0,001$), en la infección relacionada con el catéter por 57,180 \$ (IC del 95%: 12.834 \$ - 101.527 \$; $p = 0,011$), y en las infecciones por *Candida* por 24.500 \$ (IC del 95%: 8,832 \$ - 40,167 \$; $p = 0,002$).

Como se ha mencionado anteriormente, a consecuencia de las atresias intestinales, segmentos del intestino pueden dilatarse formando cavidades de volumen variable y escasa o inefectiva motilidad denominadas clavas que suelen ser focos de sobredesarrollo y colonización bacterianas o de alteraciones mecánicas que dificultan la peristalsis. Se sabe que la hipomotilidad de los segmentos dilatados y la ausencia de válvula ileocecal incrementan el riesgo del sobredesarrollo bacteriano e infecciones por translocación bacteriana.

La disminución de la superficie de absorción, la aceleración del tránsito y las alteraciones en la secreción de enzimas y hormonas intestinales determinan un balance negativo de prácticamente todos los nutrientes incluidas las proteínas. Estas deficiencias en nutrientes esenciales para el crecimiento, condicionan una menor velocidad de crecimiento y la aparición de complicaciones infecciosas a causa de una desnutrición global. Los episodios de sepsis, diarrea y mala absorción agravan la desnutrición en un círculo perverso que puede terminar en la muerte.

Por otra parte, diversos estudios señalan una prevalencia de septicemia asociada a la NPT entre el 2-20% de los casos y la mayoría de estos eventos sépticos se producen como resultado de la flora de la piel (382) observando el estafilococo coagulasa negativo (*Staphylococcus epidermidis* el 66%), el estafilococo aureus y la *Candida* como los microorganismos más frecuentemente aislados.

Debe considerarse que un paciente se encuentra en riesgo aumentado de infección por varias razones. En primer lugar porque está obligado a recibir una solución parenteral potencialmente contaminable, además porque presenta una solución de continuidad con el medio ambiente a través del catéter y finalmente porque la función de barrera del intestino puede estar comprometida con mayor riesgo de sepsis por gérmenes entéricos. Las emulsiones lipídicas son también un caldo propicio para el desarrollo de Klebsiela, Pseudomona, E. Coli, S. Aureus y Cándida, las cuales se multiplican a gran velocidad a temperatura ambiente (384).

Sin embargo, en aquellos niños que no alcanzan la autonomía en los primeros meses de internación requerirán implementar una NPT de forma domiciliaria, sea esta en forma definitiva o mientras el intestino se adapta, lo que puede demorarse en ocasiones varios años.

El manejo de la alimentación ambulatoria tiene ciertas particularidades. En primer lugar es imprescindible lograr un entrenamiento de la familia la que debe incorporar conocimientos y destrezas críticos para el manejo cotidiano de la NPT. Destrezas relacionadas con el recambio de las soluciones, concepto de campo estéril, nociones sobre las complicaciones, registro de las infusiones y cuidado de los accesos venosos. Además, con el propósito de promover una mejor calidad de vida, la infusión de NPT se realiza en ciclos más cortos permitiendo intervalos en los cuales se puede desconectar a los niños por unas horas facilitando su higiene, estimulación, socialización, etc.

El Sobredesarrollo bacteriano es una de las complicaciones más frecuentes, siendo muy importante su identificación y tratamiento porque es causa de diarrea crónica y de mala absorción de nutrientes, además de retrasar el proceso de adaptación intestinal.

Normalmente en el intestino hay 1.000 organismos por mililitro, su concentración aumenta en sentido céfalo-caudal siendo mayor la concentración en el íleon distal. La acidez gástrica, el peristaltismo y la presencia de válvula ileocecal protegen al intestino de la colonización bacteriana. Se habla de

sobredesarrollo cuando la cantidad de microorganismos en el intestino superior es mayor de 100.000 organismos por ml.

Por lo tanto, los pacientes con Insuficiencia Intestinal, que presentan alteraciones en la motilidad, dilataciones intestinales, ausencia de válvula ileocecal, atrofia de la mucosa intestinal y tratamiento con inhibidores de la acidez gástrica, tienen mayor riesgo de presentar episodios de sobredesarrollo bacteriano. Un factor adicional es la disminución del tejido linfoideo intestinal que se observa en las resecciones importantes de intestino delgado, lo que podría comprometer aún más la respuesta inmune local.

Un riesgo del sobredesarrollo bacteriano, es que puede alterar la integridad de la barrera intestinal, favoreciendo la translocación bacteriana, es decir el paso al torrente sanguíneo de gérmenes y antígenos a través de la barrera mucosa dando origen a la sepsis de origen enteral.

Clínicamente la presencia de bacterias en el intestino produce diarrea, esteatorrea, dolor, distensión abdominal y síntomas relacionados a la acidosis metabólica por acumulación de ácido D láctico.

La válvula ileocecal tiene un papel controvertido en cuanto a la prevención de la translocación bacteriana, porque si bien protege al intestino del ascenso de gérmenes colónicos, enlentece el tránsito prolongando el tiempo de contacto de la flora con la mucosa, aumentando el riesgo del pasaje de los mismos a través de ella. Esto ha sido demostrado en modelos experimentales. Consecuentemente algunos autores proponen que aquellos pacientes con resección intestinal con válvula ileocecal deberían recibir tratamiento antibiótico profiláctico.

Dada la elevada frecuencia de esta complicación en pacientes con insuficiencia intestinal, habitualmente se decide instaurar tratamiento antibiótico ante la aparición de síntomas clínicos. La confirmación suele estar dada por la respuesta terapéutica que habitualmente es rápida y elocuente. El tratamiento consiste en la administración de antibióticos por vía oral utilizándose diferentes

esquemas durante 5 a 7 días generalmente con Metronidazol, Trimetropina-Sulfametoxazol, Polimixina, o Aminoglucósidos por vía oral. En pacientes refractarios al tratamiento se puede requerir pautas continuas con rotación de antibióticos para evitar la resistencia bacteriana. Como tratamiento adyuvante, en ocasiones puede estar indicada la colestiramina, por su mencionado efecto sobre la absorción de sales biliares.

Un capítulo especial merece el uso de Probióticos con el propósito de disminuir los síntomas asociados con el sobredesarrollo bacteriano. En los últimos años han aparecido en el mercado distintos alimentos lácteos, yogures y leches cultivadas con alta concentración de probióticos. Estos gérmenes se denominan así porque son capaces de sobrevivir al pH ácido intestinal e implantarse tanto en el intestino delgado como en el colon dependiendo de la cepa considerada. En individuos sanos, así como en animales de experimentación, han demostrado ejercer un efecto beneficioso sobre la prevención de diarrea y en distintos procesos inmunológicos vinculados con la pared intestinal. Resultan muy útiles como coadyuvante en el tratamiento del sobredesarrollo bacteriano al promover la colonización con una flora no patógena que desplazaría a otras cepas con potencial efecto perjudicial (304).

2.25.b-Enfermedad hepática asociada a la nutrición parenteral

Como corresponde a toda entidad multifactorial su prevención involucra distintos factores. Probablemente uno de los mayores hitos en la prevención de la colestasis asociada a NPT sea la adecuada y temprana utilización de la vía enteral. La alimentación enteral -aun en pequeños volúmenes- disminuye tanto el riesgo de aparición como el enlentecimiento de su progresión.

Otro factor modificable se relaciona con la calidad de los aminoácidos utilizados en la NPT y el aporte energético total y relativo a la ingesta protéica (385). Si el aporte de energía de la alimentación parenteral excede la meta nutricional, la oxidación intrahepática de la glucosa promueve a una mayor síntesis de ácidos grasos.

Dependerá de la posibilidad de movilizarlos hacia el tejido periférico que su acumulación no conduzca a la degeneración grasa. En este mismo sentido si el aporte de aminoácidos metabolizables no son suficientes para promover una síntesis de apoB (proteína de síntesis hepática responsable de la formación de VLDL y el consecuente transporte de Triglicéridos) el riesgo de esteatosis aumenta. Uno de los beneficios clínicos de las soluciones de aminoácidos de tercera generación o neonatales, es la disminución de la incidencia de enfermedad colestásica.

Cada episodio de sepsis contribuye a la enfermedad colestásica básicamente a través de tres mecanismos (386): como parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se produce una redistribución del flujo esplácnico con disminución mayor de la nutrición hepática ya comprometida por la resección intestinal, en segundo lugar, el aumento de la utilización de Nitrógeno para la síntesis de Reactantes de Fase Aguda comprometiendo así la síntesis de otras proteínas viscerales como la Apo B, y finalmente la propia hepatotoxicidad de los antibióticos utilizados.

Los neonatos con gastrosquisis dependientes de nutrición parenteral de forma prolongada permanecen en riesgo considerable para el desarrollo de colestasis. Su incidencia se incrementa en relación inversa con la edad del paciente, siendo mas frecuente en niños pequeños. Se ha estudiado ampliamente el riesgo de sufrirla (387) viendo que la duración de la hospitalización fue significativamente mayor en los pacientes con colestasis. Estos pacientes tuvieron una estancia media de 63 días (rango 42-101 días) en comparación con 33 días (rango 26-47 días) en pacientes sin colestasis ($p=0,0002$). En todos los pacientes se inició la NP dentro de la primera semana de vida, con un 90% a partir del día 2 o 3 de la vida; sin embargo, la duración de la dependencia a la NP difería entre aquellos con y sin colestasis. Los pacientes con colestasis recibieron NP, durante una mediana de 58 días (rango 28-132 días) en comparación con 26 días (rango 20-35 días) para los pacientes sin colestasis ($p=0,002$). Con respecto a los procedimientos quirúrgicos, el 38% de los pacientes con colestasis tenía más de 2 procedimientos en comparación con sólo el 2% de los pacientes sin colestasis ($p=0,001$). El 81% de los

pacientes con colestasis se les colocó un silo antes del cierre definitivo abdominal en comparación con el 50% de los pacientes sin colestasis ($p=0,04$). Se realizó revisión quirúrgica secundaria (por cuadro oclusivo,...) en el 38% de los pacientes con colestasis frente al 5% de los pacientes sin colestasis ($p=0,004$). No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de la resección intestinal o trasplante de hígado. Se observaron cuadros obstructivos o perforación, coagulopatía, y/o la muerte en el 50% de los pacientes con colestasis en comparación con el 10% en aquellos sin ella ($p=0,002$). Estas diferencias nos hacen pensar que el patrón colestásico puede estar íntimamente relacionado con las gastrosquisis complejas y su evolución deberse principalmente a la complejidad del defecto.

La enfermedad hepática es una de las principales causas de muerte en pacientes con insuficiencia intestinal por gastrosquisis ya sea porque acompaña o porque compromete la evolución de otra complicación que desencadena la muerte (344) y su incidencia se incrementa en relación inversa con la edad del paciente, siendo mas frecuente en niños pequeños. En consecuencia la presencia de esteatosis, colestasis y enfermedad hepática progresiva son indicadores de mal pronóstico en la evolución de niños con intestino corto. La mejor prevención nuevamente es la discontinuación temprana de la NPT y la alimentación enteral.

2.25.c-Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es un problema importante, se calcula que ocurre en el 9-10% de los niños después de la reparaciones de gastrosquisis y es responsable de una morbilidad significativa(388).

A pesar de la estrecha relación con el aumento de la presión intrabdominal es difícil de cuantificar ya que el riesgo está influenciado por muchos factores, como el peso al nacer, la prematuridad y de la alimentación. No es más que una postulación de que la ECN en la gastrosquisis podría eliminarse si se iniciara la alimentación enteral de forma temprana (375).

También se ha planteado que el uso exclusivo de la leche materna extraída puede reducir el riesgo de ECN en más de un 30% (389).

2.25.d-Muerte intra-útero y post-natal

La complicación prenatal más devastadora de la gastrosquisis es la poco común, pero impredecible, muerte fetal. Resulta obvio pensar, que en los casos más extremos se produce un aborto espontáneo. Ésta puede ser causada por un vólvulo del intestino intra-útero o posiblemente, y más comúnmente, por un compromiso agudo del flujo sanguíneo umbilical por el intestino eviscerado (332). Desafortunadamente, esto se debe a que no existen predictores fiables para esta complicación. Se cree que los primeros signos de obstrucción intestinal detectados por ultrasonidos, como un aumento del diámetro del intestino, indican un alto riesgo fetal (390); pero no se sabe si lo que aumenta es el riesgo de muerte fetal y/o pérdida intestinal, o sólo hay un mayor riesgo de estenosis y atresia intestinal.

Se han relacionado los hallazgos de grandes defectos con herniación hepática y dificultad ecográfica de observar la pared abdominal integra con altas tasas de mortalidad intra-útero (319).

La prevalencia de la muerte fetal intrauterina en la gastrosquisis es del 4,48 por cada 100 gestaciones. En la estratificación de riesgo de acuerdo a la edad de gestación encontramos que la mayor parte de las muertes intra-utero se producen antes de las 30 semanas, la prevalencia de muerte fetal en un embarazo que va más allá de las 36 semanas de gestación es de 1,28 por cada 100 gestaciones (391).

La tasa global de supervivencia se sitúa cercana al 95% como ya la hemos ido explicando en otros apartados pero cabe recalcar que se han ideado índices para estimar el riesgo de mortalidad postnatal en función, por orden de importancia, de la existencia de 4 factores: hipoplasia/agenesia o broncodisplasia pulmonar, cardiopatías congénitas graves, enterocolitis necrotizante y/o atresia intestinal (392).

2.25.e-Adherencias post-quirúrgicas

La gastrosquisis es la segunda causa más común de adherencias postquirúrgicas en neonatos (12,6%)(393). La primera es la malrotación y la enterocolitis necrotizante la tercera. La literatura no indicó si la aplicación de un silo o el cierre primario afectó este resultado. Esto puede ser debido a que el daño químico al peritoneo causado por la exposición al líquido amniótico durante un período prolongado es anterior al trauma causado por la manipulación en el momento de la cirugía. En contraste, la incidencia de complicaciones debido a síndromes adherenciales en el onfalocele fue mucho más baja (8,6%). La razón de esta diferencia puede ser debida a la bolsa intacta que protegen el peritoneo de una lesión química y física.

En una revisión de los últimos 30 años (394), ciento cuarenta y siete recién nacidos fueron operados, 12 fueron tratados de forma conservadora, y 11 pacientes murieron poco después de nacer. Los defectos fueron cerrados inicialmente en 128, 7 neonatos necesitaron malla protésica, y en 12 se colocó un saco de silastic. Veintiséis (18%) recién nacidos tuvieron adherencias, 14 (25%) de 55 con gastrosquisis, y 12 (13%) de 92 con onfalocele ($p=0,06$). De los 26 con síndrome adherencial, 26 (88%) necesitaron una re-laparotomía. Cuatro pacientes murieron a causa de este síndrome. La mayoría de los episodios (85%) fueron durante el primer año. La sepsis y la dehiscencia de la fascia fueron factores de riesgo para la creación de adherencias. También se vio que los dolores abdominales y el estreñimiento son frecuentes quejas a largo plazo no asociadas significativamente con el síndrome adherencial.

2.25.f-Malabsorción/diarreas/desnutrición temprana

Existen distintos criterios para definir la autonomía, en términos generales, se considera cuando el niño se libera de la necesidad de alimentarse mediante catéteres, sondas y otras formas de apoyo nutricional invasivo.

El aumento de las pérdidas a consecuencia de las ostomías, además

de determinar una pérdida de agua, condiciona un balance negativo de otros macronutrientes y micronutrientes importantes como zinc, magnesio, cobre y selenio. Si no son suplementados, se agotan las reservas y aparecen síntomas carenciales.

Dentro de las complicaciones a largo plazo que pueden aparecer aun con crecimiento normal se encuentran la litiasis renal por hiperoxaluria y la osteoporosis por acidosis crónica y deficiente absorción de calcio. Anemias nutricionales que involucran a B12, fólico, hierro y cobre deben ser también evaluadas y descartadas.

Por otra parte, la diarrea más que una complicación debe considerarse un síntoma frecuente en su evolución. La diarrea es la consecuencia de la falta de adaptación al aporte y sucede por diferentes mecanismos fisiopatológicos y en distintas etapas de la evolución.

A causa del ayuno prolongado se pierden las hidrolasas del ribete en cepillo, responsables de la digestión de los carbohidratos. Los carbohidratos no digeridos arrastran agua impidiendo su absorción y aumentando la peristálsis. Otra causa de diarrea, es el aporte excesivo ya sea del volumen como de la concentración de la fórmula. Por estas razones es que la tolerancia intestinal se incrementa significativamente con la instilación continua de alimento en el estómago (gastroclisis).

Pero si a pesar de la gastroclisis, se infunden volúmenes mayores que los que la compliance intestinal tolera se corre el riesgo de saturar la capacidad de absorción del intestino y condicionar también la aparición de una diarrea de mala absorción.

Otra causa de diarrea, se relaciona con la mala absorción de sales biliares. Después de la resección ileal e interrumpirse el circuito enterohepático, las sales biliares no son debidamente reabsorbidas y aumentan su concentración produciendo diarrea secretoria por desconjugación de las mismas por la flora bacteriana. El tratamiento consiste en modificar el perfil de

grasas de los alimentos y la administración de colestiramina.

2.25.g-Retraso crónico de crecimiento

Existen numerosas razones para explicar la frecuente aparición de retraso crónico de crecimiento, aunque estrictamente no puede decirse que la disminución de la velocidad de crecimiento sea parte del síndrome de intestino corto. En algunos casos responde a un retraso de crecimiento intrauterino que acompaña a las malformaciones congénitas del intestino. En otros, a las intervenciones quirúrgicas en etapas tempranas de la vida necesarias para la restitución de la integridad anatómica. En la mayoría de los casos, el retraso de crecimiento se instala a consecuencia de las complicaciones metabólicas o infecciosas de la NPT o de carencias que se instalan durante el período de destete o a un manejo inadecuado de la dieta durante el inicio de la autonomía intestinal.

Cuánto más temprana, intensa y prolongada sea la carencia nutricional, mayor será el riesgo de comprometer la talla y crecimiento final alcanzado por el niño. Es importante recordar que el crecimiento en talla es un indicador de la eficiencia del proceso y que si el niño crece adecuadamente, su intestino, (si está bien estimulado) también se encuentra en condiciones óptimas para crecer.

Aunque todos los nutrientes pueden estar implicados en el retraso crónico de crecimiento, dos merecen un comentario especial por su frecuente e inadvertida depleción en los niños con diarrea crónica. Tanto la deficiencia de sodio como la de zinc pueden ocasionar un retraso de crecimiento a pesar de un aporte de energía, proteína y demás nutrientes normales. Es importante su sospecha y pronta restitución para asegurar un balance adecuado.

2.25.h-Complicaciones derivadas por la malrotación intestinal

Debido a las condiciones en las que se realiza la primera intervención

en los defectos de la pared abdominal, en ocasiones limitando la posibilidad de evaluar la gravedad de la malrotación, ésta debe ser tenida en cuenta en el seguimiento de los pacientes cuando aparecen síntomas que puedan deberse a ella.

La obstrucción intestinal habitualmente es la clínica predominante en estos pacientes, pudiendo incluso presentar un vólvulo intestinal que pueda requerir resecciones intestinales amplias dejando como secuela una situación de intestino corto (395).

Dos décadas atrás, H Bill (68) describió una clasificación para las malrotaciones intestinales que permanece aún vigente. Para la misma, propuso tres etapas dentro de la rotación intestinal normal. Basándose en esas etapas, describió los distintos tipos de malrotación:

- **Etapa I:** El intestino medio se alarga sobre los vasos mesentéricos superiores y no hay rotación.

Tipo I A: Falta de rotación y vólvulo. El intestino medio no tiene zona de fijación posterior de su mesenterio, excepto posteriormente por su pedículo (arteria y vena mesentérica). La movilidad creada por esta angostísima base mesentérica permite al intestino medio rotar anormalmente en la forma de vólvulo.

- **Etapa II:** Retorno del duodeno a la cavidad abdominal, seguida por rotación y fijación.

Tipo II A: Falta de rotación del duodeno con rotación normal del colon. El duodeno no rota por detrás de los vasos mesentéricos superiores y descienden en la mitad derecha del abdomen junto la unión duodeno-yeyunal, pudiendo ser obstruidos por bandas de mesenterio.

Tipo II B: Rotación inversa del duodeno y del colon. El colon está por detrás de la base de los vasos mesentéricos superiores y el duodeno y el yeyuno cruzan en sentido transversal por delante de la arteria y de la vena. El mesenterio duodenal rodea el colon transversal, pudiendo ser obstruido por tal

causa.

Tipo II C: Rotación inversa del duodeno con rotación normal y fijación del colon. Hernia paraduodenal. Esto hace que el mesenterio del hemicolon derecho quede por delante de todas las asas del intestino delgado, creando una “Bolsa mesentérica derecha” y una posible obstrucción intestinal.

- **Etapa III**: Retorno del hemicolon derecho, seguido por su rotación y fijación del mesenterio y de los parietocólicos.

Tipo III A: Rotación del duodeno con falta de rotación del colon. Vólvulo de intestino medio.

Tipo III B: Fijación incompleta del ángulo hepático del colon por bandas transduodenales de Ladd que pueden provocar una obstrucción intestinal intermitente.

Tipo III C: Fijación incompleta del ciego y su mesenterio. Vólvulo de ciego.

Tipo III D: Hernias internas intestinales.

2.25.i-Síndrome de Intestino Corto e Insuficiencia Intestinal

A pesar de ser una complicación relativamente frecuente, no existe un consenso absoluto en cómo definir al síndrome de intestino corto (SIC). Mientras que algunos autores se centran en la funcionalidad de la afección, es decir, poniendo énfasis en el estado de mala absorción ocasionado por la resección del intestino delgado, otros autores lo definen de acuerdo a la longitud del intestino remanente, ya sea en forma absoluta (menos de 75 cm de longitud) o expresada como porcentaje de la longitud total. De esta manera se habla de SIC cuando el intestino remanente es menor del 50 al 70% de la longitud del intestino normal y de intestino ultracorto (SIUC) cuando es menor del 25% (396).

Estas diferencias en la forma de definir al SIC contribuyen a la confusión entre las estadísticas de supervivencia publicadas en la bibliografía. Mientras que algunos centros asistenciales, con una definición menos estricta del SIC, presentan casuísticas de una excelente evolución, otros en los cuales se excluyen los pacientes con resección intestinal que no tienen compromiso funcional, muestran resultados inexorablemente peores.

La resección intestinal no implica necesariamente la aparición de un síndrome de intestino corto, sino que es necesario que exista un cierto grado de compromiso funcional para definir esta condición. Por ello, todas las medidas terapéuticas están relacionadas con la corrección de las alteraciones funcionales y no a restaurar una anatomía perdida posterior a la resección intestinal.

En resumen, la característica central que fundamenta la definición de SIC reside en la necesidad de modificar profundamente la forma de nutrición adecuándola a las limitaciones funcionales, ocasionadas por disminución abrupta de la longitud del intestino delgado y/o de la superficie de absorción. Es posible, que el resultado de la adaptación del intestino durante un período de tiempo muy variable sea satisfactorio y que el paciente no deteriore su condición nutricional y logre alcanzar una alimentación, crecimiento y calidad de vida adecuadas. Es decir, que finalmente logre su autonomía. Mientras que en el otro extremo se encuentran los pacientes con insuficiencia intestinal que requieren de alimentación parenteral de por vida o hasta de un trasplante intestinal.

El onfalocele y la gastrosquisis pueden en ocasiones ser responsables de un SIC tanto porque comprometan la longitud intestinal, como su motilidad o absorción (397). Se calcula que entre un 5% de todas las gastrosquisis y hasta un 15% de las GQ complejas pueden conllevar a la insuficiencia intestinal (395).

Distintos factores pueden condicionar la aparición de un síndrome de intestino corto, en especial la presencia de co-morbilidades: atresia intestinal, vólvulo, etc, la necesidad de numerosas resecciones intestinales,

reoperaciones, el mal cuidado de las asas expuestas, junto a defectos intrínsecos de la motilidad intestinal que ocasionan distintos grados de mala absorción condicionando su evolución y pronóstico.

El manejo nutricional es la clave del tratamiento del paciente con SIC cuyo objetivo final es promover la autonomía intestinal, lograr el crecimiento adecuado y evitar las complicaciones propias de las medidas de sostén nutricional.

El tratamiento puede dividirse a los fines didácticos en cuatro etapas: 1. restitución anatómica, 2. restitución funcional (adaptación), 3. destete del apoyo nutricional y 4. autonomía (398).

La etapa de restitución anatómica es básicamente quirúrgica y está orientada a remodelar el intestino remanente para obtener el mejor tránsito posible (355). En el caso de una atresia intestinal significa la resección de las áreas atrésicas y el modelaje de la clava y de los segmentos isquémicos en el caso de una enterocolitis necrotizante. Es importante la coordinación entre el equipo quirúrgico y el de sostén clínico y nutricional. No siempre las intervenciones destinadas a una completa corrección anatómica conducen a una mejor solución funcional definitiva. En ocasiones, demorar la cirugía correctora e implementar medidas intermedias facilita una alimentación temprana, disminuye el riesgo de translocación bacteriana y las complicaciones colestásicas para permitir en un segundo tiempo, un abordaje corrector definitivo.

Un primer abordaje quirúrgico inadecuado puede determinar alteraciones funcionales, resecciones intestinales o complicaciones cuyas consecuencias perdurarán por meses o años. Por esta razón es muy importante considerar tanto el grado de urgencia como la idoneidad del equipo que realiza el primer abordaje quirúrgico siendo preferible la derivación a centros con experiencia pediátrica antes que una cirugía con posibles secuelas intestinales.

La segunda fase del tratamiento es la de restitución funcional. El objetivo de esta etapa es promover un balance de agua, electrolitos y nutrientes adecuado y sostener una alimentación enteral con volúmenes crecientes a fin de promover el proceso de adaptación intestinal(399).

En síntesis, el síndrome de intestino corto abarca una serie de afecciones que tienen muy diferente origen y que comprometen en distinto grado la función intestinal. De acuerdo a la longitud y condición del intestino remanente así como a su capacidad para compensar las alteraciones funcionales derivadas de la resección, es que se podrá o no lograr una supervivencia adecuada. En términos generales, los intestinos que conservan una longitud mayor a 50 cm. suelen tener buen pronóstico funcional pudiendo alcanzar la autonomía en el año de su instalación. Longitudes menores de 15 cm comprometen la circulación hepática con alto riesgo de cirrosis. El mayor desafío lo constituyen los intestinos con longitudes menores a 50 cm en los cuales el manejo adecuado de la alimentación enteral y parenteral conducen a una adaptación en el lapso de varios meses a algunos años pudiendo alcanzar la autonomía de las medidas de sostén nutricional. Técnicas de elongación y el trasplante intestinal son alternativas quirúrgicas en los pacientes que no logran alcanzar la suficiencia intestinal.

2.25.j-El prematuro tardío: implicaciones derivadas de la prematuridad

INTRODUCCIÓN - Los recién nacidos prematuros tardíos nacen a una edad gestacional entre 34 semanas y 36 semanas y 6 días. El prematuro tardío ha reemplazado el nombre anterior para describir este grupo de lactantes, ya que "casi de término" puede implicar incorrectamente que estos recién nacidos sólo requieren atención neonatal de rutina (400).

DEFINICIÓN - Está bien establecido que la edad gestacional tiene un gran impacto sobre el resultado clínico. Por lo tanto, es necesario estandarizar la terminología médica relacionada con la maduración neonatal por edad gestacional en lugar de peso al nacer, para que se pueda administrar el cuidado apropiado para la edad gestacional y comparar los datos de diferentes estudios.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) definen el parto prematuro como el parto de un bebé antes de completar las 37 semanas de gestación. Esto ocurre en o antes del 259º día después del primer día del último período menstrual (FUR) de la madre.

El Centro Nacional de Estadísticas de Salud (NCHS) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) generalmente clasifican en tres categorías los partos prematuros: pretérmino general (<37 semanas de gestación), moderadamente pretérmino (entre 32 y 36 semanas de gestación) y nacimientos muy prematuros (<32 semanas de gestación). Por convención, sólo se comunican las semanas completas de gestación. Por lo tanto, los bebés nacidos cinco días después de completar 35 semanas se informan como 35 semanas de gestación, y no se redondean hasta 36 semanas de gestación. Si se desea una edad gestacional más precisa, se suele usar un superíndice para especificar el número de días después de la semana completa de gestación.

Para los datos del año 2014, el NCHS pasó a un nuevo estándar para estimar la edad gestacional del recién nacido. La estimación obstétrica de la gestación al parto (EO) es ahora la medida utilizada en lugar de la fecha de FUR (401). Las estimaciones de la edad gestacional difieren algo en las medidas de OE versus medidas basadas en la FUR.

Como hemos comentado, la AAP, ACOG y NCHS definen el parto prematuro tardío como el parto de un bebé entre 34 semanas y 36 semanas y 6 días de gestación (es decir, 239 a 259 días después del primer día de la FUR).

EPIDEMIOLOGÍA - Las partos prematuros ocurren como resultado de un parto pretérmino espontáneo, incluyendo casos en los que la ruptura prematura de las membranas precede al inicio del parto o intervenciones médicas (por ejemplo, inducción médica o parto por cesárea).

En los Estados Unidos, los nacimientos prematuros aumentaron de 10,6 por ciento en 1990 a un máximo de 12,8 por ciento de todos los nacidos vivos en 2006, y desde entonces han disminuido a 9,6 por ciento de todos los nacimientos en 2014 y 2015. El aumento de los nacimientos prematuros durante las últimas tres décadas se debió principalmente a un aumento en los nacimientos prematuros tardíos de 7,3 a 9,1 por ciento de todos los nacidos vivos en 2006 y representó más de 250.000 nacimientos al año. Posteriormente, se ha experimentado una disminución paulatina del parto prematuro general que se refleja en la disminución del parto pretérmino tardío desde un 9% en 2007 a una tasa del 6,8% de todos los nacimientos en 2015, lo que refleja el progreso en la prevención del parto prematuro (402).

Los factores de riesgo para el parto de recién nacidos prematuros son similares para las tres categorías diferentes de recién nacidos prematuros (es decir, partos prematuros tardíos, nacimientos entre 32 y 33 semanas de gestación y recién nacidos muy prematuros). En un estudio basado en datos del British Columbia Perinatal Database Registry, los factores de riesgo materno que eran más comunes en pretérmino tardío (definido como 33 a 36 semanas de gestación) en comparación con los niños a término incluyeron corioamnionitis, hipertensión, diabetes, trombofilia, ruptura prematura de membranas, primigrávida y embarazo en la adolescencia (400).

Factores asociados con el aumento del parto prematuro tardío:

- Mejora de la vigilancia obstétrica. En los países desarrollados, el aumento de la vigilancia obstétrica que detecta las condiciones maternas,

placentarias y fetales, lo que resulta en nacimientos indicados médicamente (es decir, inducción de parto o parto por cesárea) ya que estos trastornos resultarían en peores resultados si se permite que el embarazo continúe. Las evaluaciones fetales, la ecografía prenatal y la monitorización del corazón fetal. En los Estados Unidos, los nacimientos indicados por razones médicas aumentaron del 29 por ciento en 1992 al 41 por ciento de todos los nacimientos en 2002, con un aumento paralelo en los nacimientos pretérmino (403). El aumento de los nacimientos prematuros indicados por médicos se produjo principalmente en los nacimientos prematuros tardíos (6,4 versus 7,4 por ciento) en comparación con un pequeño descenso en recién nacidos muy prematuros (1,6 versus 1,5 por ciento) y un aumento mucho menor en los recién nacidos prematuros nacidos entre 32 y 33 semanas frente al 1,3 por ciento) (404).

- Los bebés que son productos de nacimientos múltiples suelen nacer a una edad gestacional más temprana que los bebés de un solo nacimiento (404). En los Estados Unidos, las tasas de natalidad múltiple aumentaron de 1990 a 2013, de 23,3 a 34,8 por cada 1.000 nacidos vivos (405). De 2012 a 2013, la tasa de natalidad de gemelos subió un 2 por ciento en un registro de Estados Unidos de 33,7 por cada 1000 nacimientos. Por el contrario, el triple y la tasa de natalidad múltiple de orden superior disminuyeron un 4 por ciento de 2012 a 2013 a 119,5 por 100.000 nacidos vivos. Entre los gemelos, el 56,6 por ciento nació prematuramente y casi todos los trillizos y los nacimientos de orden superior fueron prematuros (94 por ciento). El aumento de nacimientos múltiples se ha asociado con el aumento del número de madres mayores de 30 años de edad (402). Las mujeres de más de treinta años son más propensas que las mujeres más jóvenes a concebir espontáneamente nacimientos múltiples y se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro en comparación con las mujeres que tienen entre 21 y 24 años de edad. En los Estados Unidos, la tasa de natalidad de las mujeres de más de 30 años de edad ha aumentado a su nivel más alto en más de cuatro décadas (400).

- Aumento del uso de terapias de fertilidad (fármacos inductores de la ovulación y tecnología de reproducción asistida [TRA]), lo que aumenta la

probabilidad de embarazos múltiples y de parto prematuro. La contribución estimada de TRA a la tasa de nacimientos prematuros de 2012 es de 4.6 por ciento a nivel nacional, con variación por estado o territorio de Estados Unidos de 0.7 por ciento a 13.4 por ciento (18). En todo el país, casi la mitad de los niños de TRA fueron de gestaciones múltiples, en comparación con el 3 por ciento de todos los nacimientos (406).

- Inexacta edad gestacional: fetos prematuros tardíos que se creía erróneamente que habían alcanzado el término. La edad gestacional prenatal puede ser determinada por varios métodos. La evaluación clínica por historia (es decir, utilizando la fecha del último período menstrual [FUR] para calcular la fecha estimada de parto) o examen físico del útero puede ser impreciso, resultando en una edad gestacional inexacta (405). La ecografía fetal temprana es superior a cualquiera de estos dos métodos de datación clínica.

- Aumento de la obesidad materna: En los Estados Unidos, la epidemia de sobrepeso y obesidad ha llevado a una mayor prevalencia de la obesidad materna. Las mujeres con sobrepeso u obesidad tienen más probabilidades de tener un parto prematuro que las mujeres no obesas debido a complicaciones médicas y prenatales relacionadas con la obesidad (por ejemplo, diabetes e hipertensión materna y embarazo multifetal), lo que puede conducir a intervenciones de parto en lugar de una predisposición intrínseca.

El tema del momento de los nacimientos prematuros tardíos y tardíos fue abordado en un taller realizado por el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano de Eunice Kennedy Shriver y la Society for Maternal-Fetal Medicine (400). El taller desarrolló recomendaciones de consenso con respecto a la edad gestacional para el parto para optimizar los resultados maternos, fetales y neonatales. Estas recomendaciones y las del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) se basan en el equilibrio entre los riesgos maternos y de recién nacidos de parto prematuro con el riesgo de continuar el embarazo (407).

Se debe evitar la inducción electiva del parto a término si no hay indicación médica / obstétrica para el parto debido al mayor riesgo de morbilidad (por ejemplo, dificultad respiratoria). Sin embargo, si la inducción electiva se realiza por razones no médicas, una edad gestacional precisa es importante para prevenir el parto prematuro tardío. La inducción electiva sólo debe tener lugar si la evaluación previa a la inducción asegura que la edad gestacional es de al menos 39 semanas.

MORBILIDAD: Aunque en líneas generales, en comparación con sus homólogos a término, los recién nacidos pretérmino tardíos clásicamente se han relacionado con una mayor tasa de morbilidad durante la hospitalización, mayores tasas de readmisión durante el período neonatal y el primer año de vida, y pueden estar en mayor riesgo de deterioro neurológico a largo plazo; no puede concluirse el grado de implicación en las cifras absolutas de otros factores comórbidos conocidos que aumentan la morbi-mortalidad neonatal (403).

Resultados del desarrollo neurológico: Aunque los datos son limitados en la maduración cerebral de los recién nacidos tardíos, varios estudios sugieren que los prematuros tardíos comparados con los recién nacidos a término tienen un mayor riesgo de morbilidad a largo plazo del desarrollo neurológico (400). Sin embargo, otro estudio del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo del Niño sobre el Cuidado Infantil Temprano y el Desarrollo Juvenil no demostró diferencias significativas consistentes entre los recién nacidos prematuros y terminales sanos basados en medidas estándar de cognición, logro, habilidades sociales y comportamiento / problemas emocionales de 4 a 15 años de edad (402).

En conclusión en el caso concreto de la gastrosquisis ante las mejoras en el cuidado perinatal y las buenas evoluciones tempranas y a largo plazo recogidas en varias publicaciones (400) existe controversia sobre la edad gestacional óptima. La evolución natural hace que la gran mayoría de los

pacientes sean prematuros aunque no se induzca el parto artificialmente y la diferencia general en la edad gestacional es pequeña entre los grupos de parto electivo pretérmino con el grupo con evolución gestacional natural (parto espontáneo) (136), posiblemente debido a las tasas elevadas de parto prematuro espontáneo en neonatos con esta enfermedad por la reacción inflamatoria que sufren los intestinos (117). Así pues, deben tenerse en cuenta los graves problemas intestinales a largo plazo y malabsorción del intestino expuesto, que pueden originarse debido a la prolongación excesiva del embarazo y por lo cual podrían prevenirse con el parto prematuro (408).

2.28 Seguimiento a largo plazo y calidad de vida.

¿Cuáles son las diferencias con el pasado?

Hoy en día, el pronóstico de la mayoría de los pacientes afectados por gastrosquisis se considera bueno en términos de crecimiento en el 75% de casos (409) y su desarrollo neurológico, la posibilidad de descendencia y la calidad de vida en general parece comparable a los controles de la misma edad gestacional(410).

En 1982, Berseth *et al* (411) encontró que los niños con gastrosquisis tenían un menor cociente de inteligencia (IQ), un tercio de ellos inferior a 90. Sur *et al* (412) identificaron 3 de 24 recién nacidos después de la reparación con menos de 85 utilizando la Escala Bayley del Desarrollo Infantil aunque Henrich *et al* (409) sugiere que estos retrasos fueron recuperados fácilmente con una escolarización normal. Defectos mínimos en el neurodesarrollo también se encontraron en un estudio realizado en Australia Occidental donde se evaluaron 43 niños con gastrosquisis a 1 año de edad usando la Evaluación del Desarrollo de Griffiths, con un cociente general de media normal (GQ) a los 12 meses de edad (309). Claramente, una mejor evaluación parecería ser necesaria, tanto para facilitar la atención médica óptima como para garantizar un asesoramiento preciso a los futuros padres (409).

En la última década, se han realizado otros estudios a largo plazo

(413,414) con el objetivo de evaluar los resultados intelectuales, neurológicos y de comportamiento de los niños mayores y los adolescentes nacidos con gastrosquisis. Se evaluó el desarrollo neurológico y la capacidad intelectual, con las escalas de inteligencia de Wechsler apropiadas para su edad; el estado neurológico; la audición; la visión; el estado conductual con el Cuestionario de Capacidades y Dificultades (SDQ); y el estilo de crianza de los hijos con el Cuestionario de Relaciones Parenterales (PRQ). Con una edad media de seguimiento de 10 años (rango 5-17 años) ningún niño tenía evidencia de parálisis cerebral o pérdida de la audición y un niño tenía ambliopía. Las pruebas psicométricas se completaron en 39 niños: la media del coeficiente de inteligencia fue de 98,2 (desviación estándar SD 10,7); el índice de la memoria de trabajo fue la única subescala que mostró una disminución significativa respecto la media poblacional (media 95,5, SD 12,4, $p=0,038$). Las puntuaciones medias de comportamiento SDQ fueron significativamente menores en 3 de 5 dominios y los cuestionarios SDQ y PRQ obtuvieron puntuaciones significativamente anormales para 4 de los dominios: la comunicación, la disciplina, la satisfacción con la escuela y la frustración relacional. En conclusión, la capacidad intelectual general estuvo dentro del rango de la normalidad. La disminución en el índice de la memoria de trabajo y las deficiencias de comportamiento y de relación paterno-filial podría ser un efecto de factores perinatales, la gestión de la gastrosquisis y las complicaciones o la complejidad del entorno socio-económico (415).

Se han identificado un total de 14 estudios que investigan los resultados del neuro-desarrollo a largo plazo y los logros escolares. Ninguno de estos estudios mostraron ninguna diferencia significativa entre las gastrosquisis y los controles en término de resultados del desarrollo neurológico o los logros en la escuela; con un 30% a un 35% de estos niños que alcanzan un alto nivel educativo (416).

En síntesis, los niños con gastrosquisis tienen resultados del desarrollo neurológico similares a los no quirúrgicos y a los niños no sindrómicos de la

unidad de cuidados intensivos neonatales con edad gestacional y peso al nacer similares (410). Ambos grupos de niños tienen una mayor tasa de inscripción en programas de intervención temprana que sus pares sanos. Estos datos sugieren que los resultados del desarrollo neurológico en los niños con gastrosquisis se retrasan secundariamente a la prematuridad y no debido a la presencia de su enfermedad quirúrgica de base.

Berseth *et al* (411) encontraron que a los 3 años de edad la mayoría tienen poco aumento de peso aunque no encontró ninguna evidencia objetiva: funcional o por consecuencias metabólicas o gastrointestinales derivadas de la gastrosquisis. Del mismo modo, un estudio de 24 recién nacidos, a los 16-24 meses después de su reparación en un centro en América del Norte entre 2003 y 2005, encontró que un tercio de los niños sufría retraso del crecimiento (412).

En los niños con gastrosquisis, el crecimiento infantil está dentro del rango de la normalidad. Henrich *et al* describió los resultados de 40 niños con una mediana de seguimiento de 6,3 años.(409) El peso de sólo 2 niños (9%) y la altura de sólo 3 niños (14%) estaban por debajo del tercer percentil. En un estudio de seguimiento más largo de 11,5 años en 47 niños con gastrosquisis, Dickinson *et al* informaron de percentiles de peso y altura de 56 y 59 respectivamente (309). Cuando estos niños llegaron a la pubertad (seguimiento de 16 años), ninguno de los 47 niños con gastrosquisis estaban por debajo del tercer percentil de peso y sólo uno estaba por debajo de su nivel de altura.(417)

Se ha informado en estudios que las z-scores en peso, longitud y circunferencia cefálica mejoran con una media de 0,88 ($p=0,001$), 0,56 ($p=0,006$) y 0,74 ($p=0,018$) de una desviación estándar (SD), respectivamente desde el nacimiento (409). Incluso un 24% tenían sobrepeso o eran obesos durante el seguimiento. Sin embargo, aquellos con gastrosquisis complejas tuvieron significativamente menor peso promedio de las puntuaciones z-score (-0,43 vs 0,49, $p=0,0004$) índice de masa corporal (IMC) (-0,48 vs 0,42, $p=0,001$) durante el seguimiento en comparación con los niños con gastrosquisis sencilla. Los niveles de colesterol se elevan en un 24% de los niños. Hubo 15 casos de bajos niveles de vitaminas y minerales en sangre.

También se ha observado una relación con hernias hiatales y reflujo gastroesofágico severo (418) que debe correlacionarse con la clínica y anticiparnos por las consecuencias de los vómitos para la nutrición y fallo de medro consecuente. Otros hallazgos comunes en el seguimiento (414) son el estreñimiento crónico, la alergia o intolerancia alimentaria y dolor abdominal crónico. Sus tasas disminuyen a finales de la infancia y la adolescencia. Si nos centramos en el dolor abdominal, hasta en un 41% se produce semanalmente y en un 30% requerirán hospitalización en algún momento de su vida por este motivo(414).

Desde el punto de vista digestivo (419), solamente una pequeña minoría de los casos, los afectados por el síndrome de intestino corto, son parcial o totalmente dependientes de la NPT a largo plazo. Dos tercios de estos desafortunados pacientes con insuficiencia intestinal serán a lo largo de los años finalmente destetados fuera de la NPT, pero el riesgo de malabsorción y las deficiencias nutricionales deben ser considerados y corregidos durante toda su vida. Algunos de ellos, en cambio, a pesar de los intentos seguirán dependiendo de la NPT y representan la cohorte principal de candidatos a trasplante intestinal.

Finalmente, algunos aspectos más recientes, aunque aún poco documentados, están surgiendo junto con el hecho de que los pacientes con gastrosquisis sobreviven hasta la edad adulta. Uno de ellos es la incidencia y la morbilidad de las frecuentes adherencias intestinales; estimado en el 27% de las gastrosquisis, con una tasa de mortalidad para la oclusión intestinal del 15% y una incidencia de molestias digestivas recurrentes y dolor abdominal crónico más frecuente en estos pacientes que en los pares sanos. (394,420)

En la literatura obstétrica, existe la creciente preocupación sobre el impacto de estas adherencias entre las mujeres fértiles y las posibles limitaciones por el peor desarrollo de la musculatura abdominal en estas malformaciones; más del 30% de las mujeres operadas del tracto reproductivo requieren la readmisión por adherencias. Sin embargo, en la práctica diaria no se observa problemas para la fecundación ni durante el embarazo en las

gestantes que padecieron gastrosquisis, lo que significa que tanto el sistema reproductivo como su capacidad abdominal parecen adecuados. (420)

Los testículos herniados por del defecto al nacer y reubicados en el abdomen en la primera operación pueden descender al escroto de forma espontánea en el 50% de los casos (421,422)

Estos pacientes, mantienen un desarrollo normal realizando las actividades propias de su edad, con la capacidad de participar en deportes comparable a compañeros sanos (423). En 2003, Zaccara *et al* calculó el rendimiento cardiopulmonar (423); la mitad de ellos participó regularmente en



Ilustración 25 Resultado estético tras el cierre primario.

actividades deportivas, todos ellos tenían frecuencia cardíaca, presión arterial, capacidad respiratoria vital forzada y electrocardiograma durante la actividad física dentro de la normalidad. No hay ninguna razón médica para limitar las actividades físicas en estos niños.

La última preocupación es la estética (417,420). Las actitudes personales hacia las cicatrices abdominales y la cosmética fueron descritos como excelentes o buenas en el 82% de casos de una revisión (409) y tan sólo 5 de 22 niños (23%) tuvieron que someterse a una reconstrucción umbilical

posterior. Por esta razón, se aconseja mantener el cordón mediante las diferentes técnicas de preservación umbilical en la cirugía primaria o técnicas de reconstrucción, llevadas a cabo principalmente por los cirujanos plásticos a una edad posterior (ver *ilustración 25*).

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con gastrosquisis tratados en el Instituto Nacional Queen Sirikit de Salud Infantil (QSNICH) de Bangkok (424), entre 1986 y 2009. La información de los pacientes se comparó entre un primer período (1986-1997) y un segundo período (1998-2009) respecto a los datos demográficos, los procedimientos quirúrgicos y sus resultados. Durante un período de 24 años, 919 recién nacidos con gastrosquisis fueron tratados en el QSNICH; 342 en el primer período de 12 años y 577 en el segundo período de 12 años. La incidencia de la gastrosquisis fue del 0,26:1.000 de recién nacidos vivos en el primer período y 1,03:1.000 de recién nacidos vivos en el segundo período. El peso promedio al nacer de los pacientes y la edad materna promedio en ambos períodos no fueron significativamente diferentes ($p>0,05$). Las anomalías congénitas se encuentran en aproximadamente el 15% de los pacientes en cada período. En cuanto a los modos del tratamiento quirúrgico, el cierre primario del defecto de la pared abdominal se intentó en el 23,7% de los pacientes durante el primer período y aumentó al 44% en el segundo período. La tasa de supervivencia global en el segundo período fue mejor que en el primer período con significación estadística (92,4% vs 75,4%, $p<0,001$). Además, las complicaciones en el segundo período fueron menores que las del primer período, a excepción de la enterocolitis necrotizante, que fue más frecuente en el segundo período. En conclusión, las diferencias obvias en los pacientes con gastrosquisis durante el período de 24 años fueron el aumento de la incidencia, el aumento de cierres primarios del defecto de la pared abdominal y el aumento de la tasa de supervivencia global entre 1998-2009. La mejoría de los resultados clínicos refleja una mejor atención integral neonatal incluyendo: las técnicas quirúrgicas, la nutrición parenteral, los cuidados respiratorios y la práctica anestésica (425)

3.-Justificación del estudio

Justificación del estudio:

- La gastrosquisis es una enfermedad grave que tiene un importante impacto sanitario.
- Existen pocas referencias y no hay consenso en la conducta a seguir en los pacientes con gastrosquisis.
- Las controversias existentes sobre la gastrosquisis no proporcionan respuestas ni existe un protocolo claro de manejo.
- Se precisan nuevos estudios para avanzar en el tema.

4.-Hipótesis

Hipótesis

- El manejo multidisciplinar de los pacientes con gastrosquisis, mediante cesárea electiva pretérmino antes de las 35 semanas ofrece unos mejores resultados neonatales y menores complicaciones a corto y medio plazo.

- El parto más allá de las 35 semanas presenta mayor edema y “peel” intestinal, una disminución del número de Células Intersticiales de Cajal y un Plexo Mientérico más inmaduro

Estos cambios inflamatorios dificultan el cierre primario inicial y cursan con una mayor duración del periodo de hipoperistalsis con una introducción tardía de la alimentación enteral, mayor duración de la nutrición parenteral, estancias hospitalarias mayores y un mayor número de complicaciones.

5.-Objetivos

Objetivos:

En una serie multicéntrica de pacientes tratados por presentar gastrosquisis:

1.-Describir los resultados en términos de complicaciones y supervivencia a corto y medio plazo utilizando 2 estrategias diferentes (cesárea electiva con <35 semanas de gestación vs parto a las ≥35 semanas).

2.-Establecer cuáles son los principales factores pronóstico implicados en la morbi-mortalidad de los pacientes con gastrosquisis.

3.-Correlacionar la afectación de las Células intersticiales de Cajal y el desarrollo del Plexo Mientérico con el momento electivo del parto y con la evolución clínica de estos pacientes.

6.-Material y métodos

6.1 Diseño del estudio

Se ha diseñado un análisis de cohortes concurrentes multicéntrico de carácter prospectivo de todos los pacientes que presentan gastrosquisis en 3 hospitales de tercer nivel con equipos multidisciplinares compuestos por intensivistas pediátricos de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, ginecólogos especialistas en medicina materno-fetal como Centro de Referencia Obstétrico de Malformaciones Congénitas de la zona y equipo de Cirugía Pediátrica neonatal. Los hospitales analizados fueron: el Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona, Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz y el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla.

En los tres hospitales se llevan a cabo protocolos de cesárea electiva pretérmino y las técnicas quirúrgicas y el manejo perinatal empleado por los miembros del equipo multidisciplinar son similares. En los resultados se ha analizado estadísticamente la homogeneidad de las muestras mediante la comprobación de distintas muestras de una misma variable (*ver apartado resultados 7.2.a*).

Simultáneamente al análisis de cohortes se ha realizado un estudio inmuno-histoquímico de muestras de apéndice cecal de pacientes con gastrosquisis (apendicectomía incidental por la malrotación intestinal inherente a la evisceración de las asas intestinales) para valorar la integridad del Plexo Entérico e intentar correlacionar los hallazgos histológicos con su evolución clínica. Nos hemos decidido por el apéndice humano porque nos permite poder analizar en una muestra intestinal todo el amplio espectro de gastrosquisis (simples y complejas, con buen y mal pronóstico) y a su vez, al ser una muestra asequible, poder compararlas con muestras apendiculares de pacientes sin patología inflamatoria digestiva pero con la misma no-rotación intestinal por evisceración del intestino a la cavidad torácica y apendicectomía incidental durante la reparación, como son las Hernia Diafragmáticas

Congénitas; permitiéndonos adentrarnos en el conocimiento del Plexo Entérico, su maduración y los cambios evolutivos y la fisiopatología de la gastrosquisis.

6.2 Pacientes

6.2.a Muestra poblacional

En los 3 centros donde se ha efectuado el estudio, se ha realizado una revisión prospectiva de las gestantes con defectos de la pared abdominal de los últimos 15 años (2000-2015). Se han recogido un total de 87 pacientes con diagnóstico prenatal de gastrosquisis, confeccionándose 2 cohortes diferenciadas: 56 pacientes con cesárea electiva pretérmino <35 semanas de gestación y 31 pacientes ≥ 35 semanas de gestación (espontáneo o inducido).

Se han excluido para el análisis estadístico de los resultados los pacientes que han tenido parto espontáneo con <35 semanas de gestación (1 paciente) y las muertes intraútero (2 pacientes: malformación cardíaca y neurológica incompatible con la vida).

6.2.b Estudio histológico

El estudio inmuno-histoquímico se ha realizado por anatómo-patólogos de los 3 hospitales de 60 muestras de apéndice cecal de pacientes con gastrosquisis (n=30) y controles (n=30) de diferentes edades gestacionales. De los 30 pacientes de cada grupo, tanto los controles como las gastrosquisis: 15 muestras (15/30) de pacientes tenían una edad gestacional <35 SG (grupo pretérmino) y 15 muestras (15/30) tenían ≥ 35 SG.

6.3 Método:

6.3.a Protocolo de tratamiento

Como hemos comentado en la introducción, con el fin de evitar los posibles efectos lesivos de la prolongación de la gestación sobre las asas intestinales, se plantea inicialmente la estrategia de manejo del estudio; que

consiste en obtener un parto pretérmino por cesárea programada entre las 34 semanas y 34+ 6 semanas de gestación para todos los pacientes con diagnóstico ecográfico prenatal de gastrosquisis que quieran adherirse al protocolo. Desde Julio de 2002 se viene realizando en el Hospital Vall d'Hebron este protocolo de cesárea electiva pretérmino (<35 semanas) y aproximadamente 3 años después se ha extendido a otros hospitales.

A continuación, vamos a revisar los puntos claves de la nueva estrategia, que se ha llevado a cabo desde su inicio sin cambios significativos:

Tras el diagnóstico prenatal (normalmente en la ecografía del 2º trimestre), se realiza una entrevista de consejo terapéutico con los padres, donde participan todos los especialistas implicados en el tratamiento del futuro paciente donde se le informa de la enfermedad y se les propone las posibles estrategias a seguir.

A partir de la semana 30 de la gestación se instaura una monitorización ecográfica semanal de las gestantes para prevenir la aparición de signos de sufrimiento de las asas intestinales.

La detección de un empeoramiento franco en las ecografías de control, tras analizarse en el comité de malformaciones neonatales conduce a la indicación de parto por cesárea electiva en máximo 48 horas tras completar una pauta de maduración pulmonar fetal.

En caso de cesáreas electivas pretérmino, dos días antes del parto se administró en todas las gestantes una dosis diaria de Betametasona materna intramuscular para maduración pulmonar (12 mg c/24 horas intramuscular).

Hemos comparado este grupo electivo pretérmino (parto <35 semanas) con los casos previos con gestaciones de ≥ 35 semanas (partos inducidos o espontáneos) y los pacientes que por diversos motivos no han entrado en el protocolo que se sigue en los 3 centros (pacientes que no han querido participar en la nueva estrategia de parto electivo pretérmino, pacientes derivados postnatamente de otros centros y pacientes con mal control del embarazo).

Todos los pacientes tras el parto (por cesárea o vaginal), se introducen en una incubadora climatizada, se les coloca una sonda nasogástrica y los órganos herniados son cubiertos con una bolsa de plástico estéril (bolsa de laparoscopia, bolsa de suero,...) y gasas estériles y vendajes empapados en solución salina caliente.

Se realiza una anestesia general para la reparación quirúrgica, en quirófano o en la Unidad de intensivos neonatales en su propia incubadora; administrándose relajante muscular en las dosis mínimas precisas para la reducción manual del contenido eviscerado y manteniéndose el mínimo tiempo posible posteriormente por su efecto deletéreo. Se practica revisión del intestino y reducción manual del contenido eviscerado por el orificio del defecto abdominal en la propia incubadora. La reducción de las asas se facilita por la tracción del cordón umbilical y mediante la expresión anterograda o retrograda suave del intestino, que impulsa el meconio al exterior. Una vez reubicado todo el intestino, se cierra el orificio de la pared abdominal mediante sutura directa, respetando el cordón umbilical. Se coloca sonda vesical para control de presión intra-abdominal y de la diuresis.

La reducción y cierre primario se llevó a cabo preferiblemente en la incubadora en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales tras estabilizarse y valorarse individualmente el estado general, el diámetro del defecto y los órganos herniados tras la reposición de líquidos por vía intravenosa y la administración de antibióticos profilácticos por la exposición de la cavidad abdominal. Los pacientes en que no se pudo realizar el cierre primario, fueron sometidos a la aplicación de un silo fijado con puntos de prolene con curas y cambios diarios de los apósitos.

Nuestra práctica de rutina fue intentar la reducción completa del intestino y cierre primario del defecto bajo anestesia general siempre que sea posible, es decir, siempre que el intestino y la distensibilidad (“compliance”) pulmonar no se vea gravemente comprometida por los parámetros del respirador (FiO₂ y P cmH₂O); se tuvo en cuenta también la gasometría postquirúrgica, la diuresis y la necesidad de soporte inotrópico posterior. En los

casos de desproporción manifiesta exclusivamente visceral abdominal (mala tolerancia constatada por aumento de requerimientos del respirador al reintroducir las asas), se realizó una reducción mediante silo por etapas con el objetivo de cerrar el abdomen, de forma individualizada, dentro de 5 a 10 días, monitorizando de forma rutinaria la presión intra-abdominal para evitar complicaciones por síndromes compartimentales.

Partiendo del precepto de que toda gastrosquisis tiene una malrotación asociada (145), se realizó en la mayoría de los pacientes también una apendicectomía profiláctica para evitar posibles confusiones sobre la localización del apéndice en caso de apendicitis; enviándose el apéndice a Anatomía Patológica para su estudio inmuno-histológico (*c-Kit*,...). Asimismo, se liberaron las posibles bandas de Ladd si estas se visualizaban en la exteriorización e inspección del intestino.

La alimentación enteral con leche materna o leche de fórmula se inició cuando los aspirados nasogástricos habían disminuido a menos de 10 ml/kg/día y poco a poco se procedió a un aumento de la tolerancia para la retirada precoz de la nutrición parenteral (NPT). No se utilizaron rutinariamente agentes procinéticos (cisaprida oral o eritromicina).

6.3.b Estudio inmuno-histoquímico de las apéndices cecales

Se obtuvieron secciones transversales de 5 μm de intestino apendicular, al menos 50 por espécimen de apéndice cecal embebido en parafina y se procesaron para tinción con hematoxilina-eosina o inmunohistoquímica para posterior evaluación con microscopía óptica de luz. Cada corte tenía un número de identificación sin referencia al grupo del neonato, para mantener el evaluador "ciego" durante el análisis. La inmunohistoquímica se realizó de acuerdo con los procedimientos estándar. Para cada variable en cada neonato, se evaluaron al menos 10 secciones transversales.

6.4 Variables

Se han anotado variables demográficas referentes a los hábitos de las gestantes durante el embarazo, fundamentalmente durante el primer trimestre, porque se había señalado en estudios previos que podían interaccionar como factores de riesgo.

Se han recogido las siguientes variables demográficas: edad materna, IMC materno, tabaquismo, alcoholismo, consumo de otras drogas, familia desestructurada, toma de anticonceptivos, antiinflamatorios o anticatarrales; infecciones del tracto urinario, herpes o enfermedades de transmisión sexual en el 1^{er} trimestre; partos o abortos previos y gestación múltiple en el embarazo actual.

Se anotó la fecha de diagnóstico prenatal del defecto abdominal y la presencia por ecografía de otras malformaciones congénitas asociadas.

Basándonos en la literatura (196,211,318), consideramos dilatación del intestino si >10 mm y engrosamiento de las paredes si >3 mm (anotando la dilatación o diámetro observado máximo intra y extra-abdominal).

También se recogió de la ecografía prenatal, la presencia de dilatación gástrica, la detección de sonolusencia o hiperecogenicidad (“matting”) de las asas intestinales, la presencia de polihidramnios y/o retraso de crecimiento intrauterino (RCIU).

El RCIU se define como un peso fetal estimado \leq percentil 10 para la edad gestacional y el pequeño para la edad gestacional al nacer (PEG) se definió como un peso al nacer \leq percentil 10 para la edad gestacional.

Se anotaron los datos del parto: hospital donde se produjo, si hubo sufrimiento fetal durante el parto (registro cardio-tocográfico patológico), tipo de parto (vaginal o cesárea / inducido-electivo o espontáneo) y semanas de gestación y Apgar al 1^{er} y 5^o minuto. La presencia de líquido amniótico teñido de meconio y otras características del neonato como su peso, sexo o presencia de otras malformaciones a la exploración también se anotaron.

Además de las ya citadas, se registró en la base de datos, aspectos

macroscópicos del intestino para la clasificación del defecto: presencia de “peel”, atresias (únicas o múltiples/“apple peel”), necrosis o perforaciones intestinales, vólvulos y/o “closing” gastrosquisis.

Respecto la presencia de “peel”, se valoró por el cirujano responsable y se determinó con “leve” o inflamación de todas las capas intestinales y “grueso” o cáscara fibrosa adherida a la serosa del intestino.

Se consideró como Compleja cuando presentaba: intestino inflamado con “peel” o cualquier complicación de las asas: atresia intestinal, perforación, isquémia y/o necrosis.

Se tomó notas sobre aspectos técnicos de la intervención: horas de demora hasta intento del cierre inicial, técnica empleada (cierre primario vs diferido o silo), días hasta conseguir el cierre definitivo (en el caso de cierre primario=0 días, en el diferido varió según las características individuales del defecto y/o evolución clínica del paciente); diámetro del defecto (cm), lugar donde se realiza la intervención (UCI-N o quirófano), las vísceras herniadas que presentaba además de los intestinos (estómago, bazo, ovarios/testes, vejiga y/o hígado); y si se realizó anastomosis, resección u ostomía temporal.

En todos los pacientes se registraron las variables y datos del ingreso con especial hincapié en los días hasta la introducción de la alimentación enteral y los días hasta el cese de la NPT. Se consideró como alcanzada la tolerancia oral máxima como estándar con valores de nutrición enteral de 150ml/kg/día.

Otros datos del ingreso fueron: duración de la ventilación mecánica, parámetros del respirador del primer día post-quirúrgico (FiO2 % máxima y presiones cmH2O necesarias), días con relajante muscular, estancia en UCI-N (días), diuresis del 1^{er} día post-quirúrgico (ml/kg/h), estancia hospitalaria (días), peso y edad corregida al alta y necesidad de alimentación por sonda nasogástrica o gastrostomía al alta.

Se anotaron las complicaciones a corto y medio plazo, individualizando si se trataban de bacteriemias (constatadas por hemocultivo, anotando el

germen causante) y número de episodios sépticos, colestasis relacionada con la NPT (la colestasis se definió como 2 niveles consecutivos de bilirrubina directa mayor o igual a 2 mg/dl por lo menos con 2 semanas de diferencia), enterocolitis necrotizante (diagnóstico radiológico), síndrome de intestino corto/insuficiencia intestinal (requerimiento prolongado de NPT), infección de la herida (por aspecto clínico), infección respiratoria (por radiografía), dehiscencia de la anastomosis, fallo renal agudo (oligo-anuria, $<0,5\text{ml/kg/h}$), distrés respiratorio (aumento parámetros del respirador), bridas / cuadro oclusivo (solo los casos que requirieron intervención quirúrgica), eventración sobre laparotomía, mortalidad total (%), mortalidad intra-útero (sem), mortalidad antes del alta y durante el 1er año.

Para la evaluación de los factores que afectan a la morbilidad y la mortalidad fueron investigados los pacientes en función del centro de procedencia (homogeneidad de los datos), de los hallazgos ecográficos prenatales (dilatación de asas y/o gástrica), peso al nacer, tipo de defecto (GQ compleja o simple).

Estudio inmuno-histoquímico:

Para evaluar la inflamación del intestino, además de la formación de cáscara o “peel”, se utilizaron cuatro variables continuas: espesor total de la pared del intestino, grosor de la capa muscular del intestino, el grosor de la submucosa del intestino y el aspecto de la mucosa.

La expresión fuerte de *c-Kit* se definió como la presencia de células altamente positivas en todo el plexo mientérico y en las 3 capas del apéndice (mucosa, submucosa y muscular). La expresión media se definió como la presencia de células altamente positivas en al menos el 50% de plexo mientérico por sección circular. La expresión débil se definió como la presencia de células positivas en al menos un plexo mientérico por sección circular. A partir de la estructuración/agrupación, ramificaciones y expresión de las células *c-Kit* positivas se clasifican como plexo mientérico: maduro, inmaduro o muy inmaduro.

Las ICC fueron evaluadas mediante microscopía de luz después de la inmunotinción con *c-Kit* y hematoxilina-eosina. La red de ICC se consideró normal cuando las células mostraron tanto una fuerte expresión de *c-Kit*, un número adecuado (> 5 células por campo) y así como una forma típica de huso con prolongaciones/ramificaciones delgadas que se extendían alrededor del plexo mientérico. La red de ICC se consideró anormal cuando todos los criterios anteriores estaban ausentes.

6.5 Análisis estadístico

Se ha utilizado como medida de localización o tendencia central y medidas de dispersión:

-En datos homogéneos: media aritmética y desviación estándar.

-En datos heterogéneos: mediana y rango intercuartílico.

Se han utilizado las siguientes pruebas de significación estadística, considerando el valor de $p < 0,05$ como resultado estadísticamente significativo:

-test de contraste de hipótesis entre variables cualitativas: Chi-cuadrado. Si ambas dicotómicas: test exacto de Fisher.

-test de contraste de hipótesis entre variable dicotómica y cuantitativa: t de Student.

-test no paramétrico entre variables independientes dicotómica y cuantitativa u ordinal: U de Mann-Whitney.

-análisis multivariante ANOVA: establecer la asociación estadística entre tres o más variables (p.e. asociación entre parto pretérmino y estancia hospitalarias y días de nutrición parenteral)

Para estudiar el análisis de correlación y regresión lineal entre variables cuantitativas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson (p.e. días inicio de nutrición enteral y días necesarios de nutrición parenteral o días de

estancia hospitalaria).

Se ha utilizado el programa *IBM SPSS Statistics 20.0* para calcular la estadística descriptiva, gráfica y realizar las pruebas de significación y análisis de correlación entre variables.

7.-Resultados

7.1 Resultados generales

a.-Resultados demográficos

Tal como podemos observar en la **tabla 1** se han analizado un total de 87 pacientes de 3 centros hospitalarios, perteneciendo 56 pacientes al grupo de parto electivo a <35 SG y 31 pacientes al grupo ≥ 35 SG; de los cuales nacieron: en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón de Barcelona 43 pacientes (49,43%), en el Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz 26 pacientes (29,89%) y en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla 16 pacientes (18,39%). Dos pacientes (2,3%) fueron derivados después del parto para la corrección quirúrgica del defecto a los hospitales anteriores.

Tabla 1: HOSPITAL		
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)
Hospital Vall d'Hebrón	34 (60,7%)	9 (29%)
Hospital Puerta del Mar	13 (23,2%)	13 (41,9%)
Hospital Virgen del Rocío	9 (16,1%)	7 (22,6%)
Otros hospitales*	#	2 (6,5%)

*Pacientes derivados al nacer a los centros anteriores.

**p= 0,681

Tabla 2: EDAD MATERNA		
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)
Media y SD	24,84 \pm 4,50	24,1 \pm 3,86
Edad 15-19 años	6 (10,7%)	5 (16,1%)
Edad 20-24 años	24 (42,9%)	13 (41,9%)
Edad 25-29 años	19 (33,9%)	10 (32,3%)
Edad 30-34 años	4 (7,1%)	3 (9,7%)
Edad ≤ 35 años	3 (5,4%)	#

*p= 0,368

Tabla 3: IMC madre (kg/m ²)		
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)
Media y SD	21,42 \pm 2,68	23,76 \pm 4,04
<18,5 kg/m ²	4 (7,1%)	#
18,5-24,9 kg/m ²	47 (83,9%)	20 (64,5%)
25-29,9 kg/m ²	5 (8,9%)	7 (22,6%)
≥ 30 kg/m ²	#	4 (12,9%)

*p= 0,003

La edad media de las madres fue de $24,84 \pm 4,50$ años en el grupo de <35 SG y de $24,1 \pm 3,86$ en el grupo ≥ 35 SG (ver **tabla 2**), con un IMC medio de $21,42 \pm 2,68$ kg/m² y $23,76 \pm 4,04$ kg/m² respectivamente ($p=0,003$). En el grupo pretérmino, el 83,9% (47 pacientes) tenían un peso normal y cuatro (7,1%) tenían una delgadez media/moderada con IMC $<18,5$ kg/m² (ver **tabla 3**).

Respecto los hábitos de nuestra muestra poblacional (ver **tabla 4**) no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Únicamente se observó la diferencia en el peso (IMC) de la gestante referido en el punto anterior.

Tabla 4: DATOS MATERNOS			
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)	<i>p</i>
Edad materna	$24,84 \pm 4,50$	$24,1 \pm 3,86$	0,368
IMC materno (kg/m ²)	$21,42 \pm 2,68$	$23,76 \pm 4,04$	0,003
Gestación múltiple (si/no)	2 (3,6%)	1 (3,2%)	0,867
Abortos previos	15 (26,8%)	9 (29%)	0,663
Partos previos	12 (21,4%)	7 (22,6%)	0,807
Tabaquismo (si/no)	4 (7,1%)	21 (67,7%)	0,722
Alcoholismo (si/no)	7 (12,5%)	4 (12,9%)	0,915
Otras drogas (si/no)	7 (12,5%)	4 (12,9%)	0,915
Familia desestructurada (si/no)	7 (12,5%)	4 (12,9%)	0,915
ITU, ETS, virus gripe u otras infecciones (si/no)	15 (26,8%)	9 (29%)	0,663
Toma anticatarrales (si/no)	8 (14,3%)	4 (12,9%)	0,723
Toma antiinflamatorios (si/no)	8 (14,3%)	4 (12,9%)	0,723
Toma anticonceptivos (si/no)	15 (26,8%)	9 (29%)	0,663

b.-Diagnóstico prenatal y tipo de parto

El diagnóstico prenatal ecográfico se realizó en la totalidad de las gestantes en la ecografía del 2º trimestre, con una edad media de $20,34 \pm 2,41$ semanas y $20,35 \pm 2,65$ semanas de gestación ($p=0,749$). Todos los pacientes del grupo cesárea pretérmino fueron derivados para asesoramiento al consejo prenatal multidisciplinar (56 pacientes, 100%), en el grupo ≥ 35 SG principalmente los casos más antiguos fueron los que no se beneficiaron del consejo al no estar totalmente instaurado.

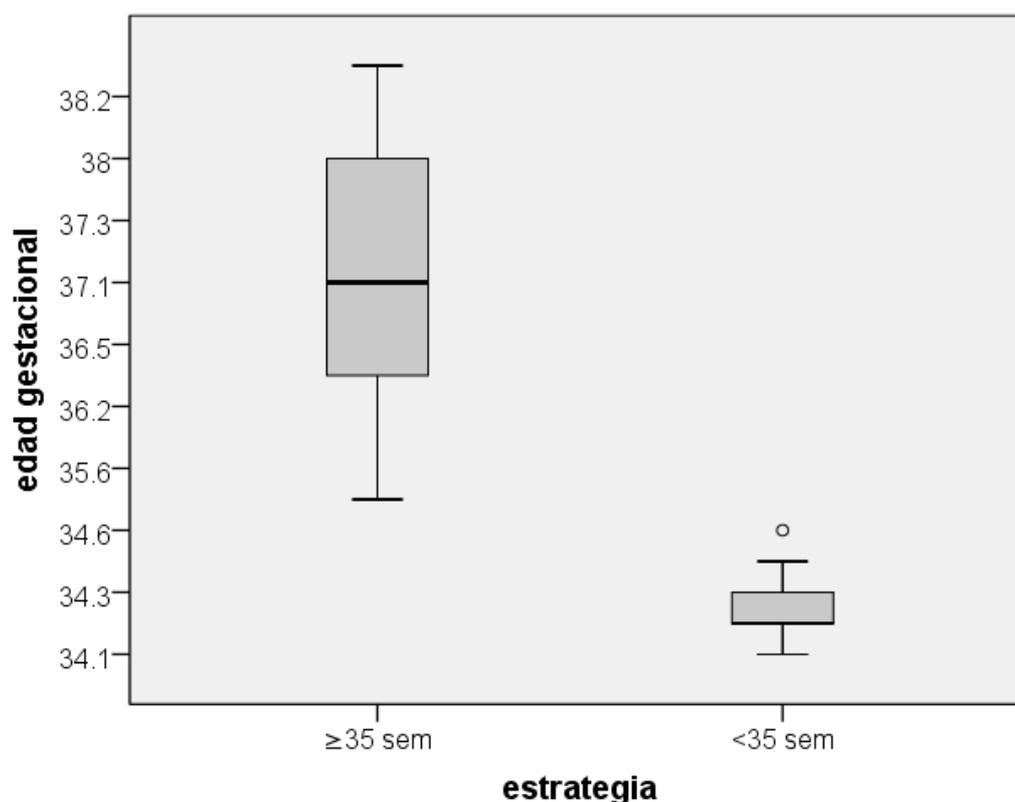
En los controles ecográficos (**tabla 5**), aunque no se objetivó una diferencia con significación estadística en la presencia (si/no) de dilatación de asas intestinales (dilatación objetivable en: 7 pacientes grupo pretérmino (13%) vs 27 pacientes (87%) $p=0,915$); sin embargo, los siguientes parámetros sí fueron estadísticamente significativos: diámetro de las asas INTRA-abdominales de $10,88 \pm 1,66$ cm vs $15,27 \pm 3,72$ cm ($p=0,000$) y de las asas EXTRA-abdominales de $10,55 \pm 1,66$ cm vs $14,84 \pm 3,87$ cm ($p=0,000$). También se observaron diferencias estadísticas en la presencia de engrosamiento de la pared del intestino en 14 pacientes (25%) vs 15 pacientes (48%) ($p=0,002$), la sonolusencia de las asas intestinales en 2 pacientes (4%) vs 15 pacientes (48%) ($p=0,000$) y en la presencia de dilatación gástrica en 4 pacientes (7%) vs 9 pacientes (29%) ($p=0,000$).

Tabla 5: DATOS ECOGRÁFICOS			
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)	<i>p</i>
Diagnóstico ecográfico (si/no)	100%	100%	-
Diagnóstico ecográfico (sem)	$20,34 \pm 2,41$	$20,35 \pm 2,65$	0,749
RCIU (si/no)	19 (34%)	11 (35%)	0,777
Polihidramnios (si/no)	18 (32%)	11 (35%)	0,546
Dilatación asas intestinales (si/no)	7 (13%)	27 (87%)	0,915
Dilatación asas intestinales INTRAabdominales (mm)	$10,88 \pm 1,66$	$15,27 \pm 3,72$	0,000
Dilatación asas intestinales EXTRAabdominales (mm)	$10,55 \pm 1,66$	$14,84 \pm 3,87$	0,000
Dilatación gástrica	4 (7%)	9 (29%)	0,000
Engrosamiento pared asas (si/no)	14 (25%)	15 (48%)	0,002
“sonolusencia” asas intestinales (si/no)	2 (4%)	15 (48%)	0,000
Otras malformaciones por ecografía (si/no)	2 (4%)	2 (6%)	0,227
Consejo prenatal multidisciplinar (%)	56 (100%)	27 (87%)	0,000

No se observaron diferencias estadísticas en: el retraso de crecimiento intra-uterino (RCIU) en 34% vs 35% de los pacientes ($p=0,777$), polihidramnios en 32% vs 35% de los pacientes ($p=0,546$) y en la presencia de otras malformaciones congénitas asociadas, diagnosticadas por ecografía en 2 pacientes de cada grupo ($p=0,227$).

La edad gestacional en el momento del parto fue de: $34,25 \pm 0,08$ semanas vs $37 \pm 0,88$ semanas ($p=0,000$) y fueron varones el 50% de los

pacientes del grupo pretérmino vs 45% en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,474$). El peso medio al nacer fue de $2063,7 \pm 31,24$ vs $2619 \pm 81,89$ gramos ($p=0,000$).



GRÁFICA 1: Media \pm DS: estrategia ≥ 35 sg: 37 sem \pm 0,88 vs < 35 sg: 34,25 sem \pm 0,08 ($p=0,000$)

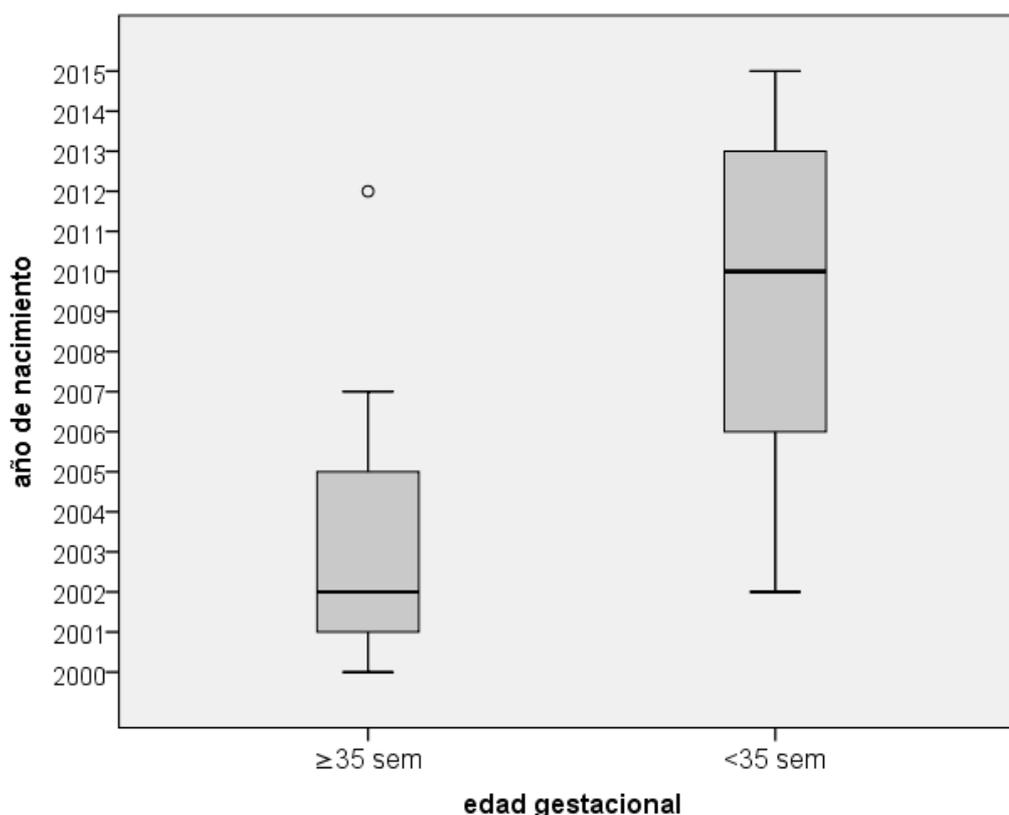
El tipo de parto (**tabla 6**) fue: cesárea electiva en la totalidad del grupo pretérmino y el 12,9% del grupo de ≥ 35 SG (requiriendo cesárea urgente 6 pacientes de este grupo). El resto de los partos fueron vaginales (**gráfico 1**). Se administró corticoides para la maduración pulmonar en la totalidad de los prematuros con parto electivo pretérmino.

La tendencia histórica del tipo de parto y la edad gestacional a lo largo del tiempo recopilado en el estudio se plasma en el **gráfico 2**. La tendencia histórica de nuestra población demuestra que en los últimos años ha crecido exponencialmente el número de cesáreas electivas pretérmino (**gráfico 3 y 4**).

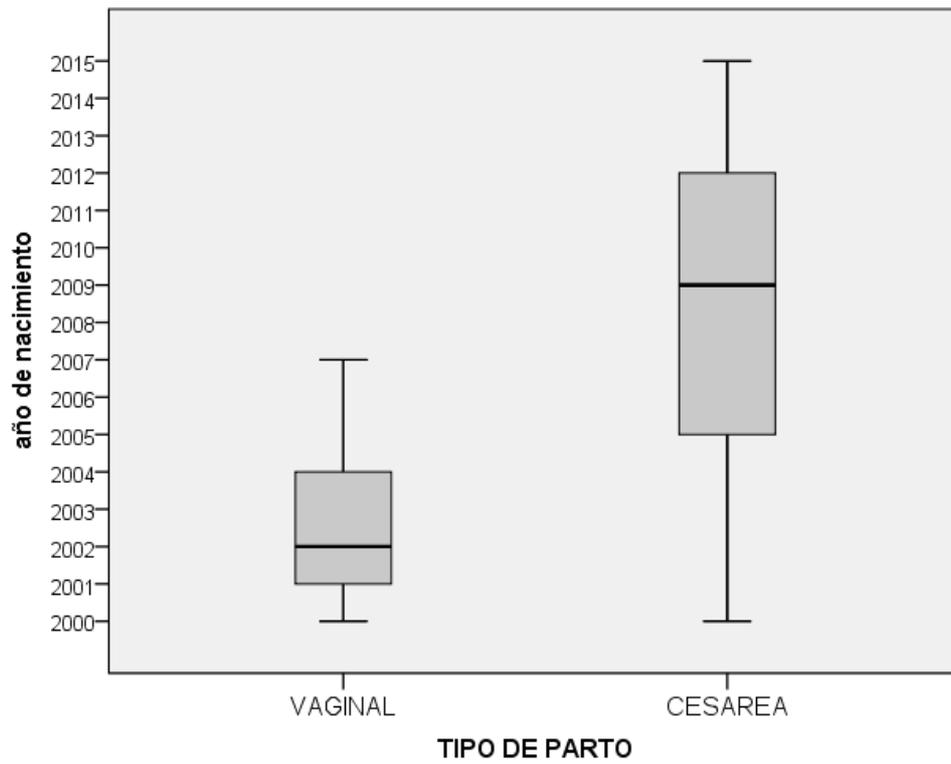
Tabla 6: CARACTERÍSTICAS DEL PARTO I		
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)
Parto vaginal inducido (%)	#	11 (35,5%)
Parto vaginal espontáneo (%)	#	10 (32,3%)
Cesárea electiva (%)	56 (100%)	4 (12,9%)
Cesárea urgente (%)	#	6 (19,4%)
Total cesárea:	100,00%	32,30%

* $p=0,0001$

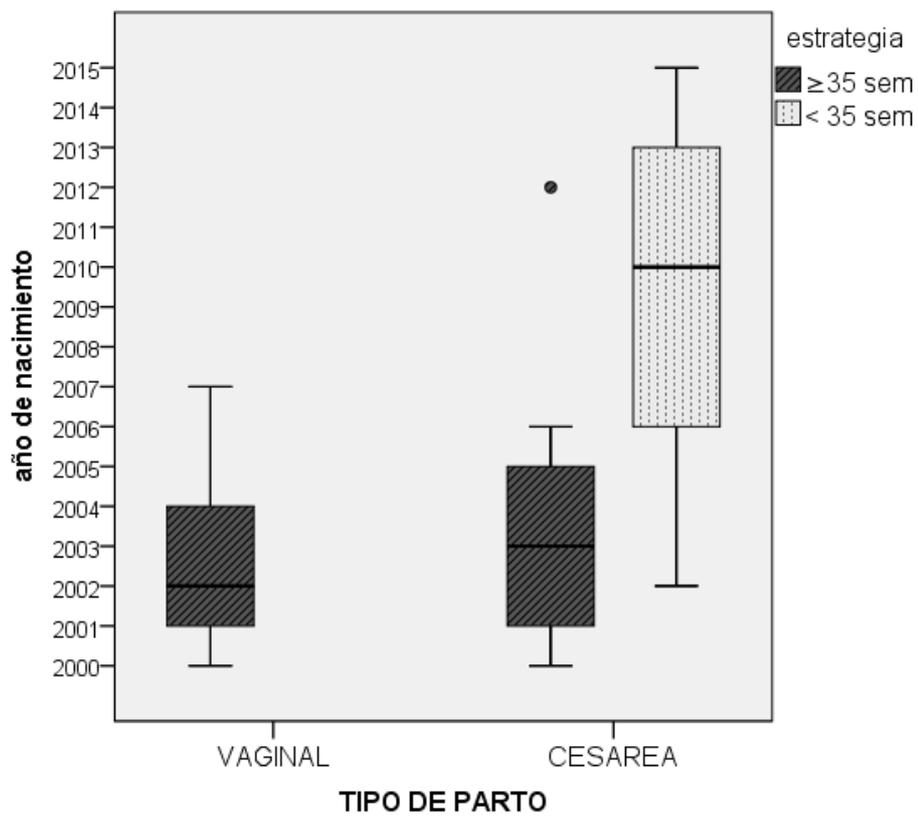
Aunque solo 5 pacientes del grupo ≥ 35 SG presentaron sufrimiento fetal en el registro cardio-tocográfico (16,1%; estos casos generaron las 6 cesáreas urgentes mencionadas anteriormente). Se observó el líquido amniótico teñido por meconio en 26 gestantes (84%). La medición del bienestar del recién nacido fue en general buena; con un Apgar al 1^{er} minuto medio de $7,77 \pm 0,81$ vs $8,77 \pm 0,81$ en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,308$) y a los 5 minutos de $7,81 \pm 0,95$ vs $7,83 \pm 0,85$ ($p=0,308$).



GRÁFICA 2: *Media ± DS: estrategia ≥ 35 sg: año 2002 ± 2,7 y < 35 sg: 2009 ± 3,7 ($p=0,008$)*



GRÁFICA 3



GRÁFICA 4

c.-Características del intestino y datos técnicos

Del total de las gastrosquisis (n=87) fueron complejas el 9% del grupo pretérmino vs el 23% del grupo ≥ 35 SG ($p=0,001$, **tabla 7**); presentando: “peel” intestinal grueso 7 (ausente en el grupo pretérmino y presente en un 23% del grupo ≥ 35 SG, $p=0,000$), “peel” intestinal delgado 8,9% vs 51,61% ($p=0,000$) y atresia intestinal 8,9% vs 19,4% ($p=0,000$).

Únicamente dentro el grupo ≥ 35 SG se observó: 2 pacientes con necrosis intestinal, 1 perforación intestinal, 1 vólvulo intestinal y 3 “closing” gastrosquisis. 3 pacientes presentaron insuficiencia intestinal o síndrome de intestino corto (10%, $p=0,000$)

Tabla 7: ASPECTO DEL INTESTINO			
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)	p
Gastrosquisis compleja	5 (9%)	7 (23%)	0,001
“Peel” grueso/cáscara fibrosa (%)	0	7 (23%)	0,000
Atresia intestinal	5 (8,9%)	6 (19,4%)*	0,000
Necrosis intestinal	0	2 (6%)	0,000
Perforación intestinal	0	1 (3%)	0,006
Vólvulo intestinal	0	1 (3%)	0,006
Síndrome de intestino corto	0	3 (10%)	0,000
“Closing” gastrosquisis	0	3 (10%)	0,000

*Atresia: 3 única (9,7%) y 3 múltiple

Al correlacionar la edad gestacional con la presencia de inflamación de la pared intestinal y la generación de “peel” o cáscara obtenemos el **gráfico 5**. La mediana de “peel” leve fue de 36,3 semanas y de “peel” grueso de 38,1 semanas; siendo este último inexistente por debajo de las 37,6 semanas de gestación (ausente grupo <35SG).

El diámetro medio del defecto fue de $3,21 \pm 0,68$ cm vs $3,53 \pm 0,62$ cm ($p=0,439$) (**tabla 8**). Cuando se revisaron los órganos herniados, el intestino

delgado estaba eviscerado en el 100%, el colon en el 68,9%, el estómago en 4 pacientes, el bazo en 3, las trompas o los testículos en 4 y 1 vejiga urinaria.

La demora media para el cierre quirúrgico del defecto fue de $2,29 \pm 0,90$ horas vs $3,37 \pm 1,98$ horas ($p=0,000$) y éste se realizó en un 96% vs 87% de los pacientes en la incubadora de la UCI-N ($p=0,001$). Se efectuó cierre primario en 94,6% vs el 35,5% de los pacientes y cierre diferido (Silo) en 5,4%

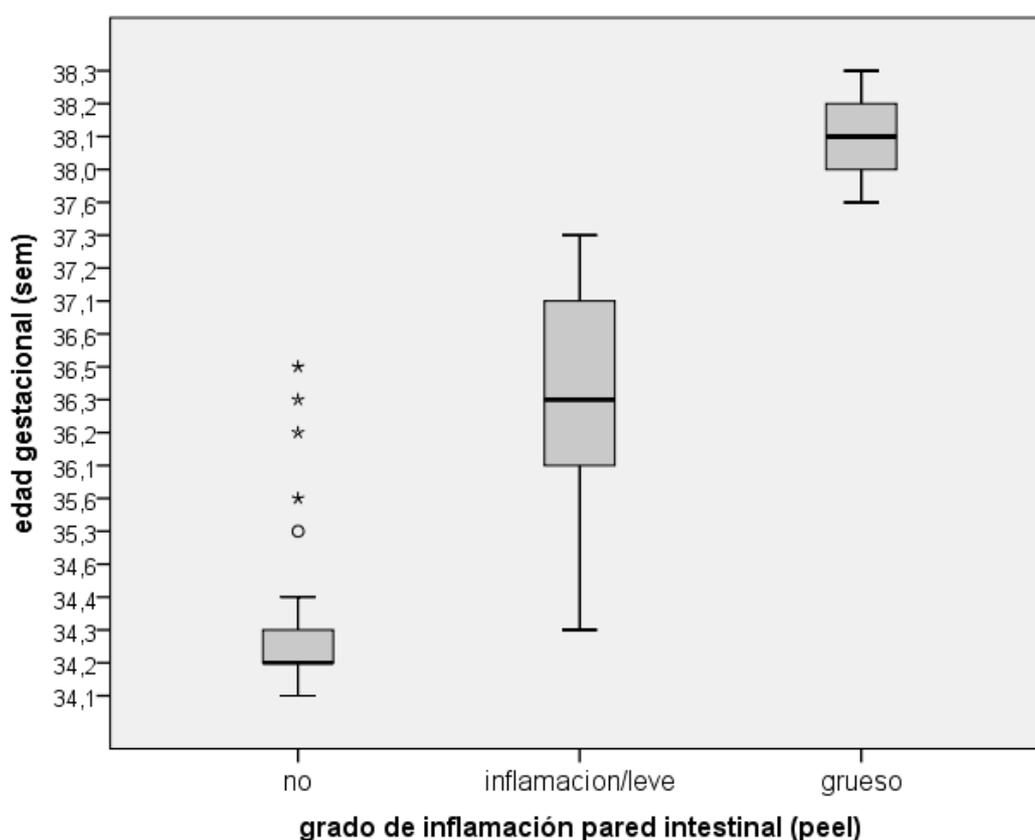


GRÁFICO 5: $p=0,000$

vs 64,5% de los pacientes ($p=0,000$). Siendo la media global de cierre definitivo de $0,30 \pm 1,31$ días vs $4,9 \pm 4,21$ días en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,000$); la media por grupos según la técnica quirúrgica empleada varió significativamente (**gráfica 6**): en el cierre primario se consigue el cierre definitivo en la misma cirugía inicial (cierre definitivo=0 días); en cambio, cogiendo selectivamente el grupo con cierre tipo Silo se precisó una media de $6,87 \pm 2,90$ días hasta lograr el cierre definitivo.

Tabla 8: ASPECTOS TÉCNICOS			
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)	p
Demora cierre quirúrgico del defecto (horas)	2,29 ± 0,90	3,37 ± 1,98	0,000
Diámetro medio del defecto (cm)	3,21 ± 0,68	3,53 ± 0,62	0,439
Intervención en la UCI-N	33 (96%)	31 (87%)	0,001
Cierre primario	53 (94,6%)	11 (35,5%)	0,000
Cierre diferido (necesidad de silo)	3 (5,4%)	20 (64,5%)	0,000
Gastrosquisis compleja	5 (9%)	7 (23%)	0,001
Vísceras herniadas	2 bazos, 2 estómagos, 2 genitales	1 bazo, 2 estómagos, 2 genitales, 1 vejiga	0,329
Resección intestinal	1 (2%)	4 (13%)	0,000
Anastomosis intestinal	5 (9%)	7 (19%)	0,007
Ostomía temporal	0	5 (16%)	0,000
Días hasta el cierre definitivo del defecto	0,30 ± 1,31	4,9± 4,21	0,000

Tabla 9: DATOS DEL RECIÉN NACIDO			
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)	p
Peso al nacer (g)	2063,7 ± 31,24	2619 ± 81,89	0,000
Edad gestacional (sem)	34,25 ± 0,08	37 ± 0,88	0,000
Adm. Corticoides maduración pulmón	100,00%	5 (16,1%)	0,000
Sexo: V/H %	50/50 %	45/55 %	0,474
Malformaciones asociadas postnatales	2 (cardíaca y renal)	2 renales	0,227
Apgar 1-min	7,77 ± 0,81	7,81 ± 0,95	0,308
Apgar 5-min	8,77 ± 0,81	7,83 ± 0,85	0,308
Sufrimiento fetal	2 (3,6%)	5 (16,1%)	0,000
Soporte inotropico prequirúrgico	8 (14,3%)	6 (19,4%)	0,233
Líquido amniótico teñido	7 (13%)	26 (84%)	0,360
Parto en hospital con UCI-N (%)	100,00%	29 (93,5%)	0,000
"Peel" leve/inflamación asas (%)	5 (8,9%)	16 (51,61%)	0,000
"Peel" grueso/cáscara fibrosa (%)	0	8 (26%)	0,000

Como se puede observar en la **tabla 9**; 8 pacientes vs 6 en el grupo ≥ 35 SG precisaron de medicación de soporte inotropico prequirúrgico ($p=0,233$) y 10 vs 7 pacientes soporte post-quirúrgico ($p=0,312$).

Se realizó resección intestinal en 1 vs 4 pacientes ($p=0,000$, 1 necrosis, 1 vólvulo y 3 "closing" gastrosquisis); 5 vs 7 anastomosis ($p=0,007$) y 5 ostomías temporales únicamente en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,000$).

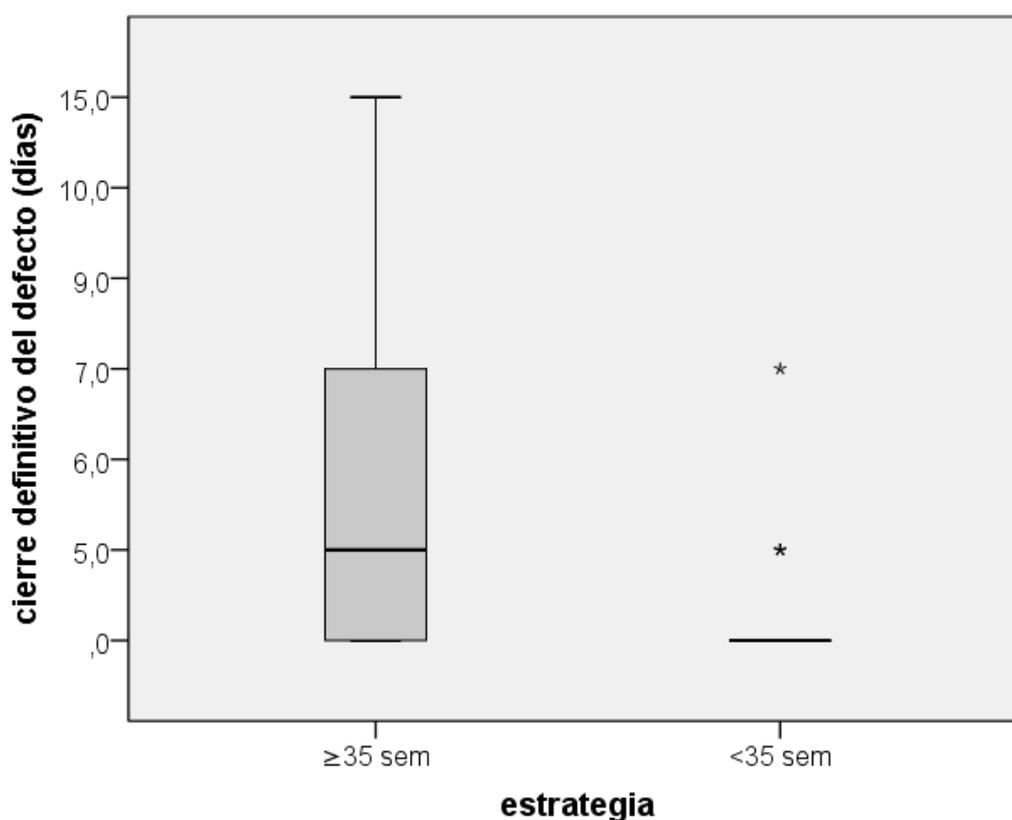


GRÁFICO 6: *Media ± DS: estrategia ≥35sg: 4,9 días ± 4,21 vs <35sg: 0,30días ± 1,31 (p=0,000)*

d.-Estancia hospitalaria y complicaciones

La duración media de ventilación mecánica (**gráfica 7**) fue de $0,97 \pm 0,54$ días vs $4,17 \pm 0,89$ días en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,000$), con requerimientos de oxígeno (FiO₂) $29,75 \pm 5,28$ vs $28,97 \pm 3,08$ % máxima ($p=0,861$) y presiones del respirador $8,34 \pm 0,9$ cmH₂O vs $7,84 \pm 1,16$ cmH₂O ($p=0,240$, **tabla 10**).

Se requirió uso de relajantes musculares con una media de $0,77 \pm 0,99$ días vs $3,17 \pm 0,889$ ($p=0,079$) y soporte inotrópico post-quirúrgico en 14,3% vs 16,1% ($p=0,651$). La diuresis media general en el primer día post-quirúrgico fue de $0,85 \pm 0,28$ ml/kg/h vs $1,22 \pm 0,43$ ml/kg/h ($p=0,058$); sin embargo, si nos centramos en los cierres primarios excluyendo los cierres diferidos con silo en

ambos grupos (que tendrán presumiblemente una PIA normal y por ende una diuresis inicial algo mayor, pudiendo generar un sesgo en esta variable) las cifras de diuresis prácticamente se igualan: $0,86 \pm 0,18$ ml/kg/h vs $0,87 \pm 0,25$ ml/kg/h en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,280$).

Tabla 10: DATOS GENERALES DEL INGRESO			
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)	<i>p</i>
Días con ventilación mecánica	$0,97 \pm 0,54$	$4,17 \pm 0,89$	<i>0,000</i>
Requerimientos de oxígeno FiO2 %	$29,75 \pm 5,28$	$28,97 \pm 3,08$	<i>0,861</i>
Presión del respirador (cmH2O)	$8,34 \pm 0,9$	$7,84 \pm 1,16$	<i>0,240</i>
Días con relajante muscular	$0,77 \pm 0,99$	$3,17 \pm 0,889$	<i>0,079</i>
Soporte inotrópico postquirúrgico	8 (14,3%)	5 (16,1%)	<i>0,651</i>
Orina (ml/kg/h)	$0,85 \pm 0,28$	$1,22 \pm 0,43$	<i>0,058</i>
Días hasta el cierre definitivo del defecto	$0,30 \pm 1,31$	$4,9 \pm 4,21$	<i>0,000</i>
Días al inicio alimentación oral	$5,29 \pm 1,47$	$12,58 \pm 6,13$	<i>0,000</i>
Días hasta cese de NPT	$15,46 \pm 3,36$	$31,39 \pm 5,15$	<i>0,003</i>
Requerimientos de NPT al alta	1 (2%)	7 (7%)	<i>0,018</i>
Estancia hospitalaria (días)	$23,71 \pm 13,38$	$38 \pm 18,44$	<i>0,006</i>
Estancia en UCI (días)	$20,73 \pm 13,37$	$35,97 \pm 18,37$	<i>0,006</i>
Edad corregida al alta	$39,71 \pm 2,37$	$44,72 \pm 2,66$	<i>0,040</i>
Peso al alta (g)	$2292,6 \pm 126,17$	$2938,8 \pm 170,07$	<i>0,015</i>

La duración media general de la hospitalización fue de $23,71 \pm 13,38$ días vs $38 \pm 18,44$ días ($p=0,006$) (**gráfico 8**), de los cuales $20,73 \pm 13,37$ días vs $35,97 \pm 18,37$ días ($p=0,006$) fueron en la UCI-N (**gráfico 9**).

La nutrición parenteral se administró a todos los pacientes hasta que fueron capaces de tolerar la ingesta oral. La duración media de la NPT fue de $15,46 \pm 3,36$ días vs $31,39 \pm 5,15$ días ($p=0,003$) (**gráfico 10**). La ingesta oral se inició después de $5,29 \pm 1,47$ días vs $12,58 \pm 6,13$ días ($p=0,000$) (**gráfico 11**). Ocho pacientes requirieron de NPT al alta (2% vs 7%, $p=0,018$), llegando a destetarse progresivamente 5 de ellos y otros 3 desarrollando Síndrome de intestino corto o insuficiencia intestinal (estos 3 pacientes eran originalmente las 3 “closing” gastrosquisis).

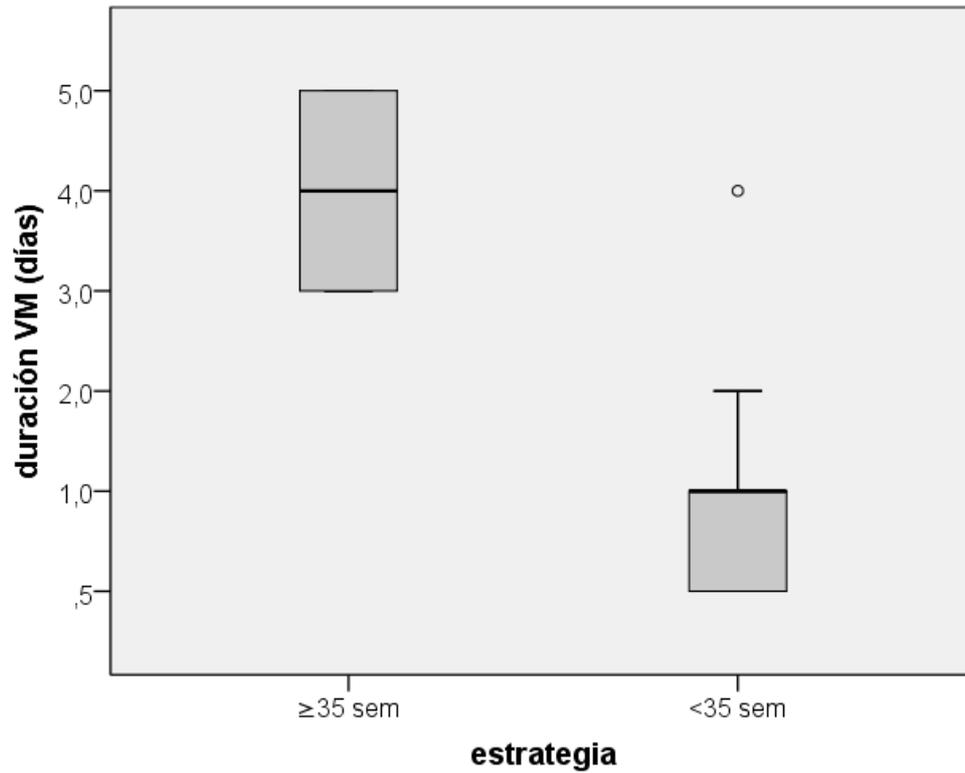


GRÁFICO 7: Media \pm DS: estrategia ≥ 35 sg: 4,17días \pm 0,89 vs < 35 sg: 0,97días \pm 0,54 ($p=0,000$)

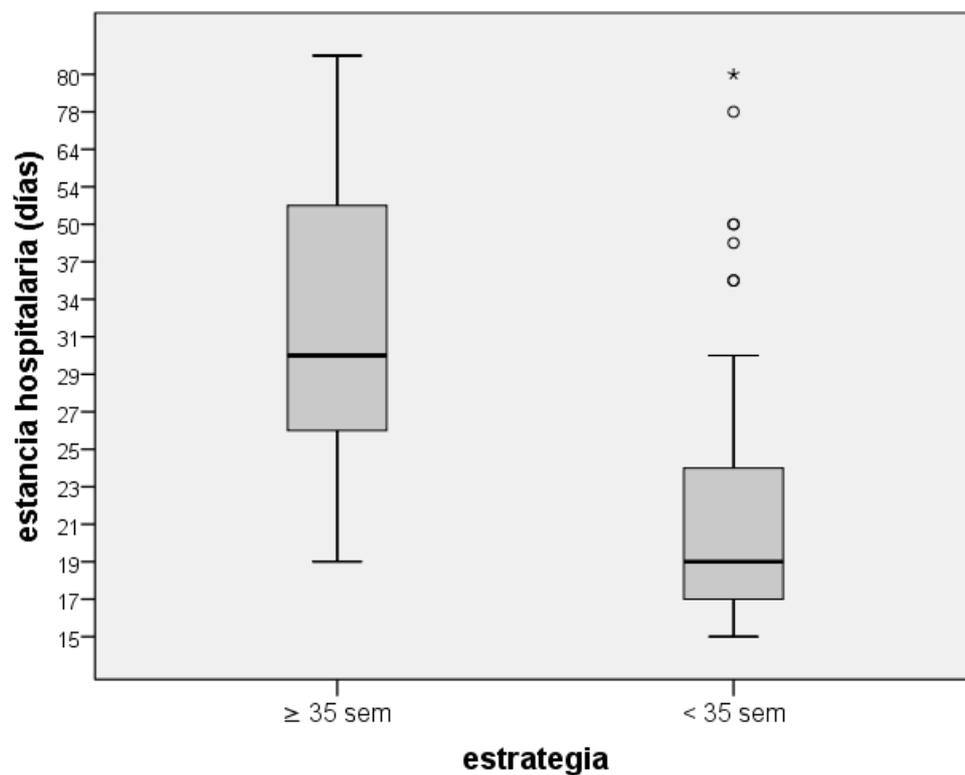


GRÁFICO 8: Media \pm DS: estrategia ≥ 35 sg: 38 días \pm 18,44 vs < 35 sg: 23,71 días \pm 13,38 ($p=0,006$)

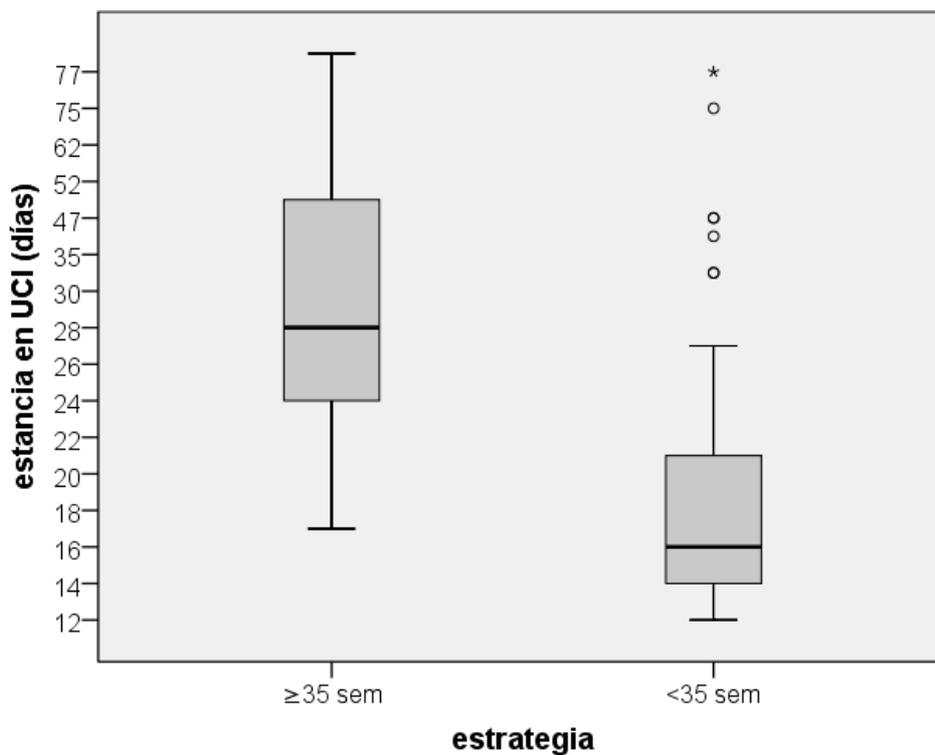


GRÁFICO 9: *Media ± DS: estrategia ≥ 35 sg: 35,97 días ± 18,37 vs < 35 sg: 20,73 días ± 13,37 (p=0,006)*

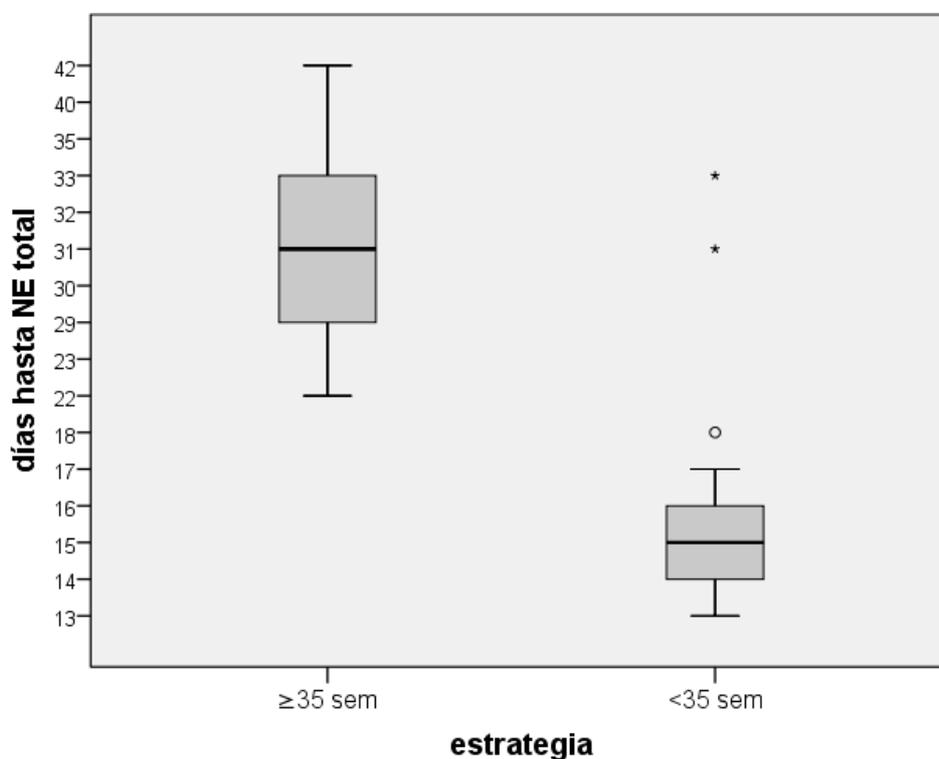


GRÁFICO 10: *Media ± DS: estrategia ≥ 35 sg: 31,39 días ± 5,15 vs < 35 sg: 15,46 días ± 3,36 (p=0,003)*

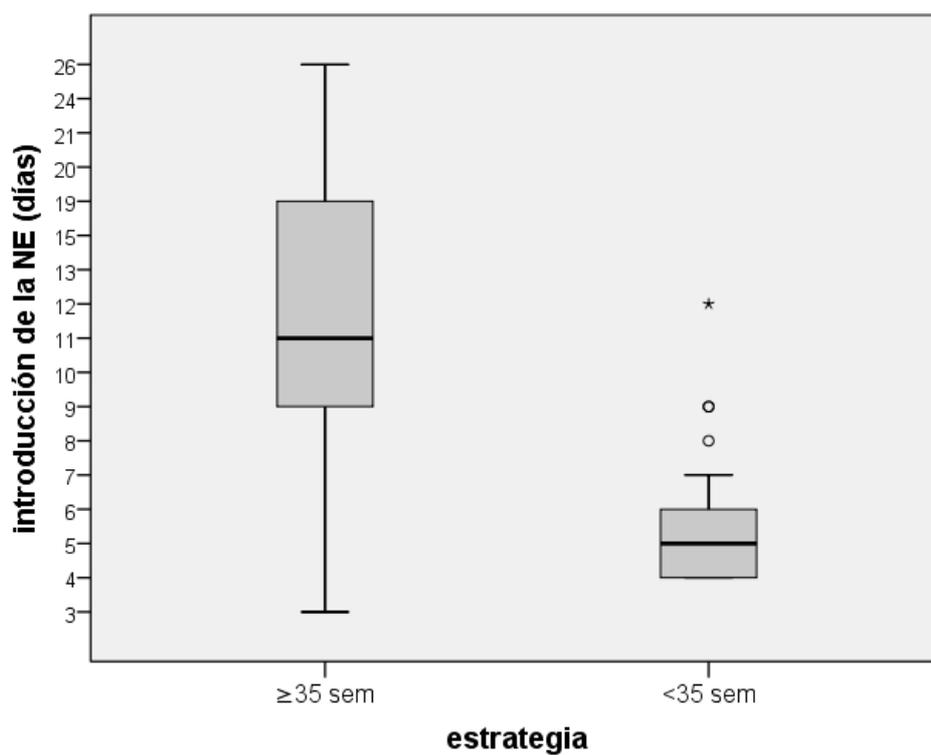


GRÁFICO 11: *Media \pm DS:* estrategia ≥ 35 sg: 12,58 días \pm 6,13 vs < 35 sg: 5,29 días \pm 1,47 ($p=0,000$)

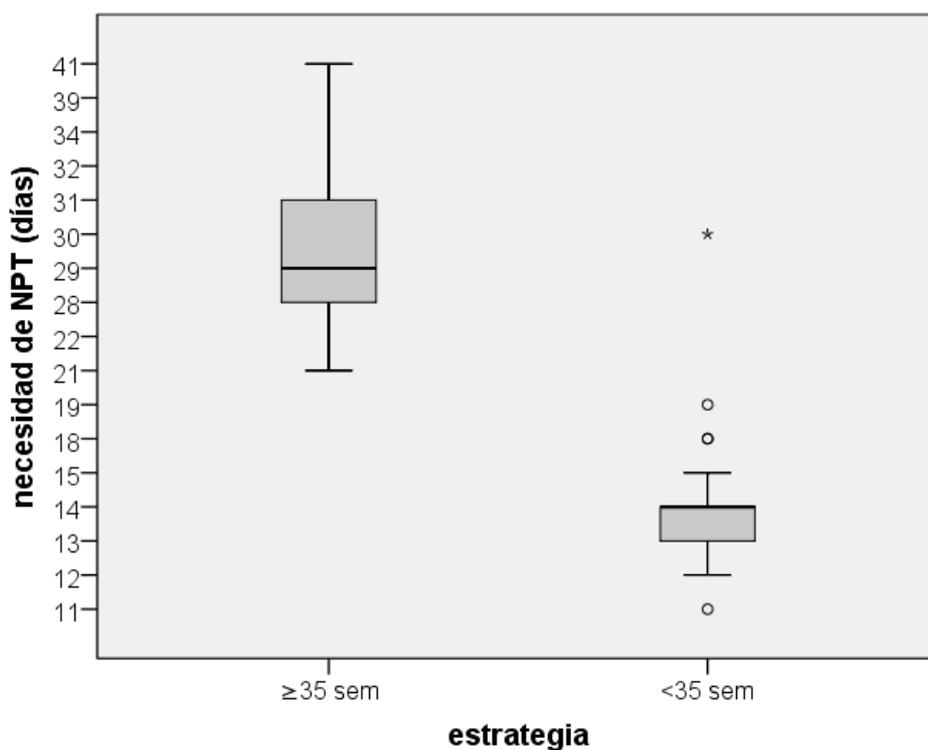


GRÁFICO 12: *Media \pm DS:* estrategia ≥ 35 sg: 30,07 días \pm 4,95 vs < 35 sg: 14,29 días \pm 2,55 ($p=0,001$)

En los siguientes gráficos se representa en ambos grupos los días al inicio de la nutrición enteral y su relación con el tiempo necesario de nutrición parenteral (**gráfico 13**) y la estancia hospitalaria (**gráfica 14**).

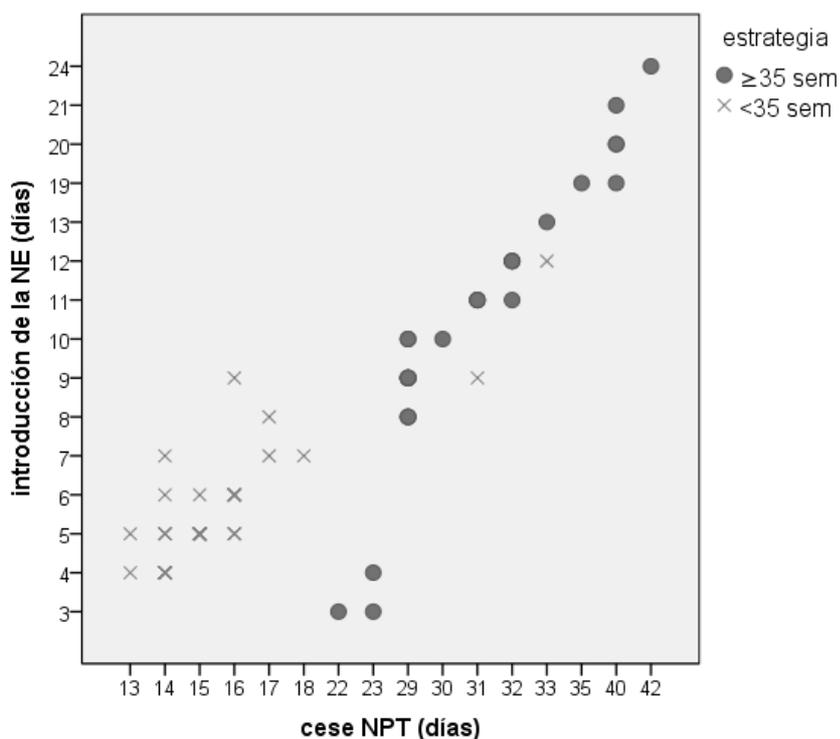


GRÁFICO 13

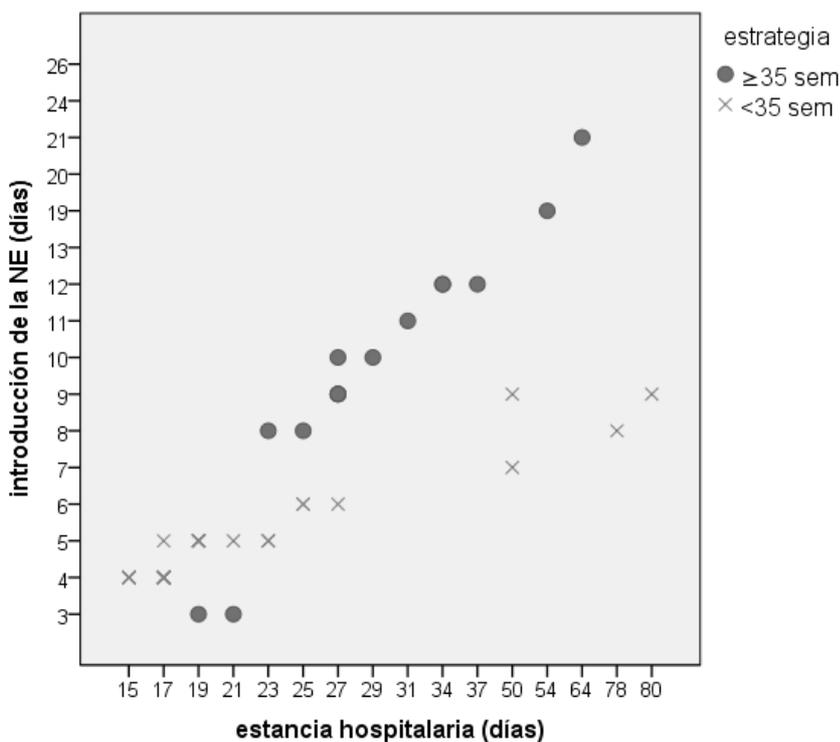


GRÁFICO 14

Se re-intervinieron durante el primer ingreso 25 pacientes (22 de los cuales pertenecían al grupo ≥ 35 SG); siendo la mayoría de éstos el cierre definitivo del silo y el resto son complicaciones precoces de la reparación del defecto de pared o de la atresia intestinal (2 dehiscencias de la anastomosis, 3 desplazamientos del silo, 2 infecciones herida/dehiscencia del silo). Otros 3 pacientes (el 10% del grupo ≥ 35 SG y ninguno del grupo pretérmino) necesitaron intervenciones posteriores al alta durante el primer año por oclusiones por bridas (2) y 1 eventración.

Tal como puede verse en la **tabla 11**, presentaron algún tipo de complicación 9 pacientes del total del grupo pretérmino (16%) y 13 pacientes del grupo ≥ 35 SG (42%, $p=0,000$). Separándolas por el grado de complejidad, las gastrosquisis complejas presentaron en ambos grupos la totalidad de ellas alguna complicación (5/5 vs 7/7 pacientes, $p=0,346$); en cambio, las gastrosquisis simples presentaron una diferencia estadísticamente significativa en el número de complicaciones (4/51 (8%) vs 6/24 (25%) en el grupo ≥ 35 SG, $p=0,000$).

Con un seguimiento medio mayor de 6 años en ambos grupos: la bacteriemia / sepsis en 16 pacientes (11% vs 32%, $p=0,000$) fue la complicación más frecuente con $0,14 \pm 0,44$ episodios de bacteriemia vs $0,61 \pm 0,99$ episodios en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,000$); 2 colestasis (0 vs 6%, $p=0,014$); 3 enterocolitis necrotizante (2% vs 6%, $p=0,006$); 3 síndromes de intestino corto/insuficiencia intestinal (0 vs 10%, $p=0,000$); 8 infecciones de la herida (5,4% vs 16,1%, $p=0,004$); 3 infecciones respiratorias (2% vs 6%, $p=0,006$); 2 dehiscencias de la anastomosis (0 vs 6%, $p=0,001$); 1 fallo renal agudo (oligoanuria) (2% vs 0, $p=0,005$); 5 distrés respiratorios (5,4% vs 6%, $p=0,141$); 2 bridas / cuadro oclusivos después del alta (0 vs 6%, $p=0,004$) y finalmente 3 eventraciones sobre la cicatriz de la laparotomía (4% vs 3,2%, $p=0,235$).

Los gérmenes más frecuentemente involucrados con los cuadros de bacteriemia / sepsis fueron bacterias de la flora de la piel en un 65%, concretamente: *S. epidermidis* y *S. aureus*.

Cuatro pacientes (3,6% vs 6,5%, $p=0,227$) tenían malformaciones al nacer asociadas: 1 cardíaca y 3 ectasias renales (todas ellas de diagnóstico prenatal).

La mortalidad global fue del 1,79% (1 paciente) vs 6,45% (2 pacientes) ($p=0,023$); que fallecieron por fallo multiorgánico en contexto de cuadros sépticos fulminantes.

La edad corregida al alta fue de $39,71 \pm 2,37$ semanas vs $44,72 \pm 2,66$ semanas ($p=0,040$) y con un peso al alta de $2292,6 \pm 126,17$ gramos vs $2938,8 \pm 170,07$ gramos ($p=0,015$).

Tabla 11: COMPLICACIONES GENERALES			
	<35 SG (n=56)	≥ 35 SG (n=31)	p
Peso al nacer	2063,7 ± 31,24	2619 ± 81,89	0,000
Malformaciones asociadas	2 (4%)	2 (6%)	0,227
Complicaciones (si/no)	9 (16%)	13 (42%)	0,000
Complic. en GQ compleja	5/5 (100%)	7/7 (100%)	0,346
Complic. en GQ simple	4/51 (8%)	6/24 (25%)	0,000
Cierre diferido mediante silo	1 (1,8%)	20 (64,5%)	0,000
nº re-intervenciones durante 1er ingreso	3 (5,4%)	22 (70,9%)	0,000
Pacientes con intervenciones después del alta (1er año)	0	3 (10%)	0,001
Bacteriemia/sepsis (si/no)	6 (11%)	10 (32%)	0,000
Numero de episodios sépticos (tasa general)	0,14 ± 0,44	0,61 ± 0,99	0,000
Infección respiratoria	1 (2%)	2 (6%)	0,054
Colestasis relacionada con la NPT	0	2 (6%)	0,014
Eventración sobre laparotomía	2 (4%)	1 (3,2%)	0,235
Bridas / cuadro oclusivo	0	2 (6%)	0,004
Enterocolitis necrotizante	1 (2%)	2 (6%)	0,006
Infección de la herida*	3 (5,4%)	5 (16,1%)	0,004
Distrés respiratorio	3 (5,4%)	2 (6%)	0,141
Dehiscencia de la anastomosis	0	2 (6%)	0,001
Fallo renal agudo (oligo-anuria)	1 (2%)	0	0,005
Síndrome intestino corto/insuficiencia intestinal	0	3 (10%)	0,000
Mortalidad total (%)	1 (1,79%)	2 (6,45%)	0,023
Seguimiento (años)	6,25 ± 3,74	12,69 ± 2,57	0,003

* Los gérmenes implicados aislados fueron gérmenes de la flora de la piel en un 65% (*S.epidermidis* y *S.Aureus*)

7.2 Análisis por categorías

a.-Comparativa homogeneidad de los centros

Tal como se demuestra en la **tabla 12** no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto los datos demográficos ni las demás variables sobre las características del parto, la técnica quirúrgica, la estancia hospitalaria o las complicaciones observadas.

En los **gráficos 15-16** se observa la tendencia histórica de los distintos hospitales según el tipo de parto (vaginal o cesárea) y las semanas de gestación en el que se produce.

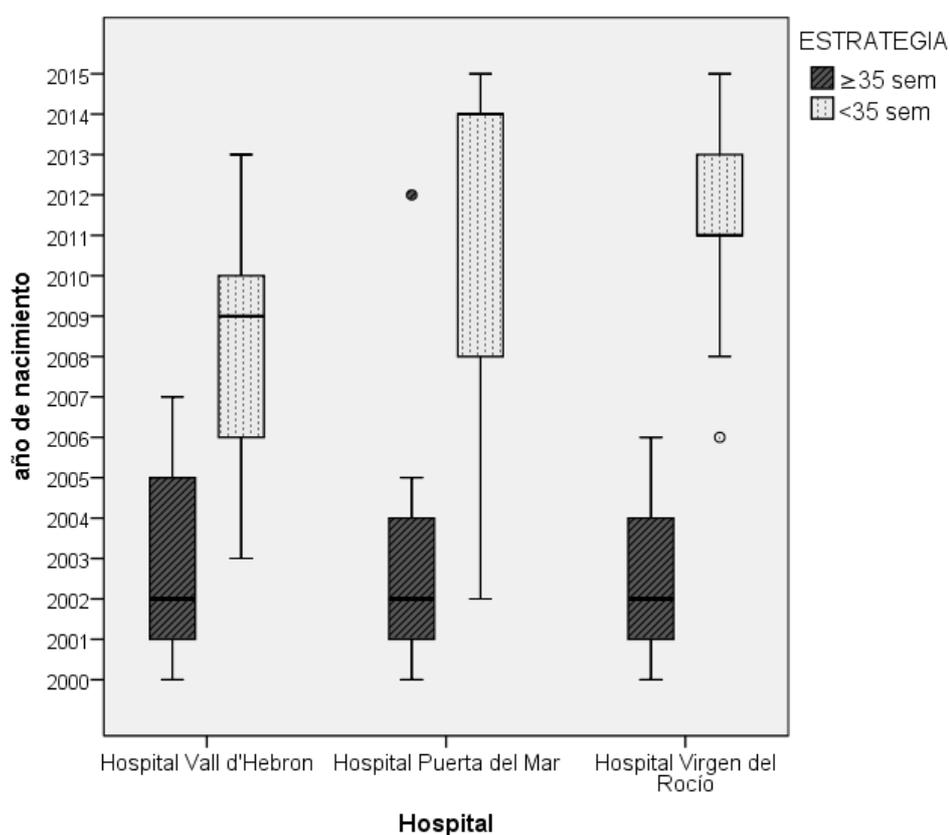
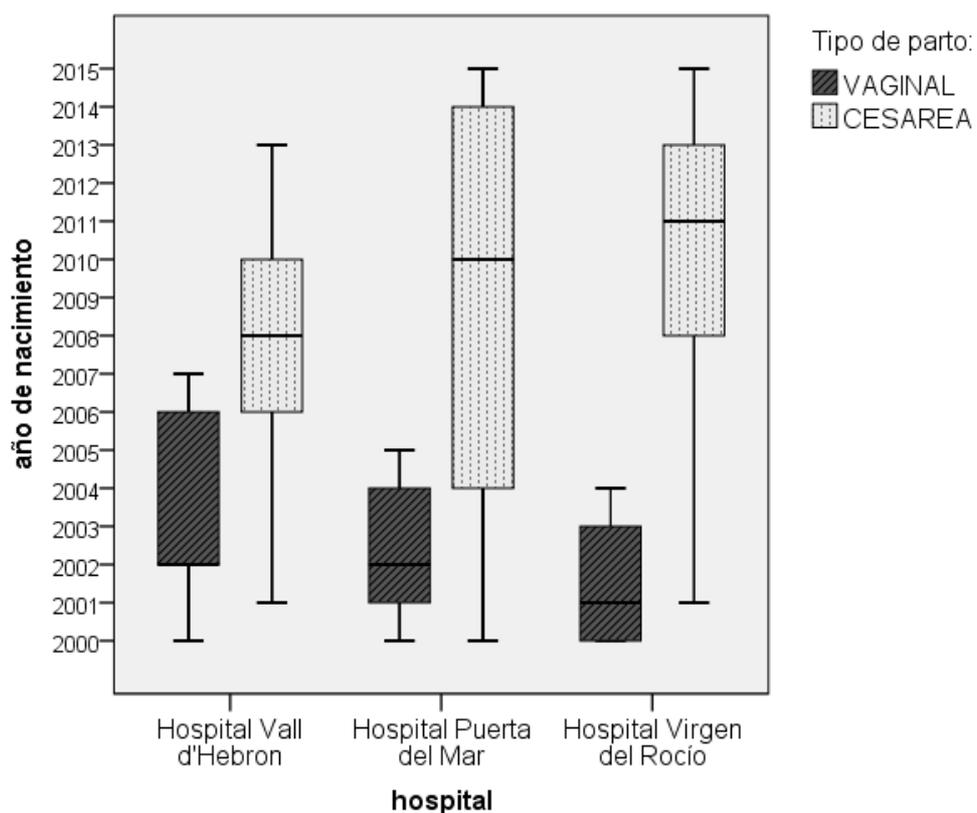


GRÁFICO 15

	Tabla 12: COMPARATIVA HOSPITALES									
	< 35 SG					≥ 35 SG				
	HOSPITAL VALL D'HEBRON (n=34)	HOSPITAL PUERTA DEL MAR (n=13)	HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (n=9)	p	HOSPITAL VALL D'HEBRON (n=9)	HOSPITAL PUERTA DEL MAR (n=13)	HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO (n=7)	p		
Diagnostico ecográfico (sem)	19,79 ± 2,21	20,73 ± 1,95	21,44 ± 3,05	0,052	21,45 ± 3,36	19,83 ± 2,59	19,50 ± 0,84	0,406		
Edad gestacional (sem)	34,26 ± 0,09	34,26 ± 0,08	34,24 ± 0,07	0,819	37,03 ± 0,85	37,04 ± 0,98	36,65 ± 0,78	0,576		
Dilatación asas intestinales (si/no)	3 (9%)	2 (15%)	2 (22%)	0,693	8 (88,9%)	12 (92%)	7 (100%)	0,442		
Dilatación asas intestinales EXTRAabdominales (mm)	10,34 ± 1,30	11 ± 2,35	10,78 ± 1,99	0,647	14,5 ± 3,69	14,58 ± 4,23	14,92 ± 3,48	0,708		
Dilatación asas intestinales INTRAabdominales (mm)	10,72 ± 1,27	11,5 ± 2,01	10,78 ± 1,80	0,453	15,0 ± 3,19	15,17 ± 4,62	15,08 ± 2,73	0,781		
Dilatación gástrica	1 (3%)	2 (15%)	1 (11%)	0,435	2 (22,2%)	4 (33%)	1 (17%)	0,112		
Parto por cesárea	34 (100%)	12 (100%)	9 (100%)	#	3 (33,3%)	5 (42%)	1 (17%)	0,700		
Peso al nacer (g)	2065 ± 30,40	2067,08 ± 32,37	2056,67 ± 36,14	0,756	2657,73 ± 73,4	2604,17 ± 95,37	2583,3 ± 49,26	0,260		
Gastroquiasis compleja	2 (6%)	2 (15%)	1 (11%)	0,717	2 (22,2%)	3 (25%)	1 (17%)	0,794		
Atresia intestinal	2 (6%)	2 (15%)	1 (11%)	0,717	2 (22,2%)	2 (17%)	1 (17%)	0,759		
Técnica quirúrgica (cierre diferido silo)	2 (6%)	0	1 (11%)	0,735	4 (44,4%)	8 (75%)	6 (83%)	0,095		
Inicio alimentación oral (días)	5,32 ± 1,41	5,25 ± 1,66	5,22 ± 1,72	0,994	10,36 ± 5,46	13,42 ± 6,77	12,0 ± 4,15	0,107		
Cese de la NPT (días)	14,06 ± 1,25	15,08 ± 4,93	14,11 ± 1,76	0,697	28,3 ± 4,92	29,78 ± 4,52	31,0 ± 4,10	0,103		
Estancia hospitalaria (días)	21,82 ± 7,15	29,17 ± 23,48	23,78 ± 13,63	0,445	30,5 ± 12,72	42,55 ± 22,79	34,33 ± 12,50	0,115		
Estancia en UCI-N (días)	18,85 ± 7,12	26,17 ± 23,47	20,78 ± 13,63	0,448	28,5 ± 12,74	40,36 ± 22,69	32,5 ± 12,44	0,117		
Complicaciones (si/no)	5 (15%)	2 (15%)	2 (22%)	0,926	3 (33,3%)	7 (50%)	2 (33%)	0,257		
nº episodios de bacteriemias	0,09 ± 0,29	0,33 ± 0,78	0,11 ± 0,33	0,422	0,45 ± 0,82	0,64 ± 0,14	0,34 ± 0,48	0,147		

**GRÁFICO 16**

b.-Tipo de cierre (primario vs silo)

En la **tabla 13** pueden observarse los datos relativos a los grupos cierre primario respecto al cierre mediante silo. Se efectuó cierre primario en 94,6% (53/56) vs el 35,5% (11/31) de los pacientes y cierre diferido (Silo) en 5,4% (3/56) vs 64,5% (20/31) de los pacientes ($p=0,000$).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos (pretérmino y ≥ 35 SG) en los días al inicio de la nutrición enteral y ante el hallazgo ecográfico de dilatación gástrica prenatal.

Sin embargo, únicamente se vieron diferencias en uno de los grupos: en la edad gestacional y el peso al nacer (grupo pretérmino); el porcentaje de GQ complejas y atresias, el parto por cesárea y la dilatación de asas prenatal (grupo ≥ 35 SG).

Tabla 13: ESTADIFICACIÓN SEGÚN TÉCNICA QUIRÚRGICA						
	< 35 SG			≥ 35 SG		
	Cierre primario (n=53)	Cierre diferido silo (n=3)	p	Cierre primario (n=11)	Cierre diferido silo (n=20)	p
Diagnostico ecográfico (sem)	20,37 ± 2,50	20 ± 0,10	0,249	21,67 ± 3,74	19,78 ± 2,13	0,052
Edad gestacional (sem)	34,25 ± 0,07	34,4 ± 0,17	0,000	36,88 ± 0,95	37,07 ± 0,86	0,855
Dilatación asas intestinales (si/no)	4 (8%)	3 (100%)	0,295	9 (82%)	18 (90%)	0,221
Dilatación asas intestinales INTRAAbdominales (mm)	10,26 ± 1,17	15,5 ± 1,32	0,412	12,86 ± 1,85	15,93 ± 4,28	0,000
Dilatación asas intestinales EXTRAAbdominales (mm)	10,64 ± 1,17	15,17 ± 0,58	0,500	13,5 ± 2,01	16,25 ± 4,10	0,003
Dilatación gástrica	2 (4%)	2 (67%)	0,001	1 (9%)	8 (40%)	0,000
Parto por cesárea	53 (100%)	3 (100%)	#	1 (9%)	9 (45%)	0,000
Peso al nacer (g)	2059 ± 23,73	2142 ± 50,58	0,026	2642,73 ± 84,83	2606 ± 79,35	0,814
Gastrosquisis compleja	2 (4%)	3 (100%)	0,486	0	7 (35%)	0,000
Atresia intestinal	2 (4%)	3 (100%)	0,486	0	6 (30%)	0,000
Inicio alimentación oral (días)	5,09 ± 1,13	8,67 ± 2,89	0,005	7,18 ± 2,52	15,55 ± 5,45	0,001
Cese de la NPT (días)	14,13 ± 2,46	18,5 ± 0,71	0,735	26,27 ± 2,97	32,69 ± 4,33	0,181
Estancia hospitalaria (días)	22,81 ± 12,77	47,5 ± 3,54	0,547	24,27 ± 2,72	46,39 ± 18,95%	0,000
Estancia en UCI-N (días)	19,83 ± 12,76	44,5 ± 3,54	0,523	22,27 ± 2,80	44,33 ± 18,86	0,000
Complicaciones (si/no)	6 (11%)	3 (100%)	0,169	0	13 (65%)	0,000
nº episodios de bacteriemias	0,11 ± 0,42	0,67 ± 0,58	0,279	0,1 ± 0,22	0,95 ± 1,10	0,000

También se ha observado en el subgrupo silo del grupo ≥35 SG un mayor número de cuadros sépticos durante el ingreso, mayor hospitalización y estancia en UCI por un mayor número de complicaciones ($p=0,000$).

No se han observado diferencias en los requerimientos del respirador, la medicación de soporte inotropico o la diuresis entre ambos grupos.

c.-Gastrosquisis Compleja vs Simple

Tal como podemos observar en la **tabla 14**, donde se comparan los grupos GQ compleja y simple, únicamente se observó diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos (pretérmino vs ≥35 SG) en el tipo de cierre inicial (en la gastrosquisis compleja se utilizó: 60% silo vs 100% en grupo ≥35 SG, $p=0,000$).

Sin embargo, únicamente se vieron diferencias en el grupo pretérmino en las siguientes variables: dilatación prenatal de asas, inicio alimentación enteral, cese NPT, estancia en UCI y hospitalaria y número de episodios sépticos.

A su vez, el grupo ≥35 SG presentó diferencias estadísticas en la edad gestacional que no se reprodujeron en el grupo pretérmino.

Tabla 14: ESTADIFICACIÓN SEGÚN GRADO DE COMPLEJIDAD						
	< 35 SG			≥ 35 SG		
	GQS SIMPLE (n=51)	GQS COMPLEJA (n=5)	p	GQS SIMPLE (n=24)	GQS COMPLEJA (n=7)	p
Diagnostico ecográfico (sem)	20,36 ± 2,55	20,2 ± 0,45	0,246	20,4 ± 3,20	20,43 ± 1,62	0,403
Edad gestacional (sem)	34,24 ± 0,06	34,38 ± 0,13	0,170	36,72 ± 0,79	37,97 ± 0,26	0,023
Dilatación asas intestinales (sí/no)	2 (4%)	5 (100%)	0,359	21 (88%)	6 (86%)	0,814
Dilatación asas intestinales EXTRAAbdominales (mm)	10,04 ± 0,196	15,7 ± 1,04	0,000	13,44 ± 2,33	19,64 ± 4,37	0,155
Dilatación asas intestinales INTRAAbdominales (mm)	10,45 ± 0,67	15,3 ± 0,45	0,124	14,02 ± 2,42	19,57 ± 4,32	0,181
Dilatación gástrica	0	4 (80%)	0,000	3 (13%)	6 (86%)	0,814
Parto por cesárea	51 (100%)	5 (100%)	#	21 (88%)	5 (71%)	0,445
Peso al nacer (g)	2058 ± 22,59	2121 ± 50,30	0,076	2612,92 ± 74,25	2640 ± 108,32	0,185
Atresia intestinal	#	5 (100%)	#	#	6 (86%)	#
Técnica quirúrgica (cierre diferido silo)	0	3 (60%)	0,000	13 (54%)	7 (100%)	0,000
Inicio alimentación oral (días)	4,96 ± 0,916	8,6 ± 2,07	0,010	10,04 ± 3,94	21,29 ± 3,73	0,822
Cese de la NPT (días)	13,75 ± 0,89	21,25 ± 5,85	0,000	28,88 ± 3,76	39,67 ± 1,16	0,315
Estancia hospitalaria (días)	20,61 ± 6,20	63,25 ± 18,22	0,000	31,08 ± 10,22	71,2 ± 10,69	0,642
Estancia en UCI-N (días)	17,63 ± 6,18	60,25 ± 18,33	0,000	29,08 ± 10,24	69 ± 10,51	0,693
Complicaciones (sí/no)	4 (8%)	5 (100%)	0,167	6 (25%)	7 (100%)	0,000
nº episodios de bacteriemias	0,04 ± 0,20	1,2 ± 0,84	0,000	0,21 ± 0,51	2 ± 1,01	0,289

A pesar de que, tal como vimos anteriormente, la totalidad de las gastrosquisis complejas presentaron en ambos grupos alguna complicación (5/5 vs 7/7 pacientes) y el número de complicaciones en las gastrosquisis simples fue francamente menor (4/51 (8%) vs 6/24 (25%) en el grupo ≥35 SG) solamente en el grupo ≥35 SG se constató estadísticamente esta diferencia numérica ($p=0,000$ grupo ≥35 SG).

d.-Peso al nacer como factor de riesgo

Tras dividir nuestra muestra en 2 subgrupos según el peso al nacer (peso menor vs igual o mayor a la media de cada uno de los 2 grupos iniciales, tal como se observa en la **tabla 15**), se observó diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos (pretérmino vs ≥35 SG) en el hallazgo prenatal de dilatación gástrica y la estancia en UCI y hospitalaria.

Sin embargo, únicamente se vieron diferencias en el grupo pretérmino en las siguientes variables: edad gestacional, presencia de dilatación prenatal

	Tabla 15: ESTADIFICACIÓN SEGÚN PESO AL NACER					
	< 35 SG			≥ 35 SG		
	PESO < MEDIA (n=30)	PESO ≥ MEDIA (n=26)	p	PESO < MEDIA (n=15)	PESO ≥ MEDIA (n=16)	p
Diagnostico ecográfico (sem)	20,93 ± 2,79	19,69 ± 1,78	0,130	20,25 ± 2,56	20,53 ± 3,14	0,877
Edad gestacional (sem)	34,27 ± 0,10	34,24 ± 0,05	0,029	36,53 ± 0,90	37,44 ± 0,60	0,383
Dilatación asas intestinales (si/no)	2 (7%)	5 (19%)	0,004	13 (87%)	14 (88%)	0,894
Dilatación asas intestinales EXTRAabdominales (mm)	10,35 ± 1,37	10,77 ± 1,95	0,106	14,1 ± 3,44	15,53 ± 4,21	0,127
Dilatación asas intestinales INTRAabdominales (mm)	10,77 ± 1,36	11,01 ± 1,73	0,649	14,6 ± 3,37	15,9 ± 4,02	0,188
Dilatación gástrica	1 (3%)	3 (12%)	0,017	2 (13%)	7 (44%)	0,000
Parto por cesárea	30 (100%)	26 (100%)	#	4 (27%)	6 (38%)	0,223
Peso al nacer (g)	2048,33 ± 32,89	2081,35 ± 16,89	0,656	2546 ± 42,31	2687,5 ± 37,51	0,751
Gastroquiasis compleja	2 (7%)	3 (12%)	0,210	2 (13%)	5 (31%)	0,018
Atresia intestinal	2 (7%)	3 (12%)	0,210	2 (13%)	4 (25%)	0,107
Técnica quirúrgica (cierre diferido silo)	1 (3%)	2 (8%)	0,154	11 (73%)	9 (56%)	0,081
Inicio alimentación oral (días)	5,17 ± 1,56	5,42 ± 1,39	0,155	12 ± 4,96	13,13 ± 7,17	0,017
Cese de la NPT (días)	14,28 ± 3,13	14,31 ± 1,76	0,981	30,79 ± 4,76	29,31 ± 5,23	0,581
Estancia hospitalaria (días)	21,1 ± 11,57	26,62 ± 14,84	0,036	35,71 ± 14,40	40,13 ± 21,85	0,033
Estancia en UCI-N (días)	18,14 ± 11,55	23,62 ± 14,85	0,036	33,79 ± 14,38	38 ± 21,76	0,032
Complicaciones (si/no)	2 (7%)	7 (27%)	0,000	7 (47%)	6 (38%)	0,392
nº episodios de bacteriemias	0,1 ± 0,403	0,19 ± 0,49	0,154	0,53 ± 0,83	0,69 ± 1,14	0,204

de asas y número de complicaciones. A su vez, el grupo ≥ 35 SG presentó diferencias estadísticas en el inicio de alimentación enteral y porcentaje de gastrosquisis complejas.

e.-Dilatación de asas intestinales en estudios ecográficos prenatales

Tal como vemos en el **gráfico 17** el grado de dilatación de asas intestinales en estudios ecográficos prenatales fue estadísticamente diferente entre ambos grupos (prematuros vs ≥ 35 SG) ($p=0,000$).

Si realizamos dos subgrupos en función de la presencia de dilatación intestinal en la ecografía prenatal (**tabla 16**); se observan diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos (pretérmino vs ≥ 35 SG): en la sonolusencia ecográfica prenatal en la pared intestinal, dilatación prenatal gástrica, estancia en UCI y hospitalaria y número de bacteriemias.

Sin embargo, únicamente se vieron diferencias en el grupo pretérmino en las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacer, porcentaje de atresias y gastrosquisis complejas, tipo de cierre quirúrgico, inicio de alimentación enteral y cese de nutrición parenteral.

Al nacer, al observar el aspecto del intestino: un 71% de los pacientes con dilatación prenatal de asas presentaba edema en el grupo parto electivo < 35 SG (y ningún paciente tenía “peel” grueso) mientras que en el grupo ≥ 35 SG con dilatación ecográfica de asas el 77,61% presentaba “peel” y en el 29,6% de los pacientes era grueso formando una verdadera cáscara fibrosa alrededor del intestino. Sin embargo, durante el seguimiento prenatal ecográfico solamente el grupo ≥ 35 SG presentó diferencias estadísticas en el engrosamiento ecográfico prenatal de la pared intestinal.

A pesar de la diferencia numérica en el porcentaje de complicaciones entre los subgrupos (4% vs 100% en el grupo pretérmino y 25% vs 44% en el

grupo ≥ 35 SG) únicamente se observó una diferencia estadística en el grupo ≥ 35 SG ($p=0,029$).

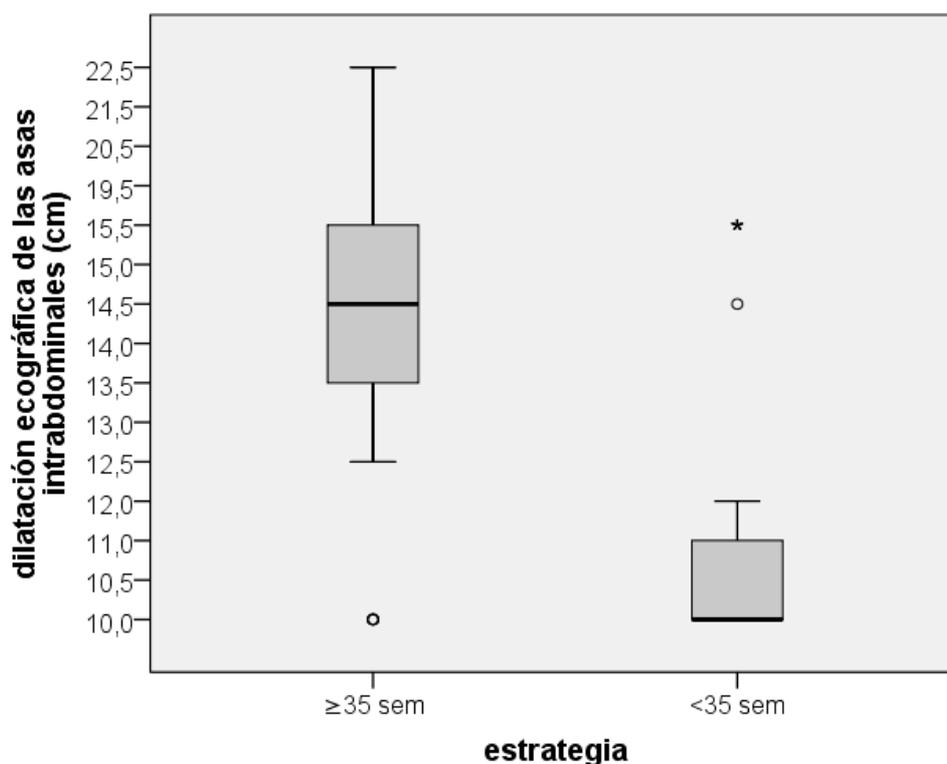


GRÁFICO 17: Media \pm DS: estrategia ≥ 35 sg: 15,27 mm \pm 3,72 vs < 35 sg: 10,88 mm \pm 1,66 ($p=0,000$)

Tabla 16: ESTADIFICACIÓN SEGÚN GRADO ECOGRÁFICO PRENATAL DE DILATACIÓN DE ASAS						
	< 35 SG			≥ 35 SG		
	No dilatación de asas (n=49)	Dilatación de asas (n=7)	p	No dilatación de asas (n=4)	Dilatación de asas (n=27)	p
Diagnostico ecográfico (sem)	20,38 \pm 2,6	20,14 \pm 0,38	0,131	20 \pm 0,01	20,44 \pm 2,96	0,300
Edad gestacional (sem)	34,24 \pm 0,06	34,36 \pm 0,11	0,090	37,08 \pm 1,24	36,99 \pm 0,84	0,176
"sonoluscencia" ecográfica	0	2 (29%)	0,000	1 (25%)	14 (52%)	0,009
Engrosamiento ecográfico pared intestinal	8 (16%)	6 (86%)	0,783	1 (25%)	14 (52%)	0,009
Dilatación gástrica	0	4 (57%)	0,000	0	9 (33%)	0,000
edema asas ("peel" leve)	0	5 (71%)	0,001	2 (50%)	14 (52%)	0,012
"peel" grueso (cáscara fibrosa)	0	0	#	0	8 (29,6%)	0,001
Parto por cesárea	49 (100%)	7 (100%)	#	1 (25%)	9 (33%)	0,456
Peso al nacer (g)	2057 \pm 22,57	2109 \pm 45,77	0,055	2583,75 \pm 131,24	2624,26 \pm 74,37	0,037
Gastrosquisis compleja	0	5 (71%)	0,000	1 (25%)	6 (22%)	0,819
Atresia intestinal	0	5 (71%)	0,000	1 (25%)	5 (19%)	0,588
Técnica quirúrgica (cierre diferido silo)	0	3 (43%)	0,000	2 (50%)	18 (67%)	0,499
Inicio alimentación oral (días)	4,86 \pm 0,71	8,29 \pm 1,98	0,000	9,25 \pm 4,57	13,07 \pm 6,24	0,329
Cese de la NPT (días)	13,69 \pm 0,87	19,17 \pm 5,57	0,000	26 \pm 3,46	30,58 \pm 4,93	0,674
Estancia hospitalaria (días)	19,71 \pm 4,11	56,33 \pm 18,40	0,000	24 \pm 2,65	39,62 \pm 18,82	0,026
Estancia en UCI-N (días)	16,73 \pm 4,09	53,33 \pm 18,41	0,000	22 \pm 2,64	37,58 \pm 18,74	0,025
Complicaciones (sí/no)	2 (4%)	7 (100%)	0,268	1 (25%)	12 (44%)	0,029
nº episodios de bacteriemias	0,1 \pm 0,2	1,14 \pm 0,69	0,000	0,5 \pm 1	0,63 \pm 1,01	0,753

f.-Dilatación gástrica en estudios ecográficos prenatales

Tal como realizamos previamente, si confeccionamos dos subgrupos en función de la presencia de dilatación gástrica en la ecografía prenatal (**tabla 17**); se observan diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos (pretérmino vs ≥ 35 SG): en la dilatación prenatal de asas intestinales, tipo de cierre quirúrgico, cese de nutrición parenteral, estancia en UCI y hospitalaria y número de bacteriemias.

Sin embargo, únicamente se vieron diferencias en el grupo pretérmino en el engrosamiento ecográfico prenatal de la pared intestinal.

A su vez, el grupo ≥ 35 SG presentó diferencias estadísticas en la sonolusencia ecográfica prenatal en la pared intestinal y porcentaje de atresias y gastrosquisis complejas.

Tabla 17: ESTADIFICACIÓN SEGÚN HALLAZGO ECOGRÁFICO PRENATAL DE DILATACIÓN GÁSTRICA						
	< 35 SG			≥ 35 SG		
	No dilatación gástrica (n=52)	Dilatación gástrica (n=4)	p	No dilatación gástrica (n=22)	Dilatación gástrica (n=9)	p
Diagnostico ecográfico (sem)	20,35 \pm 2,52	20,25 \pm 0,5	0,332	20,42 \pm 3,29	20,38 \pm 1,51	0,278
Edad gestacional (sem)	34,25 \pm 0,08	34,33 \pm 0,05	0,307	36,61 \pm 0,70	37,94 \pm 0,42	0,184
Dilatación asas intestinales (si/no)	3 (6%)	4 (100%)	0,305	18 (82%)	9 (100%)	0,001
Dilatación asas intestinales EXTRAabdominales (mm)	10,12 \pm 0,58	16,13 \pm 0,48	0,567	12,82 \pm 1,60	19,78 \pm 3,26	0,029
Dilatación asas intestinales INTRAabdominales (mm)	10,53 \pm 0,87	15,5 \pm 0,01	0,025	13,39 \pm 1,82	19,89 \pm 3,06	0,077
Engrosamiento ecográfico pared intestinal	11 (21%)	3 (75%)	0,000	8 (36%)	7 (78%)	0,096
"sonolusencia" ecográfica	2 (4%)	0	0,417	7 (32%)	8 (89%)	0,006
edema asas ("peel" leve)	1 (2%)	4 (100%)	0,001	7 (32%)	9 (100%)	0,012
"peel" grueso (cáscara fibrosa)	0	0	#	0	8 (89%)	0,001
Parto por cesárea	52 (100%)	4 (100%)	#	4 (18%)	6 (67%)	0,119
Peso al nacer (g)	2060,77 \pm 29,79	2101,25 \pm 27,80	0,933	2597,27 \pm 78,01	2672,22 \pm 68,47	0,490
Gastrosquisis compleja	1 (2%)	4 (100%)	0,577	1 (5%)	6 (67%)	0,000
Atresia intestinal	1 (2%)	4 (100%)	0,577	1 (5%)	5 (56%)	0,000
Técnica quirúrgica (cierre diferido silo)	1 (2%)	2 (50%)	0,000	12 (55%)	8 (89%)	0,000
Inicio alimentación oral (días)	5,1 \pm 1,33	7,75 \pm 0,96	0,975	9,73 \pm 2,68	19,56 \pm 6,69	0,121
Cese de la NPT (días)	13,75 \pm 0,89	21,25 \pm 5,85	0,000	28,48 \pm 2,70	35,67 \pm 7,09	0,011
Estancia hospitalaria (días)	20,61 \pm 6,20	63,25 \pm 18,32	0,000	29,14 \pm 6,78	61,25 \pm 19,38	0,018
Estancia en UCI-N (días)	17,63 \pm 6,18	60,25 \pm 18,32	0,000	27,14 \pm 6,80	59,13 \pm 19,25	0,020
Complicaciones (si/no)	5 (10%)	4 (100%)	0,157	5 (23%)	8 (89%)	0,118
nº episodios de bacteriemias	0,06 \pm 0,24	1,25 \pm 0,96	0,000	0,18 \pm 0,5	1,67 \pm 1,12	0,003

Tal como sucedía anteriormente en la dilatación de asas prenatal, en la dilatación gástrica a pesar de la diferencia numérica en el porcentaje de complicaciones entre los subgrupos (10% vs 100% en el grupo pretérmino y 23% vs 89% en el grupo ≥ 35 SG) no se constató una diferencia estadística en ninguno de los grupos.

g.-Resumen

Mediante el análisis de los datos recogidos (**tabla 18**), en nuestra muestra poblacional los factores que pueden afectar a la morbilidad en el grupo < 35 SG, reduciendo de forma significativa la introducción de nutrición enteral, la duración de nutrición parenteral y la estancia hospitalaria son: el tipo de gastrosquisis (GQ simple) y los hallazgos ecográficos prenatales (dilatación de asas y gástrica).

No se ha observado diferencia estadística significativa en el grupo de ≥ 35 SG y en el resto de factores aunque puede verse una tendencia estadística (que se ha considerado como diferencia estadística en 2 de las 3 variables estudiadas) con el cierre primario y con pesos mayores o igual a la media (grupo ≥ 35 SG).

Tabla 18: FACTORES QUE AFECTAN MORBILIDAD							
		< 35 SG			≥ 35 SG		
		Inicio ingesta oral (días)	Duración NPT (días)	Estancia hospitalaria (días)	Inicio ingesta oral (días)	Duración NPT (días)	Estancia hospitalaria (días)
Grado de complejidad	GQS simple	4,96 \pm 0,916	13,75 \pm 0,89	20,61 \pm 6,20	10,04 \pm 3,94	28,88 \pm 3,76	31,08 \pm 10,22
	GQS compleja	8,6 \pm 2,07	21,25 \pm 5,85	63,25 \pm 18,22	21,29 \pm 3,73	39,67 \pm 1,16	71,2 \pm 10,69
	<i>p</i>	0,010	0,000	0,000	0,822	0,315	0,642
Técnica quirúrgica	Cierre primario	5,09 \pm 1,13	14,13 \pm 2,46	22,81 \pm 12,77	7,18 \pm 2,52	26,27 \pm 2,97	24,27 \pm 2,72
	Cierre diferido (silo)	8,67 \pm 2,89	18,5 \pm 0,71	47,5 \pm 3,54	15,55 \pm 5,45	32,69 \pm 4,33	46,39 \pm 18,95
	<i>p</i>	0,005	0,735	0,547	0,001	0,181	0,000
Dilatación prenatal asas	No dilatación	4,86 \pm 0,71	13,69 \pm 0,87	19,71 \pm 4,11	9,25 \pm 4,57	26 \pm 3,46	24 \pm 2,65
	Dilatación	8,29 \pm 1,98	19,17 \pm 5,57	56,33 \pm 18,40	13,07 \pm 6,24	30,58 \pm 4,93	39,62 \pm 18,82
	<i>p</i>	0,000	0,000	0,000	0,329	0,674	0,026
Dilatación gástrica prenatal	No dilatación	5,1 \pm 1,33	13,75 \pm 0,89	20,61 \pm 6,20	9,73 \pm 2,68	28,48 \pm 2,70	29,14 \pm 6,78
	Dilatación	7,75 \pm 0,96	21,25 \pm 5,85	63,25 \pm 18,32	19,56 \pm 6,69	35,67 \pm 7,09	61,25 \pm 19,38
	<i>p</i>	0,975	0,000	0,000	0,121	0,011	0,018
Peso al nacer	< media	5,17 \pm 1,56	14,28 \pm 3,13	21,1 \pm 11,57	12 \pm 4,96	30,79 \pm 4,76	35,71 \pm 14,40
	\geq media	5,42 \pm 1,39	14,31 \pm 1,76	26,62 \pm 14,84	13,13 \pm 7,17	29,31 \pm 5,23	40,13 \pm 21,85
	<i>p</i>	0,155	0,981	0,036	0,017	0,581	0,033

7.3 Estudio del Plexo Mientérico y de la red de células ICC

Tras el estudio inmunohistoquímico por anatomopatólogos de 60 muestras de apéndice cecal de pacientes con gastrosquisis (n=30) y casos controles (n=30) de diferentes edades gestacionales se ha podido observar el grado de madurez del Plexo Mientérico y la red de Células Intersticiales de Cajal (ICC) (*ver material y métodos*).

Tanto del grupo control como el grupo con gastrosquisis la mitad de las muestras provenían de pacientes con edad gestacional <35 SG (grupo pretérmino) y la otra mitad con ≥ 35 SG.

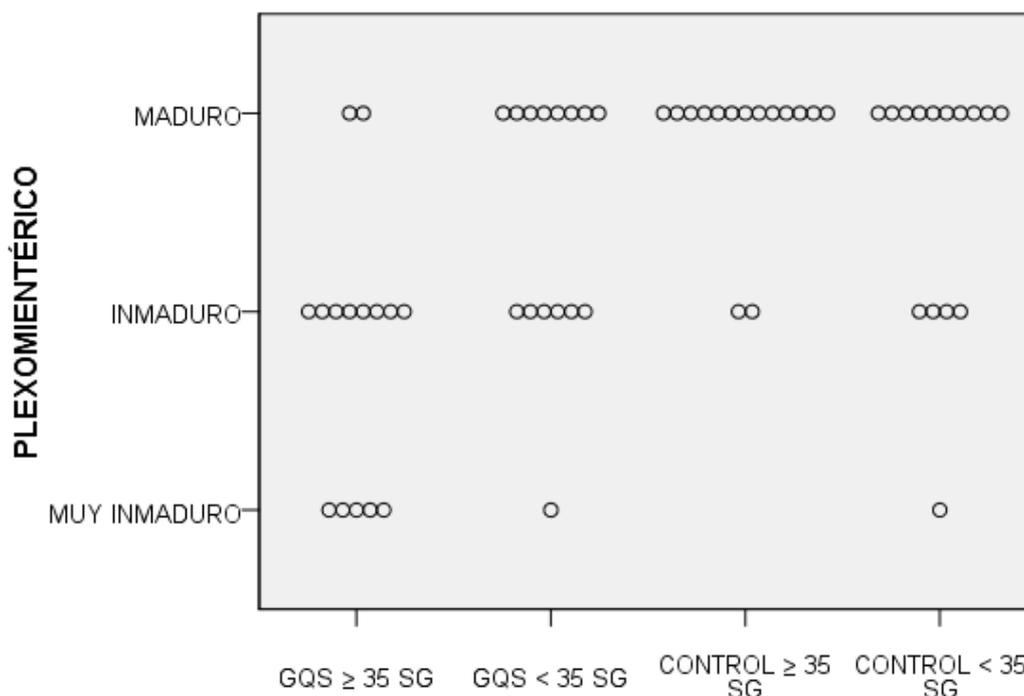


GRÁFICO 18

Se observó formación de “peel” en 6 muestras intestinales de los 30 fetos con gastrosquisis. Todas ellas pertenecían al grupo ≥ 35 SG; es decir, el 40% de las muestras de este grupo presentaban “peel” al examen macroscópico.

El grosor medio tanto de la capa muscular como de la submucosa de la pared del apéndice fue mayor en los pacientes con gastrosquisis que en los neonatos de control.

El plexo *mientérico* fue visible en los especímenes de apéndice de todos los pacientes con gastrosquisis. Sin embargo, ninguno de estos recién nacidos mostró un plexo mientérico normal. Así, de los bebés con gastrosquisis, tal como se observa en el **gráfico 18**, presentan un Plexo Mientérico maduro el 33,3% de las gastrosquisis vs el 76,7% de los controles; inmaduro el 46,7% vs el 20% de los controles y finalmente muy inmaduro el 20% de las gastrosquisis y tan sólo el 3,3% de los controles.

Si nos centramos por edad gestacional exclusivamente en subgrupo pretérmino, presentan un Plexo Mientérico maduro el 53,3% de las gastrosquisis vs el 66,7% de los controles; inmaduro el 40% de las gastrosquisis vs el 26,7% de los controles y finalmente muy inmaduro el 6,7% de ambos grupos pretérmino.

Tabla 19: ESTADIFICACIÓN DE LA MUESTRA CON GASTROSQUISIS (n=30)				
	MADUREZ PLEXO MIENTÉRICO			
	Muy inmaduro (n=6)	Inmaduro (n=14)	Maduro (n=10)	p
Edad gestacional (sem)	37,32 ± 1,59	35,81 ± 1,42	34,57 ± 0,66	0,001
Peso al nacer (g)	2565,83 ± 245,96	2412,50 ± 310,81	2188,50 ± 258,59	0,039
Gastrosquisis compleja	2 (33%)	2 (14%)	0	0,176
Técnica quirúrgica (cierre diferido silo)	4 (67%)	2 (14%)	0	0,002
Inicio alimentación oral (días)	15,50 ± 1,87	7,43 ± 2,95	5,10 ± 1,37	0,000
Cese de la NPT (días)	32,17 ± 10,46	22,79 ± 9,90	16,30 ± 6,26	0,008
Estancia hospitalaria (días)	48,83 ± 11,25	25,21 ± 10,11	20,10 ± 3,73	0,000
Estancia en UCI-N (días)	39,67 ± 14,25	22,50 ± 9,65	17,30 ± 4,06	0,000
Complicaciones (sí/no)	3 (50%)	4 (29%)	1 (10%)	0,227
nº episodios de bacteriemias	0,83 ± 0,98	0,43 ± 0,76	0,10 ± 0,32	0,143

Analizando específicamente los casos con gastrosquisis (**tabla 19**), se observa que el grado de madurez del Plexo Mientérico se relaciona estadísticamente con el peso y la edad gestacional. Observándose plexos más inmaduros en edades gestacionales más tardías y pesos al nacer mayores.

A su vez, el grupo con mayor inmadurez del Plexo Mientérico presentó estadísticamente un mayor porcentaje de cierre diferido con silo, un inicio tardío de la nutrición enteral, mayor duración de la nutrición parenteral y estancias en UCI y hospitalarias mayores. Aunque numéricamente presentaron también más complicaciones, los resultados no se constataron estadísticamente.

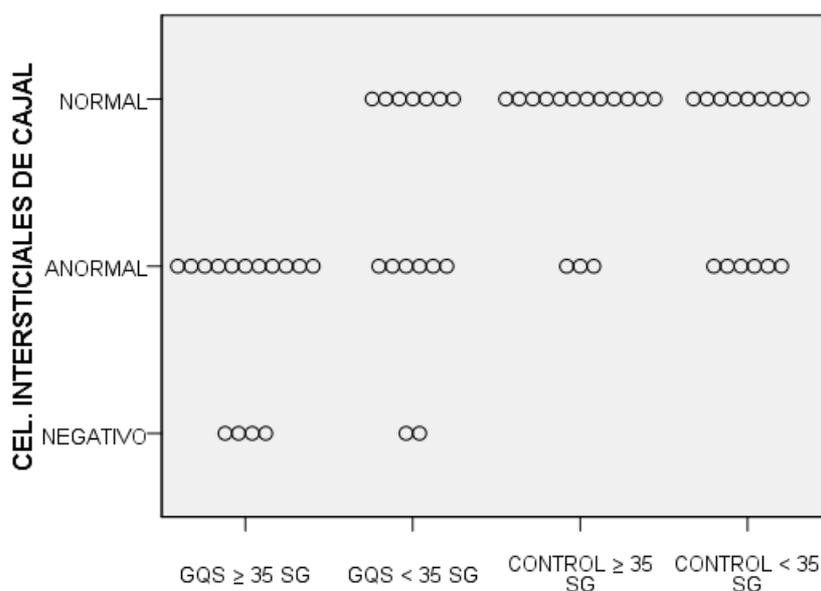


GRÁFICO 19

La inmunotinción con anticuerpo *c-Kit* identificó las ICC entre las capas musculares circulares y longitudinales de muestras de apéndice de los diferentes grupos. Sin embargo, en comparación con los grupos control, las ICC eran menos abundantes en el intestino eviscerado en el grupo de gastrosquisis y con frecuencia presentaban una tinción débil de *c-Kit* o una forma anormalmente redonda sin ramificaciones.

Tal como vemos en el **gráfico 19**, presentan una red de Células Intersticiales de Cajal normal el 23,3% de las gastrosquisis vs el 70% de los controles; anormal el 56,7% vs el 30% de los controles y finalmente casi inexistente únicamente el 20% de las gastrosquisis.

Si nos centramos por edad gestacional exclusivamente en subgrupo pretérmino, presentan una red de Células Intersticiales de Cajal normal en el

46,7% de las gastrosquisis vs el 60% de los controles; anormal en el 40% de los dos grupos pretérmino y finalmente casi inexistente únicamente en el 13,3% de las gastrosquisis pretérmino.

Analizando específicamente los casos con gastrosquisis (**tabla 20**), se observa que el grado de desarrollo de la red de Células Intersticiales de Cajal se relaciona estadísticamente de nuevo con el peso y la edad gestacional. Tal como habíamos visto con la madurez del Plexo Mientérico, a edades gestacionales más tardías y pesos al nacer mayores se observa una mayor inmadurez y menor número de células ICC.

Tabla 20: ESTADIFICACIÓN DE LA MUESTRA CON GASTROSQUISIS (n=30)				
	RED CÉLULAS INTERSTICIALES DE CAJAL			
	Negatividad (n=6)	Anormal (n=17)	Normal (n=7)	<i>p</i>
Edad gestacional (sem)	36,65 ± 1,97	35,94 ± 1,40	34,29 ± 0,16	0,011
Peso al nacer (g)	2475,00 ± 308,38	2455,29 ± 299,01	2066,43 ± 25,77	0,007
Gastrosquisis compleja	3 (50%)	1 (6%)	0	0,009
Técnica quirúrgica (cierre diferido silo)	5 (83%)	1 (6%)	0	0,000
Inicio alimentación oral (días)	13,00 ± 4,90	8,18 ± 3,64	4,43 ± 0,54	0,001
Cese de la NPT (días)	33,17 ± 13,60	22,53 ± 7,53	13,29 ± 1,25	0,001
Estancia hospitalaria (días)	45,83 ± 16,95	25,88 ± 9,25	18,86 ± 2,80	0,000
Estancia en UCI-N (días)	38,67 ± 17,03	22,53 ± 8,06	15,86 ± 2,80	0,001
Complicaciones (si/no)	5 (83%)	2 (12%)	1 (14%)	0,001
nº episodios de bacteriemias	1,33 ± 0,82	0,18 ± 0,53	0,14 ± 0,38	0,001

A su vez, los grupos con redes de Células Intersticiales de Cajal anormales presentaron estadísticamente un mayor porcentaje de gastrosquisis complejas, cierre diferido con silo, un inicio tardío de la nutrición enteral, mayor duración de la nutrición parenteral y estancias en UCI y hospitalarias mayores.

A diferencia de los datos obtenidos al analizar la madurez del Plexo Mientérico, en el desarrollo de la red de Células Intersticiales de Cajal vemos estadísticamente un mayor número de complicaciones. Así como presumiblemente un inicio de la peristalsis intestinal más tardío (inicio de la nutrición enteral, mayor duración de la parenteral, mayor número de episodios sépticos y otras complicaciones atribuibles a la mayor estancia en UCI y hospitalaria).

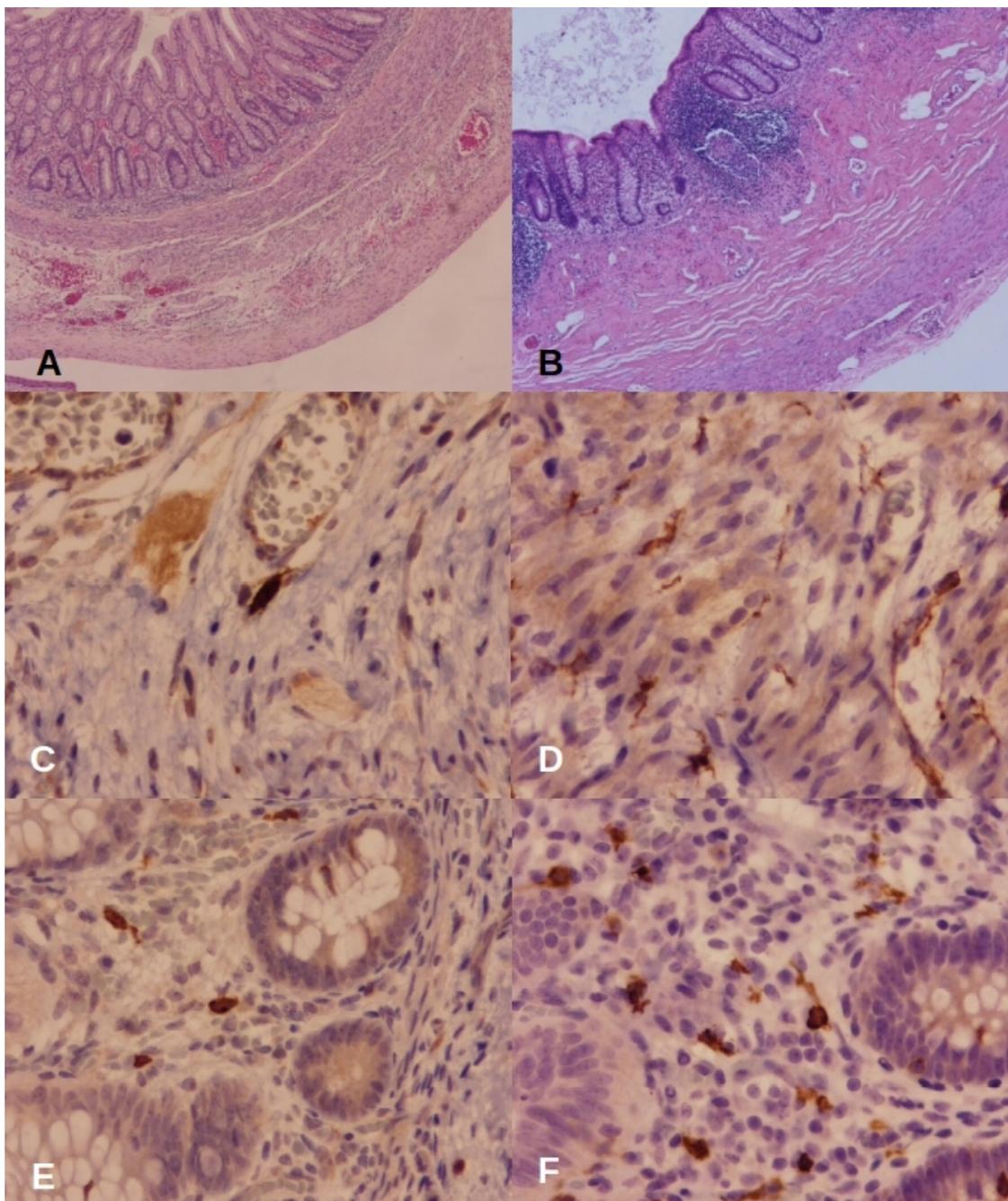


Ilustración 26 Estudio inmuno-histoquímico de las apéndices cecales

A: Apéndice de paciente con gastrosquisis con tinción de Hematoxilina-eosina (HE) 50 aumentos en microscopía óptica (50X).

B: Apéndice paciente control (HE 50X).

C: Apéndice de paciente con gastrosquisis con tinción c-kit con sólo 1 célula ICC (400X)

D: Apéndice paciente control, tinción C-kit con abundantes ICC (400X)

E: Apéndice de paciente con gastrosquisis con tinción c-kit, glándulas en lamina propia (400X)

F: Apéndice paciente control, tinción C-kit, glándulas en lamina propia (400X)

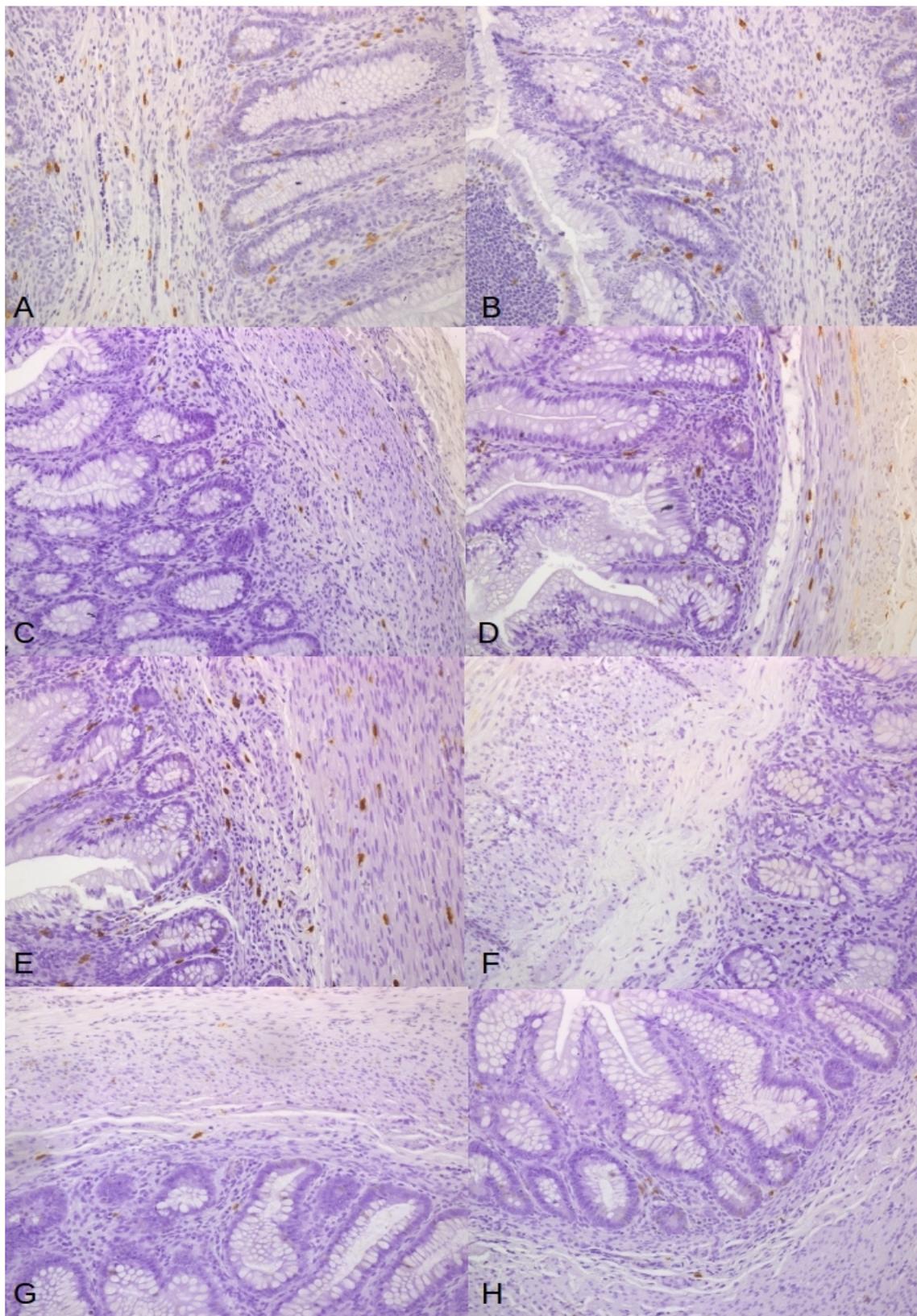


Ilustración 27 Estudio inmuno-histoquímico de las apéndices cecales con *c-kit*
A, B, C, D y E: apéndice de pacientes control
F, G y H: apéndice de paciente con gastrosquisis

8.-Discusión

A pesar de que relatos a inicios del siglo XX ya describían el origen embriológico de la gastrosquisis y cada vez disponemos de más información sobre su etiopatogenia, parece que en los últimos años ha incrementado su incidencia en la población sin conocerse bien la causa, aunque se han sugerido factores ambientales (14). La contribución de la juventud de la madre, como factor de riesgo en los estudios epidemiológicos, se ha pensado que puede estar vinculado a una serie de posibles factores de confusión tales como fumar y el uso de drogas ilícitas (147); la aspirina y los descongestionantes nasales que contienen pseudoefedrina también se han relacionado con la gastrosquisis (160). Por otra parte, un alto índice de masa corporal puede conllevar menor riesgo de tener un bebé con gastrosquisis (odds ratio=0,35; IC del 95%: 0,12-0,80) (129). Sin embargo, la causa exacta y la fisiopatología de la gastrosquisis no se han identificado hasta la fecha. En nuestra muestra, hemos observado que el rango más frecuentemente afecto de gastrosquisis es: edad entre 20-24 años (41,5%) y IMC 18,5-24,9 kg/m²; sin encontrarse ninguna relación causal con algunos hábitos y determinadas exposiciones como factores de riesgo como se había relacionado en los últimos estudios epidemiológicos.

La gastrosquisis podría llegar a diagnosticarse en una ecografía en el primer trimestre del embarazo cuando se realiza por manos expertas (253). Sin embargo, debido a que el contenido abdominal se desarrolla fuera del abdomen y la pared del abdomen normalmente no se cierra hasta 11-12^a semana, a veces es difícil diagnosticarla hasta el segundo trimestre (20,4 semanas de media en nuestro estudio), y allí pueden detectarse los cambios inflamatorios intestinales en forma de dilatación de asas y un engrosamiento y aumento de la sonolusencia de la pared intestinal expuesta (211).

Niveles elevados de alfa-feto-proteína en suero materno, que se utilizan para detectar la espina bífida y la trisomía 21, pueden también ser indicadores indirectos de gastrosquisis (4). Por lo general, en la ecografía, la falta de una membrana de tejido que la rodee la distingue del onfalocele, así como una inserción abdominal normal del cordón umbilical desde el lado

izquierdo del feto. En raras ocasiones, el estómago, el bazo, la vejiga y los genitales internos pueden ser exteriorizados (379). La herniación del hígado es más frecuentemente asociada con el onfalocele, pero también se puede observar en un 6% de las gastrosquisis y suele conllevar un mal pronóstico (11).

La gastrosquisis normalmente se presenta aislada y no se asocia a cromosopatías o anomalías genéticas; Mastroiacovo *et al* informó que tan solo el 1,2% de los recién nacidos con gastrosquisis tenían un cariotipo anormal (152); por tanto, la amniocentesis generalmente no es recomendable en ausencia de otros marcadores prenatales. Así mismo, el riesgo estimado de recurrencia entre hermanos es del 2,4 al 3,5% (165). No obstante, por otra parte, hasta un 15% tendrá algún tipo de malformación anatómica asociada, y esta incidencia es aún mayor en formas atípicas del lado izquierdo (314).

Sobre la base de un meta-análisis publicado por South *et al* en 2013 (391) se estima que el riesgo de muerte intrauterina en los fetos con gastrosquisis es del 3% al 6% (promedio 4,48%; IC del 95%: 3,48-5,76). La causa exacta de esto es desconocida, pero puede ser debido al vólvulo del intestino medio o a la compresión aguda del intestino y del estómago eviscerado sobre el cordón umbilical (323). De la misma forma, la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), que se produce en un 30% a 50% de los casos, puede jugar también un papel en la etiología de estas muertes (336). Aún se desconoce la etiología del retraso del crecimiento intrauterino en la gastrosquisis; han sido implicados como causas potenciales: los factores socio-económicos (edad joven, primigrávida y el tabaquismo) y la pérdida de proteínas como consecuencia de la externalización de los intestinos en el fluido amniótico (112). Como se ha descrito en estudios epidemiológicos (175), el RCIU aumenta la tasa de muerte fetal por un factor de cuatro, con independencia de otras malformaciones congénitas asociadas, sin conocerse exactamente el mecanismo implicado (336).

También es conocido que los embarazos con gastrosquisis pueden tener un mayor riesgo de parto prematuro inesperado; Lausman *et al* encontró

que el 28% de las gastrosquisis inician el parto de forma espontánea antes de las 37 semanas de gestación, en comparación con el 6% de la población general (343).

Dado el aumento del riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y muerte fetal intrauterina, la mayoría de los autores coinciden en que debe evaluarse el bienestar fetal de forma más frecuente y realizarse controles ecográficos periódicos en el tercer trimestre del embarazo (347); a la vez que otros autores abogan por el parto electivo pretérmino basándose en este mismo motivo (254).

Aunque los protocolos de vigilancia varían, se recomiendan las ecografías seriadas para evaluar el crecimiento fetal, el volumen de líquido amniótico, el aspecto gastrointestinal, la ubicación y posición, así como la frecuencia cardíaca fetal (326).

Sin embargo es importante comprender las limitaciones de esta vigilancia. En primer lugar, una estrecha vigilancia no siempre evita una muerte intrauterina (326). En segundo lugar, el diagnóstico de RCIU es difícil debido a las mediciones de la circunferencia abdominal poco fiables. Chaudhury *et al* (334) determinó que se predijo mejor el peso al nacer con las fórmulas de Shepard y Siemer. A pesar del uso de fórmulas adecuadas, son muy altas las tasas de falsos positivos y falsos negativos para el diagnóstico de RCIU (en nuestro estudio encontramos un 37,8% de RCIU y 39,0% polihidramnios).

La detección exacta de esta restricción en el crecimiento no obstante, sería útil, ya que podría ayudar a dar a los padres un asesoramiento más individualizado (248). De hecho, la restricción del crecimiento intrauterino y el consecuente bajo peso postnatal para la edad gestacional se ha asociado con los días de estancia en la Unidad de cuidados intensivos y la estancia hospitalaria, un retraso en el cierre, mayor número de complicaciones quirúrgicas y menor ganancia de peso corporal en comparación con los demás neonatos (319).

Aunque clásicamente se ha considerado el bajo peso al nacer como un factor pronóstico para la gastrosquisis (392); en nuestra muestra, al separar los

pacientes en 2 grupos por las semanas de gestación (**tabla 15**) no se observa diferencias estadísticas en su evolución ni en las complicaciones y a pesar de la prematuridad, con 34 semanas ya presentan un tránsito intestinal casi normal y la introducción de nutrición enteral se inicia de forma precoz, con estancias hospitalarias cortas y un curso evolutivo favorable. Probablemente, tal como hemos observado en estudios previos (245,258,261), al incluir en el mismo grupo todos los tipos de partos (electivos, espontáneos y/o cesáreas urgentes) y todas las edades gestacionales únicamente diferenciándolos por el peso al nacer, puede llegar a obtenerse resultados falseados en tanto al peso del paciente como factor de riesgo influenciado principalmente como hemos comentado por los factores de confusión anteriores.

De manera similar a lo que se ve en la espina bífida, el líquido amniótico es un ambiente tóxico para el intestino fetal por lo que el resultado de los recién nacidos con gastrosquisis está determinado principalmente por la cantidad de daño intestinal que se produce principalmente hacia el final del embarazo (121).

Debido a que en la gastrosquisis el intestino se desarrolla fuera del abdomen, la rotación del intestino es anormal, acortando la longitud del mismo y comprometiendo la continuidad del tubo intestinal por constricción mantenida o compromiso del suministro de sangre, lo que puede inducir a la atresia intestinal, la isquemia y perforaciones (10).

La gastrosquisis ha presentado clásicamente diferentes problemas médico-quirúrgicos derivados, todos ellos, de la inflamación y engrosamiento de las asas intestinales que se evidencian en el recién nacido ("peel") (117). Moore *et al* (364) insisten en el bienestar fetal paralelo a la aparición del "peel", por lo que recomiendan la monitorización estrecha mediante registro cardiotocográfico en el tercer trimestre y la finalización del parto por cesárea electiva ante la aparición de signos de sufrimiento fetal.

La etiología de esta lesión se debe probablemente a una combinación de la constricción de los intestinos y de los vasos intestinales a nivel del defecto

de la pared abdominal y la exposición del intestino frágil al líquido amniótico como hemos comentado (426). El líquido amniótico induce un engrosamiento de la asas intestinales, que terminan cubiertas con una capa de fibrina que impide los movimientos del intestino y la función de absorción de la mucosa (118). Todos estos acontecimientos adversos intestinales conducen a una necesidad prolongada de nutrición parenteral total y, en algunos casos, a un grave fallo intestinal irreversible (231).

Se ha demostrado experimentalmente la acción irritante de los productos contenidos en la orina fetal (224) y, de forma más importante, de los productos del meconio que se hallan disueltos en el líquido amniótico tras la defecación fetal intrauterina (235). En la gastrosquisis se produce un proceso inflamatorio subcrónico, con infiltración de la pared intestinal por células inflamatorias (fundamentalmente, macrófagos) y liberación de citoquinas (IL-6 e IL-8); que junto con otros mediadores de la inflamación (ferritina y calprotectina) aparecen elevadas en el líquido amniótico (LA) (119). Asimismo, se han detectado en el LA niveles altos de proteínas (226) y aminoácidos, lo que sugiere malabsorción o pérdida de estos, debido al proceso inflamatorio, desde el feto a la cavidad amniótica (427). Otras sustancias que también se encuentran elevadas en el LA son las metaloproteinasas (MMP3 y MMP8), siendo sus niveles aún más altos en aquellos fetos que cursan con hipoperistalsis prolongada (428); o la B-endorfina, hormona fetal probablemente liberada ante el estrés o el daño intestinal (133). Todos estos mediadores se han propuesto en los diferentes artículos indicados como marcadores pronósticos de la función intestinal neonatal.

Como consecuencia del proceso inflamatorio o "peel", se producen cambios morfológicos (dilatación de asas intestinales, engrosamiento de la pared muscular, disminución de la longitud intestinal, fibrosis, menor densidad de células ganglionares y células intersticiales de Cajal (214); y funcionales (disminución de la motilidad gastrointestinal) (77), que posiblemente son la causa de la hipoperistalsis prolongada que presentan estos pacientes.

Aunque inicialmente se implicó a la orina como la responsable del daño

intestinal en la GQ, esto no ha podido demostrarse en estudios experimentales y estudios posteriores han evidenciado que el verdadero responsable del "peel" es el meconio (45). Un estudio reciente afirma que la orina fetal resulta incluso beneficiosa, ya que contiene inhibidor del tripsinógeno, que actúa bloqueando el efecto inflamatorio de la IL8 presente en el meconio y responsable de sus efectos nocivos (224).

Clásicamente se ha pensado que el líquido amniótico meconial se debe a la defecación intraútero ante una situación de estrés fetal (242). Sin embargo, la isquemia útero-placentaria provocada en modelos experimentales no afecta a la defecación intraútero, pero sí dificulta el aclaramiento del LA hacia la circulación materna (429). Este hecho, junto con la evidencia de que el daño intestinal es directamente proporcional a la concentración de meconio intraamniótico, existiendo un nivel umbral a partir del cual el meconio resulta dañino (222), apoyan la idea de que en realidad la defecación intraútero podría ser un evento fisiológico a partir de las 34 semanas de gestación (117,430). De este modo, si no hay afectación de la circulación útero-placentaria y el aclaramiento de meconio en el LA es normal, se explicaría el hecho de que algunos fetos a término con gastrosquisis no desarrollen "peel". Sin embargo, si existe sufrimiento fetal e isquemia útero-placentaria se dificultaría el aclaramiento del LA, favoreciéndose la formación de "peel".

A raíz del conocimiento de la fisiopatología del proceso se han descrito diversas terapias prenatales que tienen como objetivo limitar el contacto de la superficie intestinal con las sustancias nocivas contenidas en el LA (359). Por una parte, el tratamiento con furosemida tiene como objetivo aumentar la diuresis fetal y el volumen de LA y, en consecuencia, aumentar la deglución del mismo por parte del feto y su absorción intestinal y aclaramiento a través del cordón. De este modo se eliminarían los productos de desecho intestinal de una manera natural; así, están descritos tras el tratamiento experimental con furosemida el descenso de los niveles de bilirrubina, amilasa y fosfatasa alcalina en el LA (218); sin embargo no se ha probado su uso en humanos por los posibles efectos deletéreos de la medicación en la gestante o el feto.

Por otra parte, el amnio-recambio de LA (amniocentesis seriadas y sustitución del mismo por suero salino limpio) se ha demostrado eficaz en prevenir el daño intestinal en estudios experimentales y en ensayos clínicos en gestantes (232), si bien existen autores que no lo recomiendan ya que no modifica las características bioquímicas del LA y no está exento de riesgos (235). Otras terapias serían la amnioinfusión de LA en fetos con GQ y oligoamnios, la alcalinización con bicarbonato sódico del LA o el uso de polímeros de liberación continuada con el fin de inhibir la óxido nítrico sintetasa, causante de dismotilidad en la GQ (219). Entre los factores tróficos del intestino delgado se encuentran la eritropoyetina recombinante (R-EPO) y la dexametasona que ha demostrado ser capaces de aumentar la longitud intestinal y la superficie vellositaria y tienen efectos procinéticos en modelos animales (145). Asimismo, la dexametasona intraamniótica en embriones de pollo disminuye también el engrosamiento parietal y aumenta el número de células ganglionares, lo que sugiere que la exposición tardía a esteroides podría prevenir las lesiones intestinales en la GQ (240).

Por otra parte, se ha sugerido el posible factor de constricción por un orificio abdominal estrecho, pero algunos estudios ha demostrado que el daño intestinal es independiente del tamaño del orificio (144); aunque, si existe una gran dilatación y engrosamiento intestinal, la constricción puede predisponer a la aparición de necrosis intestinal, perforaciones y formación de atresia intestinal (como se sospecha que se produce en las “closing gastrosquisis”, donde hay una amputación de todo el paquete intestinal eviscerado generando un síndrome de intestino corto).

Hemos visto que se distingue entre gastrosquisis simple y compleja en función de la presencia de atresia intestinal asociada, estenosis, perforación, necrosis o vólvulo; con diferencias en cuanto a mortalidad, estancia hospitalaria y coste sanitario. La mayoría de casos corresponden a gastrosquisis simples, con una incidencia aproximada de 10,9% de gastrosquisis complicada (282).

Llegado a este punto, debemos resaltar un punto clave de la estrategia

que estamos valorando en nuestro estudio: adelantado el fin de la gestación a antes de las 35 semanas hemos observado una disminución significativa en cuanto al número de gastrosquisis complejas (del 23% del grupo ≥ 35 SG al 9% de todas las gastrosquisis); de las cuales son por atresia intestinal tan solo el 8,9% de las gastrosquisis con cesárea electiva antes de las 35 semanas (con cifras del 19,4% en partos más allá de las 35 SG y la mitad de ellas con atresias múltiples). Además, no sólo se disminuyó el número de atresias sino también no se observó ningún caso de necrosis intestinal (6% del grupo ≥ 35 SG), ni perforaciones intestinales (3%), ni vólvulos (3%), ni síndromes de intestino corto (10%) ni tampoco ninguna “closing” gastrosquisis (10% del grupo ≥ 35 SG).

Creemos que estos datos se apoyan en los hallazgos encontrados durante el cierre del defecto en las cesáreas electivas pretérmino donde se observaron varias bandas constrictivas (fibrosas) que no comprometían la integridad de los vasos del mesenterio ni constreñían las asas y que

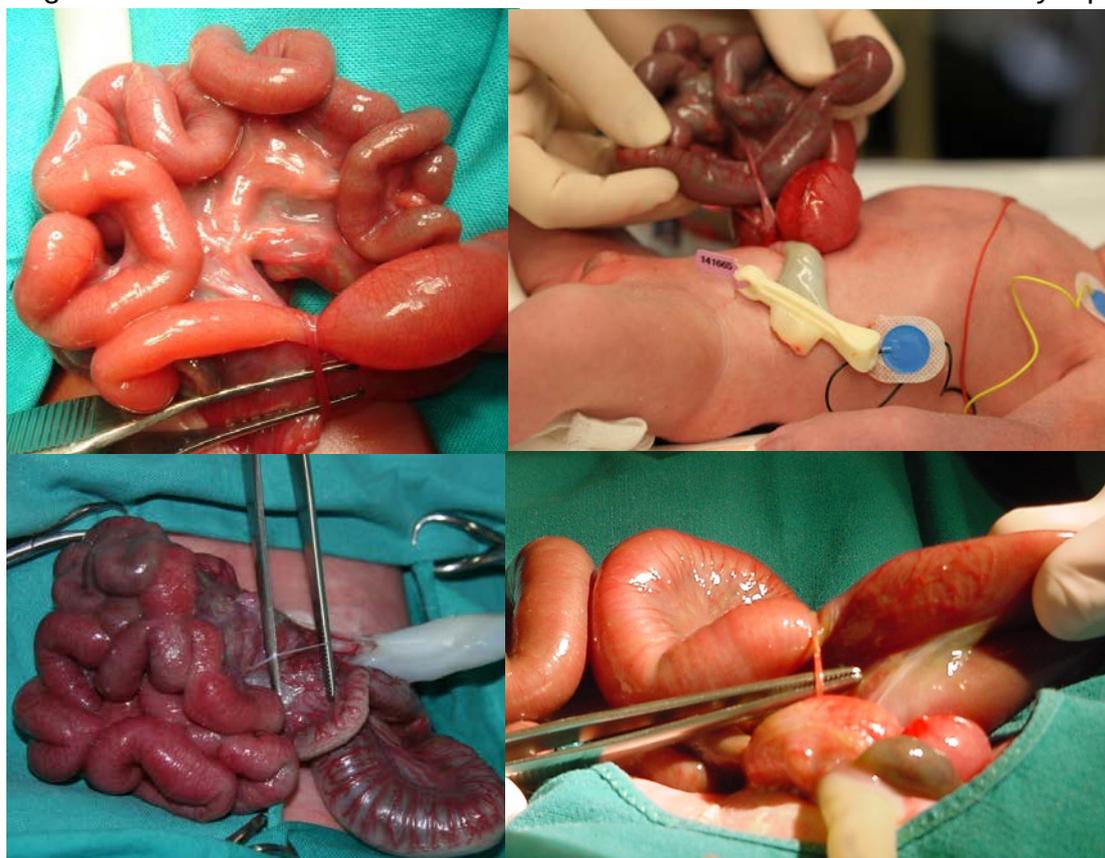


Ilustración 28 *Bandas constrictivas sin afectación intestinal en pacientes con cesárea electiva antes de las 35 semanas de gestación*

probablemente dejándose a una evolución natural podrían causar lesiones intestinales irreversibles por compromiso vascular o mecánico (ver **ilustración 28**).

La presencia de una cáscara fibrosa o “peel” intestinal (que no se observó en ningún paciente <35 semanas de gestación y acompañó en diferentes grados a todas las GQ complejas del grupo ≥35SG) se asocia habitualmente a los casos de GQ complicada, precisando a menudo de resecciones intestinales (13% en nuestro estudio en el grupo ≥35SG frente a un 2% en el grupo <35SG) sobre un intestino más corto que en condiciones normales por el defecto en su desarrollo y migración normal, con la posibilidad de complicaciones derivadas de las anastomosis (dehiscencia del 6% en el grupo ≥35SG, nulas en grupo <35SG), sepsis de origen intestinal (11% vs 32%) y síndrome de intestino corto (10% en el grupo ≥35SG, nulas en grupo <35SG) (243).

La estancia en el hospital parece depender fundamentalmente de la ausencia (simple) o presencia de atresia intestinal, estenosis, perforación, necrosis o vólvulo; y lamentablemente las gastrosquisis complejas no siempre son predecibles prenatalmente (142). En una amplia revisión de 4.344 recién nacidos con gastrosquisis (142), vemos claramente las diferencias entre GQ simples y complejas, los pacientes diferían significativamente en la mediana de la estancia (28 frente a 67 días) y también en el riesgo de trastornos gastrointestinales (14,4% vs 83,5%), respiratorios (2,6% frente a 4,6%) y las complicaciones infecciosas (24,3% vs 45,4%). En otra gran encuesta nacional, la mediana de duración de la estancia fue de 36 y 84 días para la gastrosquisis simple y compleja, respectivamente (114). En este estudio, 4 de 301 niños (1,3%) estaban aún hospitalizados al año de edad (asociado a insuficiencia intestinal). Las principales complicaciones a corto plazo y largo plazo se produjeron en los casos de atresia intestinal asociada requiriendo nutrición parenteral prolongada y se asoció con una incidencia significativamente mayor de obstrucción intestinal por bridas durante la infancia (394). Los bebés que

nacen con atresia necesitan más tiempo para alcanzar la alimentación enteral total y están en mayor riesgo de sepsis y colestasis (380). Los padres deben ser informados de que la hospitalización puede durar entre 1 y 3 meses, con una minoría de lactantes que tienen una estancia más prolongada.

Como ya hemos comentado previamente, la gastrosquisis suele diagnosticarse en la ecografía del 2º trimestre y sus formas complejas pueden en cierta manera predecirse de forma más o menos precisa con la ecografía prenatal; en nuestra población en el 78,3% se observaban dilataciones severas intra y extra-abdominales, engrosamiento de la pared de las asas (31%) y sonolusencia en su interior (37%); siendo estos hallazgos más frecuentes de forma estadísticamente significativa en el grupo de GQ complejas y en los partos más allá de las 35 semanas de gestación. Observando el grupo de gestantes ≥ 35 SG, aunque el porcentaje de cesáreas no varió entre los dos grupos (simple vs compleja), si que fueron más frecuentes las cesáreas urgentes en el grupo GQ compleja. Este suceso podría explicarse si tenemos en cuenta que antes del protocolo solían dejarse progresar las gestaciones hasta el final y en algunas de ellas (concretamente los casos más severos) solían observarse registros cardio-tocográficos patológicos durante el parto por compresión del cordón umbilical y durante el trabajo del parto podían producir sufrimiento fetal decidiéndose una cesárea de urgencia.

Analizando nuestra muestra, a pesar de la igualdad de diámetro del defecto, un alto porcentaje de las gestantes de ≥ 35 semanas no pueden beneficiarse del cierre primario, viendo que el porcentaje de cierres diferidos en las GQ complejas es mayor (tan solo 3 pacientes necesitaron silo (5,4% del total) en el grupo pretérmino debido todos a GQ complejas frente el 100% de las GQ complejas y hasta el 54% de las GQ simples en el grupo ≥ 35 SG). El cierre diferido con silo, a pesar de que varios autores abogan por esta estrategia de entrada (284), provoca en nuestra muestra una demora de varios días hasta el cierre definitivo, con un inicio más tardío de la alimentación oral y una mayor duración de la nutrición parenteral; provocando una mayor estancia hospitalaria. Por otra parte, al colocarse el silo necesitaremos al menos una segunda intervención para el cierre del mismo (mayor número de re-

intervenciones) y esta mayor manipulación quirúrgica, estancia en UCI y duración de NPT provoca una mayor susceptibilidad a episodios sépticos de origen abdominal o por el acceso venoso central (**tabla 13 y 14**).

En la literatura, la supervivencia de los pacientes con gastrosquisis (GQ) está en torno al 90%, con una mortalidad global <8% debida fundamentalmente a sepsis (137). Bradnock *et al* recientemente describieron que en la actualidad la mortalidad global ha disminuido hasta el 4%, con un 2% de fallecimientos en el período neonatal y otro 2% posteriormente, principalmente el primer año de vida (249). En nuestra serie las complicaciones son mayores en el grupo ≥ 35 SG y en las gastrosquisis complejas, observándose como la mortalidad se ve influenciada por la estrategia empleada, reduciéndose al 1,79% en el grupo de cesárea electiva <35SG (frente al 6,45% en el otro grupo).

La dilatación y engrosamiento intestinal motiva una situación de desproporción entre el volumen visceral y la capacidad del abdomen o lo que es lo mismo: la llamada “pérdida del derecho a domicilio” (“*loss of domain*” en inglés) (431). Así, la reducción quirúrgica puede ser muy dificultosa para reubicar el intestino y realizar un cierre primario; y cuando se consigue, existe el riesgo de producir un síndrome compartimental en el interior de la cavidad abdominal que comprometa el flujo renal y la vascularización adecuada del intestino. No debemos olvidar que el síndrome compartimental produce acidosis metabólica y puede conducir a la muerte del paciente sino se detecta a tiempo y se ponen medidas de descompresión. Por ello, aconsejamos la monitorización de la PIA mediante cateterización vesical durante las primeras 24-48 horas del cierre abdominal.

Este engrosamiento intestinal con alteraciones en todo su espesor genera un período transitorio prolongado de hipoperistalsis intestinal (229). Esta hipomotilidad retrasa la introducción de la nutrición enteral y hace necesaria la NPT durante largo tiempo, con las complicaciones que su

utilización puede ocasionar, como son colestasis (nulas en el grupo <35SG y del 6% en el grupo ≥35 SG) e infección de catéteres venosos (11% en el grupo <35 SG y del 32% en el grupo ≥35 SG).

Finalmente, estos pacientes precisan de una estancia hospitalaria prolongada con los elevados costes económicos para el sistema sanitario. Ya nos dimos cuenta al mirar nuestros resultados la relación casi lineal entre los días para el inicio de la nutrición enteral y el tiempo necesario de nutrición parenteral (**gráfico 13**), la estancia hospitalaria (**gráfica 14**) o la edad gestacional al parto (**gráfica 11**). En el **gráfico 11** puede observarse como la inmensa mayoría de los partos electivos pretérmino conseguían la introducción de la alimentación oral antes de la primera semana de vida.

Para evitar toda esta cascada de alteraciones y complicaciones, debemos reflexionar y atender a la fisiopatología del proceso. Aunque inicialmente modelos animales tuvieron éxito, el tratamiento intra-útero de la gastrosquisis no está recomendado de forma habitual (235). A pesar de las controversias, el intercambio de LA o su amnioinfusión no suele aconsejarse por el riesgo de parto prematuro y corio-amnionitis y se ha visto que el rápido recambio del mismo conllevaría un gran número de procedimientos con elevadas posibilidades de lesión iatrogénica (235). La amnioinfusión podría proponerse individualmente en caso graves de oligoamnios (121) ya que un oligohidramnios severo puede predisponer a un daño irreversible del intestino exteriorizado y un mayor riesgo de sufrimiento fetal o muerte debido a la compresión de los vasos umbilicales. Solamente en estos casos, los riesgos del procedimiento de la amnioinfusión serían más bajos que los resultados adversos mencionados anteriormente (118).

Hay pruebas convincentes de la *Sociedad Canadiense de Cirugía Pediátrica* que los bebés con gastrosquisis que nacen en un centro perinatal terciario tienen menos complicaciones postnatales que los bebés nacidos en centros más pequeños y con menos experiencia (363). Afortunadamente en España disponemos de bastantes centros sanitarios terciarios con UCI-N y equipos quirúrgicos preparados para intervenir esta patología.

Por otra parte, aunque aparentemente los conceptos de daño intestinal son aceptados por la gran mayoría de los autores aún existe gran controversia en relación al parto pretérmino y no se ha llegado a un consenso. El fundamento para la propuesta de gestación pretérmino es que acorta la duración de la exposición del intestino al líquido amniótico dañino y por otra parte, se disminuye el riesgo de muerte intrauterina en la fase final del embarazo (360).

Se administró betametasona materna por vía intramuscular previa al parto para maduración pulmonar fetal en el 52,4% de las gestaciones globales registradas y en todas las cesáreas pretérmino de nuestra serie (16,1% de las gestaciones ≥ 35 SG), que puede tener un efecto beneficioso como antiinflamatorio sobre la pared intestinal, como han demostrado algunos estudios experimentales (238)

Los más críticos al parto pretérmino, se aferran a las morbilidades que podría ocasionar un alumbramiento precoz (258). Sin embargo, desconociendo aún la causa exacta (ya sea por un posible malestar fetal o por el estado inflamatorio del intestino) las gastroquisis suelen conllevar un parto pretérmino de forma espontánea y son poco frecuentes aquellas que sobrepasan la 37^a semana gestacional y aún más las que llegan a las 38 semanas (244).

Aún así, adelantar el parto se trata de una medida muy controvertida, ya que se ha descrito clásicamente la prematuridad como un factor predictivo de mortalidad neonatal (432), pero sobre todo de morbilidad, relacionándose con sepsis neonatal (279), mayor tiempo para alcanzar la tolerancia oral completa y mayor tiempo de estancia hospitalaria (245). Es por ello que algunos autores no la recomiendan (243); sin embargo, otros han desarrollado protocolos de manejo clínico que incluyen la cesárea electiva a las 36 semanas con buenos resultados (alta tasa de cierre primario, tolerancia oral precoz) y sin consecuencias derivadas de la prematuridad (352). Llegados a éste punto, debemos recalcar que únicamente existen en la literatura 2 estudios que diferencien los partos prematuros espontáneos (recién nacidos con algún grado de sufrimiento) del parto pretérmino electivo (bebé en óptimas

condiciones) siendo este factor clave para determinar su pronóstico.

Una reciente revisión sistemática de la Cochrane (350) tras revisar la abundante literatura fue capaz de incluir sólo un pequeño ensayo debido a la escasez de casos y la poca información sobre datos esenciales para poder analizar (parto electivo/inducido vs espontáneo, semanas exactas de gestación,...) y los autores no pudieron establecer conclusiones con respecto al parto prematuro para recién nacidos con gastrosquisis, aunque hubo una tendencia hacia una estancia hospitalaria neonatal más corta y un cese más precoz de la nutrición parenteral. Sin embargo, existe una creciente evidencia de los estudios observacionales que los prematuros tardíos (34-35 semanas de gestación) pueden presentar mejores resultados postnatales (432).

Esto se debe a que, al evaluar la relación lineal entre la edad gestacional al momento del parto y el motivo del parto no se tiene en cuenta (electivo/programado vs espontáneo o urgente, presencia o no de sufrimiento fetal o cualquier cambio agudo que motive un parto urgente). Como tal, los bebés con partos prematuros espontáneos o partos prematuros por problemas graves intra-útero (vólvulos, atresias complejas, necrosis, perforaciones...) van a polarizar el grupo de prematuros hacia peores resultados (343). Es de destacar que 8 de los 12 estudios que no muestran ningún beneficio significativo para el parto pretérmino en la revisión de Cochrane tampoco mostraron ningún beneficio significativo para la conducta expectante con parto más cercano a término (409)

No existe ningún estudio que realmente diferencie los partos pretérmino electivos o programados con los espontáneos (433), sino simplemente estudios retrospectivos analizando los resultados en grupos preconfeccionados por las semanas de gestación; metiendo en el mismo saco los partos espontáneos prematuros (que suelen conllevar peor pronóstico (359)) con los partos controlados electivos (con mejor pronóstico), como comentamos anteriormente.

La vía del parto también es un tema controvertido, existiendo detractores (254) y defensores (347) del parto por cesárea. Aunque los datos

con respecto al parto vaginal son confusos hay que tener en cuenta, en general, cuando el parto se resuelve espontáneamente, no siempre están dadas las condiciones para el traslado al centro de mayor complejidad (si el niño no nace donde va a ser asistido). Es dificultosa, entre otros aspectos, la programación de la disponibilidad de un lugar en la unidad de cuidados intensivos, el cirujano debe estar disponible inmediatamente para evaluar e intervenir quirúrgicamente al bebé,.... Por todo esto, en ocasiones se prefiere la realización de una cesárea programada (254).

Recientemente, se ha empezado a utilizar en algunos centros (434) técnicas de Simil EXIT para la gastrosquisis (similar al “*extra utero intrapartum treatment*” de sus siglas en inglés, o lo que es lo mismo: corrección del defecto antes de cortar el cordón umbilical), preconizando que la corrección inmediata permite reducir el riesgo de lesión intestinal y permite su corrección mediante cierre primario en la totalidad de los pacientes. Creemos que estas técnicas no están exentas de riesgo, su indicaciones son muy precisas para patología de la vía aérea y no están indicadas para esta entidad pues no debe existir diferencia entre reducir el intestino sobre la madre durante el parto o hacerlo pocos minutos después en la misma incubadora de intensivos o en el quirófano.

Tras analizar los resultados obtenidos en nuestro medio, consolidamos más nuestra idea inicial de optimizar el resultado de los pacientes afectos de gastrosquisis mediante la estrategia de cesárea electiva apoyando la idea de que este tipo de parto tiene un efecto positivo sobre la morbi-mortalidad. Esto se puede explicar por la prevención de la compresión y efectos isquémicos de los órganos herniados durante el parto vaginal por la elección de la cesárea.

Dado que en la mayoría de casos existe un diagnóstico ecográfico prenatal, durante muchos años se ha intentado establecer criterios ecográficos de daño intestinal para indicar el parto pretérmino, sin llegar a un consenso. Se han investigado, en un intento de predecir la integridad del intestino y/o los resultados neonatales, un número de factores pronósticos ecográficos (435) incluyendo: la dilatación gástrica, la dilatación del intestino extra-abdominal o

intra-abdominal, el engrosamiento de la pared intestinal y el doppler de la arteria mesentérica.

La dilatación de asas intestinales intra/extra-abdominales se ha relacionado con complicaciones intestinales postnatales por algunos autores (211), si bien para otros no puede considerarse un marcador pronóstico y no debería indicarse el parto prematuro en ausencia de otra evidencia de compromiso fetal (210). Así pues, aunque el Doppler de la arteria mesentérica superior no se considera predictivo de mal pronóstico (318), alteraciones del flujo en la arteria umbilical podrían explicarse por compresión del cordón por las asas herniadas, pudiendo ser, según otros autores, causa de muerte fetal en el tercer trimestre (253).

Ghionzoli *et al* (322) investigaron el valor predictivo de un diagnóstico prenatal según la dilatación del intestino (> 18 mm) y se encontró que tenía una sensibilidad del 97% y 37% de especificidad para detectar la atresia intestinal. El valor predictivo negativo de esta prueba (99%) lleva a los autores a la conclusión de que la ausencia de dilatación del intestino fetal prácticamente excluye la presencia postnatal de atresia intestinal. Long *et al* (211), por otra parte, documentó una tasa de atresia del 30% en el grupo de fetos con gastrosquisis sin dilatación del intestino prenatal (<20 mm). En su serie, a pesar de no ser útil este parámetro para diagnosticar la presencia de atresia, los niños con dilatación tenían una estancia hospitalaria significativamente más larga y una mayor tasa de mortalidad. Kuleva *et al* (326) informaron que tan solo una pequeña dilatación del intestino intraabdominal (> 6 mm) era predictivo de gastrosquisis compleja (necrosis, atresia, vólvulo y perforación) con una odds ratio de 4,13 (IC del 95%: 1,32-12,9) y cada milímetro adicional de dilatación se asoció con un 10% más de riesgo de gastrosquisis compleja. Eh *et al* (208) informó que la dilatación del intestino intra-abdominal se asocia con una mayor tasa de complicaciones postnatales, pero sólo cuando se dilatan múltiples asas.

Los estudios antes mencionados son difíciles de comparar, debido a la diferencia en la definición de "dilatación del intestino". No obstante, parece

claro que la dilatación significativa del intestino intra o extra-abdominal no es probablemente una señal favorable. Su implicación exacta sin embargo, y cómo se debe orientar la gestación, todavía no está claro.

En nuestra población vimos que la dilatación prenatal ecográfica es un hallazgo habitual en las gestaciones ≥ 35 SG y muy escaso y asociado a GQ complejas en las gestaciones < 35 SG; y dilataciones mayores serán sugestivas de gastrosquisis complejas y las atresias múltiples (“apple peel”), las perforaciones, los vólvulos, las necrosis o las “closing” gastrosquisis. Al tratarse de gastrosquisis más complejas es preciso utilizar con mayor frecuencia resecciones intestinales, anastomosis y ostromías temporales con la consecuente mayor hospitalización y más tardío inicio de la alimentación. El número de complicaciones, la necesidad de re-intervenciones, el temido síndrome de intestino corto y la tasa de mortalidad son mayores de forma estadísticamente significativa. En la **tabla 16**, se observa que justamente en las gestaciones < 35 SG, donde esta hallazgo prenatal es más infrecuente a su vez es significativamente más indicativo de GQ compleja y por este motivo peor pronóstico.

Algunos investigadores han sugerido que la dilatación gástrica fetal se asocia con anomalías fetales del ritmo cardíaco, vólvulos, líquido amniótico teñido de meconio en el momento del parto, aumento de la duración de la estancia en la UCI neonatal y muerte neonatal (202). Estos datos los hemos podido validar con nuestro estudio; cuando se presenta una dilatación gástrica se observa una tendencia estadística hacia una mayor hospitalización y un tardío inicio a la nutrición enteral.

En nuestra muestra, la dilatación gástrica también se relaciona como factor predictivo de GQ complejas y junto a otros parámetros como la dilatación media de asas en la ecografía, la sonoluscencia y el engrosamiento de las paredes intestinales (**tabla 17**) se asocian a una tendencia estadística hacia una mayor hospitalización y un tardío cese de la nutrición parenteral.

De nuestros datos podemos deducir que el seguimiento ecográfico

prenatal permite monitorizar el estado de las asas intestinales. En cuanto aparece la sonolucencia de la pared del asa, creemos que se está iniciando el proceso inflamatorio, y se debe inducir el parto, si la edad gestacional lo permite. Hemos podido comprobar (ver **gráfica 5**: la relación "peel" vs edad gestacional) que estos cambios se inician habitualmente entre la 34 y 35 semana de gestación en los casos más precoces y no encontramos "peel" grueso en gestaciones pretérmino (tan solo a partir de las 37,6 semanas); este hallazgo no debe hacernos confundir ya que observamos cambios macroscópicos inflamatorios ("peel" o edema de asas) entre las 35 y 36 semanas haciéndonos pensar que vamos demasiado tarde (341).

Debe existir una excelente coordinación entre los equipos de obstetricia, neonatología y cirugía pediátrica. La programación de la cesárea permite obtener al paciente recién nacido por la mañana, evitando horarios intempestivos, y la realización de la cirugía en la misma incubadora de la UCI neonatal, no dependiendo de la situación de ocupación de quirófano (demora en el grupo <35SG hasta el cierre quirúrgico: 2,3 horas y el 96% se interviene en la incubadora de UCI-N).

En síntesis, en nuestra muestra, hemos podido confirmar que el grupo con cesárea electiva antes de las 35 semanas, con una gestación media de 34,2 semanas, no se observa "peel" y el cierre primario suele ser la técnica de elección (94,6%). Tal como se recoge en la **tabla 10**, en el parto <35SG, el paciente se desintuba en pocas horas requiriendo menor tiempo de ventilación mecánica (3,2 días de diferencia) y la nutrición enteral se inició de forma más precoz (7,3 días de diferencia media), retirándose antes la NPT (15,9 días de diferencia media) y reduciéndose la estancia hospitalaria y en UCI (14,3 y 15,2 días de diferencia media respectivamente). Se observó una disminución significativamente estadística de las complicaciones (16% vs 42%, $p=0,000$) a expensas sobretudo en el número de episodios de sepsis (11% vs 32% de bacteriemias) por menor días de nutrición parenteral. El aspecto del intestino

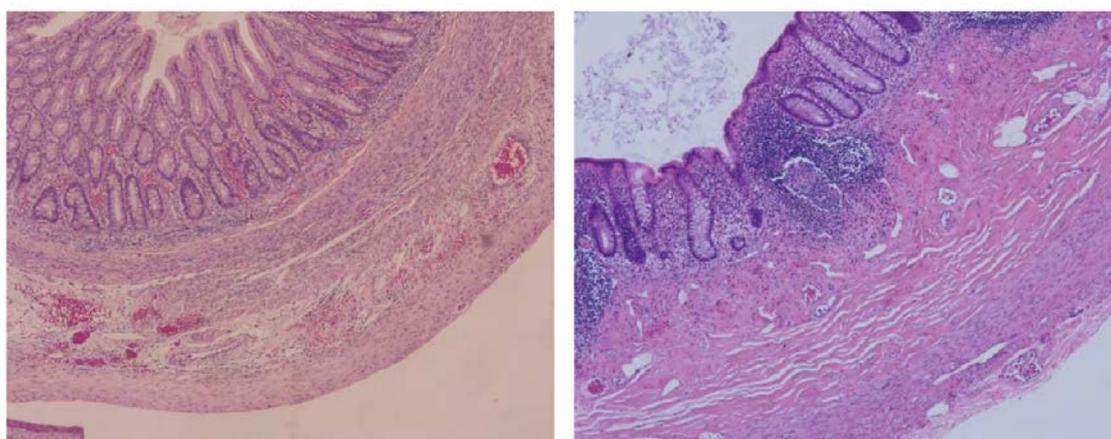
ha sido más próximo a la normalidad, sin inflamación significativa, lo que ha permitido una fácil reducción, dado que no se presenta desproporción visceroperitoneal por la llamada pérdida del derecho a domicilio del intestino. Realizamos el procedimiento bajo anestesia general para permitir una correcta revisión intestinal, corregir quirúrgicamente las potenciales atresias, y reubicar las asas de forma rápida sin resistencia por la prensa abdominal. El resultado estético es excelente, conservando el cordón umbilical). La ausencia de tensión intraabdominal nos garantiza el flujo esplácnico y evitamos un posible síndrome compartimental. No se han observado complicaciones derivadas por prematuridad y el desarrollo neurológico en los pacientes con mayor seguimiento es normal.

La principal mejora respecto al grupo clásico de pacientes con gastrosquisis radica en la reducción significativa del período de hipoperistalsis. Al evitar la inflamación de la pared abdominal, se respetan las estructuras neuroentéricas y sus moduladores o “pacemakers” (ICC), con lo que no se requiere un tiempo prolongado de recuperación. De este modo, el inicio de la nutrición enteral es precoz, sobre el quinto día de vida, y las necesidades de NPT se minimizan, así como las eventuales complicaciones derivadas de su administración. Con todo ello hemos obtenido una importante reducción en la estancia hospitalaria de estos pacientes, con el consiguiente ahorro de costes.

Una mejor comprensión de los mecanismos implicados en el daño del intestino delgado en la gastrosquisis es un requisito previo para el desarrollo de tratamientos eficaces. La mayoría de los recién nacidos con gastrosquisis no requieren resección del intestino delgado y, por lo tanto, pocos especímenes intestinales humanos están disponibles para el estudio; además, la resección se realiza en humanos sólo cuando el intestino presenta isquemia grave irreversible, lo que confunde los resultados de los estudios histológicos. Por lo tanto, las investigaciones sobre los mecanismos subyacentes a la dismotilidad en la gastrosquisis se basan esencialmente en modelos animales.

El modelo animal reproduce varias características importantes de la

gastrosquisis humana: el intestino delgado sale de la cavidad abdominal a través de la incisión quirúrgica en la pared abdominal y, por lo tanto, está expuesto al líquido amniótico y el intestino eviscerado muestra grados variables de formación de cáscara con engrosamiento, edema y retracción. Sin embargo, la exposición al líquido amniótico es más corta que en los fetos humanos con gastrosquisis, incluso después de la normalización de la duración de la gestación según el modelo animal utilizado y las limitaciones del procedimiento



Normal

Gastrosquisis

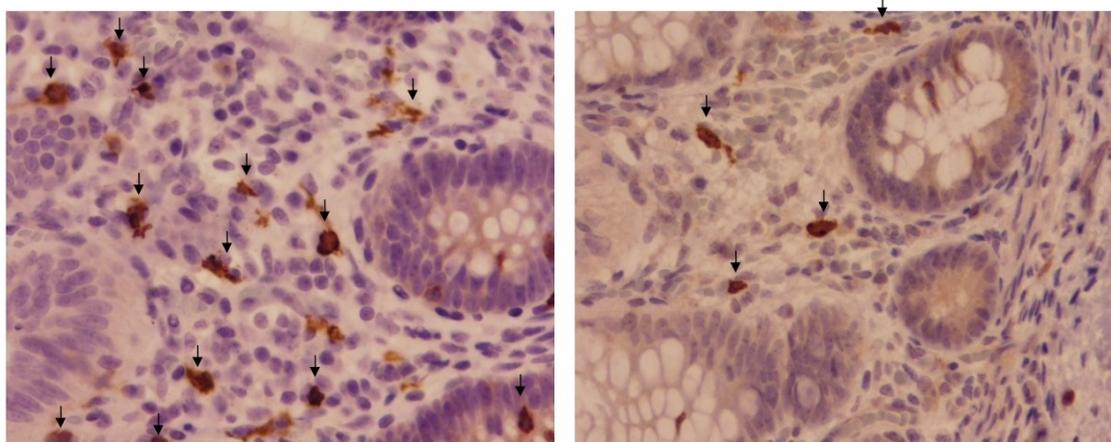


Ilustración 29 Estudio de ICC con c-kit. Recuento de células intersticiales de Cajal (flechas)

por la supervivencia tras la intervención inicial según la labilidad de la especie animal. Además, la isquemia intestinal relacionada con la compresión del intestino delgado a través de un pequeño defecto puede producirse en los fetos humanos, como se sugiere tanto por los casos clínicos con estrangulación manifiesta (“closing gastrosquisis”) como por estudios experimentales (51). Generalmente en los estudios experimentales con animales, en cambio, se

crea un gran defecto abdominal para evitar la estrangulación y la isquemia de las asas intestinales herniadas para asegurar así la supervivencia del animal en estudio por la labilidad del procedimiento.

En nuestro estudio hemos incluido el análisis del apéndice cecal de pacientes humanos para poder comprobar los resultados preliminares que se habían demostrado en estudios animales experimentales previos (66). En las apéndices de fetos ≥ 35 SG con gastrosquisis, se encontró la formación de “peel” por examen macroscópico y un mayor engrosamiento de la serosa, las capas musculares y la submucosa y espesor de las vellosidades respecto las gestaciones que terminaron antes de las 35 semanas.

Nuestros hallazgos en los apéndices cecales coinciden con estudios experimentales donde se utilizan varios modelos de gastrosquisis en ratas, corderos, conejos, y pollitos (54,68,70,71,101,102). Hemos podido observar la maduración fisiológica del Plexo Entérico y de la red de ICC (diferencias observadas entre los 2 grupos de control), que nos han permitido comprobar estadísticamente el decalaje, tras el ajuste por edad gestacional con el grupo control, en la maduración del plexo mientérico y la celularidad de la red de ICC entre las 2 estrategias. Así pues, tal como vemos en los **gráficos 18 y 19**, los pacientes con gastrosquisis de ≥ 35 SG presentan una celularidad menor y una inmadurez estadísticamente significativa tras el ajuste por edad con los controles sin gastrosquisis con las mismas semanas de gestación (ver **ilustración 29**).

El mayor hito y mayor innovación de este estudio ha sido poder constatar estadísticamente la relación inversa entre la madurez del Plexo Mientérico y el número por campo de Células Intersticiales de Cajal con el inicio de la peristalsis intestinal (inicio de la nutrición enteral y duración de la parenteral) y comprobar como la afectación del Plexo Entérico y la menor celularidad conllevan hipomotilidad intestinal y mayor número de episodios sépticos, además de otras complicaciones posiblemente atribuibles a la mayor estancia en UCI y hospitalaria por un curso evolutivo más tórpido.

En conclusión, al igual que se ha demostrado la alteración de las ICC

en algunas patologías intestinales neonatales (51), la GQ parece presentar una deplección transitoria de las ICC por la irritación que provoca el líquido amniótico sobre las asas intestinales expuestas. Este hecho se correlaciona clínicamente con la hipoperistalsis prolongada, que cede a medida que maduran y se reponen las ICC. En los casos de GQ que adelantamos el parto para evitar el engrosamiento de las asas, se mantiene el número de ICC normal y se evita la hipomotilidad que condiciona largos periodos de NPT y estancias hospitalarias prolongadas.

A pesar de haber conseguido avanzar en el conocimiento del entramado de la red de marcapasos intestinal, se necesitan más trabajos para dilucidar la ontogenia de las ICC en recién nacidos con gastrosquisis. Una mejor comprensión y, potencialmente, la capacidad de modular las ICC de tal manera que mejoren la función puede tener implicaciones significativas para el manejo de esta condición en el futuro.

Resulta obvio concluir, que se requiere una excelente coordinación entre ginecólogos especialistas materno-fetales, neonatología y cirujanos pediátricos para implementar estas estrategias perinatales y para el mejor resultado y tratamiento de estos pacientes con gastrosquisis.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones son las inherentes a los estudios prospectivos multicéntricos, donde los pacientes de cada centro son evaluados por profesionales diferentes; pero al ser todos ellos centros de referencia de la provincia se dispone de medios humanos y materiales y técnicas superponibles.

Al tratarse de un estudio de cohortes de 15 años de evolución, aunque el protocolo y las técnicas no han cambiado, pueden producirse otros factores de confusión que hayan influenciado en los resultados y hayan pasado desapercibidos en el análisis estadístico.

De la misma forma se trata de un estudio multicéntrico no aleatorizado y aunque las ventajas obvias son un mayor reclutamiento de pacientes en enfermedades poco frecuentes, debemos asegurarnos de la homogeneidad de las muestras entre los diferentes centros.

Aunque la apendicectomía incidental, inherente a la evisceración de las asas intestinales, forma parte de la práctica habitual en el cierre del defecto, no se ha realizado en la totalidad de los pacientes y su análisis inmuno-histológico (*c-Kit*,...) al ser un procedimiento costoso tampoco se emplea de rutina, por lo que se ha realizado expresamente para este estudio. Afortunadamente se han podido conseguir suficientes muestras como para obtener datos estadísticamente significativos.

Aunque se han analizado muchas variables sobre la evolución y las complicaciones a corto y medio plazo de nuestros pacientes, no se ha estudiado específicamente el desarrollo neurológico y los parámetros biométricos; aunque creemos que es una futura línea de investigación que vamos a comenzar a desarrollar.

Resumen

El protocolo de tratamiento de la gastrosquisis, adelantando el parto, con cesárea electiva antes de las 35 semanas evita en la mayoría de los casos la inflamación de las asas intestinales, facilitando su reducción a la cavidad abdominal y el cierre primario del defecto. A su vez minimiza la aparición de atresias y gastrosquisis complejas, reduciendo el período de hipoperistalsis intestinal, con introducción precoz de la alimentación oral y reducción de los días requeridos de NPT y la estancia hospitalaria.

Los resultados de nuestro estudio, utilizando estrategias de parto electivo con <35 SG, son alentadores y muestran un buen resultado funcional y estético, al tiempo que reduce la morbilidad y la estancia hospitalaria; evitando, a su vez, adelantar excesivamente el parto y las consecuencias derivadas de la prematuridad.

La monitorización ecográfica semanal de los signos de sufrimiento intestinal y la indicación de la cesárea electiva a las 24 horas siguientes de la aparición de estos signos es un buen método, fácil de realizar, que se ha mostrado eficaz para reducir o incluso eliminar la aparición del temible "peel". Los resultados de los pacientes analizados en el presente estudio muestran que raramente se desarrollan estos signos antes de las 34 semanas de gestación.

Se requiere una buena cooperación multidisciplinar entre los equipos de obstetricia, neonatología y cirugía pediátrica.

Futuras líneas de investigación

1. La investigación experimental para identificar los factores perinatales para ayudar a reducir el aparente incremento en la incidencia de la gastrosquisis.

2. Identificación de otros parámetros de detección prenatal para mejorar la morbi-mortalidad asociada con las gastrosquisis complejas.

3. Identificación de la gestión óptima de la gastrosquisis con ensayos aleatorizados y revisión sistemática de cierre primario y cierre diferido con silo.

4. Estudiar el papel de las ICC en la fisio-patología de las gastrosquisis y búsqueda de terapias diana focalizadas en estas células.

9.-Conclusiones

Conclusiones:

En nuestra serie multicéntrica de pacientes tratados por presentar gastrosquisis:

1.- Los pacientes tratados mediante cesárea electiva pretérmino (antes de las 35 semanas) presentan a corto y medio plazo una evolución satisfactoria con una menor tasa global de complicaciones (16,1%) y una mayor supervivencia (98,2%) que las gestaciones que se prolongan >35 SG.

El grupo pretérmino pudo beneficiarse en un 94,6% de un cierre primario inicial, con menor hospitalización media (diferencia de 14 días), menor incidencia de bacteriemias (11%), de infecciones respiratorias (2%) y de la herida (5,4%) y sin observarse ningún episodio de colestasis ni requerir NPT a largo plazo. También se redujo significativamente la frecuencia de reingresos (5,4%) y no se requirieron reintervenciones durante el primer año.

2.- Otros factores pronóstico de impacto significativo en la morbilidad han sido el tipo de gastrosquisis (simple/compleja) y la dilatación prenatal ecográfica gástrica y de las asas intestinales.

3.- Tras el análisis inmunohistoquímico de las muestras de apéndice cecal, se observó que los pacientes con el parto más allá de las 35 semanas presentaban un Plexo Mientérico más inmaduro y con menos ICC que los que nacieron antes de las 35 semanas y que los controles con la misma edad gestacional; así como, macroscópicamente mayor inflamación, edema y “peel” intestinal, cursando con una introducción tardía de la alimentación enteral, mayor duración de la NPT, estancias hospitalarias mayores y un mayor número de complicaciones.

10.-Bibliografía

1. Prefumo F, Izzi C. Fetal abdominal wall defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* abril de 2014;28(3):391-402.
2. Islam S. Advances in surgery for abdominal wall defects: gastroschisis and omphalocele. *Clin Perinatol.* junio de 2012;39(2):375-86.
3. Chan LCN, Tam YH, Lam HS, Lee KH, Ng PC. Gastroschisis, omphalocele or something else? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* enero de 2014;99(1):F86.
4. Das K. Gastroschisis. *Proc R Soc Med.* 1908;1(Obstet Gynaecol Sect):323-5.
5. Weber TR, Au-Fliegner M, Downard CD, Fishman SJ. Abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr.* agosto de 2002;14(4):491-7.
6. Guida E, Pini-Prato A, Mattioli G, Carlucci M, Avanzini S, Buffa P, et al. Abdominal wall defects: a 33-year unicentric experience. *Minerva Pediatr.* abril de 2013;65(2):179-85.
7. Mandelia A, Agarwala S, Sharma N, Solanki S, Panda S. Left-sided Gastroschisis: A Rare Congenital Anomaly. *J Clin Diagn Res JCDR.* octubre de 2013;7(10):2300-2.
8. Shi Y, Farinelli CK, Chang MS, Carpenter PM. Left-sided gastroschisis with placenta findings: case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):243-6.
9. Hardy D, Bhalla VK, Parkhurst C, Pipkin WL, Howell CG, Hatley RM. Gastroschisis associated with an omphalocele and intestinal atresia. *Pediatr Surg Int.* marzo de 2014;30(3):353-5.
10. McClellan EB, Shew SB, Lee SS, Dunn JCY, Deugarte DA. Liver herniation in gastroschisis: incidence and prognosis. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2011;46(11):2115-8.
11. Morris MW, Westmoreland T, Sawaya DE, Blewett CJ. Staged closure with negative pressure wound therapy for gastroschisis with liver herniation: a case report. *J Pediatr Surg.* mayo de 2013;48(5):E13-15.
12. Loane M, Dolk H, Kelly A, Teljeur C, Greenlees R, Denssem J, et al. Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* marzo de 2011;91 Suppl 1:S31-43.
13. Kirby RS, Marshall J, Tanner JP, Salemi JL, Feldkamp ML, Marengo L, et al. Prevalence and correlates of gastroschisis in 15 states, 1995 to 2005. *Obstet Gynecol.* agosto de 2013;122(2 Pt 1):275-81.
14. Jones AM, Isenburg J, Salemi JL, Arnold KE, Mai CT, Aggarwal D, et al. Increasing Prevalence of Gastroschisis - 14 States, 1995-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(2):23-6.
15. Johns FS. Congenital Defect of the Abdominal Wall in the Newborn. *Ann Surg.*

mayo de 1946;123(5):886-96.

16. Das K. Gastroschisis: Nomenclature and Classification. Proc R Soc Med. 1908;1(Obstet Gynaecol Sect):323-5.

17. Charlesworth P, Akinnola I, Hammerton C, Praveena P, Desai A, Patel S, et al. Preformed silos versus traditional abdominal wall closure in gastroschisis: 163 infants at a single institution. Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir. febrero de 2014;24(1):88-93.

18. Vila-Carbó JJ, Hernández E, Ayuso L, Ibáñez V. [Impact in our environment of a gastroschisis therapeutic management protocol]. Cir Pediátrica Organo Of Soc Esp Cir Pediátrica. octubre de 2008;21(4):203-8.

19. Ross AR, Hall NJ. Outcome reporting in randomized controlled trials and systematic reviews of gastroschisis treatment: a systematic review. J Pediatr Surg. agosto de 2016;51(8):1385-9.

20. Stevenson RE, Rogers RC, Chandler JC, Gauderer MWL, Hunter AGW. Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. Clin Genet. abril de 2009;75(4):326-33.

21. Sadler TW. The embryologic origin of ventral body wall defects. Semin Pediatr Surg. agosto de 2010;19(3):209-14.

22. Gershon MD, Payette RF, Rothman TP. Development of the enteric nervous system. Fed Proc. abril de 1983;42(6):1620-5.

23. Lecoin L, Gabella G, Le Douarin N. Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel. Dev Camb Engl. marzo de 1996;122(3):725-33.

24. Newgreen D, Young HM. Enteric nervous system: development and developmental disturbances--part 2. Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc. agosto de 2002;5(4):329-49.

25. Fu M, Tam PKH, Sham MH, Lui VCH. Embryonic development of the ganglion plexuses and the concentric layer structure of human gut: a topographical study. Anat Embryol (Berl). abril de 2004;208(1):33-41.

26. Beckett EAH, Ro S, Bayguinov Y, Sanders KM, Ward SM. Kit signaling is essential for development and maintenance of interstitial cells of Cajal and electrical rhythmicity in the embryonic gastrointestinal tract. Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat. enero de 2007;236(1):60-72.

27. Belzer V, Kobilov T, Rich A, Hanani M. Intercellular coupling among interstitial cells of Cajal in the guinea pig small intestine. Cell Tissue Res. enero de 2002;307(1):15-21.

28. Bettolli M, De Carli C, Cornejo-Palma D, Jolin-Dahel K, Wang X-Y, Huizinga J, et al. Interstitial cell of Cajal loss correlates with the degree of inflammation in the human appendix and reverses after inflammation. J Pediatr Surg. octubre de 2012;47(10):1891-9.

29. Chen Y, Shamu T, Chen H, Besmer P, Sawyers CL, Chi P. Visualization of the

interstitial cells of cajal (ICC) network in mice. *J Vis Exp JoVE*. 27 de julio de 2011;(53).

30. Cheng W, Lui VC, Chen QM, Tam PK. Enteric nervous system, interstitial cells of cajal, and smooth muscle vacuolization in segmental dilatation of jejunum. *J Pediatr Surg*. junio de 2001;36(6):930-5.

31. Santos MM, Tannuri U, Maksoud JG. Alterations of enteric nerve plexus in experimental gastroschisis: is there a delay in the maturation? *J Pediatr Surg*. octubre de 2003;38(10):1506-11.

32. Auber F, Danzer E, Noché-Monnery M-E, Sarnacki S, Trugnan G, Boudjemaa S, et al. Enteric Nervous System Impairment in Gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 25 de octubre de 2012;

33. Grider JR. Focus on «molecular markers expressed in cultured and freshly isolated interstitial cells of Cajal». *Am J Physiol Cell Physiol*. agosto de 2000;279(2):C284-285.

34. Huizinga JD, Chen J-H, Zhu YF, Pawelka A, McGinn RJ, Bardakjian BL, et al. The origin of segmentation motor activity in the intestine. *Nat Commun*. 2014;5:3326.

35. Junquera C, Martínez-Ciriano C, Castiella T, Serrano P, Azanza MJ, Ramón y Cajal Junquera S. Immunohistochemical and ultrastructural characteristics of interstitial cells of Cajal in the rabbit duodenum. Presence of a single cilium. *J Cell Mol Med*. 2007;11(4):776-87.

36. Ward SM, Gershon MD, Keef K, Bayguinov YR, Nelson C, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal and electrical activity in ganglionic and aganglionic colons of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. agosto de 2002;283(2):G445-456.

37. Xu W-D, Jiang X, Lan L, Wang C-H, Tong H-X, Wang B-X. Long-term culture and cryopreservation of interstitial cells of Cajal. *Scand J Gastroenterol*. Enero de 2012;47(1):89-98.

38. Goyal RK. Revised role of interstitial cells of Cajal in cholinergic neurotransmission in the gut. *J Physiol*. 1 de noviembre de 2013;591(Pt 21):5413-4.

39. Gockel I, Bohl JRE, Eckardt VF, Junginger T. Reduction of interstitial cells of Cajal (ICC) associated with neuronal nitric oxide synthase (n-NOS) in patients with achalasia. *Am J Gastroenterol*. abril de 2008;103(4):856-64.

40. Garcia-Lopez P, Garcia-Marin V, Martínez-Murillo R, Freire M. Updating old ideas and recent advances regarding the Interstitial Cells of Cajal. *Brain Res Rev*. octubre de 2009;61(2):154-69.

41. Fausone-Pellegrini M-S, Vannucchi M-G, Alaggio R, Strojna A, Midrio P. Morphology of the interstitial cells of Cajal of the human ileum from foetal to neonatal life. *J Cell Mol Med*. junio de 2007;11(3):482-94.

42. Der-Silaphet T, Malysz J, Hagel S, Larry Arsenault A, Huizinga JD. Interstitial cells of cajal direct normal propulsive contractile activity in the mouse small intestine. *Gastroenterology*. abril de 1998;114(4):724-36.

43. Der T, Bercik P, Donnelly G, Jackson T, Berezin I, Collins SM, et al. Interstitial cells

of cajal and inflammation-induced motor dysfunction in the mouse small intestine. *Gastroenterology*. diciembre de 2000;119(6):1590-9.

44. Khen N, Jaubert F, Sauvat F, Fourcade L, Jan D, Martinovic J, et al. Fetal intestinal obstruction induces alteration of enteric nervous system development in human intestinal atresia. *Pediatr Res*. diciembre de 2004;56(6):975-80.

45. Olguner M, Akgür FM. Impact of corticosteroid on intestinal injury in a gastroschisis rat model: morphometric analysis. *J Pediatr Surg*. agosto de 2006;41(8):1498-1499; author reply 1499.

46. Faussonne-Pellegrini MS, Thuneberg L. Guide to the identification of interstitial cells of Cajal. *Microsc Res Tech*. 15 de noviembre de 1999;47(4):248-66.

47. Sarna SK. Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. febrero de 2008;294(2):G372-390.

48. Komuro T, Seki K, Horiguchi K. Ultrastructural characterization of the interstitial cells of Cajal. *Arch Histol Cytol*. octubre de 1999;62(4):295-316.

49. Komuro T, Tokui K, Zhou DS. Identification of the interstitial cells of Cajal. *Histol Histopathol*. julio de 1996;11(3):769-86.

50. Komuro T. Structure and organization of interstitial cells of Cajal in the gastrointestinal tract. *J Physiol*. 1 de noviembre de 2006;576(Pt 3):653-8.

51. Huizinga JD, Berezin I, Chorneyko K, Thuneberg L, Sircar K, Hewlett BR, et al. Interstitial Cells of Cajal: Pacemaker Cells? *Am J Pathol*. Diciembre de 1998;153(6):2008-11.

52. Iino S, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal are functionally innervated by excitatory motor neurones in the murine intestine. *J Physiol*. 15 de abril de 2004;556(Pt 2):521-30.

53. Faussonne-Pellegrini MS. Interstitial cells of Cajal: once negligible players, now blazing protagonists. *Ital J Anat Embryol Arch Ital Anat Ed Embriologia*. marzo de 2005;110(1):11-31.

54. Rømert P, Mikkelsen HB. c-kit immunoreactive interstitial cells of Cajal in the human small and large intestine. *Histochem Cell Biol*. marzo de 1998;109(3):195-202.

55. Radenkovic G, Savic V, Mitic D, Grahovac S, Bjelakovic M, Krstic M. Development of c-kit immunopositive interstitial cells of Cajal in the human stomach. *J Cell Mol Med*. mayo de 2010;14(5):1125-34.

56. Lee JC, Thuneberg L, Berezin I, Huizinga JD. Generation of slow waves in membrane potential is an intrinsic property of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol*. agosto de 1999;277(2 Pt 1):G409-423.

57. Richter A, Wit C, Vanderwinden J-M, Wit J, Barthlen W. Interstitial cells of Cajal in the vermiform appendix in childhood. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir*. febrero de 2009;19(1):30-3.

58. Ro S, Park C, Jin J, Zheng H, Blair PJ, Redelman D, et al. A model to study the phenotypic changes of interstitial cells of Cajal in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. marzo de 2010;138(3):1068-1078.e1-2.
59. Komuro T. Comparative morphology of interstitial cells of Cajal: ultrastructural characterization. *Microsc Res Tech*. 15 de noviembre de 1999;47(4):267-85.
60. Ordög T, Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of cajal generate electrical slow waves in the murine stomach. *J Physiol*. 1 de julio de 1999;518 (Pt 1):257-69.
61. Wu JJ, Rothman TP, Gershon MD. Development of the interstitial cell of Cajal: origin, kit dependence and neuronal and nonneuronal sources of kit ligand. *J Neurosci Res*. 1 de febrero de 2000;59(3):384-401.
62. Vargun R, Aktug T, Heper A, Bingol-kologlu M. Effects of intrauterine treatment on interstitial cells of Cajal in gastroschisis. *J Pediatr Surg*. mayo de 2007;42(5):783-7.
63. Vannucchi MG, Corsani L, Faussone-Pellegrini MS. Substance P immunoreactive nerves and interstitial cells of Cajal in the rat and guinea-pig ileum. A histochemical and quantitative study. *Neurosci Lett*. 11 de junio de 1999;268(1):49-52.
64. Yoo S-Y, Jung S-H, Eom M, Kim I, Han A. Delayed maturation of interstitial cells of Cajal in meconium obstruction. *J Pediatr Surg*. diciembre de 2002;37(12):1758-61.
65. Ward SM. Interstitial cells of Cajal in enteric neurotransmission. *Gut*. diciembre de 2000;47 Suppl 4:iv40-43; discussion iv52.
66. Midrio P, Faussone-Pellegrini MS, Vannucchi MG, Flake AW. Gastroschisis in the rat model is associated with a delayed maturation of intestinal pacemaker cells and smooth muscle cells. *J Pediatr Surg*. octubre de 2004;39(10):1541-7.
67. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Liu H, Descamps D, De Laet MH, Vanderhaeghen JJ. Interstitial cells of Cajal in human colon and in Hirschsprung's disease. *Gastroenterology*. octubre de 1996;111(4):901-10.
68. Poole DP, Hunne B, Robbins HL, Furness JB. Protein kinase C isoforms in the enteric nervous system. *Histochem Cell Biol*. julio de 2003;120(1):51-61.
69. Salmhofer H, Neuhuber WL, Ruth P, Huber A, Russwurm M, Allescher HD. Pivotal role of the interstitial cells of Cajal in the nitric oxide signaling pathway of rat small intestine. Morphological evidence. *Cell Tissue Res*. septiembre de 2001;305(3):331-40.
70. Rumessen JJ. Identification of interstitial cells of Cajal. Significance for studies of human small intestine and colon. *Dan Med Bull*. junio de 1994;41(3):275-93.
71. Vanderwinden JM, Rumessen JJ, Bernex F, Schiffmann SN, Panthier JJ. Distribution and ultrastructure of interstitial cells of Cajal in the mouse colon, using antibodies to Kit and Kit(W-lacZ) mice. *Cell Tissue Res*. noviembre de 2000;302(2):155-70.
72. Sanders KM, Ward SM, Koh SD. Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. julio de 2014;94(3):859-907.

-
73. Huizinga JD, Berezin I, Sircar K, Hewlett B, Donnelly G, Bercik P, et al. Development of interstitial cells of Cajal in a full-term infant without an enteric nervous system. *Gastroenterology*. febrero de 2001;120(2):561-7.
74. Ward SM, Sanders KM, Hirst GDS. Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. abril de 2004;16 Suppl 1:112-7.
75. Piotrowska AP, Rolle U, Chertin B, De Caluwé D, Bianchi A, Puri P. Alterations in smooth muscle contractile and cytoskeleton proteins and interstitial cells of Cajal in megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome. *J Pediatr Surg*. mayo de 2003;38(5):749-55.
76. Midrio P, Vannucchi MG, Pieri L, Alaggio R, Faussonne-Pellegrini MS. Delayed development of interstitial cells of Cajal in the ileum of a human case of gastroschisis. *J Cell Mol Med*. abril de 2008;12(2):471-8.
77. Sanders KM. A case for interstitial cells of Cajal as pacemakers and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. agosto de 1996;111(2):492-515.
78. Takayama I, Horiguchi K, Daigo Y, Mine T, Fujino MA, Ohno S. The interstitial cells of Cajal and a gastroenteric pacemaker system. *Arch Histol Cytol*. marzo de 2002;65(1):1-26.
79. Huizinga JD, Zhu Y, Ye J, Molleman A. High-conductance chloride channels generate pacemaker currents in interstitial cells of Cajal. *Gastroenterology*. noviembre de 2002;123(5):1627-36.
80. Huizinga JD, Robinson TL, Thomsen L. The search for the origin of rhythmicity in intestinal contraction; from tissue to single cells. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc*. febrero de 2000;12(1):3-9.
81. Liu LW, Farraway L, Berezin I, Huizinga JD. Interstitial cells of Cajal: mediators of communication between circular and longitudinal muscle layers of canine colon. *Cell Tissue Res*. octubre de 1998;294(1):69-79.
82. Wang XY, Sanders KM, Ward SM. Intimate relationship between interstitial cells of cajal and enteric nerves in the guinea-pig small intestine. *Cell Tissue Res*. febrero de 1999;295(2):247-56.
83. Young HM, Ciampoli D, Southwell BR, Newgreen DF. Origin of interstitial cells of Cajal in the mouse intestine. *Dev Biol*. 25 de noviembre de 1996;180(1):97-107.
84. Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation. *Anat Rec*. 1 de enero de 2001;262(1):125-35.
85. Takaki M. Gut pacemaker cells: the interstitial cells of Cajal (ICC). *J Smooth Muscle Res Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi*. octubre de 2003;39(5):137-61.
86. Klüppel M, Huizinga JD, Malysz J, Bernstein A. Developmental origin and Kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat*. enero de 1998;211(1):60-71.
-

87. Rumessen JJ, Thuneberg L. Pacemaker cells in the gastrointestinal tract: interstitial cells of Cajal. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;216:82-94.
88. Ward SM, Sanders KM. Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 1 de noviembre de 2006;576(Pt 3):675-82.
89. Huizinga JD, White EJ. Progenitor cells of interstitial cells of Cajal: on the road to tissue repair. *Gastroenterology.* abril de 2008;134(4):1252-4.
90. Horiguchi K, Komuro T. Ultrastructural characterization of interstitial cells of Cajal in the rat small intestine using control and Ws/Ws mutant rats. *Cell Tissue Res.* agosto de 1998;293(2):277-84.
91. Ward SM, Sanders KM. Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* septiembre de 2001;281(3):G602-611.
92. Piotrowska AP, Solari V, de Caluwé D, Puri P. Immunocolocalization of the heme oxygenase-2 and interstitial cells of Cajal in normal and aganglionic colon. *J Pediatr Surg.* enero de 2003;38(1):73-7.
93. Huizinga JD, Chen J-H. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep.* enero de 2014;16(1):363.
94. Kaszuba-Zwoińska J, Gil K, Ziomber A, Zaraska W, Pawlicki R, Królczyk G, et al. Loss of interstitial cells of Cajal after pulsating electromagnetic field (PEMF) in gastrointestinal tract of the rats. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* septiembre de 2005;56(3):421-32.
95. Sanders KM. Interstitial cells of Cajal at the clinical and scientific interface. *J Physiol.* 1 de noviembre de 2006;576(Pt 3):683-7.
96. Kito Y, Mitsui R, Ward SM, Sanders KM. Characterization of slow waves generated by myenteric interstitial cells of Cajal of the rabbit small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 1 de marzo de 2015;308(5):G378-388.
97. Wang B, Kunze WA, Zhu Y, Huizinga JD. In situ recording from gut pacemaker cells. *Pflugers Arch.* octubre de 2008;457(1):243-51.
98. Macedo M, Martins J, Meyer K, Soares I. Study of Density of Interstitial Cells of Cajal in the Terminal Intestine of Rats with Anorectal Malformation. *Eur J Pediatr Surg.* abril de 2008;18(2):75-9.
99. Newman CJ, Laurini RN, Lesbros Y, Reinberg O, Meyrat BJ. Interstitial cells of Cajal are normally distributed in both ganglionated and aganglionic bowel in Hirschsprung's disease. *Pediatr Surg Int.* noviembre de 2003;19(9-10):662-8.
100. Poole DP, Van Nguyen T, Kawai M, Furness JB. Protein kinases expressed by interstitial cells of Cajal. *Histochem Cell Biol.* enero de 2004;121(1):21-30.
101. Rumessen JJ, Vanderwinden J-M. Interstitial cells in the musculature of the

gastrointestinal tract: Cajal and beyond. *Int Rev Cytol.* 2003;229:115-208.

102. Zani-Ruttenstock E, Zani A, Paul A, Diaz-Cano S, Ade-Ajayi N. Interstitial cells of Cajal are decreased in patients with gastroschisis associated intestinal dysmotility. *J Pediatr Surg.* mayo de 2015;50(5):750-4.

103. Zhu YF, Wang X-Y, Lowie B-J, Parsons S, White L, Kunze W, et al. Enteric sensory neurons communicate with interstitial cells of Cajal to affect pacemaker activity in the small intestine. *Pflugers Arch.* julio de 2014;466(7):1467-75.

104. Zárate N, Mearin F, Wang X-Y, Hewlett B, Huizinga JD, Malagelada J-R. Severe idiopathic gastroparesis due to neuronal and interstitial cells of Cajal degeneration: pathological findings and management. *Gut.* julio de 2003;52(7):966-70.

105. Streutker CJ, Huizinga JD, Driman DK, Riddell RH. Interstitial cells of Cajal in health and disease. Part I: normal ICC structure and function with associated motility disorders. *Histopathology.* enero de 2007;50(2):176-89.

106. Thomsen L, Robinson TL, Lee JC, Farraway LA, Hughes MJ, Andrews DW, et al. Interstitial cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nat Med.* julio de 1998;4(7):848-51.

107. Wester T, Eriksson L, Olsson Y, Olsen L. Interstitial cells of Cajal in the human fetal small bowel as shown by c-kit immunohistochemistry. *Gut.* enero de 1999;44(1):65-71.

108. Timmermans JP. Interstitial cells of Cajal: is their role in gastrointestinal function in view of therapeutic perspectives underestimated or exaggerated? *Folia Morphol.* 2001;60(1):1-9.

109. Huizinga JD, Zarate N, Farrugia G. Physiology, Injury, and Recovery of Interstitial Cells of Cajal: Basic and Clinical Science. *Gastroenterology.* 1 de noviembre de 2009;137(5):1548-56.

110. Mitsui R, Komuro T. Distribution and ultrastructure of interstitial cells of Cajal in the gastric antrum of wild-type and Ws/Ws rats. *Anat Embryol (Berl).* mayo de 2003;206(6):453-60.

111. Choi WW, McBride CA, Bourke C, Borzi P, Choo K, Walker R, et al. Long-term review of sutureless ward reduction in neonates with gastroschisis in the neonatal unit. *J Pediatr Surg.* agosto de 2012;47(8):1516-20.

112. Auber F. [Gastroschisis: puzzles, advances and challenges]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* junio de 2010;17(6):822-3.

113. Folkerth RD, Habbe DM, Boyd TK, McMillan K, Gromer J, Sens MA, et al. Gastroschisis, destructive brain lesions, and placental infarction in the second trimester suggest a vascular pathogenesis. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* octubre de 2013;16(5):391-6.

114. Barrett MJ, Kozdoba O, Al Assaf N, Gillick J, Mortell A, Foran A. The national incidence and outcomes of gastroschisis repairs. *Ir Med J.* marzo de 2014;107(3):83-5.

115. Jones KL, Weiss LA, Hagey LR, Gonzalez V, Benirschke K, Chambers CD. Altered lipid metabolism in gastroschisis: a novel hypothesis. *Am J Med Genet A*. agosto de 2013;161A(8):1860-5.
116. Jones KL, Benirschke K, Chambers CD. Gastroschisis: etiology and developmental pathogenesis. *Clin Genet*. abril de 2009;75(4):322-5.
117. Correia-Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, Henriques-Coelho T, Estevão-Costa J, Flake AW, et al. Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg*. enero de 2002;37(1):31-5.
118. Burc L, Volumenie J-L, de Lagausie P, Guibourdenche J, Oury J-F, Vuillard E, et al. Amniotic fluid inflammatory proteins and digestive compounds profile in fetuses with gastroschisis undergoing amnioexchange. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. abril de 2004;111(4):292-7.
119. Albert A, Margarit J, Julia V, Sancho MA, Galan X, Lopez D, et al. Morphology and mucosal biochemistry of gastroschisis intestine in urine-free amniotic fluid. *J Pediatr Surg*. agosto de 2003;38(8):1217-20.
120. Langer JC, Khanna J, Caco C, Dykes EH, Nicolaidis KH. Prenatal diagnosis of gastroschisis: development of objective sonographic criteria for predicting outcome. *Obstet Gynecol*. enero de 1993;81(1):53-6.
121. Aktuğ T, Erdağ G, Kargi A, Akgür FM, Tibboel D. Amnio-allantoic fluid exchange for the prevention of intestinal damage in gastroschisis: an experimental study on chick embryos. *J Pediatr Surg*. marzo de 1995;30(3):384-7.
122. Aktuğ T, Demir N, Akgür FM, Olguner M. Pretreatment of gastroschisis with transabdominal amniotic fluid exchange. *Obstet Gynecol*. mayo de 1998;91(5 Pt 2):821-3.
123. Wilson RD, Johnson MP. Congenital abdominal wall defects: an update. *Fetal Diagn Ther*. octubre de 2004;19(5):385-98.
124. Correa C, Mallarino C, Peña R, Rincón LC, Gracia G, Zarante I. Congenital malformations of pediatric surgical interest: prevalence, risk factors, and prenatal diagnosis between 2005 and 2012 in the capital city of a developing country. Bogotá, Colombia. *J Pediatr Surg*. julio de 2014;49(7):1099-103.
125. Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC. Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med*. junio de 2011;16(3):164-72.
126. Yazdy MM, Werler MM, Anderka M, Langlois PH, Vieira VM. Spatial analysis of gastroschisis in Massachusetts and Texas. *Ann Epidemiol*. enero de 2015;25(1):7-14.
127. Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric abdominal wall defects. *Surg Clin North Am*. octubre de 2013;93(5):1255-67.
128. Vo L-UT, Langlois PH. Time trends in prevalence of gastroschisis in Texas, 1999 to 2011: Subgroup analyses by maternal and infant characteristics. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. noviembre de 2015;103(11):928-40.

-
129. Loane M, Dolk H, Bradbury I, EUROCAT Working Group. Increasing prevalence of gastroschisis in Europe 1980-2002: a phenomenon restricted to younger mothers? *Paediatr Perinat Epidemiol.* julio de 2007;21(4):363-9.
130. Whitehall JS, Kandasamy Y, Stalewski H, Gill A. Perinatal demography of gastroschisis in North Queensland. *J Paediatr Child Health.* diciembre de 2010;46(12):749-53.
131. Kazaura MR, Lie RT, Irgens LM, Didriksen A, Kapstad M, Egenaes J, et al. Increasing risk of gastroschisis in Norway: an age-period-cohort analysis. *Am J Epidemiol.* 15 de febrero de 2004;159(4):358-63.
132. Marshall J, Salemi JL, Tanner JP, Ramakrishnan R, Feldkamp ML, Marengo LK, et al. Prevalence, Correlates, and Outcomes of Omphalocele in the United States, 1995-2005. *Obstet Gynecol.* agosto de 2015;126(2):284-93.
133. Lakshminarayanan B, Lakhoo K. Abdominal wall defects. *Early Hum Dev.* diciembre de 2014;90(12):917-20.
134. Frolov P, Alali J, Klein MD. Clinical risk factors for gastroschisis and omphalocele in humans: a review of the literature. *Pediatr Surg Int.* diciembre de 2010;26(12):1135-48.
135. Rocha FG, Zalud I, Dye T. Ethnic variation of gastroschisis and omphalocele in the United States of America. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* septiembre de 2014;27(14):1428-30.
136. Gamba P, Midrio P. Abdominal wall defects: Prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes. *Semin Pediatr Surg.* octubre de 2014;23(5):283-90.
137. Bergholz R, Boettcher M, Reinshagen K, Wenke K. Complex gastroschisis is a different entity to simple gastroschisis affecting morbidity and mortality-a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Surg.* octubre de 2014;49(10):1527-32.
138. Emil S, Canvasser N, Chen T, Friedrich E, Su W. Contemporary 2-year outcomes of complex gastroschisis. *J Pediatr Surg.* agosto de 2012;47(8):1521-8.
139. Butler AE, Puligandla PS, Skarsgard ED. The Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet): Lessons Learned from a National Registry Devoted to the Study of Congenital Diaphragmatic Hernia and Gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* diciembre de 2015;25(6):474-80.
140. Molik KA, Gingalewski CA, West KW, Rescorla FJ, Scherer LR, Engum SA, et al. Gastroschisis: a plea for risk categorization. *J Pediatr Surg.* enero de 2001;36(1):51-5.
141. Friedmacher F, Hock A, Castellani C, Avian A, Höllwarth ME. Gastroschisis-related complications requiring further surgical interventions. *Pediatr Surg Int.* junio de 2014;30(6):615-20.
142. Arnold MA, Chang DC, Nabaweesi R, Colombani PM, Bathurst MA, Mon KS,

et al. Risk stratification of 4344 patients with gastroschisis into simple and complex categories. *J Pediatr Surg.* septiembre de 2007;42(9):1520-5.

143. de Buys Roessingh AS, Dampousse A, Ballabeni P, Dubois J, Bouchard S. Predictive factors at birth of the severity of gastroschisis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 15 de noviembre de 2015;6(4):228-34.

144. Albert A, Sancho MA, Juliá V, Díaz F, Bombí JA, Morales L. Intestinal damage in gastroschisis is independent of the size of the abdominal defect. *Pediatr Surg Int.* marzo de 2001;17(2-3):116-9.

145. Bano R, Memon AA, Mushtaq A. Gastroschisis. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* junio de 2013;23(6):432-3.

146. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A.* 1 de abril de 2007;143A(7):639-52.

147. Holland AJA, Walker K, Badawi N. Gastroschisis: an update. *Pediatr Surg Int.* septiembre de 2010;26(9):871-8.

148. Lubinsky M. A vascular and thrombotic model of gastroschisis. *Am J Med Genet A.* abril de 2014;164A(4):915-7.

149. Lubinsky M. Hypothesis: Estrogen related thrombosis explains the pathogenesis and epidemiology of gastroschisis. *Am J Med Genet A.* abril de 2012;158A(4):808-11.

150. Rittler M, Vauthay L, Mazzitelli N. Gastroschisis is a defect of the umbilical ring: evidence from morphological evaluation of stillborn fetuses. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* abril de 2013;97(4):198-209.

151. Bergman A, Heindel JJ, Kasten T, Kidd KA, Jobling S, Neira M, et al. The impact of endocrine disruption: a consensus statement on the state of the science. *Environ Health Perspect.* abril de 2013;121(4):A104-106.

152. Castilla EE, Mastroiacovo P, Orioli IM. Gastroschisis: international epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 de agosto de 2008;148C(3):162-79.

153. Csermely G, Susánszky E, Czeizel AE. Association of young and advanced age of pregnant women with the risk of isolated congenital abnormalities in Hungary - a population-based case-matched control study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 29 de mayo de 2014;1-7.

154. Baer RJ, Chambers CD, Jones KL, Shew SB, MacKenzie TC, Shaw GM, et al. Maternal factors associated with the occurrence of gastroschisis. *Am J Med Genet A.* julio de 2015;167(7):1534-41.

155. Shariff F, Peters PA, Arbour L, Greenwood M, Skarsgard E, Brindle M. Maternal and community predictors of gastroschisis and congenital diaphragmatic hernia in Canada. *Pediatr Surg Int.* noviembre de 2015;31(11):1055-60.

-
156. Rittler M, Campaña H, Ermini ML, Gili JA, Poletta FA, Pawluk MS, et al. Gastroschisis and young mothers: What makes them different from other mothers of the same age? *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* junio de 2015;103(6):536-43.
157. Block SR, Watkins SM, Salemi JL, Rutkowski R, Tanner JP, Correia JA, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of selected birth defects: evidence of a dose-response relationship. *Paediatr Perinat Epidemiol.* noviembre de 2013;27(6):521-31.
158. Siega-Riz AM, Herring AH, Olshan AF, Smith J, Moore C, National Birth Defects Prevention Study. The joint effects of maternal prepregnancy body mass index and age on the risk of gastroschisis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* enero de 2009;23(1):51-7.
159. Robledo-Aceves M, Bobadilla-Morales L, Mellín-Sánchez EL, Corona-Rivera A, Pérez-Molina JJ, Cárdenas-Ruiz Velasco JJ, et al. Prevalence and risk factors for gastroschisis in a public hospital from west México. *Congenit Anom.* 22 de septiembre de 2014;
160. Lam PK, Torfs CP, Brand RJ. A low pregnancy body mass index is a risk factor for an offspring with gastroschisis. *Epidemiol Camb Mass.* noviembre de 1999;10(6):717-21.
161. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz A-M, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* agosto de 2007;161(8):745-50.
162. Allman R, Sousa J, Walker MW, Laughon MM, Spitzer AR, Clark RH. The epidemiology, prevalence and hospital outcomes of infants with gastroschisis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 7 de julio de 2016;
163. Marinovic VM, Lukac M, Mikovic Z, Grujic B, Milickovic M, Samardzija G, et al. Outcome differences between simple and complex gastroschisis. *Ann Ital Chir.* 14 de octubre de 2016;87.
164. Brender JD, Weyer PJ. Agricultural Compounds in Water and Birth Defects. *Curr Environ Health Rep.* junio de 2016;3(2):144-52.
165. Kohl M, Wiesel A, Schier F. Familial recurrence of gastroschisis: literature review and data from the population-based birth registry «Mainz Model». *J Pediatr Surg.* septiembre de 2010;45(9):1907-12.
166. Nazer Herrera J, Karachon Essedin L, Cifuentes Ovalle L, Assar Cuevas R. [Gastroschisis: A pandemic with increasing rates? ECLAMC experience in Chile 1982-2015]. *Rev Chil Pediatr.* octubre de 2016;87(5):380-6.
167. Savoie KB, Bachier-Rodriguez M, Jones TL, Jeffreys K, Papraniku D, Sevilla W, et al. Standardization of Feeding Advancement After Neonatal Gastrointestinal Surgery: Does It Improve Outcomes? *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 15 de julio de 2016;
168. Marshall Niles SG, Mitchell-Fearon K, Gill MI, DeSouza CJ, Fearon IC, Abel CA, et al. Mortality-related factors in gastroschisis - a Jamaican perspective. *J Pediatr Surg.* 30 de octubre de 2016;
-

169. Fuentes S, Marti E, Delgado M-D, Gomez A. Management of the Sequelae of Severe Congenital Abdominal Wall Defects. *Arch Plast Surg.* mayo de 2016;43(3):258-64.
170. Fawley JA, Abdelhafeez AH, Schultz JA, Ertl A, Cassidy LD, Peter SS, et al. The risk of midgut volvulus in patients with abdominal wall defects: A multi-institutional study. *J Pediatr Surg.* 25 de octubre de 2016;
171. Feldkamp ML, Carmichael SL, Shaw GM, Panichello JD, Moore CA, Botto LD. Maternal nutrition and gastroschisis: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol.* mayo de 2011;204(5):404.e1-404.e10.
172. Feldkamp ML, Krikov S, Botto LD, Shaw GM, Carmichael SL, National Birth Defects Prevention Study. Better diet quality before pregnancy is associated with reduced risk of gastroschisis in Hispanic women. *J Nutr.* noviembre de 2014;144(11):1781-6.
173. Ahrens KA, Anderka MT, Feldkamp ML, Canfield MA, Mitchell AA, Werler MM, et al. Antitherapeutic medication use and the risk of gastroschisis: findings from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. *Paediatr Perinat Epidemiol.* julio de 2013;27(4):340-5.
174. Mac Bird T, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S, Hobbs CA, et al. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study. *J Pediatr Surg.* agosto de 2009;44(8):1546-51.
175. Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJ. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology.* agosto de 1996;54(2):84-92.
176. Lubinsky M. Herpes and other genitourinary infections, and gastroschisis and oestrogen. *Paediatr Perinat Epidemiol.* noviembre de 2013;27(6):610.
177. Jenkins MM, Reefhuis J, Gallagher ML, Mulle JG, Hoffmann TJ, Koontz DA, et al. Maternal smoking, xenobiotic metabolizing enzyme gene variants, and gastroschisis risk. *Am J Med Genet A.* junio de 2014;164A(6):1454-63.
178. Ortega-García JA, Soldin OP, Sánchez-Sauco MF, Cánovas-Conesa A, Gomaríz-Peñalver V, Jaimes-Vega DC, et al. Violence against women and gastroschisis: a case-control study. *Int J Environ Res Public Health.* octubre de 2013;10(10):5178-90.
179. Draper ES, Rankin J, Tonks AM, Abrams KR, Field DJ, Clarke M, et al. Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? *Am J Epidemiol.* 15 de febrero de 2008;167(4):485-91.
180. Brindle ME, Flageole H, Wales PW, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Influence of maternal factors on health outcomes in gastroschisis: a Canadian population-based study. *Neonatology.* 2012;102(1):45-52.
181. Feldkamp ML, Reefhuis J, Kucik J, Krikov S, Wilson A, Moore CA, et al. Case-control study of self reported genitourinary infections and risk of gastroschisis: findings

from the national birth defects prevention study, 1997-2003. *BMJ*. 21 de junio de 2008;336(7658):1420-3.

182. Yazdy MM, Mitchell AA, Werler MM. Maternal genitourinary infections and the risk of gastroschisis. *Am J Epidemiol*. 1 de septiembre de 2014;180(5):518-25.

183. Padula AM, Tager IB, Carmichael SL, Hammond SK, Lurmann F, Shaw GM. The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California. *Am J Epidemiol*. 15 de mayo de 2013;177(10):1074-85.

184. Shaw GM, Yang W, Roberts E, Kegley SE, Padula A, English PB, et al. Early pregnancy agricultural pesticide exposures and risk of gastroschisis among offspring in the San Joaquin Valley of California. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. septiembre de 2014;100(9):686-94.

185. Kielb C, Lin S, Herdt-Losavio M, Bell E, Chapman B, Rocheleau CM, et al. Maternal periconceptional occupational exposure to pesticides and selected musculoskeletal birth defects. *Int J Hyg Environ Health*. marzo de 2014;217(2-3):248-54.

186. Agopian AJ, Waller DK, Lupo PJ, Canfield MA, Mitchell LE. A case-control study of maternal bathing habits and risk for birth defects in offspring. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 2013;12:88.

187. Agopian AJ, Lupo PJ, Canfield MA, Mitchell LE, National Birth Defects Prevention Study. Swimming pool use and birth defect risk. *Am J Obstet Gynecol*. septiembre de 2013;209(3):219.e1-9.

188. Juhl M, Kogevinas M, Andersen PK, Andersen A-MN, Olsen J. Is swimming during pregnancy a safe exercise? *Epidemiol Camb Mass*. marzo de 2010;21(2):253-8.

189. Lin S, Herdt-Losavio ML, Chapman BR, Munsie J-P, Olshan AF, Druschel CM, et al. Maternal occupation and the risk of major birth defects: a follow-up analysis from the National Birth Defects Prevention Study. *Int J Hyg Environ Health*. junio de 2013;216(3):317-23.

190. Palmer SR, Evans A, Broughton H, Huddart S, Drayton M, Rankin J, et al. The role of maternal stress in early pregnancy in the aetiology of gastroschisis: an incident case control study. *PloS One*. 2013;8(11):e80103.

191. Youssef F, Cheong LHA, Emil S, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Gastroschisis outcomes in North America: a comparison of Canada and the United States. *J Pediatr Surg*. junio de 2016;51(6):891-5.

192. Ledbetter DJ. Congenital abdominal wall defects and reconstruction in pediatric surgery: gastroschisis and omphalocele. *Surg Clin North Am*. junio de 2012;92(3):713-727, x.

193. Blumenfeld YJ, Do S, Girsan AI, Davis AS, Hintz SR, Desai AK, et al. Utility of third trimester sonographic measurements for predicting SGA in cases of fetal gastroschisis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 26 de enero de 2017;

194. Skarsgard ED. Management of gastroschisis. *Curr Opin Pediatr.* junio de 2016;28(3):363-9.
195. Tsai H-F, Cheng Y-C, Ko H-C, Kang L, Tsai P-Y, Yu C-H, et al. Prenatal diagnosis of fetal gastroschisis using three-dimensional ultrasound: comparison between the 20th and 21st centuries. *Taiwan J Obstet Gynecol.* junio de 2013;52(2):192-6.
196. Goetzing KR, Tuuli MG, Longman RE, Huster KM, Odibo AO, Cahill AG. Sonographic predictors of postnatal bowel atresia in fetal gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* abril de 2014;43(4):420-5.
197. Nakagawa M, Hara M, Shibamoto Y. MRI findings in fetuses with an abdominal wall defect: gastroschisis, omphalocele, and cloacal exstrophy. *Jpn J Radiol.* marzo de 2013;31(3):153-9.
198. Weedn AE, Mosley BS, Cleves MA, Waller DK, Canfield MA, Correa A, et al. Maternal reporting of prenatal ultrasounds among women in the National Birth Defects Prevention Study. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* enero de 2014;100(1):4-12.
199. Sharma S, Bhanot R, Deka D, Bajpai M, Gupta DK. Impact of fetal counseling on outcome of antenatal congenital surgical anomalies. *Pediatr Surg Int.* 18 de noviembre de 2016;
200. Ionescu S, Mocanu M, Andrei B, Bunea B, Carstoveanu C, Gurita A, et al. Differential diagnosis of abdominal wall defects - omphalocele versus gastroschisis. *Chir Buchar Rom* 1990. febrero de 2014;109(1):7-14.
201. Liang Y-L, Kang L, Tsai P-Y, Cheng Y-C, Ko H-C, Chang C-H, et al. Prenatal diagnosis of fetal omphalocele by ultrasound: a comparison of two centuries. *Taiwan J Obstet Gynecol.* junio de 2013;52(2):258-63.
202. Aina-Mumuney AJ, Fischer AC, Blakemore KJ, Crino JP, Costigan K, Swenson K, et al. A dilated fetal stomach predicts a complicated postnatal course in cases of prenatally diagnosed gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* mayo de 2004;190(5):1326-30.
203. Torres US, Portela-Oliveira E, Braga FDCB, Werner H, Daltro PAN, Souza AS. When Closure Fails: What the Radiologist Needs to Know About the Embryology, Anatomy, and Prenatal Imaging of Ventral Body Wall Defects. *Semin Ultrasound CT MR.* diciembre de 2015;36(6):522-36.
204. Vandewalle RJ, Carr MG, Koontz CS, Mitchell E, Torres C, Lam G. Can prenatal ultrasound predict secondary gastrointestinal complications in neonates with gastroschisis? *Am Surg.* junio de 2015;81(6):E246-247.
205. Nichol PF, Hayman A, Pryde PG, Go LL, Lund DP. Meconium staining of amniotic fluid correlates with intestinal peel formation in gastroschisis. *Pediatr Surg Int.* marzo de 2004;20(3):211-4.
206. Barisic I, Clementi M, Häusler M, Gjergja R, Kern J, Stoll C, et al. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* octubre

de 2001;18(4):309-16.

207. Benachi A, Mitanchez D, Luton D. Neonates with an antenatal diagnosis of isolated gastroschisis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* abril de 2012;119(5):635-636; author reply 636-637.

208. Babcook CJ, Hedrick MH, Goldstein RB, Callen PW, Harrison MR, Adzick NS, et al. Gastroschisis: can sonography of the fetal bowel accurately predict postnatal outcome? *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* septiembre de 1994;13(9):701-6.

209. Sparks TN, Shaffer BL, Page J, Caughey AB. Gastroschisis: mortality risks with each additional week of expectant management. *Am J Obstet Gynecol.* 3 de septiembre de 2016;

210. Overton TG, Pierce MR, Gao H, Kurinczuk JJ, Spark P, Draper ES, et al. Antenatal management and outcomes of gastroschisis in the U.K. *Prenat Diagn.* diciembre de 2012;32(13):1256-62.

211. Long A-M, Court J, Morabito A, Gillham JC. Antenatal diagnosis of bowel dilatation in gastroschisis is predictive of poor postnatal outcome. *J Pediatr Surg.* junio de 2011;46(6):1070-5.

212. Fratelli N, Papageorgiou AT, Bhide A, Sharma A, Okoye B, Thilaganathan B. Outcome of antenatally diagnosed abdominal wall defects. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* septiembre de 2007;30(3):266-70.

213. Brantberg A, Blaas H-GK, Salvesen KA, Haugen SE, Eik-Nes SH. Surveillance and outcome of fetuses with gastroschisis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* enero de 2004;23(1):4-13.

214. Franchi-Teixeira AR, Weber Guimarães Barreto M, Nogueira B, Bittencourt D, Violin L, Sbragia L. Amniotic fluid and intrauterine growth restriction in a gastroschisis fetal rat model. *Fetal Diagn Ther.* diciembre de 2005;20(6):494-7.

215. Caporossi C, Nogueira PLB, Marques JCC, Assis RM de, Aguilar-Nascimento JE de. Validation of the gastroschisis experimental model and the influence of the mother's diet enriched with glutamine in the fetal morphology. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolvidor Pesqui Em Cir.* marzo de 2014;29(3):158-65.

216. Correia-Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, Estevão-Costa J, Flake AW, Leite-Moreira AF. A new fetal rat model of gastroschisis: development and early characterization. *J Pediatr Surg.* enero de 2001;36(1):213-6.

217. Bergholz R, Krebs T, Wenke K, Boettcher M, Andreas T, Tiemann B, et al. Abdominal wall incision with or without exteriorization of bowel: results from a fetal lamb model for the embryogenesis of gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):55-60.

218. Hakguder G, Olguner M, Gürel D, Akgür FM, Flake AW. Induction of fetal diuresis with intraamniotic furosemide injection reduces intestinal damage in a rat model of gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* mayo de 2011;21(3):183-7.

219. Gonçalves FLL, Bueno MP, Schmidt AF, Figueira RL, Sbragia L. Treatment of bowel in experimental gastroschisis with a nitric oxide donor. *Am J Obstet Gynecol.* 28 de septiembre de 2014;
220. Roelofs LAJ, Geutjes PJ, Hulsbergen-van de Kaa CA, Eggink AJ, van Kuppevelt TH, Daamen WF, et al. Prenatal coverage of experimental gastroschisis with a collagen scaffold to protect the bowel. *J Pediatr Surg.* marzo de 2013;48(3):516-24.
221. de Lagausie P, Guibourdenche J, de Buis A, Peuchmaur M, Oury JF, Aigrain Y, et al. Esophageal ligature in experimental gastroschisis. *J Pediatr Surg.* agosto de 2002;37(8):1160-4.
222. Api A, Olguner M, Hakgüder G, Ateş O, Ozer E, Akgür FM. Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. *J Pediatr Surg.* diciembre de 2001;36(12):1811-5.
223. Ashrafi M, Hosseinpour M, Farid M, Sanei MH. Evaluation of diluted amniotic fluid effects on histological changes of intestine of rabbit fetus with gastroschisis. *Pediatr Surg Int.* abril de 2008;24(4):421-4.
224. Olguner M, Hakgüder G, Ateş O, Çağlar M, Ozer E, Akgür FM. Urinary trypsin inhibitor present in fetal urine prevents intraamniotic meconium-induced intestinal damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* agosto de 2006;41(8):1407-12.
225. Karakuş OZ, Ateş O, Murat N, Hakgüder G, Olguner M, Solmaz B, et al. Intra-amniotic administration of urinary trypsin inhibitor preserves intestinal contractility in meconium induced intestinal damage in chick embryos with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* julio de 2013;48(7):1495-8.
226. Sencan A, Gümüştekin M, Gelal A, Arslan O, Ozer E, Mir E. Effects of amnio-allantoic fluid exchange on bowel contractility in chick embryos with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2002;37(11):1589-93.
227. Biard J-M, Lu HQ, Vanamo K, Maenhout B, De Langhe E, Verbeken E, et al. Pulmonary effects of gastroschisis in a fetal rabbit model. *Pediatr Pulmonol.* febrero de 2004;37(2):99-103.
228. Kong JY, Yeo KT, Abdel-Latif ME, Bajuk B, Holland AJA, Adams S, et al. Outcomes of infants with abdominal wall defects over 18years. *J Pediatr Surg.* 13 de junio de 2016;
229. Oyachi N, Lakshmanan J, Ross MG, Atkinson JB. Fetal gastrointestinal motility in a rabbit model of gastroschisis. *J Pediatr Surg.* marzo de 2004;39(3):366-70.
230. Muñoz ME, Albert A, Juliá V, Sancho MA, Grande C, Martínez A, et al. [Morphologic study of the intestine in an experimental model of amnioinfusion in fetal rabbits with gastroschisis]. *Cir Pediatría Organo Of Soc Esp Cir Pediatría.* octubre de 2002;15(4):148-51.
231. Lee H-Y, Shim J-Y, Won H-S, Lee PR, Kim A. Changes in intestinal waste products during the antenatal management of gastroschisis by serial amniotic fluid exchange and infusion. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(4):448-51.

-
232. Demir N, Canda MT, Kunday S, Oztürk C, Sezer O, Danaoğlu N. Ferritin and bile acid levels during the intrauterine pre-treatment of gastroschisis by serial amnioexchange. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(1):53-5.
233. Caglar M, Karaguzel G, Gokhan-Ocak G, Yasar D, Berker-Karauzum S, Gelen T, et al. Multidirectional and simultaneous evaluation of gastroschisis-related intestinal damage in chick embryos. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2014;49(11):1577-84.
234. Luton D, de Lagausie P, Guibourdenche J, Oury J, Sibony O, Vuillard E, et al. Effect of amnioinfusion on the outcome of prenatally diagnosed gastroschisis. *Fetal Diagn Ther.* junio de 1999;14(3):152-5.
235. Midrio P, Stefanutti G, Mussap M, D'Antona D, Zolpi E, Gamba P. Amnioexchange for fetuses with gastroschisis: is it effective? *J Pediatr Surg.* mayo de 2007;42(5):777-82.
236. Allin B, Ross A, Marven S, J Hall N, Knight M. Development of a core outcome set for use in determining the overall success of gastroschisis treatment. *Trials.* 27 de julio de 2016;17:360.
237. O'Connell RV, Dotters-Katz SK, Kuller JA, Strauss RA. Gastroschisis: A Review of Management and Outcomes. *Obstet Gynecol Surv.* septiembre de 2016;71(9):537-44.
238. Gonçalves FLL, Bittencourt DG, Velloso LA, Schmidt AF, Gallindo RM, Sbragia L. Corticosteroid effect upon intestinal and hepatic interleukin profile in a gastroschisis rat model. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolv Pesqui Em Cir.* 2013;28 Suppl 1:8-12.
239. Ram AD, Drewett M, Burge D. C-reactive protein (CRP) levels in babies with gastroschisis managed with preformed silos. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* agosto de 2013;23(4):283-4.
240. Bittencourt DG, Barreto MWG, França WMG, Gonçalves A, Pereira LAV, Sbragia L. Impact of corticosteroid on intestinal injury in a gastroschisis rat model: morphometric analysis. *J Pediatr Surg.* marzo de 2006;41(3):547-53.
241. Samala DS, Parelkar SV, Sanghvi BV, Vageriya NL, Paradkar BA, Kandalkar BM, et al. To observe the intensity of the inflammatory reaction caused by neonatal urine and meconium on the intestinal wall of rats in order to understand etiology of intestinal damage in gastroschisis. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* enero de 2014;19(1):5-9.
242. Karakuş OZ, Solmaz B, Ateş O, Ateş M, Hakgüder G, Olguner M, et al. Effect of Meconium on the Contractility of the Superior Mesenteric Artery: A Clue to Intestinal Damage in Gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 28 de mayo de 2014;
243. Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, Stringer MD. A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2005;40(11):1726-31.
244. Moir CR, Ramsey PS, Ogburn PL, Johnson RV, Ramin KD. A prospective trial

of elective preterm delivery for fetal gastroschisis. *Am J Perinatol.* julio de 2004;21(5):289-94.

245. Charlesworth P, Njere I, Allotey J, Dimitrou G, Ade-Ajayi N, Devane S, et al. Postnatal outcome in gastroschisis: effect of birth weight and gestational age. *J Pediatr Surg.* mayo de 2007;42(5):815-8.

246. Hoyme HE, Jones MC, Jones KL. Gastroschisis: abdominal wall disruption secondary to early gestational interruption of the omphalomesenteric artery. *Semin Perinatol.* octubre de 1983;7(4):294-8.

247. Lenke RR, Hatch EI. Fetal gastroschisis: a preliminary report advocating the use of cesarean section. *Obstet Gynecol.* marzo de 1986;67(3):395-8.

248. Meizner I, Bar-Ziv J. Prenatal ultrasonic diagnosis of anterior abdominal wall defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* agosto de 1986;22(4):217-24.

249. Clark RH, Walker MW, Gauderer MWL. Factors associated with mortality in neonates with gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* enero de 2011;21(1):21-4.

250. How HY, Harris BJ, Pietrantonio M, Evans JC, Dutton S, Khoury J, et al. Is vaginal delivery preferable to elective cesarean delivery in fetuses with a known ventral wall defect? *Am J Obstet Gynecol.* junio de 2000;182(6):1527-34.

251. Abdel-Latif ME, Bolisetty S, Abeywardana S, Lui K, Australian and New Zealand Neonatal Network. Mode of delivery and neonatal survival of infants with gastroschisis in Australia and New Zealand. *J Pediatr Surg.* septiembre de 2008;43(9):1685-90.

252. Erdoğan D, Azılı MN, Cavuşoğlu YH, Tuncer IS, Karaman I, Karaman A, et al. 11-year experience with gastroschisis: factors affecting mortality and morbidity. *Iran J Pediatr.* septiembre de 2012;22(3):339-43.

253. Snyder CW, Synder CW, Biggio JR, Brinson P, Barnes LA, Bartle DT, et al. Effects of multidisciplinary prenatal care and delivery mode on gastroschisis outcomes. *J Pediatr Surg.* enero de 2011;46(1):86-9.

254. Hadidi A, Subotic U, Goepl M, Waag K-L. Early elective cesarean delivery before 36 weeks vs late spontaneous delivery in infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* julio de 2008;43(7):1342-6.

255. Friedman AM, Ananth CV, Siddiq Z, D'Alton ME, Wright JD. Gastroschisis: epidemiology and mode of delivery, 2005-2013. *Am J Obstet Gynecol.* 26 de marzo de 2016;

256. Payne NR, Pfliegerhaer K, Assel B, Johnson A, Rich RH. Predicting the outcome of newborns with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* mayo de 2009;44(5):918-23.

257. Skarsgard ED, Claydon J, Bouchard S, Kim PCW, Lee SK, Laberge J-M, et al. Canadian Pediatric Surgical Network: a population-based pediatric surgery network and database for analyzing surgical birth defects. The first 100 cases of gastroschisis. *J Pediatr Surg.* enero de 2008;43(1):30-34; discussion 34.

-
258. Boutros J, Regier M, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network. Is timing everything? The influence of gestational age, birth weight, route, and intent of delivery on outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* mayo de 2009;44(5):912-7.
259. Sacks GD, Ulloa JG, Shew SB. Is there a relationship between hospital volume and patient outcomes in gastroschisis repair? *J Pediatr Surg.* 21 de abril de 2016;
260. Wesonga AS, Fitzgerald TN, Kabuye R, Kirunda S, Langer M, Kakembo N, et al. Gastroschisis in Uganda: Opportunities for improved survival. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2016;51(11):1772-7.
261. Lund CH, Bauer K, Berrios M. Gastroschisis: incidence, complications, and clinical management in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs.* marzo de 2007;21(1):63-8.
262. Stanger J, Mohajerani N, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Practice variation in gastroschisis: factors influencing closure technique. *J Pediatr Surg.* mayo de 2014;49(5):720-3.
263. Zani A, Rutenstock E, Davenport M, Ade-Ajayi N. Is there unity in Europe? First survey of EUPSA delegates on the management of gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* febrero de 2013;23(1):19-24.
264. Owen A, Marven S, Johnson P, Kurinczuk J, Spark P, Draper ES, et al. Gastroschisis: a national cohort study to describe contemporary surgical strategies and outcomes. *J Pediatr Surg.* septiembre de 2010;45(9):1808-16.
265. Fischer JD, Chun K, Moores DC, Andrews HG. Gastroschisis: a simple technique for staged silo closure. *J Pediatr Surg.* agosto de 1995;30(8):1169-71.
266. Allotey J, Davenport M, Njere I, Charlesworth P, Greenough A, Ade-Ajayi N, et al. Benefit of preformed silos in the management of gastroschisis. *Pediatr Surg Int.* noviembre de 2007;23(11):1065-9.
267. Weil BR, Leys CM, Rescorla FJ. The jury is still out: changes in gastroschisis management over the last decade are associated with both benefits and shortcomings. *J Pediatr Surg.* enero de 2012;47(1):119-24.
268. Kunz SN, Tieder JS, Whitlock K, Jackson JC, Avansino JR. Primary fascial closure versus staged closure with silo in patients with gastroschisis: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* abril de 2013;48(4):845-57.
269. Tsai M-H, Huang H-R, Chu S-M, Yang P-H, Lien R. Clinical features of newborns with gastroschisis and outcomes of different initial interventions: primary closure versus staged repair. *Pediatr Neonatol.* diciembre de 2010;51(6):320-5.
270. Hunter A, Soothill P. Gastroschisis--an overview. *Prenat Diagn.* octubre de 2002;22(10):869-73.
271. Levy S, Tsao K, Cox CS, Phatak UR, Lally KP, Andrassy RJ. Component separation for complex congenital abdominal wall defects: not just for adults anymore. *J Pediatr Surg.* diciembre de 2013;48(12):2525-9.

272. Murthy K, Evans JR, Bhatia AM, Rothstein DH, Wadhawan R, Zaniletti I, et al. The association of type of surgical closure on length of stay among infants with gastroschisis born ≥ 34 weeks' gestation. *J Pediatr Surg.* agosto de 2014;49(8):1220-5.
273. van Eijck FC, van Vlimmeren LA, Wijnen RMH, Klein W, Kruijen I, Pillen S, et al. Functional, motor developmental, and long-term outcome after the component separation technique in children with giant omphalocele: a case control study. *J Pediatr Surg.* marzo de 2013;48(3):525-32.
274. David AL, Tan A, Curry J. Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Prenat Diagn.* julio de 2008;28(7):633-44.
275. M Chahine F, Atiyeh B. Reverse Tissue Expansion in Gastroschisis: What to do if the Defect is too large to close after Silo Removal? *J Neonatal Surg.* septiembre de 2015;4(3):37.
276. Sandler A, Lawrence J, Meehan J, Phearman L, Soper R. A «plastic» sutureless abdominal wall closure in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* mayo de 2004;39(5):738-41.
277. Orion KC, Krein M, Liao J, Shaaban AF, Pitcher GJ, Shilyansky J. Outcomes of plastic closure in gastroschisis. *Surgery.* agosto de 2011;150(2):177-85.
278. Ikoma N, Chen L, Andrassy RJ. Technical note: component separation technique with double-layered biologic mesh placement for neonate with large gastroschisis. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS.* septiembre de 2014;67(9):e230-231.
279. Ionescu S, Andrei B, Tirlea S, Bunea B, Licsandru E, Cirstoveanu C, et al. Considerations on gastroschisis repair. *Chir Buchar Rom* 1990. agosto de 2013;108(4):509-15.
280. Beres A, Christison-Lagay ER, Romao RLP, Langer JC. Evaluation of Surgisis for patch repair of abdominal wall defects in children. *J Pediatr Surg.* mayo de 2012;47(5):917-9.
281. Naji H, Foley J, Ehren H. Use of Surgisis for abdominal wall reconstruction in children with abdominal wall defects. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* febrero de 2014;24(1):94-6.
282. Risby K, Jakobsen MS, Qvist N. Congenital Abdominal Wall Defects: Staged closure by Dual Mesh. *J Neonatal Surg.* marzo de 2016;5(1):2.
283. van Manen M, Bratu I, Narvey M, Rosychuk RJ, Canadian Pediatric Surgery Network. Use of paralysis in silo-assisted closure of gastroschisis. *J Pediatr.* julio de 2012;161(1):125-128.e1.
284. Lansdale N, Hill R, Gull-Zamir S, Drewett M, Parkinson E, Davenport M, et al. Staged reduction of gastroschisis using preformed silos: practicalities and problems. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2009;44(11):2126-9.
285. Riboh J, Abrajano CT, Garber K, Hartman G, Butler MA, Albanese CT, et al. Outcomes of sutureless gastroschisis closure. *J Pediatr Surg.* octubre de 2009;44(10):1947-51.

-
286. Dariel A, Poocharoen W, de Silva N, Pleasants H, Gerstle JT. Secondary Plastic Closure of Gastroschisis Is Associated with a Lower Incidence of Mechanical Ventilation. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir*. 19 de diciembre de 2014;
287. Lopez G, Clifton-Koeppel R, Emil S. Vacuum-assisted closure for complicated neonatal abdominal wounds. *J Pediatr Surg*. diciembre de 2008;43(12):2202-7.
288. Stoffan AP, Ricca R, Lien C, Quigley S, Linden BC. Use of negative pressure wound therapy for abdominal wounds in neonates and infants. *J Pediatr Surg*. agosto de 2012;47(8):1555-9.
289. Harris J, Poirier J, Selip D, Pillai S, N Shah A, Jackson C-C, et al. Early Closure of Gastroschisis After Silo Placement Correlates with Earlier Enteral Feeding. *J Neonatal Surg*. septiembre de 2015;4(3):28.
290. Aldrink JH, Caniano DA, Nwomeh BC. Variability in gastroschisis management: a survey of North American pediatric surgery training programs. *J Surg Res*. julio de 2012;176(1):159-63.
291. Marven S, Owen A. Contemporary postnatal surgical management strategies for congenital abdominal wall defects. *Semin Pediatr Surg*. noviembre de 2008;17(4):222-35.
292. Panitch HB. Pulmonary Complications of Abdominal Wall Defects. *Paediatr Respir Rev*. 23 de octubre de 2014;
293. Olesevich M, Alexander F, Khan M, Cotman K. Gastroschisis revisited: role of intraoperative measurement of abdominal pressure. *J Pediatr Surg*. mayo de 2005;40(5):789-92.
294. Weinsheimer RL, Yanchar NL, Bouchard SB, Kim PK, Laberge J-M, Skarsgard ED, et al. Gastroschisis closure--does method really matter? *J Pediatr Surg*. mayo de 2008;43(5):874-8.
295. Lapillonne A, Benachi A, de Lagausie P, Mokthari M, Storme L, Granier M. [Neonatal thoracic and abdominal wall surgery: an update]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. septiembre de 2013;20 Suppl 1:S1-4.
296. Alshehri A, Emil S, Laberge J-M, Skarsgard E, Canadian Pediatric Surgery Network. Outcomes of early versus late intestinal operations in patients with gastroschisis and intestinal atresia: results from a prospective national database. *J Pediatr Surg*. octubre de 2013;48(10):2022-6.
297. Jolley AF, Beare E, Granger J, Cord-Udy CL, Muller P, Moore L. Case report of intrauterine fetal death with vanishing gastroschisis and post mortem examination findings. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 9 de diciembre de 2014;
298. Patel RV, Sinha CK, More B, Rajimwale A. Closing left gastroschisis with vanishing left testis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
299. Kumar T, Vaughan R, Polak M. A proposed classification for the spectrum of

vanishing gastroschisis. Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir. febrero de 2013;23(1):72-5.

300. Kargl S, Wertaschnigg D, Scharnreitner I, Pumberger W, Arzt W. Closing gastroschisis: a distinct entity with high morbidity and mortality. Ultraschall Med Stuttg Ger 1980. diciembre de 2012;33(7):E46-50.

301. Lap CCMM, Brizot ML, Pistorius LR, Kramer WLM, Teeuwen IB, Eijkemans MJ, et al. Outcome of isolated gastroschisis; an international study, systematic review and meta-analysis. Early Hum Dev. 27 de octubre de 2016;103:209-18.

302. Tosello B, Zahed M, Guimond F, Baumstarck K, Faure A, Michel F, et al. Neurodevelopment and Health-Related Quality of Life in Infants Born with Gastroschisis: A 6-Year Retrospective French Study. Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir. 8 de diciembre de 2016;

303. Boglione M, Falke G, Andrade H et al: Impacto de las condiciones de traslado en la evolución de pacientes con gastrosquisis. Rev Cir Infantil 6 (1): 23-26, 1996.

304. Weizman Z. Probiotic Administration in Infants With Gastroschisis: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. diciembre de 2016;63(6):e210.

305. Underwood MA. Response to Letter to the Editor Regarding «Probiotic Administration in Infants With Gastroschisis: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial». J Pediatr Gastroenterol Nutr. diciembre de 2016;63(6):e210.

306. van Manen M, Hendson L, Wiley M, Evans M, Taghaddos S, Dinu I. Early childhood outcomes of infants born with gastroschisis. J Pediatr Surg. agosto de 2013;48(8):1682-7.

307. Calcagnotto H, Müller ALL, Leite JCL, Sanseverino MTV, Gomes KW, Magalhães JA de A. Associated factors for perinatal mortality in gastroschisis. Rev Bras Ginecol E Obstetrícia Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstetrícia. diciembre de 2013;35(12):549-53.

308. Durfee SM, Benson CB, Adams SR, Ecker J, House M, Jennings R, et al. Postnatal outcome of fetuses with the prenatal diagnosis of gastroschisis. J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med. marzo de 2013;32(3):407-12.

309. Minutillo C, Rao SC, Pirie S, McMichael J, Dickinson JE. Growth and developmental outcomes of infants with gastroschisis at one year of age: a retrospective study. J Pediatr Surg. agosto de 2013;48(8):1688-96.

310. Cowan KN, Puligandla PS, Laberge J-M, Skarsgard ED, Bouchard S, Yanchar N, et al. The gastroschisis prognostic score: reliable outcome prediction in gastroschisis. J Pediatr Surg. junio de 2012;47(6):1111-7.

311. Wood G, Barayan G, Sanchez DCJ, Inoue GNC, Buchalla CAO, Rossini GA, et al. Validation of the pediatric surgical risk assessment scoring system. J Pediatr Surg. octubre de 2013;48(10):2017-21.

312. Thakur A, Chiu C, Quiros-Tejeira RE, Reyen L, Ament M, Atkinson JB, et al.

Morbidity and mortality of short-bowel syndrome in infants with abdominal wall defects. *Am Surg.* enero de 2002;68(1):75-9.

313. Kassa A-M, Lilja HE. Predictors of postnatal outcome in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2011;46(11):2108-14.

314. Tassin M, Benachi A. Diagnosis of abdominal wall defects in the first trimester. *Curr Opin Obstet Gynecol.* abril de 2014;26(2):104-9.

315. Pryde PG, Bardicéf M, Treadwell MC, Klein M, Isada NB, Evans MI. Gastroschisis: can antenatal ultrasound predict infant outcomes? *Obstet Gynecol.* octubre de 1994;84(4):505-10.

316. Alsulyman OM, Monteiro H, Ouzounian JG, Barton L, Songster GS, Kovacs BW. Clinical significance of prenatal ultrasonographic intestinal dilatation in fetuses with gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 1996;175(4 Pt 1):982-4.

317. Sipes SL, Weiner CP, Williamson RA, Pringle KC, Kimura K. Fetal gastroschisis complicated by bowel dilation: an indication for imminent delivery? *Fetal Diagn Ther.* 1990;5(2):100-3.

318. Brown N, Nardi M, Greer RM, Petersen S, Thomas J, Gardener G, et al. Prenatal extra-abdominal bowel dilatation is a risk factor for intrapartum fetal compromise for fetuses with gastroschisis. *Prenat Diagn.* 13 de noviembre de 2014;

319. Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Barber RG, Megison SM, Twickler DM, Dashe JS. Outcomes of pregnancies with fetal gastroschisis. *Obstet Gynecol.* septiembre de 2007;110(3):663-8.

320. Stüber TN, Frieauff E, Weiß C, Zollner U, Wöckel A, Meyer T, et al. Prenatal sonographic ultrasound predictors for the outcome in fetal gastroschisis: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2 de noviembre de 2015;

321. Tower C, Ong SSC, Ewer AK, Khan K, Kilby MD. Prognosis in isolated gastroschisis with bowel dilatation: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* julio de 2009;94(4):F268-274.

322. Ghionzoli M, James CP, David AL, Shah D, Tan AWC, Iskaros J, et al. Gastroschisis with intestinal atresia--predictive value of antenatal diagnosis and outcome of postnatal treatment. *J Pediatr Surg.* febrero de 2012;47(2):322-8.

323. Kanda E, Ogawa K, Sugibayashi R, Sumie M, Matsui H, Wada S, et al. Stomach herniation predicts fetal death or non-reassuring fetal status in gastroschisis at late pregnancy. *Prenat Diagn.* diciembre de 2013;33(13):1302-4.

324. Janoo J, Cunningham M, Hobbs GR, O'Bringer A, Merzouk M. Can antenatal ultrasounds help predict postnatal outcomes in babies born with gastrochisis? The West Virginia experience. *W V Med J.* abril de 2013;109(2):22-7.

325. Raia-Barjat T, Stadler A, Varlet M-N, Fanget C, Noblot E, Prieur F, et al. Accuracy of antenatal ultrasound signs in predicting the risk for bowel atresia in patients with gastroschisis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* agosto de 2016;203:116-20.

326. D'Antonio F, Virgone C, Rizzo G, Khalil A, Baud D, Cohen-Overbeek TE, et al. Prenatal Risk Factors and Outcomes in Gastroschisis: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. julio de 2015;136(1):e159-169.
327. Carnaghan H, Pereira S, James CP, Charlesworth PB, Ghionzoli M, Mohamed E, et al. Is early delivery beneficial in gastroschisis? *J Pediatr Surg*. junio de 2014;49(6):928-933; discussion 933.
328. Nick AM, Bruner JP, Moses R, Yang EY, Scott TA. Second-trimester intra-abdominal bowel dilation in fetuses with gastroschisis predicts neonatal bowel atresia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. noviembre de 2006;28(6):821-5.
329. Benjamin B, Wilson GN. Anomalies associated with gastroschisis and omphalocele: analysis of 2825 cases from the Texas Birth Defects Registry. *J Pediatr Surg*. abril de 2014;49(4):514-9.
330. Giúdice L, Bokser VS, Maricic MA, Golombek SG, Ferrario CC. Babies born with gastroschisis and followed up to the age of six years faced long-term morbidity and impairments. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. junio de 2016;105(6):e275-280.
331. Corey KM, Hornik CP, Laughon MM, McHutchison K, Clark RH, Smith PB. Frequency of anomalies and hospital outcomes in infants with gastroschisis and omphalocele. *Early Hum Dev*. agosto de 2014;90(8):421-4.
332. Akhtar J, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Associated malformations and the «hidden mortality» of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. mayo de 2012;47(5):911-6.
333. Ruano R, Picone O, Bernardes L, Martinovic J, Dumez Y, Benachi A. The association of gastroschisis with other congenital anomalies: how important is it? *Prenat Diagn*. abril de 2011;31(4):347-50.
334. Puligandla PS, Janvier A, Flageole H, Bouchard S, Mok E, Laberge J-M. The significance of intrauterine growth restriction is different from prematurity for the outcome of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. agosto de 2004;39(8):1200-4.
335. Bueno MP, Gonçalves FLL, Guadagnini D, Barini R, Saad MJA, Gallindo RM, et al. The role of gut-liver axis in the restriction of intrauterine growth in a model of experimental gastroschisis. *Acta Cirúrgica Bras Soc Bras Para Desenvolvidores Pesqui Em Cir*. 2013;28 Suppl 1:3-7.
336. Adams SR, Durfee S, Pettigrew C, Katz D, Jennings R, Ecker J, et al. Accuracy of sonography to predict estimated weight in fetuses with gastroschisis. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. noviembre de 2012;31(11):1753-8.
337. Mirza FG, Bauer ST, Van der Veer A, Simpson LL. Gastroschisis: incidence and prediction of growth restriction. *J Perinat Med*. 2 de diciembre de 2014;
338. Nelson DB, Martin RB, Twickler DM, Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Dashe JS. Clinical significance of growth restriction in pregnancies with gastroschisis. *Obstet Gynecol*. mayo de 2014;123 Suppl 1:74S.

-
339. Miquel-Verges F, Mosley BS, Block AS, Hobbs CA. A spectrum project: preterm birth and small-for-gestational age among infants with birth defects. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2 de octubre de 2014;
340. Ramzan AA, Patel S, Korst LM, Lee RH, Miller DA. Delivery timing and outcomes in fetuses with gastroschisis. *Obstet Gynecol.* mayo de 2014;123 Suppl 1:76S.
341. Ergün O, Barksdale E, Ergün FS, Prosen T, Qureshi FG, Reblock KR, et al. The timing of delivery of infants with gastroschisis influences outcome. *J Pediatr Surg.* febrero de 2005;40(2):424-8.
342. Bauseler A, Funke K, Möllers M, Hammer K, Steinhard J, Borowski M, et al. Outcome of fetuses with gastroschisis after modification of prenatal management strategies : Prenatal management and outcome of gastroschisis. *Arch Gynecol Obstet.* 16 de noviembre de 2015;
343. Baud D, Lausman A, Alfaraj MA, Seaward G, Kingdom J, Windrim R, et al. Expectant management compared with elective delivery at 37 weeks for gastroschisis. *Obstet Gynecol.* mayo de 2013;121(5):990-8.
344. Overcash RT, DeUgarte DA, Stephenson ML, Gutkin RM, Norton ME, Parmar S, et al. Factors associated with gastroschisis outcomes. *Obstet Gynecol.* septiembre de 2014;124(3):551-7.
345. Yang EY, Davies LM, Buchanan P, Kling C, Banyard DA, Ramones T. Spontaneous onset of labor, not route of delivery, is associated with prolonged length of stay in babies with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* diciembre de 2014;49(12):1776-81.
346. Sakala EP, Erhard LN, White JJ. Elective cesarean section improves outcomes of neonates with gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 1993;169(4):1050-3.
347. Al-Kaff A, MacDonald SC, Kent N, Burrows J, Skarsgard ED, Hutcheon JA, et al. Delivery planning for pregnancies with gastroschisis: findings from a prospective national registry. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 2015;213(4):557.e1-8.
348. Nasr A, Wayne C, Bass J, Ryan G, Langer JC, Canadian Pediatric Surgery Network. Effect of delivery approach on outcomes in fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2013;48(11):2251-5.
349. Puligandla PS, Janvier A, Flageole H, Bouchard S, Laberge J-M. Routine cesarean delivery does not improve the outcome of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* mayo de 2004;39(5):742-5.
350. Grant NH, Dorling J, Thornton JG. Elective preterm birth for fetal gastroschisis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD009394.
351. Adra AM, Landy HJ, Nahmias J, Gómez-Marín O. The fetus with gastroschisis: impact of route of delivery and prenatal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* febrero de 1996;174(2):540-6.
352. Vegunta RK, Wallace LJ, Leonardi MR, Gross TL, Renfro Y, Marshall JS, et al. Perinatal management of gastroschisis: analysis of a newly established clinical

pathway. *J Pediatr Surg.* marzo de 2005;40(3):528-34.

353. Mesas Burgos C, Svenningsson A, Vejde JH, Granholm T, Conner P. Outcomes in infants with prenatally diagnosed gastroschisis and planned preterm delivery. *Pediatr Surg Int.* noviembre de 2015;31(11):1047-53.

354. Reigstad I, Reigstad H, Kiserud T, Berstad T. Preterm elective caesarean section and early enteral feeding in gastroschisis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. enero de 2011;100(1):71-4.

355. Weaver LT, Austin S, Cole TJ. Small intestinal length: a factor essential for gut adaptation. *Gut.* noviembre de 1991;32(11):1321-3.

356. Touloukian RJ, Smith GJ. Normal intestinal length in preterm infants. *J Pediatr Surg.* diciembre de 1983;18(6):720-3.

357. Soares H, Silva A, Rocha G, Pissarra S, Correia-Pinto J, Guimarães H. Gastroschisis: preterm or term delivery? *Clin São Paulo Braz.* febrero de 2010;65(2):139-42.

358. Harper LM, Goetzinger KR, Biggio JR, Macones GA. Timing of Elective Delivery in Gastroschisis: A Decision and Cost Effectiveness Analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 6 de noviembre de 2014;

359. Peiró JL, Guindos S, Lloret J, Marhuenda C, Torán N, Castillo F, et al. [New surgical strategy in gastroschisis: treatment simplification according to its physiopathology]. *Cir Pediátrica Organo Of Soc Esp Cir Pediátrica.* octubre de 2005;18(4):182-7.

360. Glasmeier P, Grande C, Margarit J, Martí M, Torino JR, Mirada A, et al. Gastroschisis. Preterm elective cesarean and immediate primary closure: our experience. *Cir Pediátrica Organo Of Soc Esp Cir Pediátrica.* enero de 2012;25(1):12-5.

361. Bucher BT, Mazotas IG, Warner BW, Saito JM. Effect of time to surgical evaluation on the outcomes of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* junio de 2012;47(6):1105-10.

362. Lusk LA, Brown EG, Overcash RT, Grogan TR, Keller RL, Kim JH, et al. Multi-institutional practice patterns and outcomes in uncomplicated gastroschisis: A report from the University of California Fetal Consortium (UCfC). *J Pediatr Surg.* diciembre de 2014;49(12):1782-6.

363. Nasr A, Langer JC, Canadian Paediatric Surgery Network. Influence of location of delivery on outcome in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2012;47(11):2022-5.

364. Savoie KB, Huang EY, Aziz SK, Blakely ML, Dassinger S, Dorale AR, et al. Improving gastroschisis outcomes: Does birth place matter? *J Pediatr Surg.* diciembre de 2014;49(12):1771-5.

365. Banyard D, Ramones T, Phillips SE, Leys CM, Rauth T, Yang EY. Method to our madness: an 18-year retrospective analysis on gastroschisis closure. *J Pediatr Surg.*

marzo de 2010;45(3):579-84.

366. Morris LM, Lim F-Y, Crombleholme TM. Ex utero intrapartum treatment procedure: a peripartum management strategy in particularly challenging cases. *J Pediatr.* enero de 2009;154(1):126-131.e3.

367. Aljahdali A, Mohajerani N, Skarsgard ED, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Effect of timing of enteral feeding on outcome in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* mayo de 2013;48(5):971-6.

368. Kohler JA, Perkins AM, Bass WT. Human milk versus formula after gastroschisis repair: effects on time to full feeds and time to discharge. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* agosto de 2013;33(8):627-30.

369. Gulack BC, Laughon MM, Clark RH, Burgess T, Robinson S, Muhammad A, et al. Enteral Feeding with Human Milk Decreases Time to Discharge in Infants following Gastroschisis Repair. *J Pediatr.* 15 de diciembre de 2015;

370. Powell WT, Borghese RA, Kalanetra KM, Mirmiran M, Mills DA, Underwood MA. Probiotic Administration in Infants with Gastroschisis: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 3 de noviembre de 2015;

371. Ng E, Shah VS. Erythromycin for the prevention and treatment of feeding intolerance in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD001815.

372. Curry JI, Lander AD, Stringer MD, BAPS Multicentre Research Committee. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the prokinetic agent erythromycin in the postoperative recovery of infants with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* abril de 2004;39(4):565-9.

373. Miranda da Silva Alves F, Miranda ME, de Aguiar MJB, Bouzada Viana MCF. Nutritional management and postoperative prognosis of newborns submitted to primary surgical repair of gastroschisis. *J Pediatr (Rio J).* 2 de febrero de 2016;

374. Balgi S, Singhal S, Mueller G, Batton B. Feeding Intolerance and Poor Growth in Infants with Gastroschisis: Longitudinal Experience with Consecutive Patients over Thirteen Years. *J Neonatal Surg.* diciembre de 2015;4(4):42.

375. Sharp M, Bulsara M, Gollow I, Pemberton P. Gastroschisis: early enteral feeds may improve outcome. *J Paediatr Child Health.* octubre de 2000;36(5):472-6.

376. Lemoine JB, Smith RR, White D. Got milk? Effects of early enteral feedings in patients with gastroschisis. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* junio de 2015;15(3):166-75.

377. Ford K, Poenaru D, Moulot O, Tavener K, Bradley S, Bankole R, et al. Gastroschisis: Bellwether for neonatal surgery capacity in low resource settings? *J Pediatr Surg.* agosto de 2016;51(8):1262-7.

378. Kumar M, Sharma S, Bhagat M, Gupta U, Anand R, Puri A, et al. Postnatal outcome of congenital anomalies in low resource setting. *Prenat Diagn.* octubre de 2013;33(10):983-9.

379. Ekenze SO, Ajuzieogu OV, Nwomeh BC. Challenges of management and outcome of neonatal surgery in Africa: a systematic review. *Pediatr Surg Int.* marzo de 2016;32(3):291-9.
380. Sangkhathat S, Patrapinyokul S, Chiengkriwate P, Chanvitan P, Janjindamai W, Dissaneevate S. Infectious complications in infants with gastroschisis: an 11-year review from a referral hospital in southern Thailand. *J Pediatr Surg.* marzo de 2008;43(3):473-8.
381. Tarcă E, Aprodu SG. Gastroschisis treatment: what are the causes of high morbidity and mortality rates? *Chir Buchar Rom* 1990. agosto de 2013;108(4):516-20.
382. Baird R, Puligandla P, Skarsgard E, Laberge J-M, Canadian Pediatric Surgical Network. Infectious complications in the management of gastroschisis. *Pediatr Surg Int.* abril de 2012;28(4):399-404.
383. Uribe-Leitz M, McCracken CE, Heiss KF, Wulkan ML, Raval MV. The Influence of Infectious Complications in Gastroschisis on Costs and Length of Stay. *Am J Perinatol.* 30 de mayo de 2016;
384. Thompson JS, Rochling FA, Weseman RA, Mercer DF. Current management of short bowel syndrome. *Curr Probl Surg.* febrero de 2012;49(2):52-115.
385. Dama M, Rao U, Gollow I, Bulsara M, Rao S. Early Commencement of Enteral Feeds in Gastroschisis: A Systematic Review of Literature. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Kinderchir.* 23 de enero de 2017;
386. Puligandla PS, Baird R, Skarsgard ED, Emil S, Laberge J-M, Canadian Pediatric Surgery Network (CAPSNet). Outcome prediction in gastroschisis - The gastroschisis prognostic score (GPS) revisited. *J Pediatr Surg.* 27 de enero de 2017;
387. Fallon EM, Mitchell PD, Potemkin AK, Nehra D, Arsenault DA, Robinson EM, et al. Cholestasis and growth in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg.* agosto de 2012;47(8):1529-36.
388. Hunter CJ, Chokshi N, Ford HR. Evidence vs experience in the surgical management of necrotizing enterocolitis and focal intestinal perforation. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* mayo de 2008;28 Suppl 1:S14-17.
389. Jayanthi S, Seymour P, Puntis JW, Stringer MD. Necrotizing enterocolitis after gastroschisis repair: a preventable complication? *J Pediatr Surg.* mayo de 1998;33(5):705-7.
390. Faugstad TM, Brantberg A, Blaas H-GK, Vogt C. Prenatal examination and postmortem findings in fetuses with gastroschisis and omphalocele. *Prenat Diagn.* junio de 2014;34(6):570-6.
391. South AP, Stutey KM, Meinzen-Derr J. Metaanalysis of the prevalence of intrauterine fetal death in gastroschisis. *Am J Obstet Gynecol.* agosto de 2013;209(2):114.e1-13.
392. Arnold MA, Chang DC, Nabaweesi R, Colombani PM, Fischer AC, Lau HT, et al. Development and validation of a risk stratification index to predict death in

gastroschisis. *J Pediatr Surg.* junio de 2007;42(6):950-6.

393. Lakshminarayanan B, Hughes-Thomas AO, Grant HW. Epidemiology of adhesions in infants and children following open surgery. *Semin Pediatr Surg.* diciembre de 2014;23(6):344-8.

394. van Eijck FC, Wijnen RMH, van Goor H. The incidence and morbidity of adhesions after treatment of neonates with gastroschisis and omphalocele: a 30-year review. *J Pediatr Surg.* marzo de 2008;43(3):479-83.

395. Batra A, Beattie RM. Management of short bowel syndrome in infancy. *Early Hum Dev.* noviembre de 2013;89(11):899-904.

396. Wall EA. An overview of short bowel syndrome management: adherence, adaptation, and practical recommendations. *J Acad Nutr Diet.* septiembre de 2013;113(9):1200-8.

397. Wood SJ, Samangaya RA, Gillham JC, Morabito A. Gastroschisis and the risk of short bowel syndrome: outcomes and counselling. *Neonatology.* 2014;105(1):5-8.

398. Miller M, Burjonrappa S. A review of enteral strategies in infant short bowel syndrome: evidence-based or NICU culture? *J Pediatr Surg.* mayo de 2013;48(5):1099-112.

399. Coletta R, Khalil BA, Morabito A. Short bowel syndrome in children: Surgical and medical perspectives. *Semin Pediatr Surg.* octubre de 2014;23(5):291-7.

400. Machado Júnior LC, Passini Júnior R, Rodrigues Machado Rosa I. Late prematurity: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* junio de 2014;90(3):221-31.

401. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics.* febrero de 2008;121(2):e223-232.

402. Dong Y, Yu J-L. An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World J Pediatr WJP.* agosto de 2011;7(3):199-204.

403. Raju TNK. The «Late Preterm» Birth-Ten Years Later. *Pediatrics.* 1 de febrero de 2017;

404. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, et al. Association Between Moderate and Late Preterm Birth and Neurodevelopment and Social-Emotional Development at Age 2 Years. *JAMA Pediatr.* 6 de febrero de 2017;e164805.

405. Searle AK, Smithers LG, Chittleborough CR, Gregory TA, Lynch JW. Gestational age and school achievement: a population study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2 de febrero de 2017;

406. Gelas T, Gorduza D, Devonec S, Gaucherand P, Downham E, Claris O, et al. Scheduled preterm delivery for gastroschisis improves postoperative outcome. *Pediatr Surg Int.* septiembre de 2008;24(9):1023-9.

407. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. octubre de 2013;132(4):741-51.
408. So S, Patterson C, Gold A, Rogers A, Kosar C, de Silva N, et al. Early neurodevelopmental outcomes of infants with intestinal failure. *Early Hum Dev*. 7 de julio de 2016;101:11-6.
409. Henrich K, Huemmer HP, Reingruber B, Weber PG. Gastroschisis and omphalocele: treatments and long-term outcomes. *Pediatr Surg Int*. febrero de 2008;24(2):167-73.
410. Gorra AS, Needelman H, Azarow KS, Roberts HJ, Jackson BJ, Cusick RA. Long-term neurodevelopmental outcomes in children born with gastroschisis: the tiebreaker. *J Pediatr Surg*. enero de 2012;47(1):125-9.
411. Berseth CL, Malachowski N, Cohn RB, Sunshine P. Longitudinal growth and late morbidity of survivors of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982;1(3):375-9.
412. South AP, Marshall DD, Bose CL, Laughon MM. Growth and neurodevelopment at 16 to 24 months of age for infants born with gastroschisis. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. octubre de 2008;28(10):702-6.
413. Harris EL, Hart SJ, Minutillo C, Ravikumara M, Warner TM, Williams Y, et al. The long-term neurodevelopmental and psychological outcomes of gastroschisis: A cohort study. *J Pediatr Surg*. 16 de septiembre de 2015;
414. Harris EL, Minutillo C, Hart S, Warner TM, Ravikumara M, Nathan EA, et al. The long term physical consequences of gastroschisis. *J Pediatr Surg*. octubre de 2014;49(10):1466-70.
415. Villasenor-Cabrera T, Pacheco-Sanchez I, Rizo-Curiel G, Nuno-Romero R, Garcia-Estrada J. [Cognitive assessment in children who presented gastroschisis: a case-control study]. *Rev Neurol*. 16 de abril de 2016;62(8):337-43.
416. Walker K, Holland AJA, Winlaw D, Sherwood M, Badawi N. Neurodevelopmental outcomes and surgery in neonates. *J Paediatr Child Health*. diciembre de 2006;42(12):749-51.
417. Davies BW, Stringer MD. The survivors of gastroschisis. *Arch Dis Child*. agosto de 1997;77(2):158-60.
418. Tsai J, Blinman TA, Collins JL, Laje P, Hedrick HL, Adzick NS, et al. The contribution of hiatal hernia to severe gastroesophageal reflux disease in patients with gastroschisis. *J Pediatr Surg*. marzo de 2014;49(3):395-8.
419. Carpenter JL, Wiebe TL, Cass DL, Olutoye OO, Lee TC. Assessing quality of life in pediatric gastroschisis patients using the Pediatric Quality of Life Inventory survey: An institutional study. *J Pediatr Surg*. mayo de 2016;51(5):726-9.
420. Koivusalo A, Lindahl H, Rintala RJ. Morbidity and quality of life in adult patients with a congenital abdominal wall defect: a questionnaire survey. *J Pediatr Surg*. noviembre de 2002;37(11):1594-601.

421. Yardley IE, Bostock E, Jones MO, Turnock RR, Corbett HJ, Losty PD. Congenital abdominal wall defects and testicular maldescent--a 10-year single-center experience. *J Pediatr Surg.* junio de 2012;47(6):1118-22.
422. Berger AP, Hager J. Management of neonates with large abdominal wall defects and undescended testis. *Urology.* julio de 2006;68(1):175-8.
423. Zaccara A, Iacobelli BD, Calzolari A, Turchetta A, Orazi C, Schingo P, et al. Cardiopulmonary performances in young children and adolescents born with large abdominal wall defects. *J Pediatr Surg.* marzo de 2003;38(3):478-481; discussion 478-481.
424. Niramis R, Suttiwongsing A, Buranakitjaroen V, Rattanasuwan T, Tongsin A, Mahatharadol V, et al. Clinical outcome of patients with gastroschisis: what are the differences from the past? *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet.* agosto de 2011;94 Suppl 3:S49-56.
425. Lepigeon K, Van Mieghem T, Vasseur Maurer S, Giannoni E, Baud D. Gastroschisis--what should be told to parents? *Prenat Diagn.* abril de 2014;34(4):316-26.
426. Locatelli A, Vergani P, Di Pirro G, Doria V, Biffi A, Ghidini A. Role of amnioinfusion in the management of premature rupture of the membranes at <26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* octubre de 2000;183(4):878-82.
427. Kanmaz T, Yağmurlu A, Aktuğ T, Gökçora H. The effect of amnio-allantoic fluid pH on the intestines: an experimental study in the chick embryo gastroschisis model. *J Pediatr Surg.* septiembre de 2001;36(9):1341-5.
428. Morrison JJ, Klein N, Chitty LS, Kocjan G, Walshe D, Goulding M, et al. Intra-amniotic inflammation in human gastroschisis: possible aetiology of postnatal bowel dysfunction. *Br J Obstet Gynaecol.* noviembre de 1998;105(11):1200-4.
429. Sapin E, Mahieu D, Borgnon J, Douvier S, Carricaburu E, Sagot P. Transabdominal amnioinfusion to avoid fetal demise and intestinal damage in fetuses with gastroschisis and severe oligohydramnios. *J Pediatr Surg.* abril de 2000;35(4):598-600.
430. Ramón y Cajal CL, Martínez RO. Prenatal observation of fetal defecation using four-dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* diciembre de 2005;26(7):794-5.
431. Bacarese-Hamilton J, Pena V, Haddad M, Clarke S. Simulation in the early management of gastroschisis. *Simul Healthc J Soc Simul Healthc.* diciembre de 2013;8(6):376-81.
432. Cain MA, Salemi JL, Paul Tanner J, Mogos MF, Kirby RS, Whiteman VE, et al. Perinatal outcomes and hospital costs in gastroschisis based on gestational age at delivery. *Obstet Gynecol.* septiembre de 2014;124(3):543-50.
433. Carnaghan H, Baud D, Lapidus-Krol E, Ryan G, Shah PS, Pierro A, et al. Effect of gestational age at birth on neonatal outcomes in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* mayo de 2016;51(5):734-8.

434. Zhang Z, Liu C, Zhou Y, Li Q, Wang W, Huang Y, et al. [Intrapartum operation on fetuses with birth defects and its outcome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. septiembre de 2010;45(9):652-7.
435. Cohen-Overbeek TE, Hatzmann TR, Steegers EAP, Hop WCJ, Wladimiroff JW, Tibboel D. The outcome of gastroschisis after a prenatal diagnosis or a diagnosis only at birth. Recommendations for prenatal surveillance. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. julio de 2008;139(1):21-7.