

## TEMA PEDIÁTRICO

## Nuevas hipótesis embriológicas, genética y epidemiología de la gastrosquisis

### *New embryological hypothesis, genetics and epidemiology of gastroschisis*

Jaime Asael López Valdéz,<sup>1</sup> Dulce María Castro Cóyotl,<sup>1</sup> Carlos Alberto Venegas Vega<sup>1,2</sup>

## RESUMEN

La gastrosquisis se define como una malformación de la pared abdominal caracterizada por herniación visceral con presencia de cordón umbilical intacto y ausencia de membrana. A la fecha se han propuesto seis teorías que intentan explicar la embriogénesis de esta entidad. Su etiología exacta se desconoce; sin embargo, se reconoce que presenta un patrón de herencia multifactorial. Recientemente se ha observado un aumento en el número de casos a escala mundial, particularmente en México, por lo que algunos autores proponen que se trata de una pandemia. En este trabajo se realizó una revisión actualizada de la embriología de la pared abdominal, de las teorías, la epidemiología y los factores de riesgo genético-ambientales involucrados en el desarrollo de la gastrosquisis.

**Palabras clave:** gastrosquisis, teorías, factores genético-ambientales.

## ABSTRACT

Gastroschisis is defined as an abdominal wall malformation characterized by visceral herniation with an intact umbilical cord and absence of membrane. At present, six theories to explain the embryogenesis of this entity have been proposed. Although its etiology remains unknown, it is recognized with a multifactorial inheritance pattern. Recently, an increase of cases worldwide has been observed, particularly in Mexico. For that reason, some authors suggest this entity is pandemic. We performed an updated review of the abdominal wall embryology, theories, epidemiology and genetic-environmental risk factors involved in the development of gastroschisis.

**Key words:** gastroschisis, theories, genetic-environmental factors.

La gastrosquisis (GQ) es una malformación congénita caracterizada por una herniación visceral a través de un defecto de la pared abdominal, generalmente del lado derecho, con la presencia del cordón umbilical intacto y no cubierto por la membrana.<sup>1</sup> La palabra gastrosquisis deriva del prefijo griego *gaster* = estómago y *schisis* = fisura.<sup>2</sup> Aunque este término no es del todo apropiado debido a que no representa todas las características de esta entidad, su uso ha sido aceptado. Desde 1056 existen registros babilónicos de esta malformación, aunque fue Lycosthenes,

en 1557, quien la describió por primera vez en la literatura médica y Moore y Stokes, en 1953, quienes la clasificaron basándose en su apariencia.<sup>3</sup>

La prevalencia de GQ es de 0.5-7 por cada 10,000 recién nacidos vivos (RNV), con un promedio de 1/2700 nacimientos; la frecuencia de esta malformación es más alta en México, más baja en la República Eslovaca y más frecuente en los países del Cono Sur.<sup>4</sup> La GQ se presenta en forma aislada o asociada a otras malformaciones con una relación masculino/femenino de 1/1.3 en casos aislados y de 4/1 en casos no aislados.<sup>5</sup> Desde 1980 se ha observado un aumento de 10 a 20 veces en la frecuencia a escala mundial, aunque se desconoce la causa específica de dicho incremento.<sup>6,7</sup> Esta malformación se presenta principalmente en hijos de madres jóvenes menores de 20 años.<sup>8</sup> En México el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RVEMCE) re-

<sup>1</sup> Servicio de Genética, Hospital General de México

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México México D.F., México

Fecha de recepción: 11-10-10

Fecha de aceptación: 01-02-11

portó en el *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* una prevalencia de 0.77 de 1982 a 1986; 1.45 de 1987 a 1991; 2.09 de 1992 a 1996; 3.75 de 1997 a 2001 y 5.34 de 2002 a 2006 (Figura 1).<sup>9</sup>

En la actualidad representa la cuarta causa de mortalidad en menores de 5 años, sólo después de las malformaciones congénitas del corazón, de los defectos de cierre del tubo neural (DCTN) y del síndrome de Down.<sup>10</sup>

### Embriología de la pared abdominal

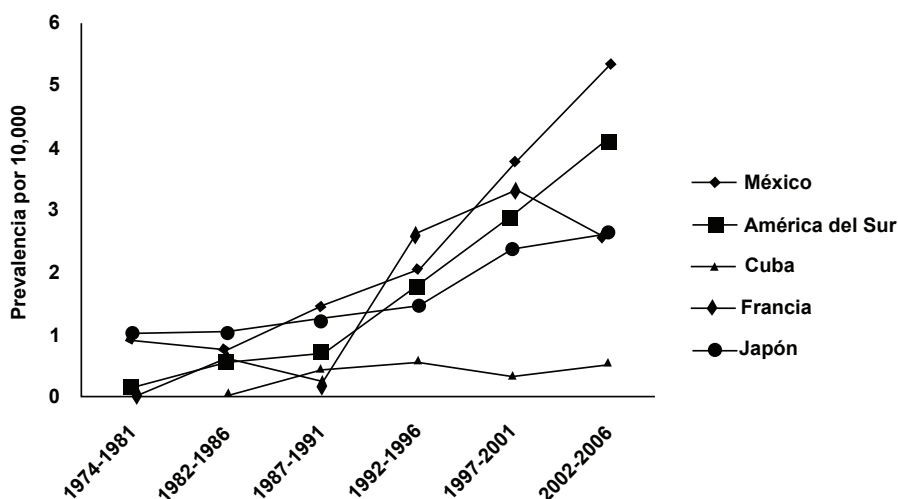
Aproximadamente a los 21 días de gestación el embrión es un disco trilaminar localizado entre la cavidad amniótica y el saco vitelino; al formarse el tubo neural los bordes del disco se pliegan ventralmente para formar los pliegues laterales que se extienden hacia abajo. Posteriormente, a los 24 días, se forman los pliegues cefálico y caudal e inicia el plegamiento del embrión para dar origen al tallo de Yolk y al corporal. A los 28 días la apertura alrededor de estos tallos forma el anillo umbilical, que contiene el conducto y las arterias vitelinas (tallo de Yolk), el alantoides, el tallo conector y un canal comunicante entre las cavidades intra y extraembrionaria. A los 29 días el tubo intestinal forma un asa sobre la cual se forma la arteria mesentérica superior por la coalescencia de las arterias vitelinas; a los 37 días, el conducto vitelino y el tallo conector se aproximan hasta emerger para formar el cordón

umbilical. Las fuerzas responsables de esta unión involucran el movimiento y la fusión de los pliegues laterales hacia la línea media. En el proceso de fusión se involucran diferentes mecanismos como la apoptosis, la interacción célula-célula y la migración celular.<sup>11</sup>

### Teorías del desarrollo de la gastrosquisis

A través del tiempo varios autores han propuesto diversas hipótesis para el desarrollo de la GQ:

1. Duhamel, en 1963, propuso que la falla en la diferenciación del mesénquima embrionario (somatopleural) causa defectos en el crecimiento de la pared abdominal lateral y herniación del intestino debido a una exposición teratogénica durante la cuarta semana del desarrollo. Sin embargo, no está claro cuál es el tipo de teratógeno y cómo éste afecta un área tan pequeña.<sup>12</sup>
2. Shaw, en 1975, planteó que la GQ es causada por la ruptura de la membrana amniótica en la base del cordón umbilical durante el tiempo de herniación fisiológica o por el retraso en el cierre del anillo umbilical. Esta teoría no explica cómo ocurre la ruptura ni cómo existe piel normal entre el cordón umbilical y el defecto de la pared.<sup>13</sup>
3. De Vries, en 1980, sugirió que la involución anormal de la vena umbilical derecha lleva a efectos adversos



**Figura 1.** Gráfica de la prevalencia de gastrosquisis en 5 regiones geográficas durante diferentes periodos (1974-2006). Se observa la tendencia en el aumento de casos particularmente en México, seguido por la de los países de América del Sur.

en el mesodermo adyacente, seguidos de la ruptura subsecuente de la pared corporal. Sin embargo, la vena umbilical no drena al mesodermo de la región umbilical y las venas no degeneran hasta el segundo y tercer mes del desarrollo, después de que ya ocurrió el cierre de la pared corporal, lo que hace poco probable esta teoría.<sup>14</sup>

4. Hoyme y cols., en 1981, formularon que la disrupción de la arteria vitelina derecha (onfalomesentérica) en la región umbilical ocasiona infarto y necrosis de la base del cordón umbilical, ruptura de la pared corporal y herniación intestinal a través del defecto. Esta hipótesis ya no es aceptada debido a que se ha esclarecido, recientemente, que las arterias vitelinas irrigan tanto al intestino como al saco vitelino pero no a la pared abdominal, ya que esta área es irrigada por las ramas dorsolaterales de la aorta.<sup>15</sup>
5. Feldkamp y cols., en 2007, plantearon que las anomalías en el plegamiento corporal son responsables de los defectos de la pared; sin embargo, en la mayoría de estos casos ocurren en la línea media y no del lado derecho (como ocurre en la GQ). Probablemente esto se debe a la asimetría en los pliegues corporales, a la posición de los órganos y al desarrollo vascular. La porción de piel entre el defecto y el cordón umbilical puede ser el resultado del crecimiento de tejido ectodérmico. Es importante aclarar que esta hipótesis se basó en estudios previos realizados en ratón, donde la malformación tiende a ser masiva y letal; en el humano generaría un defecto cuerpo-pared-miembro.<sup>16</sup>
6. Todas las teorías previamente mencionadas han sido refutadas. Recientemente, Stevenson y cols., en 2009, propusieron que la GQ es ocasionada por la falla del saco y del conducto de Yolk, así como de los vasos vitelinos, para incorporarse inicialmente al alantoides y posteriormente al tallo corporal. Se ha determinado que existe una segunda perforación en la pared abdominal, además de la del anillo umbilical, a través de la cual el punto medio del intestino (punto de Meckel) está unido a las estructuras vitelinas exteriorizadas. Éstas se unen al intestino de modo anormal, separándolo del tallo corporal, lo que ocasiona una falla en la incorporación al tallo umbilical. Como consecuencia, el intestino es extruido a la cavidad amniótica, sin remanentes del saco de

Yolk o del amnios, por lo que el punto medio del intestino siempre está exteriorizado y hay ausencia de remanentes vitelinos en el cordón umbilical.<sup>17</sup> La localización derecha del defecto puede explicarse por la tendencia del tallo vitelino a desplazarse a este lado debido a la presencia del corazón y al crecimiento más rápido de la pared lateral izquierda.<sup>17,18</sup>

#### Características clínicas

La GQ es un defecto paramedial comúnmente localizado a la derecha del cordón umbilical (en raras ocasiones se puede presentar del lado izquierdo) con protrusión visceral que puede ser de íleon distal, de estómago (48%), de hígado (23%) u otros órganos (31%).<sup>1,19-22</sup> El cordón umbilical se encuentra intacto y lateral al defecto con un puente de piel normal. El tamaño es generalmente de 2-8 cm (raramente es un defecto pequeño < 2 cm) e involucra a todas las capas de la pared abdominal en el epigastrio, el mesogastrio o el hipogastrio (Figura 2). Casi siempre las asas intestinales se observan edematizadas y cubiertas por una matriz gelatinosa densa, resultado de la peritonitis química inducida por la exposición del intestino a la orina fetal después de las 30 semanas de gestación (SDG).<sup>23,24</sup> El peso promedio al nacimiento es de 2,400-2,500 g y la edad gestacional de 36-37 SDG. El retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU) y el aumento en la morbimortalidad fetal se podrían relacionar con la malabsorción o con la



**Figura 2.** Recién nacido con gastrosquisis. Se observa el defecto paramedial derecho con protrusión de íleon y estómago.

pérdida de aminoácidos fetales hacia el líquido amniótico.<sup>25,26</sup> Ocasionalmente la GQ se encuentra asociada con complicaciones intestinales (10-20%).<sup>23</sup>

Los pacientes con GQ pueden presentar otras malformaciones congénitas primarias asociadas (5-53%). Se ha observado que esta variación tan grande puede estar relacionada con la forma de recolectar los datos, si se trata de un estudio uni o multicéntrico así como el país o área geográfica donde se realice. Por ejemplo, en Beijing (China) se asocia con hidrocefalia y en México con los DCTN.<sup>23,27,28</sup> Los productos con GQ tienen también mayor riesgo de prematuridad (22-38%), RCIU simétrico (38-77%), oligohidramnios (36%) o de ser obitados (7%).<sup>29,30</sup>

### Epidemiología y factores de riesgo

Aunque hasta el momento las causas de GQ son poco conocidas los principales factores de riesgo implicados son los siguientes:

#### A) Factores genéticos

El papel específico del componente genético en la etiología de la GQ es poco claro. Si bien existen reportes de casos familiares la GQ ocurre en la mayoría de los casos como un evento esporádico. Se ha observado que en 4.7% existe al menos un familiar afectado y el riesgo de recurrencia entre hermanos es de 3.5%.<sup>31</sup>

Torfs y cols., en 2006, analizaron 32 polimorfismos de nucleótido sencillo (SNP) de genes candidatos de riesgo para desarrollar GQ. En este estudio se identificó una asociación positiva para los genes NOS3 (sintasa de óxido nítrico 3), NPPA (péptido natriurético auricular), ADD1 (alfa aducina 1) e ICAM1 (molécula de adhesión celular 1).<sup>32</sup> Estos genes están relacionados con los mecanismos de angiogénesis, de resistencia dérmica y epidérmica y de integridad de los vasos sanguíneos, lo que apoyaría la hipótesis de un compromiso vascular en la etiología de la GQ.

También observaron una fuerte interacción entre variantes alélicas de estos genes con el tabaquismo materno debido a que se incrementa el riesgo 5 veces más entre personas que tienen una (heterocigotos) o dos (homocigotos) variantes de los genes: NOS3, NPPA, ADD1 e ICAM1. La OR (razón de momios) de cada gen para heterocigotos, homocigotos y madres fumadoras se muestran en el cuadro I.<sup>32</sup>

Se ha propuesto que el cadmio y el CO<sub>2</sub> contenidos en el tabaco inducen la expresión de factores inflamato-

rios como TNF y NFκ-β que activan a NOS3 e ICAM1, los cuales estarían involucrados en la fisiopatología de la GQ.<sup>33</sup> El gen NOS3 codifica para la sintasa de óxido nítrico 3, una proteína de membrana involucrada en la señalización de mensajeros y vías de transducción de señales. Al activarse, esta proteína se transloca al citoplasma donde puede convertir la arginina en óxido nítrico (ON) y participar como mediador del tono vascular, como regulador de la migración celular endotelial, en el remodelamiento vascular y en la angiogénesis, además de mantener las integrinas, que son importantes en la regulación de la migración celular. El tabaco disminuiría la producción de ON (inhibiendo la migración celular endotelial y la formación de capilares en células endoteliales de la vena umbilical, ocasionando un pobre control de la angiogénesis y de la remodelación vascular) incrementando el riesgo para GQ. Por otro lado, el gen ICAM-1 codifica para la molécula de adhesión intercelular 1, que modula la migración endotelial mediante la activación de NOS3 y la organización de la actina en el citoesqueleto.<sup>34</sup>

Existen diferentes modelos animales en los que se estudia la GQ. En ratones se ha reproducido esta patología mediante la exposición a diferentes agentes externos como radiaciones, monóxido de carbono, etanol, ocratoxina A, aflatoxina B, benzopireno y medicamentos como el ibuprofeno y la aspirina. También existen ratones *knock out* (nulos) para los genes *pitx2*, *ap-2α*, *aebp1*, *aclp*, *alx-4*, *bmp-1* y *mab21-l2*, aunque se ha observado que las mutaciones en estos genes no representan idóneamente lo que ocurre en humanos.<sup>35</sup>

En la mayoría de los casos la GQ ocurre como un defecto aislado (83.3-93%) pero, con menor frecuencia (12.2-35%), también puede formar parte de otros síndromes o alteraciones cromosómicas. En este último caso se incluyen síndromes como las trisomías 13, 18, 21 y las anomalías de los cromosomas sexuales (1.2-3.7%); así como otros padecimientos: displasias esqueléticas, secuencia disruptiva, amnioplasia congénita, anomalía de Poland, síndrome de Hanhart, aganglionosis colónica parcial o total del intestino delgado, atresia biliar, enfermedad de Hirschsprung, esquizencefalia (0.7%) y anomalías congénitas múltiples no sindrómicas (12.2%). Contrario a lo que ocurre en los casos aislados, que están asociados con la edad materna joven, los casos con alteraciones cromosómicas y ano-

**Cuadro I.** Genotipos asociados

Gen y SNP	Heterocigoto <sup>1</sup>	Homocigoto <sup>1</sup>	Hetero y homocigoto con tabaquismo presente <sup>1,2</sup>
NOS3 7002G > T	1.9 (1.1–3.4)	1.2 (0.4–3.7)	5.2 (2.4–11.4)
NPPA 553T > C	1.9 (1.0–3.4)	7.5 (1.7–33.5)	6.4 (2.8–14.6)
ADD1 1378G > T	1.5 (0.8–2.8)	4.9 (1.9–12.9)	4.3 (1.7–10.8)
ICAM1 778G > A	1.7 (1.0–3.2)	2.1 (0.4–10.3)	5.2 (2.1–2.7)

Fuente: Torfs y cols. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2006;76:723-730. Modificado y traducido con permiso.

<sup>1</sup>OR (IC 95%)

<sup>2</sup>No se reportan diferencias significativas entre fumadores heterocigotos u homocigotos.

SNP: polimorfismo de nucleótido sencillo; OR: razón de momios; IC: intervalo de confianza

malías congénitas múltiples están asociados con la edad materna avanzada.<sup>36-38</sup>

#### b) Factores ambientales

El hallazgo de gemelos monocigóticos discordantes y dicigóticos concordantes para GQ sugiere que los factores ambientales juegan un papel importante como factor de riesgo.<sup>39</sup> A continuación se presentan aquellos factores no genéticos que se encuentran fuertemente asociados con esta malformación:

1. Edad materna. La edad promedio de las madres con hijos afectados es de 21.1 años. Las mujeres de 14 a 19 años tienen 7.2 veces más riesgo de tener un hijo con GQ comparadas con las de 25 a 29 años. Menos de 7% de los casos ocurre en madres mayores de 29 años. Este es el factor de riesgo más consistente; no se sabe la razón pero se cree que es debido a una exposición ambiental en este grupo de edad.<sup>40</sup>
2. Edad paterna. Padres de 20-24 años tienen 1.5 veces más probabilidad de tener un hijo con GQ que los de 25-29 años (OR 1.5, IC 95% 1.1-1.9).<sup>5,40</sup>
3. Etnia. Las mujeres caucásicas e hispanas de 20-24 años tienen un riesgo más alto de tener hijos con GQ, con OR de 2.5 (IC 95% 1.4-4.5) y de 1.5 (IC 95% 1.1-2.0), respectivamente.<sup>40</sup>
4. Estrato socioeconómico. Entre estos factores destacan la ausencia paterna (OR 4.0, IC 95% 1.4-11.5) y los bajos ingresos (OR 4.5, IC 95% 1.4-14.4).<sup>5,40</sup>
5. Paridad. En contraste con lo reportado inicialmente, los estudios posteriores no han reportado efectos estadísticos respecto a la paridad o gravidez.<sup>40,41</sup>
6. Exposición a fármacos durante el embarazo. Los medicamentos que aumentan significativamente el

riesgo son principalmente analgésicos y antigripales como la aspirina (OR 4.7, IC 95% 1.2-18.1), el ibuprofeno (OR 4.0, IC 95% 1.0-16.0), la pseudoefedrina (OR 2.1, IC 95% 0.8-5.5), la fenilpropanolamina (OR 10, IC 95% 1.2-85.6), la pseudoefedrina con paracetamol (OR 4.2) y los descongestionantes nasales como oximetazolina y epinefrina (OR 2.4, IC 95% 1.5-2.4).<sup>40,42</sup>

7. Tabaquismo materno. Aproximadamente 42% de las madres que tienen hijos con GQ fumaron durante el embarazo. Las madres con desnutrición y que fumaron 3 meses previos o durante el primer trimestre (>1 paquete/día) presentan un riesgo muy elevado (OR 26.5, IC 95% 7.9-89.4).<sup>40,42</sup>
8. Alcohol. La ingesta durante el primer trimestre incrementa el riesgo (OR 2.4, IC 95% 1.4-3.7).<sup>40,42</sup>
9. Drogas ilegales. Su consumo durante el primer trimestre aumenta el riesgo (OR 2.2, IC 95% 1.2-4.3); cuando es limitado a drogas vasoconstrictoras, como la cocaína, el OR es más alto (OR 3.3, IC 95% 1.0-10.5); al combinarse con el tabaco aumenta (OR 2.1, IC 95% 1.0-4.4) y si el consumo del tabaco es intenso el riesgo es mayor (OR 3.6, IC 95% 1.3-10.3).<sup>5,40</sup>
10. Factores nutricionales. Existe una asociación entre el índice de masa corporal bajo (IMC < 18.1 kg/m<sup>2</sup>) con la GQ (OR 3.2, IC 95% 1.4-7.4). El sobrepeso parece tener un efecto protector (OR 0.2, IC 95% 0.04-0.8) ya que el riesgo disminuye 11% por cada unidad de IMC incrementada. La mayor prevalencia entre madres jóvenes podría estar relacionada con una competencia por los nutrientes esenciales entre la madre, que está en fase de crecimiento, y su feto.<sup>43</sup>
11. Infecciones maternas. No hay asociación entre la frecuencia de infecciones de vías respiratorias superior-

res, fiebre y alergias pero sí con infecciones de transmisión sexual y del tracto urinario durante el primer trimestre del embarazo (OR 4.0, IC 95% 1.4-11.6).<sup>44</sup>

12. Exposiciones médicas. La exposición a rayos X antes o durante el primer trimestre de la concepción presenta un OR de 2.5 (IC 95% 1.2-5.5).<sup>3</sup>
13. Exposiciones químicas laborales. Se tiene un mayor riesgo con la exposición a solventes (OR 6.3, IC 95% 2.2-18.3).<sup>40</sup>
14. Otros factores. Se ha observado que las madres que cambian de pareja (cambio de figura paterna) en el caso índice tienen un aumento en el riesgo (OR 13.6, IC 95% 4.0-46.7). Esto se debe probablemente a un mecanismo autoinmunitario, similar a lo que ocurre en algunos casos de preeclampsia. También se ha observado que el tiempo de cohabitación corto (tiempo con el compañero actual antes del último periodo menstrual del embarazo del caso índice) representa riesgo; cuando es menor a un año presenta un OR 2.4 (IC 95% 1.5-3.7) y es mayor en las multigrávidas (OR 8.7, IC 95% 2.9-21.2). Esto es debido, probablemente, a los cambios en el estilo de vida o a la falta de tiempo para producir tolerancia materna ante antígenos paternos.<sup>41</sup>

### Diagnóstico

La GQ se detecta por ecografía usualmente después de las 18 SDG debido a que, antes de la semana 14, el proceso de herniación fisiológica del intestino medio aún no se ha completado.<sup>45-48</sup> La medición de AFP (alfa-fetoproteína) en suero materno entre las 16 y 18 SDG es útil para la detección de defectos de la pared abdominal y el índice acetilcolinesterasa/pseudocolinesterasa permite distinguir los defectos de la pared como la GQ de los DCTN.<sup>31</sup>

Cuando el feto muere es importante realizar una necropsia con el fin de evaluar el tamaño y la localización tanto del defecto como del anillo umbilical, la presencia o no de anomalías primarias o secundarias asociadas además de evaluar la estructura e integridad de la pared abdominal y valorar el epitelio amniótico en busca de vacuolas lipídicas. Éstas últimas se caracterizan por estar compuestas por triglicéridos y ésteres de colesterol con un patrón "inusual" de ácidos grasos, ya que son ricas en ácido palmítico y palmitoléico y carecen de ácidos grasos esenciales. Se ha sugerido que estas vacuolas pueden ser consecuencia de diferentes factores dietéticos involucrados

en la patogénesis de la GQ; además, permiten diferenciar la GQ de otros defectos de cierre de pared abdominal como el onfalocele.<sup>29,49</sup> El análisis citogenético o molecular no está indicado para los casos de GQ aislada.<sup>50</sup>

### Tratamiento y pronóstico

Se requiere un manejo multidisciplinario prenatal y posnatal. Aunque hoy en día todavía existe controversia con respecto al momento y la vía en que debe realizarse el parto, se sabe que la terminación electiva vía cesárea después de las 36-37 SDG, antes del inicio del trabajo de parto, evita el paso por el canal vaginal y disminuye el riesgo de contaminación con la flora bacteriana y el daño mecánico en las vísceras; sin embargo, aún no se ha demostrado una diferencia importante en cuanto a las complicaciones o a la supervivencia.<sup>30</sup> El tratamiento definitivo es quirúrgico. El tiempo y la técnica para el cierre quirúrgico dependen del grado de inflamación intestinal, del tamaño del defecto y de las condiciones generales del recién nacido.<sup>51-54</sup> Se prefiere el cierre quirúrgico primario antes de las 24 horas de vida extrauterina (VEU) pero, si existe desproporción víscero-abdominal (presente en 20-49% de los casos), es necesaria una reducción gradual con silo para evitar complicaciones y la reparación quirúrgica debe realizarse entre los 6-10 días de VEU.<sup>55</sup> El intercambio de líquido amniótico para disminuir los mediadores de la inflamación no ha mostrado tener algún beneficio.<sup>56</sup>

En general el pronóstico es bueno con una sobrevivencia  $\geq 90\%$ ; no obstante, en países en vías de desarrollo el riesgo de muerte puede llegar a ser hasta de 50-60%. Las principales causas de mortalidad se relacionan con prematuridad, sepsis neonatal, complicaciones intestinales relacionadas con isquemia intestinal, insuficiencia renal aguda o falla orgánica múltiple.<sup>32,57</sup> De los pacientes diagnosticados prenatalmente 10% muere en esta etapa y se realiza la terminación electiva del embarazo en 26.5% de los casos.<sup>49</sup>

### Diagnósticos diferenciales

Se ha determinado que hasta 20% de los pacientes con defectos de la pared abdominal son mal diagnosticados como GQ. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con onfalocele, extrofia vesical, complejo pared-cuerpo-miembro, síndrome de bandas amnióticas, ectopia cordis y pentalogía de Cantrell.<sup>31</sup> Si se toman en cuenta las características clínicas antes mencionadas es relativamente sencillo establecer el diagnóstico correcto de GQ.

La GQ es un defecto congénito de la pared abdominal que ha presentado un aumento importante en su incidencia a escala mundial en los últimos años, particularmente en México. A la fecha existen 6 teorías que tratan de explicar el desarrollo de esta malformación. La hipótesis que propone “el escape del saco de Yolk” es la más actual y aceptada. Presenta un patrón de herencia multifactorial con factores de riesgo genéticos y ambientales involucrados. Entre los factores genéticos más importantes destacan los polimorfismos homocigotos de los genes NPPA (553T>C) y ADD1 (1378G>T). Se ha observado que ambos genotipos interactúan de manera importante con el tabaquismo materno. Dentro de los factores ambientales sobresalen los antecedentes de edad materna, la exposición a medicamentos (particularmente fenilpropanolamina), a solventes, al tabaquismo materno y el cambio de la figura paterna.

Estudios a futuro con un adecuado diseño metodológico permitirán conocer los factores de riesgo asociados con esta malformación congénita en nuestra población y permitirán desarrollar nuevas y mejores estrategias para su diagnóstico y prevención. Finalmente, consideramos importante orientar a toda mujer embarazada, particularmente a las jóvenes, para evitar su exposición a los agentes mencionados e insistir enfáticamente en la importancia de no fumar durante el embarazo.

*Autor de correspondencia:* Dr. Carlos Alberto Venegas Vega  
Correo electrónico: cavene@yahoo.com

## REFERENCIAS

- McKusick VA. Gastroschisis. Online Mendelian Inheritance in Man. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/230750>.
- Opitz JM. Invited comment: gastroschisis. *Am J Med Genet A* 2007;143A:635-638.
- Warkany J. Congenital Malformations: Notes and Comments. St. Louis: Year Book Medical Publishers; 1971. pp. 761-762.
- Castilla EE, Mastroiacovo P, Oriol IM. Gastroschisis: international epidemiology and public health perspectives. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:162-179.
- Fillingham A, Rankin J. Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis. *Prenat Diagn* 2008;28:1232-1237.
- Di Tanna GL, Rosano A, Mastroiacovo P. Prevalence of gastroschisis at birth: retrospective study. *BMJ* 2002;325:1389-1390.
- Keys C, Drewett M, Burge DM. Gastroschisis: the cost of an epidemic. *J Pediatr Surg* 2008;43:654-657.
- Kilby MD. The incidence of gastroschisis. *BMJ* 2006;332:250-251.
- International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2008. Rome: International Centre for Birth Defects; 2008.
- Venegas C, Peña-Alonso R, Lozano R, Kofman-Alfaro S, Queipo G. Mortalidad por defectos al nacimiento. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:294-304.
- Sadler TW, Felkam M. The embryology of body wall closure: relevance to gastroschisis and other ventral body wall defects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:180-185.
- Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child* 1963;38:142-147.
- Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1975;10:235-244.
- deVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg* 1980;15:245-251.
- Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 1981;98:228-231.
- Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Am J Med Genet A* 2007;143A:639-652.
- Stevenson RE, Rogers RC, Chandler JC, Gauderer MW, Hunter AG. Escape of the yolk sac: a hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. *Clin Genet* 2009;75:326-333.
- Jones KL, Benirschke K, Chambers CD. Gastroschisis: etiology and developmental pathogenesis. *Clin Genet* 2009;75:322-325.
- Fraser N, Crabbe DC. An unusual left-sided abdominal-wall defect. *Pediatr Surg Int* 2002;18:66-67.
- Orpen NM, Mathievathaniy M, Hitchcock R. Left-sided gastroschisis and pseudoexstrophy: a rare combination of anomalies. *Pediatr Surg Int* 2004;20:551-552.
- Yoshioka H, Aoyama K, Iwamura Y, Muguruma T. Two cases of left-sided gastroschisis: review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2004;20:472-473.
- Suver D, Lee SL, Shekherdimian S, Kim SS. Left-sided gastroschisis: higher incidence of extraintestinal congenital anomalies. *Am J Surg* 2008;195:663-666.
- Hunter AG, Stevenson RE. Gastroschisis: clinical presentation and associations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:219-230.
- Fernández-Calderón C, Zorrilla-Presas L, Landa-García RA, Lavalle-Villalobos A, Flores-Nava G. Onfalocela y gastrosquisis. Cuatro años de experiencia. *Rev Mex Pediatr* 2007;74:208-211.
- Kale A, Kale E, Akdeniz N, Canoruc N. Elevated amniotic fluid amino acid levels in fetuses with gastroschisis. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:1021-1025.
- Netta DA, Wilson RD, Visintainer P, Johnson MP, Hedrick HL, Flake AW, et al. Gastroschisis: growth patterns and a proposed prenatal surveillance protocol. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:352-357.
- Forrester MB, Merz RD. Structural birth defects associated with omphalocele and gastroschisis, Hawaii, 1986–2001. *Congenit Anom (Kyoto)* 2008;48:87-91.
- Aguinaga-Ríos M, Hernández-Trejo M. Evolución neonatal de pacientes con gastrosquisis. *Perinatol Reprod Hum* 2007;21:133-138.

29. Nichol PF, Byrne JL, Dodgion C, Sajjoh Y. Clinical considerations in gastroschisis: incremental advances against a congenital anomaly with severe secondary effects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:231-240.
30. Santiago-Munoz PC, McIntire DD, Barber RG, Megison SM, Twickler DM, Dashe JS. Outcomes of pregnancies with fetal gastroschisis. *Obstet Gynecol* 2007;110:663-668.
31. Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM. *Human Malformations and Related Anomalies*. New York: Oxford University Press; 1993. pp. 882-885.
32. Torfs CP, Christianson RE, Iovannisci DM, Shaw GM, Lammer EJ. Selected gene polymorphisms and their interaction with maternal smoking, as risk factors for gastroschisis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:723-730.
33. Green RF, Moore C. Incorporating genetic analyses into birth defects cluster investigations: strategies for identifying candidate genes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:798-810.
34. Lammer EJ, Iovannisci DM, Tom L, Schultz K, Shaw GM. Gastroschisis: a gene-environment model involving the VEGF-NOS3 pathway. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:213-218.
35. Williams T. Animal models of ventral body wall closure defects: a personal perspective on gastroschisis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:186-191.
36. Mastroiacovo P, Lisi A, Castilla EE, Martínez-Frías ML, Bermejo, E, Marengo L, et al. Gastroschisis and associated defects: an international study. *Am J Med Genet A* 2007;143A:660-671.
37. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Omphalocele and gastroschisis and associated malformations. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1280-1285.
38. Feldkamp ML, Botto LD. Developing a research and public health agenda for gastroschisis: how do we bridge the gap between what is known and what is not?. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:155-161.
39. Fajardo-Ochoa F, Olivas-Peñuñuri MR. Gastrosquisis en dos gemelos dicigóticos y prematuros. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2008;25:31-35.
40. Rasmussen SA, Frías JL. Non-genetic risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:199-212.
41. Chambers CD, Chen BH, Kalla K, Jernigan L, Jones KL. Novel risk factor in gastroschisis: change of paternity. *Am J Med Genet A* 2007;143A:653-659.
42. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol* 2002;155:26-31.
43. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs CA, Canfield MA, Siega-Riz AM, et al. Pregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:745-750.
44. Feldkamp ML, Reefhuis J, Kucik J, Krikov S, Wilson A, Moore C, 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* 2008;336:1420-1423.
45. Nyberg DA, McGahan JP, Pretorius DH, Pilu G. *Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies*. Philadelphia PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. pp. 511-519.
46. Weir E. Congenital abdominal wall defects. *CMAJ* 2003;169:809-810.
47. Badillo AT, Hedrick HL, Wilson RD, Danzer E, Bebbington MW, Johnson MP, et al. Prenatal ultrasonographic gastrointestinal abnormalities in fetuses with gastroschisis do not correlate with postnatal outcomes. *J Pediatr Surg* 2008;43:647-653.
48. David AL, Tan A, Curry J. Gastroschisis: sonographic diagnosis, associations, management and outcome. *Prenat Diagn* 2008;28:633-644.
49. Opitz JM, Pysker TJ. Invited editorial comment: further reflections on gastroschisis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2008;148C:192-198.
50. Heinrich JK, Machado IN, Vivas L, Bianchi MO, Cursino Andrade K, Sbragia L, et al. Prenatal genomic profiling of abdominal wall defects through comparative genomic hybridization: perspectives for a new diagnostic tool. *Fetal Diagn Ther* 2007;22:361-364.
51. Duncan ND, Brown B, Dundas SE, Wierenga K, Kulkarni S, Pinnock-Ramsaran C, et al. "Minimal intervention management" for gastroschisis: a preliminary report. *West Indian Med J* 2005;54:152-154.
52. Lund CH, Bauer K, Berrios M. Gastroschisis: incidence, complications, and clinical management in the neonatal intensive care unit. *J Perinat Neonatal Nurs* 2007;21:63-68.
53. Weinsheimer RL, Yanchar NL, Bouchard SB, Kim PK, Laberge JM, Skarsgard ED, et al. Gastroschisis closure—does method really matter? *J Pediatr Surg* 2008;43:874-878.
54. Walter-Nicolet E, Rousseau V, Kieffer F, Fusaro F, Bourdaud N, Oucherif S, et al. Neonatal outcome of gastroschisis is mainly influenced by nutritional management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:612-617.
55. van Eijck FC, Wijnen RM, van Goor H. The incidence and morbidity of adhesions after treatment of neonates with gastroschisis and omphalocele: a 30-year review. *J Pediatr Surg* 2008;43:479-483.
56. Islam S. Clinical care outcomes in abdominal wall defects. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:305-310.
57. García H, Franco-Gutiérrez M, Chávez-Aguilar R, Villegas-Silva R, Xequé-Alamilla J. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos con defectos de pared abdominal anterior (omphalocele y gastrosquisis). *Gac Méd Méx* 2002;138:519-526.