

Factores de riesgo maternos asociados a gastrosquisis. Estudio de casos y controles

Maternal risk factors associated with gastroschisis. Case-control study

Jasidy Daniela Sánchez-Vega¹
Miguel Ángel Martínez-Medina²
Manuel Alberto Cano-Rangel³

RESUMEN

La Gastrosquisis (GQ) es una malformación congénita, caracterizada por un defecto del cierre de la pared abdominal. En este artículo se presenta un análisis de los factores de riesgo asociados a la GQ. Para ello, se elaboró un estudio tipo casos y controles en pacientes con GQ del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), durante el periodo de 2008 a 2010. Las variables estudiadas fueron algunas características de la madre, su nivel socioeconómico, así como consumo de drogas antes y durante su embarazo. Se realizó un análisis estadístico mediante estimación de Razón de Momios (RM) con Intervalos de confianza de 95%. Se consideró significancia estadística si $P < 0.05$. De los 120 expedientes, se identificaron 30 casos y 90 controles, se encontró asociación significativa ($P < 0.05$) de GQ con madres primigestas menores de 20 años, nivel socioeconómico bajo, escolaridad básica, consumidoras de tabaco y edad paterna menor a 20 años. Se concluyó, que los factores de riesgo en los recién nacidos estudiados concuerdan con los descritos en la literatura. Sin embargo, se detectaron lagunas de conocimiento que deberán ser investigadas en estudios futuros.

Palabras clave: Gastrosquisis (GQ), factores de riesgo maternos.

Fecha de recepción: 10 de agosto de 2020

Fecha de aceptación : 11 de septiembre de 2020

1 Médico Residente, segundo año de Neonatología. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

2 Médico Pediatra del Departamento de Enseñanza, Investigación y Calidad, HIES.

3 Médico Pediatra, Jefe del Departamento de Enseñanza, Investigación y Calidad, HIES.

Responsable de correspondencia: Dr. Miguel Ángel Martínez Medina. Departamento de Enseñanza, Investigación y Calidad, HIES, Reforma #355, entre calle 8 y 11, Col. Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora. Correo electrónico: miguel.martinezme296@gmail.com

ABSTRACT

Gastroschisis is a congenital malformation, characterized by a defect in the closure of the abdominal wall. In this study, an analysis of the risk factors associated with Gastroschisis was performed. A case-control type study was carried out in patients with Gastroschisis of the Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), during the period from 2008 to 2010. The variables studied were some characteristics of the mother, her socioeconomic status, as well as drug consumption before and during your pregnancy. Statistical analysis was performed using the Odds Ratio (RM) with 95% Confidence Intervals. Statistical significance was considered if $P < 0.05$. One hundred and twenty files, 30 cases and 90 controls were reviewed. A significant association ($P < 0.05$) of Gastroschisis was found with primiparous mothers under 20 years of age, low socioeconomic status, basic education, tobacco users, and paternal age under 20 years. The risk factors in the newborns studied are consistent with those described in the literature. However, knowledge gaps were detected that should be investigated in future studies.

Keywords: Gastroschisis, maternal risk factors.

INTRODUCCIÓN

La Gastrosquisis (GQ) es una malformación congénita, caracterizada por un defecto de cierre de la pared abdominal, de predominio paraumbilical derecho, caracterizado por la eventración de las asas intestinales hacia la cavidad abdominal, con la presencia de cordón umbilical intacto y no cubierto por membrana.^{1,2}

Se desconoce su patogenia exacta, pero se sospecha que se debe a una interrupción intrauterina en la circulación de la arteria onfalomesentérica derecha con lesión isquémica subsecuente de la pared paraumbilical.² En los últimos 50 años, se ha descrito una mayor notificación de esta malformación, y se ha identificado un incremento de 10 a 20 veces a escala mundial.³ Se estima que la prevalencia de la GQ es de 2 a 3 casos por cada 10,000 recién nacidos vivos (rnn) a nivel mundial, y de 4 a 18 casos por cada 10,000 rnn en poblaciones de riesgo.⁴

Esta patología tiene una alta morbilidad, ya que, a pesar del tratamiento quirúrgico del defecto, con frecuencia presenta complicaciones que requieren hospitalización prolongada. La mortalidad al nacimiento es variable: llega a ser 10%, o mayor. 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.^{2,5,6}

El aumento global en la prevalencia de GQ y la tendencia a ocurrir en grupos con factores de riesgo, como madres jóvenes primigestas, nivel socioeconómico bajo, consumo de tabaco y de drogas ilícitas, entre otros, sugiere una asociación y etiología multifactorial.³

Los estudios realizados en nuestro país, incluyendo los reportados por el HIES, han sido meramente de tipo descriptivo,⁷ lo que no ha permitido establecer con precisión una relación entre la malformación y sus factores de riesgo, así como tampoco estimar una adecuada prevalencia de la GQ. Por tal motivo, el propósito de este estudio fue identificar y analizar los factores de riesgo maternos prenatales, relacionados con una serie de casos de GQ a través de un estudio de casos y controles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron Recién Nacidos (RN) con diagnóstico de GQ, hospitalizados en el servicio de Neonatología del HIES, en el periodo de 2008-2010, procedentes del Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora (HIMES). El diagnóstico de GQ fue confirmado inmediatamente después del nacimiento del paciente por un médico neonatólogo y un cirujano pediatra.

Se consideró caso de GQ al RN que presentara un defecto a nivel de la pared abdominal, paraumbilical derecho con protrusión visceral del íleon distal, estómago, hígado u otros órganos hacia el exterior, los cuales no

estaban cubiertos por amnios. Los controles (pacientes sin GQ) fueron seleccionados de entre los pacientes hospitalizados al momento de ingresar un caso al servicio de neonatología; fueron pareados por género y edad gestacional (± 2 semanas). El grupo de estudio finalmente fue integrado por 30 casos y 90 controles.

Previo consentimiento de los padres de los pacientes, se recabaron las siguientes variables de la madre del RN: edad, escolaridad, nivel socioeconómico, tabaquismo, alcoholismo o toxicomanías previos al embarazo y durante el primer trimestre de gestación, antecedentes ginecobstétricos: número de gestaciones, control prenatal, edad gestacional, tipo de nacimiento: parto o cesárea, así como peso y sexo del RN. Con respecto al padre, se registró su edad.

Se construyeron tablas de contingencia para evaluar las asociaciones entre los factores de riesgo identificados, usando un análisis bivariado mediante la Razón de Momios (RM) y sus intervalos de confianza a 95%. Las estimaciones se realizaron mediante la aplicación del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

RESULTADOS

El 93.1% de los casos analizados recibió control prenatal; en 80%, el diagnóstico fue confirmado mediante estudio de ultrasonido abdominal. La malformación se identificó, en promedio, durante la semana 32 de embarazo. En 67% de los casos, se realizó cesárea a una edad gestacional promedio de 36.2 semanas, y el peso promedio de los productos fue de 2,510 gramos.

La prevalencia calculada de GQ fue de 16.7 casos por 10,000 rnv y la edad media materna de los casos fue de 18.5 años con respecto a 24.8 años de los controles. De las mujeres que parieron un RN con GQ, se encontró que 76.6% era menor de 20 años de edad (RM= 10.1, IC 95% 3.53, 31.3, $p<0.05$). De la misma manera, la edad paterna <20 años mostró un elevado riesgo para el nacimiento de un caso de GQ (RM 7.9, IC 95% 2.41 a 26.7, $p<0.05$).

Las madres de los casos, además, tuvieron menor grado de educación que los controles. Asimismo, el nivel socioeconómico bajo, tabaquismo y la edad paterna fueron los factores asociados más comunes en las madres de los casos. El 63.3% de las madres eran primigestas, y presentaban un riesgo 3.8 veces mayor que las mujeres con 2 o más gestaciones (OR 3.8, IC95% 1.48 a 10.07, $p<0.005$). Por otra parte, no se encontró un riesgo elevado entre el consumo de alcohol y el consumo de medicamentos en las madres de los casos, Cuadro 1.

DISCUSIÓN

Un estudio recientemente publicado confirma el notable incremento de la GQ en nuestro país, al pasar de una tasa de prevalencia de 2.09 por 10,000 rnv en el año 2000 a 6.85 por 10,000 rnv en 2014. Además, se señala que la Ciudad de México (7.3), Morelos (6.9) y Sonora (6.6) son los tres estados del país con las más altas tasas de prevalencia de esta malformación de la pared abdominal del RN.⁸

En general, nuestros hallazgos coinciden con otros reportes mexicanos o internacionales que señalan a las mujeres menores de 20 años de edad con el mayor riesgo de tener un producto con GQ.^{4,9} La elevada prevalencia del defecto abdominal entre madres jóvenes podría estar relacionada con una competencia por los nutrientes esenciales, entre una mujer en fase de crecimiento y su feto. Tales condiciones también explicarían el mayor riesgo de GQ en la adolescente primigesta. Contrariamente, un índice de masa corporal ≥ 25 kg/m² se ha asociado, por lo general, con un efecto protector.¹⁰ En nuestro medio, este aspecto no ha sido explorado, motivo por lo cual es deseable realizar estudios de composición corporal en las adolescentes embarazadas de nuestra población.

La mayor prescripción de medicamentos opioides durante el primer trimestre de la gestación en mujeres de países desarrollados, es otra hipótesis que trata de explicar el comportamiento e incremento de la prevalencia de la GQ.¹¹ Sin embargo, en nuestra investigación no identificamos consumo de estos analgésicos, así como tampo-

co el uso de anticongestivos del tipo de la pseudoefedrina o antidepresivos como la velanfaxina, implicados como factores de riesgo materno.^{9,12}

Durante mucho tiempo se ha sostenido la hipótesis que señala el origen de la GQ en exposiciones que son más comunes en adolescentes embarazadas, aunque hasta la fecha no hay datos epidemiológicos que lo respalden. A este respecto, se ha demostrado que muchos

estilos de vida o factores de riesgo observados en la enfermedad inducen respuestas de estrés, a saber, inflamación con producción de citocinas, estrés oxidativo, daño al ADN y disfunción mitocondrial, lo cual parece modificar el desarrollo fetal en modelos animales. Asimismo, se supone que la exposición a varios factores estresantes se asocia con un riesgo creciente en el desarrollo de un producto con GQ.¹³⁻¹⁵

Cuadro 1. Factores de riesgo materno asociados a gastrosquisis (GQ)

VARIABLE	CASOS (n=30)	CONTROLES (n=90)	RM+	IC 95%	P
EDAD MATERNA (años)			10.15	3.53-31.3	<0.001
<20	23 (76.6)	22 (24.4)			
>20	7 (23.3)	68 (75.5)			
ESCOLARIDAD			2.5	0.81-9.14	0.132
Básica	25 (83.3)	60 (66.6)			
Media / Media superior	5 (16.6)	30 (33.3)			
ESTATUS SOCIOECONÓMICO			3.41	1.03-14.5	0.487
Bajo	26 (86.6)	59 (65.5)			
Medio / Alto	4 (13.3)	31 (34.4)			
TABAQUISMO			3.07	0.97-9.36	0.477
Sí	9 (30)	11 (12.2)			
No	21 (70)	79 (87.7)			
ALCOHOLISMO			1.13	0.18-5.18	0.855
Sí	3 (10)	8 (8.8)			
No	27 (90)	82 (91.1)			
TOXICOMANÍAS			0.4	0.01-3.43	0.673
Sí	1 (3.3)	7 (7.7)			
No	29 (96.6)	83 (92.2)			
GESTACIONES			3.82	1.48-10.1	0.003
1	19 (63.3)	28 (31.1)			
2 o más	11 (36.6)	62 (68.8)			
EDAD PATERNA			7.9	2.41-26.7	<0.001
<20	12 (40)	7 (7.8)			
>20	18 (60)	83 (92.2)			

Se han identificado 16 factores de riesgo o estresores, los cuales varían en su fuerza de asociación con el desarrollo de GQ.¹⁵ Los biológicos (fiebre materna e infección genitourinaria) y los identificados como de estilo de vida (lesiones, ingesta de medicamentos, uso de drogas ilícitas, consumo de cigarrillos e ingesta de alcohol), implican diversas respuestas fisiopatológicas que pueden interferir en el desarrollo normal del feto.¹⁶⁻²⁰ En este sentido, mediante la asociación entre la edad de los casos y 4 factores estresantes estudiados en el presente análisis, observamos una mayor fuerza de asociación en la adolescente primigesta (OR= 6.02, IC 95% 11.5, 3.2) y su bajo nivel socioeconómico (OR=5.2, IC95% 10.6, 2.53).

Si bien el control prenatal de las mujeres mexicanas no contempla la identificación de biomarcadores séricos de inflamación, sí recomienda la identificación de mujeres adolescentes con adicción a drogas legales o ilegales que pueden afectar la evolución normal embrio-fetal. Por otra parte, resalta el tardío diagnóstico de GQ en nuestra casuística (tercer trimestre de embarazo), lo que sugiere un control prenatal inadecuado que repercute, sin duda alguna, en la atención médica del producto durante su nacimiento y tratamiento posterior.²¹

El mayor desafío de la GQ es el conocimiento de su patogénesis, ya que su identificación plena permitiría el desarrollo de estrategias de prevención. Explicaciones previas incluyen una falla en la formación del mesodermo con hermiación del intestino,²² ruptura de la membrana amniótica en la base del cordón umbilical,²³ o involución anormal de la vena umbilical derecho.²⁴ Desafortunadamente éstos y otros mecanismos no pueden ser apoyados a través de estudios fisiopatológicos ni epidemiológicos.²⁵

Lubinsky,²⁵ recientemente ha propuesto una patogenia vascular/trombótica que explica el desarrollo de la GQ. La cual es descrita como una forma de hernia intestinal congénita, donde la involución de la vena umbilical derecha crea un sitio para la trombosis del anillo umbilical, que al debilitar dicha región propicia el mayor número de hernias del lado derecho. El modelo surge de

la observación de dos grupos de factores de riesgo con diferente asociación, según la edad materna. Las madres de mayor edad muestran un patrón de factores vasculares en asociación con malformaciones cardíacas congénitas y amnioplasia (hipoplasia o aplasia de masa muscular). Alternativamente, las madres adolescentes con el factor de riesgo mayormente conocido o embarazo a corta edad, se asocia con factores que aumentan los estrógenos maternos, los cuales actúan como riesgo predisponente al desarrollo de la trombosis venosa (trombofilia) a nivel de la arteria umbilical derecha.

Por último, este modelo explica una gran variedad de factores de riesgo epidemiológico materno dependientes de la edad. El aumento en la prevalencia de la GQ sugiere realizar en nuestro medio, un análisis de los datos basados en la hipótesis binaria, la cual debe ayudar a identificar asociaciones y mecanismos específicos dependientes de la edad materna.²⁶

REFERENCIAS

1. Clark RH, Walker MW, Gauderer MW. Factors associated with mortality in neonates with gastroschisis. *Eur J Pediatr Surg*. 2011; 21(1): 21-4.
2. López VJ, Castro CD, Venegas VC. Nuevas hipótesis embriológicas, genéticas y epidemiología de la gastrosquisis. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2011; 68(3): 245-52.
3. Kirby RS, Marshall J, Tanner JP, et al. Prevalence and Correlates of Gastroschisis in 15 States, 1995 to 2005. *Obstet Gynecol*. 2013; 122: 275-81.
4. Robledo-Aceves M, Bobadilla-Morales L, Melán-Sánchez EL, Corona-Rivera A, Pérez-Molina JJ, Cárdenas-Ruiz Velasco JJ, Corona-Rivera JR. Prevalence and Risk Factors for Gastroschisis in a Public Hospital From West México. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015; 55(2): 73-80.
5. Gamba P, Midrio P. Abdominal wall defects: prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23(5): 283-90.

6. Cowan KN, Puligandla PS, Laberge JM, et al. Canadian Pediatric Surgery Network. The gastroschisis prognostic score: reliable outcome prediction in gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 2012; 47(6): 1111-117.
7. Machuca-Vaca AJ, Guido-Ramírez O, Fernández-Carrocer LA, Cordero-González G, Yllescas-Medrano E, Carrera-Muñoz S. Gastrosquisis: resultados en una institución de tercer nivel. *Perinatología y Reproducción Humana.* 2017; 31(2): 68-72.
8. Salinas-Torres VM, Salinas-Torres RA, Cerda-Flores RM, Martínez de Villarreal LE. Prevalence, Mortality, and Spatial Distribution of Gastroschisis in Mexico. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2018; 31(3): 232-37.
9. Skarsgard ED, Meaney CH, Bassil K, Brindle M, Arbour L, Moineddin R. Maternal Risk Factors for Gastroschisis in Canada. *Birth Defects Research. (PART A).* 2015; 103: 111-18.
10. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009; 301: 636-50.
11. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 314, e1-11.
12. Polen KN, Rasmussen SA, Riehle-Colarusso T, et al. Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, national birth defects prevention study, 1997-2007. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2013; 97: 28-35.
13. Goodlett CR, Horn KH, Zhou FC. Alcohol teratogenesis: mechanisms of damage and strategies for intervention. *Experimental Biology and Medicine.* 2005; 230: 394-06.
14. Rakers F, Rupprecht S, Dreiling M, Bergmeier C, Witte OW, Schwab M. Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 Feb 22; S0149-7634(16)30719-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.019
15. Werler MM, Guéry E, Waller DK, Parker SE. Gastroschisis and Cumulative Stressor Exposures. *Epidemiology.* 2018 Sep; 29(5): 721-728.
16. Divani AA, Luo X, Datta YH, Glaherty JD, Panoskaltis A. Effect of oral and vaginal hormonal contraceptives on inflammatory blood biomarkers. *Mediators of inflammation;* 2015 [379501]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2015/379501>
17. Seet RC, Lee CY, Loke WM, et al. Biomarkers of oxidative damage in cigarette smokers: which biomarkers might reflect acute versus chronic oxidative stress? *Free radical biology & medicine.* 2011; 50: 1787-93.
18. Bell S, Mehta G, Moore K, Britton A. Ten- year alcohol consumption typologies and trajectories of C-reactive protein, interleukin-6 and interleukin -1 receptor antagonist over the following 12 years: a prospective cohort study. *Journal of Internal Medicine.* 2017; 281: 75-85.
19. Costello EJ, Copeland WE, Shanahan L, Worthman CM, Angold A. C-reactive protein and substance use disorders in adolescence and early adulthood: a prospective analysis. *Drug and Alcohol Dependence.* 2013; 133: 712-7.
20. Moreira FP, Medeiros JR, Lhullier AC, et al. Cocaine abuse and effects in the serum levels of cytokines IL-6 and IL-10. *Drug and Alcohol Dependence.* 2016; 158: 181-5.
21. D.O.F. 07 de abril 2017. Secretaría de Salud. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-007-SSA2-2016, para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida.
22. Duhamel B. Embryology of exomphalos and allied malformations. *Arch Dis Child.* 1963; 38: 142-147.

23. Shaw A. The myth of gastroschisis. *J Pediatr Surg.* 1975; 10: 235-44.
24. deVries PA. The pathogenesis of gastroschisis and omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1980; 15: 245-51.
25. Lubinsky M. A vascular and thrombotic model of gastroschisis. *Am J Med Genet Part.* 2014; 164A: 915-17.
26. Lubinsky M. Gastroschisis as a thrombotic disruption. *Birth Defects Res.* 2019 Jun 1; 111(10): 621. doi: 10.1002/bdr2.1503.