

Impacto en nuestro medio de un protocolo de manejo terapéutico de la gastrosquisis

J.J. Vila-Carbó, E. Hernández, L. Ayuso, V. Ibáñez

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia.

RESUMEN

Introducción. En la gastrosquisis, la exposición continuada al líquido amniótico provoca edema e inflamación de las asas intestinales, dificultando su reintroducción en el abdomen y haciendo necesario en muchas ocasiones un cierre diferido. Por otra parte, las asas inflamadas son hipoperistálticas, lo que conlleva dificultad para la tolerancia oral, largos periodos de nutrición parenteral y aumento de la estancia hospitalaria. El objetivo del trabajo es evaluar los resultados en nuestro medio de un nuevo protocolo de manejo multidisciplinar en pacientes con diagnóstico prenatal de gastrosquisis.

Pacientes y método. Entre enero 2003 y mayo 2006, seis casos con diagnóstico prenatal de gastrosquisis fueron incluidos en el protocolo. Éste consistió en la monitorización ecográfica semanal de las gestantes con diagnóstico prenatal de gastrosquisis, e indicación del parto mediante cesárea electiva a las 39 semanas o ante la aparición de signos precoces de sufrimiento intestinal (diámetro asa > 17 mm o engrosamiento parietal > 3 mm), con el fin de prevenir la lesión de las asas y sus consecuencias neonatales. Tras el nacimiento se llevó a cabo el cierre primario del defecto en quirófano y bajo anestesia general. La edad gestacional al nacimiento, estado de las asas, anomalías asociadas, necesidad de nutrición parenteral (NP), incidencia de sepsis y obstrucción intestinal en el postoperatorio, y estancia hospitalaria se analizan en un estudio descriptivo prospectivo.

Resultados. La edad gestacional media al nacimiento fue de 36,3 semanas (rango 35-38). En todos los casos, excepto uno, las asas presentaron un aspecto casi normal, sin signos evidentes de inflamación crónica. Como anomalías asociadas encontramos dos casos de testes intraabdominales y uno de estenosis hipertrófica de píloro. No se evidenció atresia intestinal en ninguno de los casos. El tiempo medio de NP fue de 28 días. Dos pacientes desarrollaron sepsis que se resolvió favorablemente con tratamiento antibiótico sistémico. Ningún paciente presentó obstrucción intestinal en el postoperatorio inmediato y tardío. El tiempo medio de estancia hospitalaria fueron 38,83 días, con una media de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales de 4 días.

Conclusiones. La monitorización ecográfica semanal a las gestantes con diagnóstico prenatal de gastrosquisis permite la detección de signos que indican el inicio de sufrimiento intestinal antes de que se produzcan lesiones inflamatorias crónicas de las asas intestinales herniadas. La aplicación de este protocolo de manejo prenatal de la gastrosquisis permite continuar la gestación sin necesidad de adelantar el

nacimiento en la mayoría de los casos, minimizando las consecuencias derivadas de la prematuridad.

PALABRAS CLAVE: Gastrosquisis; Ecografía prenatal.

IMPACT IN OUR ENVIRONMENT OF A GASTROSCHISIS THERAPEUTIC MANAGEMENT PROTOCOL

ABSTRACT

Introduction. Continuous exposure to amniotic in fetus with gastroschisis, leads to inflammation and edema of intestinal loops, hindering intestinal return to abdomen and making staged repair necessary in many cases. Furthermore, intestinal loops are hypoperistaltic, which leads to oral toleration difficulties, large periods of parenteral nutrition and an increase of hospital stay. The objective of this study is to evaluate the results in our environment, of a new multidisciplinary management protocol in patients with a prenatal diagnosis of gastroschisis.

Patients and methods. Between January 2003 and May 2006, six cases of prenatal diagnosis of gastroschisis were included in the protocol. This consisted in a weekly ultrasound monitorization of the gestants which showed prenatal diagnosis of gastroschisis and elective delivery by caesarean section on the 39th week and if early signs of intestinal suffering appear (bowel diameter > 17 mm or wall thickening > 3 mm), in order to prevent harm to intestinal loops and its consequences in the neonatal period. After birth, bowel reduction through the defect was performed under general anaesthesia in the operating room. Gestational age at delivery, bowel appearance, associated anomalies, incidence of sepsis and intestinal obstruction in the postoperative period, PN and hospital stay are analyzed in a prospective descriptive study.

Results. Mean gestational age at delivery was 36,3 weeks (range 35-38). In all the cases, except one, bowel loops presented a nearly normal appearance, without signs of chronic inflammation. As associated anomalies we found two cases of intraabdominal testis and one of hypertrophic pyloric stenosis. No evidence of intestinal atresia in any case. Mean time of PN was 28 days. Two patients developed sepsis with good outcome with intravenous antibiotics treatment. No cases of intestinal obstruction in the immediate or late postoperative period were observed. Mean time of hospital stay was 38,8 days, with mean stay in neonatal care unit of 4 days.

Conclusions. Weekly ultrasound monitorization assessment in cases of prenatally-diagnosed gastroschisis allows early detection of bowel suffering signs, before chronic inflammatory damage of the herniated intestinal loops. The application of this prenatal gastroschisis management protocol permits normal gestation without having to anticipate delivery in practically all cases, minimizing consequences of prematurity.

KEY WORDS: Gastroschisis; Prenatal sonography.

Correspondencia: J.J. Vila Carbó. Coordinación Bloque Quirúrgico Pediátrico. Hospital Infantil La Fe. 46009 Valencia.
e-mail: vila_jjo@gva.es

Recibido: Mayo 2007

Aceptado: Febrero 2008

INTRODUCCIÓN

En la gastrosquisis, la exposición continuada al líquido amniótico provoca edema e inflamación de las asas intestinales⁽¹⁾, dificultando su reintroducción en el abdomen y haciendo necesario en muchas ocasiones un cierre diferido.

Por otra parte, las asas inflamadas son hipoperistálticas, lo que conlleva dificultad para la tolerancia oral, largos periodos de nutrición parenteral y aumento de la estancia hospitalaria⁽²⁾.

Numerosos estudios han demostrado que mediante ecografía es posible detectar los signos iniciales de sufrimiento de las asas intestinales herniadas⁽³⁾.

El objetivo del trabajo es evaluar los resultados en nuestro medio de un nuevo protocolo de manejo multidisciplinar (incluyendo obstetras, neonatólogos y cirujanos pediátricos) en pacientes con diagnóstico prenatal de gastrosquisis.

PACIENTES Y MÉTODO

En el periodo comprendido entre enero 2003 y mayo 2006, seis casos con diagnóstico prenatal de gastrosquisis fueron incluidos en una nueva estrategia para el manejo terapéutico de esta patología.

Una vez detectada prenatalmente la malformación, las pacientes entraron en el nuevo protocolo que consistió en la monitorización ecográfica semanal de estas gestantes con el objeto de detectar precozmente la aparición de signos de sufrimiento intestinal, considerando como tal la dilatación de asas y/o el engrosamiento parietal de las mismas.

En base a la literatura⁽³⁾ y a nuestra propia experiencia, consideramos signos indirectos de sufrimiento intestinal un diámetro asa > 17 mm y/o un engrosamiento parietal > 3 mm. La detección de estos signos de sufrimiento intestinal durante la monitorización ecográfica de las gestantes indicó la realización de una cesárea electiva en todos los casos, dentro de las 24 horas siguientes.

Con objeto de minimizar la inflamación intestinal y evitar infecciones, inmediatamente después del nacimiento y siempre en medio estéril, se procedió al aislamiento de las

asas en una bolsa de ostomía estéril, manteniendo las asas en medio húmedo y caliente durante las 24-48 horas siguientes.

Trascurrido este tiempo, se realizó la revisión quirúrgica de las asas, siempre en quirófano y bajo anestesia general. Previamente a la introducción de las mismas, realizamos una suave expresión retrógrada y anterógrada del contenido intestinal de las asas exteriorizadas.

La relajación profunda del paciente bajo anestesia general permite la dilatación de las paredes abdominales, lo que se realiza con un separador tipo Faraveuf, a través del mismo orificio paraumbilical. Esta maniobra aumenta el volumen de la cavidad abdominal y facilita considerablemente la reintroducción ordenada de las asas exteriorizadas. El acto quirúrgico termina con el cierre circular del defecto umbilical respetando el cordón umbilical.

Una vez revisado el paquete intestinal para descartar atresias asociadas, se procedió a la reintroducción cuidadosa y ordenada de las asas a través del orificio, y cierre del mismo de forma circular, preservando el cordón umbilical.

La alimentación enteral se introdujo entre los 5 y 7 días tras la intervención en todos los casos, y fue inicialmente trófica, con aportes crecientes en función de la tolerancia oral.

Se analizan la edad gestacional al nacimiento, estado de las asas, anomalías asociadas, necesidad de nutrición parenteral (NP), incidencia de sepsis y obstrucción intestinal en el postoperatorio, y estancia hospitalaria en un estudio descriptivo prospectivo.

RESULTADOS

La edad gestacional media al nacimiento fue de 36,33 semanas (rango: 35-38). En todos los casos se realizó cesárea electiva en el momento en que se apreciaron los signos de sufrimiento intestinal antes mencionados (Tabla I).

Tras el nacimiento, las asas intestinales presentaron un aspecto inflamatorio crónico o *peel*, en solo un caso. En el resto de los pacientes, el intestino exteriorizado presentó un aspecto discretamente inflamado o normal.

Tabla I

Caso	EG	Peso	Peel	Cirugía	Anomalías	NPT	Sepsis	Estancia
1	36 sem.	2.100 g	No	CP	No	21	No	34 días
2	36 sem.	2.350 g	No	CP	EHP	45	Sí	52 días
3	38 sem.	2.700 g	No	CP	No	14	No	17 días
4	36 sem.	2.370 g	Sí	Silo/CP	TIA	54	Sí	74 días
5	35 sem.	1.950 g	No	CP	No	15	No	35 días
6	37 sem.	2.670 g	No	CP	TIA	19	No	21 días

EG: edad gestacional; NPT: nutrición parenteral; CP: cierre primario; TIA: teste intrabdominal; EHP: estenosis hipertrófica de pílora

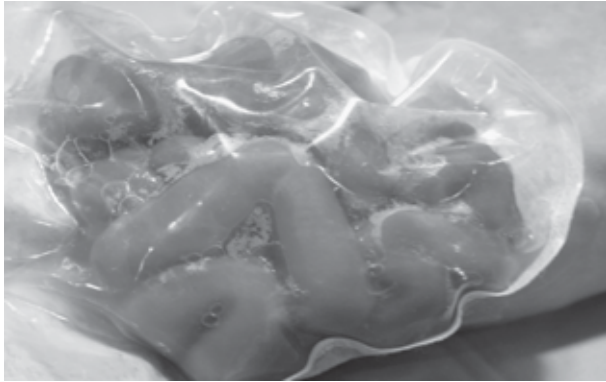


Figura 1. Gastrosquisis con *peel* (inflamación y edema de asas).



Figura 3. Asas intestinales herniadas, sin *peel*. Obsérvese el teste extraabdominal.

En cinco casos se realizó el cierre primario en las primeras 24 horas tras el nacimiento. En el único caso que presentó *peel* tras el nacimiento (Fig. 1), se mantuvieron las asas exteriorizadas aisladas en medio caliente y húmedo durante 48 horas, tras las cuales se apreció una evidente mejoría de la inflamación intestinal, siendo posible realizar el cierre primario del defecto, cuyo resultado estético se muestra en la Figura 2.

Como anomalías asociadas encontramos dos casos de testes extraabdominales, que se redujeron a través del defecto, llevándose a cabo el descenso por vía laparoscópica a los 18 meses de vida sin complicaciones (Fig. 3).

En otro paciente que continuaba con dificultad para la tolerancia oral tres semanas tras la cirugía, se realizó un tránsito intestinal superior ante la sospecha de obstrucción intestinal, diagnosticándose una estenosis pilórica. Ningún caso presentó atresia intestinal asociada.

El tiempo medio de nutrición parenteral fue de 28 días (rango: 14-54 días). Tres pacientes desarrollaron sepsis que se resolvió favorablemente con tratamiento antibiótico sisté-



Figura 2. Resultado estético tras el cierre primario.

mico. Ningún paciente presentó obstrucción intestinal en el postoperatorio.

La estancia media en la unidad de cuidados intensivos neonatales fue de 4 días (rango: 2-6 días), siendo la estancia media hospitalaria de 38,33 días (rango: 21-74 días), coincidiendo las estancias más prolongadas con aquellos pacientes que desarrollaron sepsis en su evolución (Tabla I). Estos resultados contrastan con nuestros resultados previos que muestran una estancia media hospitalaria muy superior (68,4 días), así como estancia media en la UCI neonatal también más alta (8 días) y un tiempo medio de alimentación parenteral mucho más elevado (42 días) al que se ha obtenido en este estudio.

DISCUSIÓN

La supervivencia de los pacientes con gastrosquisis (GQ) está en torno al 90%⁽⁴⁾, con una mortalidad global < 8% debida fundamentalmente a sepsis⁽⁵⁾.

Se distingue entre gastrosquisis simple y complicada 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 simple, con una incidencia aproximada de 10,9% de gastrosquisis complicada⁽⁶⁾.

El principal problema de estos pacientes es la morbilidad derivada de la inflamación y engrosamiento de las asas intestinales debido al efecto irritante del líquido amniótico durante la vida intrauterina⁽⁷⁾. Numerosos estudios experimentales en distintos modelos animales han contribuido a aclarar la fisiopatología de la enfermedad.

Se ha demostrado que 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 aparecen elevadas en el líquido amniótico (LA), junto con otros mediadores de la inflamación (ferritina, neopterinina y calprotectina)⁽⁸⁾.

Asimismo, se han detectado niveles altos de proteínas^(8,9) y aminoácidos en LA de fetos con GQ, lo que sugiere malabsorción o pérdida de aminoácidos desde el feto a la cavidad amniótica⁽¹⁰⁾, debido al proceso inflamatorio.

Otras sustancias que también se encuentran elevadas en LA son las *metaloproteinasas* (*MMP3* y *MMP8*), siendo sus niveles aún más altos en aquellos fetos que cursaron con hipoperistalsis prolongada⁽¹¹⁾; o la *B-endorfina*, hormona fetal probablemente liberada ante el estrés o por dolor debido al daño intestinal⁽¹²⁾. Todos estos mediadores se han propuesto 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⁽¹³⁾, fibrosis⁽¹⁴⁾, menor densidad de células ganglionares y células intersticiales de Cajal⁽¹⁵⁾; y funcionales (disminución de la motilidad gastrointestinal^(16,17)), que probablemente son la causa de la hipoperistalsis prolongada que presentan estos pacientes.

Aunque inicialmente se imbricó a la orina como la responsable del daño intestinal en la GQ⁽¹⁸⁾, esto no ha podido demostrarse en estudios experimentales^(13,18). Por el contrario, estudios posteriores han demostrado que el verdadero responsable del *peel* es el meconio⁽¹⁸⁻²¹⁾, y que la lesión intestinal es directamente proporcional a la concentración de meconio intraamniótico⁽²¹⁾, existiendo un nivel umbral a partir del cual el meconio resulta dañino⁽²²⁾.

Paradójicamente, un estudio reciente afirma que la orina fetal resulta beneficiosa, ya que contiene inhibidor del tripsinógeno, que actúa bloqueando el efecto inflamatorio de la IL-8 presente en el meconio, responsable de sus efectos nocivos⁽²⁰⁾.

Clásicamente se ha pensado que el líquido amniótico meconial se debe a la defecación intraútero ante una situación de estrés fetal. Sin embargo, la isquemia útero-placentaria provocada en modelos experimentales no afecta a la defecación intraútero, pero dificulta el aclaramiento del LA hacia la circulación materna⁽¹⁹⁾. Este hecho, junto con la evidencia de que el daño intestinal es meconio-dependiente, apoya la idea de que en realidad la defecación intraútero es un evento fisiológico^(1,18,19).

De este modo, mientras no haya afectación de la circulación útero-placentaria y pueda producirse el aclaramiento de meconio del LA, se explicaría el hecho de que algunos fetos a término con gastrosquisis no desarrollen *peel*. Sin embargo, si existe sufrimiento fetal e isquemia placentaria se dificultaría el aclaramiento del LA, favoreciéndose la formación del *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⁽⁷⁾.

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, su absorción intestinal y aclaramiento a través de la sangre materna. De este modo se eliminarían los productos de desecho intestinal de una manera natural⁽²³⁾.

Está descrito el descenso de los niveles de bilirrubina, amilasa y fosfatasa alcalina en el LA tras el tratamiento con furosemida⁽²⁴⁾.

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^(15,17) y en ensayos clínicos⁽²⁵⁾, si bien existen autores que no lo recomiendan ya que no modifica las características bioquímicas del LA y no está exento de riesgos⁽²⁶⁾.

Otras terapias serían la amniotomía de LA en fetos con GQ y oligoamnios, la alcalinización con bicarbonato sódico del LA o el uso de polímeros de liberación continuada de azul de metileno con el fin de inhibir la óxido nítrico sintetasa, causante de dismotilidad en la GQ⁽²⁷⁾.

Entre los factores tróficos del intestino delgado se encuentran la eritropoyetina recombinante (R-EPO) y la dexametasona. LA R-EPO se ha demostrado capaz de aumentar la longitud intestinal y la superficie vellositaria y tiene efectos prokinéticos en modelos animales^(28,29). Asimismo, la dexametasona intraamniótica en embriones de pollo disminuye el engrosamiento parietal, normaliza la cantidad de DNA intestinal total y aumenta el número de células ganglionares⁽³⁰⁾, lo que sugiere que la exposición tardía a los esteroides podría prevenir las lesiones intestinales en la GQ^(31,32).

Por último, se ha propuesto adelantar el parto para limitar el tiempo de exposición del intestino al LA.

Se trata de una medida muy controvertida, ya que se ha descrito la prematuridad como un factor predictivo de mortalidad neonatal⁽³²⁾, pero sobre todo de morbilidad, relacionándose con sepsis neonatal⁽⁴⁾, mayor tiempo para alcanzar la tolerancia oral completa y mayor tiempo de estancia hospitalaria^(33,34). Es por ello que algunos autores no lo recomiendan^(33,35). Sin embargo, otros han desarrollado protocolos de manejo clínico que incluyen la cesárea electiva entre las 36 y las 38 semanas, con buenos resultados (alta tasa de cierre primario, tolerancia oral precoz) y sin consecuencias derivadas de la prematuridad^(7,36,37).

Moore et al⁽²⁾ insisten en el papel del trabajo de parto en 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.

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. La dilatación de asas intestinales se ha relacionado con complicaciones intes-

tinales postnatales por algunos autores^(38, 39), 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⁽⁴⁰⁾. El Doppler de la arteria mesentérica superior no se considera predictivo de mal pronóstico⁽⁴¹⁾, aunque alteraciones del flujo en la arteria umbilical podrían explicarse por compresión del cordón por las asas herniadas, pudiendo ser la causa de muerte fetal en el tercer trimestre⁽⁴²⁾.

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 preliminares de nuestro estudio son alentadores y muestran un buen resultado funcional y estético, al tiempo que reduce la morbilidad y la estancia hospitalaria, evitando adelantar excesivamente, y de forma sistemática, el parto y las consecuencias derivadas de la prematuridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Correia-Pinto J, Tavares ML, Baptista MJ, Henriques-Coelho T, Estevas-Costa J, Flake AW et al. Meconium dependence of bowel damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 31-35.
- Moore TC, Collins AL, Catanzarite V, Hatch El Jr. Pre-term and particularly pre-labor cesarean section to avoid complications of gastroschisis. *Pediatr Surg Int* 1999; 15(2): 97-104.
- Japaraj RP, Hockey R, Chan FY. Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 329-333.
- Snyder CL. Outcome analysis for gastroschisis. *J Pediatr Surg* 1999; 34(8): 1253-6.
- Driver CP, Bruce J, Bianchi A, Doig CM, Dickson AP, Bowen J. The contemporary outcome of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000; 35(12): 1719-23.
- Abdullah F, Arnold MA, Nabaweesi R, Fischer AC, Colombani PM, Anderson KD, Lau H, Chang DC. Gastroschisis in the United States 1988-2003: analysis and risk categorization of 4344 patients. *J Perinatol* 2007; 27(1): 50-5.
- Peiró JL, Guindos S, Lloret J, Marhuenda C, Torán N, Castillo F et al. Nueva estrategia quirúrgica en la gastrosquisis: simplificación del tratamiento atendiendo a su fisiopatología. *Cir Pediatr* 2005; 18: 182-187.
- Guibourdenche J, Berrebi D, Vuillard E, de Lagausie P, Aigrain Y, Oury D et al. Biochemical investigations of bowel inflammation in gastroschisis. *Pediatr Res* 2006; 60(5): 565-8.
- Burc L, Volumenie JL, de Lagausie P, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E et al. Amniotic fluid inflammatory proteins and digestive compounds profile in fetuses with gastroschisis undergoing amnioexchange. *BJOG* 2004; 111(4): 292-7.
- 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(8): 1021-5.
- Fasching G, Haeusler M, Mayr J, Schimpi G, Haas J, Puerstner P. Can levels of interleukins and matrix metalloproteinases in the amniotic fluid predict postnatal bowel function in fetuses with gastroschisis? *J Pediatr Surg* 2005; 40(12): 1887-91.
- Mathieu-Caputo D, Muller F, Jovet P, Thalabard JC, Jouannic JM et al. Amniotic fluid beta-endorphin: a prognostic marker for gastroschisis? *J Pediatr Surg* 2002; 37(11): 1602-6.
- 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* 2003; 38(8): 1217-20.
- Kanmaz T, Yagmurlu A, Aktug T, Gokcora H. The effect of amnio-allantoic fluid ph on the intestines: an experimental study in the chick embryo gastroschisis model. *J Pediatr Surg* 2001; 36(9): 1341-5.
- Vargun R, Aktug T, Heper A, Bingol-kologlu M. Effects of intrauterine treatment on interstitial cells of Cajal in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2007; 42(5): 783-7.
- Oyachi N, Lakshmanan J, Ross MG, Atkinson JB. Fetal gastrointestinal motility in a rabbit model of gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2004; 39(3): 366-70.
- Sencan A, Gumustekin 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* 2002; 37(11): 1589-93.
- Olguner M, Akgur FM, Api A, Ozer E, Aktug T. The effects of intramniotic human neonatal urine and meconium on the intestines of the chick embryo with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2000; 35(3): 458-61.
- Ciftci AO, Tanyel FC, Bingol-Kologlu M, Sahin S, Buyukpamukcu N. Fetal distress does not affect in utero defecation but does impair the clearance of amniotic fluid. *J Pediatr Surg* 1999; 34(2): 246-50.
- Olguner M, Hakguder G, Ates O, Caglar M, Ozer E, Akgur FM. Urinary trypsin inhibitor present in fetal urine prevents intramniotic meconium-induced intestinal damage in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41(8): 1407-12.
- 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* 2004; 20(3): 211-4.
- Api A, Olguner M, Hakguder G, Ates O, Ozer E, Akgur FM. Intestinal damage in gastroschisis correlates with the concentration of intraamniotic meconium. *J Pediatr Surg* 2001; 36(12): 1811-5.
- Hakguder G, Ates O, Olguner M, Api A, Ozdogan O, Degirmenci B et al. Induction of fetal diuresis with intraamniotic furosemide increases the clearance of intraamniotic substances: An alternative therapy aimed at reducing intraamniotic meconium concentration. *J Pediatr Surg* 2002; 37(9): 1337-42.
- Hakguder G, Ates O, Olguner M, Riza Sisman A, Akgur FM. Is induction of fetal diuresis with intraamniotic furosemide effective for the removal of intestinal waste products from amniotic fluid? *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12(5): 293-8.
- Luton D, Guibourdenche J, Vuillard E, Bruner J, de Lagausie P. Prenatal management of gastroschisis: the place of the amnioexchange procedure. *Clin Perinatol* 2003; 30(3): 551-71, viii.
- Midrio P, Stefanutti G, Mussap M, D'Antona D, Zolpi E, Gamba P. Amnioexchange for fetuses with gastroschisis: is it effective? *J Pediatr Surg* 2007; 42(5): 777-82.
- Denli O, Barlas M, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Ozdamar S, Hascicek C et al. The effect on the intestines of continuous release of methylene blue from a drug delivery system: an experimental study in a chick embryo gastroschisis model. *Pediatr Surg Int* 2004; 20(8): 609-13.

28. Juul SE, Ledbetter DJ, Joyce AE, Dame C, Christensen RD, Zhao Y et al. Erythropoietin acts as a trophic factor in neonatal rat intestine. *Gut* 2001; 49(2): 182-9.
29. Ozdamar A, Topcu K, Gumustekin M, Gurel D, Geial A, Ozer E et al. Erythropoietin restores bowel damage and hypoperistalsis in gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41(2): 352-7.
30. Yu J, González-Reyes S, Diez-Pardo JA, Tovar JA. Local dexamethasone improves the intestinal lesions of gastroschisis in chick embryos. *Pediatr Surg Int* 2004 Jan; 19 (12): 780-4.
31. Bittencourt DG, Barreto MW, Franca WM, Goncalves A, Pereira La, Sbragia L. Impact of corticosteroid on intestinal injury in a gastroschisis rat model: morphometric analysis. *J Pediatr Surg* 2006; 41(3): 547-53.
32. Salihu HM, Emusu D, Aliyu ZY, Pierre-Louis BJ, Druschel CM, Kirby RS. Mode of delivery and neonatal survival on infants with isolated gastroschisis. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4): 678-83.
33. Huang J, Kurkchubasche AG, Carr SR, Wesselhoeft CW Jr, Tracy TF Jr, Luks FL. Benefits of term delivery in infants with antenatally diagnosed gastroschisis. *Obstet Gynecol* 2002; 100(4): 695-9.
34. Charlesworth N, Njere I, Allotey J, Dimitrou G, Ade-Ajay N, Devane S et al. Postnatal outcome in gastroschisis: effect of birth weight and gestational age. *J Pediatr Surg* 2007; 42(5): 815-8.
35. Logghe HL, Mason GC, Thornton JG, Stringer MD. A randomized controlled trial of elective preterm delivery of fetuses with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2005; 40(11): 1726-31.
36. 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* 2005; 40(3): 528-34.
37. Moir CR, Ramsey PS, Ogburn PL, Jonson RV, Ramin KD. A prospective trial of elective preterm delivery for fetal gastroschisis. *Am J Perinatol* 2004; 21(5): 289-94.
38. Babcock CJ, Hedrick MH, Godstein RB, Callen PW, Harrison MR, Adzick NS et al. Gastroschisis: can sonography of the fetal bowel accurately predict postnatal outcome? *J Ultrasound Med* 1994; 13(9): 701-6.
39. Piper HG, Jaksic T. The impact of prenatal bowel dilation on clinical outcomes in neonates with gastroschisis. *J Pediatr Surg* 2006; 41(5): 897-900.
40. 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* 1996; 175 (4 Pt 1): 982-4.
41. Abuhamad AZ, Mari G, Cortina RM, Croitoru DP, Evans AT. Superior mesenteric artery Doppler velocimetry and ultrasonographic assessment of fetal bowel in gastroschisis: a prospective longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(5): 985-90.
42. Kalache KD, Bierlich A, Hammer H, Bolimann R. Is unexplained third trimester intrauterine death of fetuses with gastroschisis caused by umbilical cord compression due to acute extra-abdominal bowel dilatation? *Prenatal Diag* 2002; 22(8): 715-7.