



**UNIVERSIDAD CES**

Un compromiso con la excelencia

**Factores asociados con la mortalidad en neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente, Barranquilla 1994 – 2017, y revisión sistemática de la literatura 1990-2018**

**Alexander Barrios Sanjuanelo**

Estudiante cohorte 24

**Cristóbal Abelló Munarriz**

Cirujano Infantil, Docente pregrado y posgrado Universidad del Norte

**Jaiberth Antonio Cardona Arias**

Microbiólogo, MSc Epidemiología, MSc Economía aplicada, PhD (candidato) Salud Pública

Asesores

Trabajo de investigación para optar por el título de

Magíster en Epidemiología

Facultad de Medicina

División de Salud Pública

Universidad CES

Medellín, agosto 2 de 2019



*A mi esposa e hija quienes me enseñaron que lo mas importante es la familia.*

*A mis padres, hermana y demás familiares.*

*Al Dr. Cristóbal Abello por la confianza depositada en mí.*

*Al profesor Jaiberth Cardona por su don de maestro.*

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	9
<b>1.1 Planteamiento del problema</b> .....	9
<b>1.2 Justificación</b> .....	12
<b>1.3 Pregunta de investigación</b> .....	14
<b>2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL</b> .....	15
2.1 Revisiones sistemáticas .....	15
2.2 Definición y clasificación de onfalocele .....	18
2.3 Etiología del onfalocele .....	19
2.4 Epidemiología del onfalocele .....	20
2.5 Diagnóstico prenatal .....	21
2.6 Consideraciones generales sobre el manejo general del onfalocele .....	23
2.7 Tratamiento quirúrgico consideraciones generales .....	31
2.8 Cierre primario .....	32
2.9 Cierre escalonado o por etapas .....	32
2.10 Cierre con colgajo de piel.....	35
2.11 Cierre no quirúrgico.....	36
2.12 Mortalidad en neonatos con onfalocele .....	37
2.13 Factores asociados a la mortalidad en neonatos con onfalocele.....	37
<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	44
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	45
<b>4.1 Objetivos Generales</b> .....	45

4.2	<b>Objetivos específicos</b> .....	45
<b>5.</b>	<b>METODOLOGÍA</b> .....	47
5.1	Revisión sistemática .....	47
5.1.1	Enfoque metodológico de la investigación.....	47
5.1.2	Tipo de estudio .....	47
5.1.3	Protocolo de búsqueda y selección de estudios según las fases de la guía PRISMA 47	
5.1.4	Reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica (evaluación del riesgo de sesgos).....	48
5.1.5	Análisis de datos o síntesis cualitativa .....	48
5.2	Observacional .....	49
5.2.1	Enfoque Metodológico de la investigación .....	49
5.2.2	Tipo de estudio .....	49
5.2.3	Población .....	50
5.2.4	Variables.....	50
5.2.5	Tabla de variables.....	51
5.2.6	Diagrama de variables .....	53
5.2.7	Recolección de información .....	54
5.2.8	Control de errores y sesgos.....	55
5.2.9	Técnicas de procesamiento y análisis de datos.....	55
<b>6.</b>	<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	57
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	59

7.1 Revisión sistemática .....	59
7.2 Observacional .....	65
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>72</b>
8.1 Revisión sistemática .....	72
8.2 Observacional .....	76
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>81</b>
9.1 Revisión sistemática .....	81
9.2 Observacional .....	81
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>82</b>

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 RELACIÓN ENTRE LOS FACTORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS Y QUIRÚRGICOS CON LA VARIABLE DEPENDIENTE	53
FIGURA 2 FLUJOGRAMA DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	59
FIGURA 3 PROPORCIÓN DE ESTUDIOS DE CASO QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS CARE	62
FIGURA 4 PROPORCIÓN DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES QUE CUMPLEN LOS CRITERIOS STROBE	63
FIGURA 5 FRECUENCIA DE COMPLICACIONES REGISTRADAS EN LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES	65

## LISTA DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> TABLA DE VARIABLES	51
<b>TABLA 2</b> DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN	60
<b>TABLA 3</b> ANOMALÍAS (MALFORMACIONES) ASOCIADAS, PROPORCIÓN GLOBAL Y POR ESTUDIO	64
<b>TABLA 4</b> DESCRIPCIÓN DE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO	65
<b>TABLA 5</b> DESCRIPCIÓN DE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO- QUIRÚRGICAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	66
<b>TABLA 6</b> ASOCIACIÓN ENTRE MUERTE Y LAS VARIABLES INDEPENDIENTES	68
<b>TABLA 7</b> ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN LOS SUJETOS DE ESTUDIO SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-QUIRÚRGICAS DE NATURALEZA CUANTITATIVA	70
<b>TABLA 8</b> TABLA DE RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NEONATOS QUE MURIERON	70

## 1. Formulación del problema de investigación

### 1.1 Planteamiento del problema

Los defectos congénitos de la pared abdominal son el problema quirúrgico más común en fetos y neonatos; la mayoría se diagnostican prenatalmente y son manejadas por cirugía pediátrica, neonatología y alto riesgo obstétrico (1). El onfalocele es un defecto de la línea media de la pared abdominal de tamaño variable con las vísceras herniadas, incluyendo intestino, parte del hígado y otros órganos, dependiendo del tamaño y la ubicación del defecto (2,3).

El onfalocele gigante corresponde a una versión extrema de este defecto, aunque aún no existe consenso en su definición (4); generalmente los cirujanos los definen como defectos de 5 cm o más de diámetro. Estos son más raros, tienen un defecto más grande de la pared abdominal y entre el 37% y 67% de los casos se asocian con anomalías congénitas adicionales como el síndrome de Beckwith Wiedemann y la pentalogía de Cantrell (5).

En términos epidemiológicos se dispone de varios estudios sobre la ocurrencia del evento. En Japón, la prevalencia de onfalocele durante el período 1997-2006 fue de un caso por 2.500 nacimientos. Un estudio reciente informó una incidencia de un caso en 381 fetos entre las 11-14 semanas de gestación. La prevalencia en nacidos vivos es de 1 en 4.000 debido a una tasa muy alta de terminación del embarazo (30-52%) por la presencia de anomalías asociadas y el aborto espontáneo (2,6). En Colombia el Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas de Bogotá, reportó en el *International Clearing house for Birth Defects Surveillance and Research Annual Report 2012* una prevalencia de onfalocele para el año 2010 de 3,03 casos por 10.000 nacimientos, para ese periodo en Bogotá se registraron 12 casos, 10 neonatos vivos y dos mortinatos (7). Se calculó para

el año 2016, según el reporte de los boletines mensuales del Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas de Bogotá, una prevalencia de 1,85 casos de onfalocele por 10.000 nacimientos (8), para la ciudad de Barranquilla no se encontraron reportes epidemiológicos oficiales sobre la ocurrencia del evento o tasas de mortalidad. En adición a estos datos sobre su ocurrencia, también se ha documentado su asociación con el sexo, la edad de la madre y el consumo de tabaco y alcohol (4).

Además, es importante considerar que las tasas de morbilidad y mortalidad tanto fetal como neonatal están directamente correlacionadas con la presencia y gravedad de anomalías anatómicas y cromosómicas (9); por ejemplo, en neonatos con onfaloceles pequeños oscila entre el 13% y el 25%, pero es aún mayor en los neonatos con onfalocele gigante debido al mayor tamaño del defecto de la pared abdominal, la desproporción víscero-abdominal, y las posibles anomalías asociadas como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, hipoplasia pulmonar, defectos cardíacos congénitos, trisomía 13, 15,16,18 y pentalogía de Cantrell (5).

Por otra parte, el manejo quirúrgico del onfalocele varía dependiendo del tamaño y tipo del defecto, el tamaño del recién nacido y los problemas asociados. Su tratamiento busca reducir las vísceras herniadas en el abdomen y cerrar la fascia y la piel para crear una pared abdominal sólida, sin presión intraabdominal excesiva (2,3). Las opciones para el cierre incluyen la técnica de Gross en la que se cubre el defecto con colgajos de piel conservando el amnios, la técnica de Schuster que consiste en el uso de un silo que se une a la fascia con sutura no absorbible; también se dispone de ligadura secuencial del saco, uso de expansores de tejidos y la terapia escarótica no operatoria que se utiliza en onfaloceles gigantes y en neonatos que no son candidatos a cirugías por sus problemas asociados y tamaño del defecto (10). En estas técnicas se ha reportado una mortalidad alta

y complicaciones como infección de la herida o fascia, dehiscencia, fístula enterocutánea, sepsis y en general, dificultad para cerrar el abdomen con muerte posterior (11).

Frente a las limitaciones de las técnicas disponibles, la técnica del silo adherente propuesta por Abello presenta varias ventajas como ser menos invasiva (sin el uso de suturas) generando un vector de presión que permite reducir el contenido hasta simular un cierre definitivo y con la que es posible el manejo de onfaloceles gigantes con un menor tiempo de reducción del defecto, y al ser una técnica de reparación quirúrgica temprana, puede mejorar el pronóstico, aumentando la tasa de supervivencia y calidad de vida de los neonatos con onfalocele gigante y la de sus familias (12).

Entre los factores asociados con la mortalidad en esta alteración o el pronóstico luego de su intervención, se incluyen la presencia de anomalías asociadas con una mortalidad del 80% (13), hígado extracorpóreo (9), la prematuridad, el bajo peso al nacer (4), la ruptura del saco (1) e insuficiencia respiratoria (14), dada principalmente por incremento en la presión abdominal al momento de la reparación quirúrgica e hipertensión pulmonar (15). A esto se suman algunas complicaciones posquirúrgicas como neumonía, sepsis y necrosis del intestino; oclusión intestinal secundaria a la formación de bridas y malrotación, entre otras (16). Vale precisar que, en estos antecedentes, la mayoría de los estudios no explicitan la magnitud o fuerza de asociación con la mortalidad en los neonatos con onfalocele gigante.

En términos investigativos se dispone de pocos estudios sobre onfalocele gigante y la mayoría corresponde a revisiones retrospectivas o series de casos que han descrito numerosos métodos de cierre tardío, con limitaciones en el reporte de la efectividad de los tratamientos. En estos estudios se presenta un bajo número de casos y los fracasos generalmente no se informan (1,5). En un estudio de Estados Unidos con más de 2.000 casos en un período de 10 años la mortalidad total fue de 28,7%, con un Hazard ratio

(HR) de 7,7 para los neonatos con anomalías cromosómicas y de 7,5 para los casos con bajo peso al nacer (4), lo que sugiere que el tamaño del defecto y las malformaciones congénitas no son los únicos factores asociados a la mortalidad.

Además, se han publicado revisiones sistemáticas sobre onfalocele gigante con propósitos diferentes; por ejemplo, Bauman en el 2016 sistematizó los tratamientos quirúrgicos existentes para su tratamiento, en el cual se incluyeron 14 estudios con 350 casos, analizando la técnica quirúrgica, el tiempo de estancia hospitalaria, el tiempo de inicio de alimentación total y la mortalidad (5), mientras que Amulya Saxena realizó una revisión con el propósito de determinar factores predictores de mortalidad en onfalocele gigante con base en 396 casos donde se intentó relacionar la mortalidad con la edad gestacional, el peso al nacer, los órganos eviscerados y las anomalías asociadas (17).

A pesar de lo expuesto, se debe tener presente que las revisiones sistemáticas disponibles no se han focalizado en la mortalidad en neonatos con onfalocele gigante y cierre temprano del defecto en el periodo neonatal. Y para el caso de los estudios originales se presenta un bajo número de estudios sobre la supervivencia de neonatos con onfalocele gigante, predominan los estudios de casos clínicos, existe un reducido desarrollo de investigación observacional en este campo y casi nulo en el caso colombiano.

## **1.2 Justificación**

Los informes sobre tasas de mortalidad de onfalocele son limitados. Pocos estudios han reportado la mortalidad de onfalocele usando datos de una población general basada en registros de malformaciones congénitas y encuestas epidemiológicas nacionales o regionales. Estudios más recientes han estimado la mortalidad neonatal de onfalocele utilizando bases de datos prenatales y neonatales de ciertos hospitales. Frecuentemente se publican reportes de casos cuyo interés es demostrar los beneficios de las técnicas

utilizadas, así pues, los resultados de esta investigación servirán de sustento para realizar futuras investigaciones.

El tema de investigación es factible y viable, pues se cuenta con la base de datos de 30 neonatos sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente propuesta por Abello, es conveniente porque permitirá afianzar un mayor conocimiento sobre los recién nacidos con onfalocele gigante, con beneficios potenciales a nivel clínico al conocer sus características, a nivel hospitalario al identificar las posibles complicaciones para que la institución pueda prevenirlas o controlarlas en futuras intervenciones, a nivel local al aportar información mas precisa sobre la mortalidad en este grupo y a nivel epidemiológico al plantear hipótesis que sirvan de sustento para futuras investigaciones, puesto que se necesitan cada vez más estudios en este campo.

Por otro lado, el tratamiento quirúrgico del onfalocele gigante ha evolucionado en las últimas 5 décadas, el objetivo definitivo de la intervención quirúrgica es proporcionar un cierre completo de la fascia y la piel, sin causar una presión intraabdominal excesiva que se asocia a incremento en la mortalidad, pero esto sigue siendo un desafío para los cirujanos pediatras, lo que se refleja en la amplia gama de técnicas descritas en la literatura, con la dificultad que la mayoría de estas publicaciones son informes de casos o describen un pequeño número de pacientes. FC. van Eijck *et al* (18). estaban interesados en determinar si las técnicas quirúrgicas publicadas para onfalocele gigante, una vez defendidas por sus autores, todavía estaban siendo utilizadas por estos y si las técnicas habían sido modificadas o incluso abandonadas por otras. Los resultados muestran que casi la mitad de los autores (42%), independientemente de la técnica inicial utilizada (cierre primario, por etapas o retrasado), cambió o dejó de usar su técnica después de la publicación del artículo y este cambio no fue a una técnica particular con mejor evidencia.

Debido a la baja incidencia del onfalocele gigante, es difícil una evaluación prospectiva de las diferentes modalidades de tratamiento y su efectividad, para las cuales sería necesaria una cohorte de pacientes de mayor tamaño. Por esta razón, en esta investigación también se sistematizó la información disponible sobre onfaloceles gigantes, con el fin de reunir la evidencia científica mundial y conocer las técnicas quirúrgicas que logran mejorar la supervivencia en los neonatos con onfalocele gigante. Las revisiones sistemáticas resultan de gran importancia dado que analizan de forma sistemática, exhaustiva y reproducible la evidencia disponible, brindando la oportunidad de investigar ampliamente las muertes en neonatos con onfalocele gigante y cierre temprano del defecto, a partir de los estudios de casos clínicos o investigaciones observacionales reportadas en la literatura científica mundial; lo que aporta estimaciones más precisas sobre la mortalidad en este grupo, nuevas preguntas de investigación y mayor validez externa a la técnica quirúrgica empleada, todo ello puede derivar en un mejor sustento para la toma de decisiones médicas, subsanando el vacío informativo de los estudios de casos reportados en la literatura médica mundial (19).

### **1.3 Pregunta de investigación**

¿Cuál es la tasa de mortalidad y sus factores asociados en neonatos con onfalocele gigante y cierre temprano del defecto en el periodo neonatal, descritos en la literatura científica mundial?

¿Cuáles son los factores demográficos, clínicos y quirúrgicos asociados con la mortalidad de neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente desarrollada por Abello en una IPS de Barranquilla-Colombia durante los años 1994 al 2017?

## 2. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

### 2.1 Revisiones sistemáticas

Una revisión sistemática tiene como objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el propósito de responder una pregunta de investigación. Emplea métodos sistemáticos y explícitos, que se escogen con la finalidad de minimizar sesgos, aportando así resultados más confiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones (20). Las revisiones sistemáticas, deben ser exhaustivas (incluir todos los artículos que cumplan con el protocolo de investigación) y reproducibles (si un investigador externo aplica el protocolo de investigación debe incluir los mismos estudios que los investigadores que dirigen el estudio) (19).

Las revisiones tienen como propósitos resolver una controversia en la evidencia científica, contestar preguntas cuando la práctica clínica no es clara, explorar variaciones en la práctica, confirmar la pertinencia de una práctica determinada o destacar un tema para una investigación futura (20). Para cumplir con estos objetivos se deben cumplir los siguientes pasos:

El primero es la formulación del problema que se trata de resolver con la revisión, este paso se realiza mediante la formulación de una pregunta clínica, epidemiológica o investigativa estructurada, que permite conocer el objetivo de la revisión sistemática y el tipo de estudio que los autores deben buscar para realizarla.

El segundo paso es realizar una búsqueda bibliográfica para encontrar todos los trabajos de calidad relacionados con el tema. La búsqueda debe ser global, sin restricciones, y utilizar las bases de datos electrónicas más importantes; pero también debe complementarse con una búsqueda manual de registros no electrónicos y de la

denominada literatura gris. Esta estrategia debe ser explícita para que otra persona pueda reproducir los resultados, al tiempo que deben especificarse con claridad los criterios de inclusión y exclusión.

El tercer paso es la comprobación de la validez de los estudios hallados, utilizando los criterios específicos para cada tipo de diseño. La validez interna de un estudio se refiere a la capacidad de evitar los errores sistemáticos o sesgos (de selección o información) mediante el correcto diseño y realización del estudio. Lo ideal es que se realice, al menos, por dos revisores, especificándose el grado de concordancia entre revisores y el procedimiento utilizado para resolver las discrepancias.

Una vez seleccionados los estudios, a los que llamaremos estudios primarios de la revisión sistemática, se procede al cuarto paso de extracción de los datos, utilizando habitualmente un formulario que debe recoger los aspectos más importantes de cada estudio o las variables que permitan resolver la pregunta de investigación planteada en la primera etapa.

El quinto paso lo constituye el análisis de los resultados, que deberá centrarse en evidenciar el logro del objetivo de la revisión e intentar explicar la causa de las diferencias observadas entre los estudios primarios de la revisión sistemática. Se deben analizar las variaciones de cada diseño, población, intervención o exposición y resultados de cada estudio, tratando de determinar si estas diferencias se deben al azar o si obedecen a otra causa. Tras analizar los resultados, los autores realizan una síntesis cualitativa para poder proceder a su interpretación y obtener los resultados de la revisión. Por último, una vez interpretados y analizados los resultados, se procederá a realizar una síntesis final, cuyo objetivo será dar respuesta a la pregunta clínica que motivó la realización de la revisión sistemática (21).

Dentro de los aspectos metodológicos de las revisiones sistemáticas un paso importante es la inclusión de los estudios que se realiza en coherencia con la guía PRISMA (Preferred reporting itmes for systematic reviews and meta-analyses) y esta requiere de cuatro etapas. La primera etapa es la de identificación, en la que se debe definir la estrategia de búsqueda de los artículos, lo cual incluye la delimitación de los términos de búsqueda y las fuentes de información que se utilizarán. Con respecto a la estrategia de búsqueda se debe explicar si la búsqueda de información se desarrolló por especificidad (utilizando tesauros como Medical Subject Heading o Descriptores en Ciencias de la Salud) o por sensibilidad (identificando términos por una cosecha de perlas e incluyendo literatura gris o búsquedas en motores abiertos como Google Académico) (20).

En relación con las fuentes bibliográficas, es recomendable emplear mínimo una base de datos bibliográfica multidisciplinaria, una específica del área de estudio y un buscador abierto para garantizar la exhaustividad de la búsqueda. Uno de los objetivos de esta fase es que los lectores puedan disponer de una cifra de artículos publicados en relación con la pregunta de investigación, es decir, la fase de identificación es una forma de obtener una cifra que se asemeje a lo que en un estudio original sería el tamaño de la población de estudio (19).

La segunda etapa es la de tamización, en la que se aplican los criterios de inclusión a los estudios identificados, que permitirán controlar los sesgos de publicación, el de idioma y el de selección. Su objetivo es delimitar o lograr una reducción de los estudios obtenidos en la primera etapa. En la tercera etapa se aplican los criterios de exclusión en los estudios que pasaron la tamización con la finalidad de eliminar los estudios que puedan generar sesgos en los resultados; en este sentido, se deben presentar algunos criterios relacionados con las poblaciones de estudio, la forma de medir las variables de respuesta o las de exposición, la validez interna o externa de los estudios originales, además de incluir otros

criterios que son específicos de cada tipo de estudio y permiten su evaluación metodológica.

La última etapa es la de inclusión, fase en la que se determinara el número de artículos objeto de la revisión con los cuales es posible realizar una síntesis cualitativa de las variables indicadas en el protocolo de extracción de la información, o síntesis cuantitativa (metaanálisis). Al finalizar estas etapas se presenta el flujograma de selección de los manuscritos, indicando el tamaño de la muestra (número de artículos) de cada fase y el número de artículos no incluidos o excluidos con una breve descripción de las razones que respaldan la selección (19).

## **2.2 Definición y clasificación de onfalocele**

Hay una gran variedad de defectos congénitos de la pared abdominal que se encuentran en los recién nacidos, pero la gran mayoría de estos se dividen en dos categorías: onfalocele y gastrosquisis(22). El onfalocele, también conocido como exónfalo, literalmente significa hernia (cele) del ombligo (onfalo) y es un defecto de la línea media de la pared abdominal de tamaño variable, con las vísceras herniadas cubiertas por una membrana que consiste en, peritoneo en la superficie interna, amnios en la superficie externa y la gelatina de Wharton entre las dos capas; a diferencia de la gastrosquisis, el defecto surge directamente del anillo umbilical en vez de la región lateral al cordón umbilical(3,4). El defecto puede estar centrado en el abdomen superior, medio o inferior y las vísceras herniadas dentro del onfalocele incluyen intestino, a menudo parte del hígado, y ocasionalmente, otros órganos dependiendo del tamaño y la ubicación del defecto de la pared del cuerpo. Estas vísceras son funcionalmente normales ya que la membrana o saco las protege del medio ambiente, pero esta membrana puede romperse antes o durante el parto(10,22).

Los onfaloceles se clasifican como pequeños, gigantes y rotos. Los onfaloceles mayores de 3-4 cm de diámetro generalmente contienen una porción del hígado y del intestino delgado, mientras que los onfaloceles más pequeños pueden contener sólo el intestino delgado; las lesiones gigantes, suelen presentar defectos en la pared abdominal de más de 5 cm y contienen la mayor parte o la totalidad del hígado(22,23). También es posible determinar dos tipos principales de onfaloceles basados en el tamaño del defecto y su contenido: onfalocele menor con un defecto <5cm con contenido limitado al intestino y onfalocele mayor considerado un defecto >5cm que potencialmente contiene hígado, intestino medio, gónadas y bazo. Finalmente, el término "onfalocele gigante" se utiliza para una versión extrema de estos, pero no está bien definido(4).

### **2.3 Etiología del onfalocele**

La etiología de esta entidad es materia de investigación. El onfalocele es típicamente considerado como una condición causada por factores genéticos, de hecho, esta malformación se asocia con anomalías cromosómicas importantes (especialmente trisomía 18), y se han reportado genes específicos incluyendo PITX2, CDKN1C, MTHFR y 677C-T (folato)(10,24).

No está claro porque se produce el fracaso de la fusión de los pliegues embrionarios, pero es probable que se deba a la interrupción del delicado equilibrio de la apoptosis celular y la proliferación durante esta etapa temprana de desarrollo(4). Aunque se han propuesto otras teorías para explicar la etiología de los defectos de la pared abdominal, como la ruptura intrauterina de la arteria vitelina, el escape del saco vitelino y la rotura de la membrana amniótica en la base del cordón umbilical, se han criticado basándose en la falta de evidencias embriológicas de apoyo (25).

## 2.4 Epidemiología del onfalocele

En Colombia el Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas de Bogotá que fue iniciado por el Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana en el año 2001 y desarrollado a partir del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), reportó en el *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research Annual Report 2012* una prevalencia de onfalocele para el año 2010 de 3,03 por 10 000 nacimientos, para ese periodo en Bogotá se registraron 12 casos, 10 neonatos vivos y dos mortinatos(7). Se calculó para el año 2016, según el reporte de los boletines mensuales del Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas de Bogotá, una prevalencia de 1,85 casos de onfalocele por 10 000 nacimientos(8).

Algunos países de Latinoamérica se han realizado estudios similares. En Chile Nazer *et al.* establecieron las tasas de prevalencia de onfalocele y gastrosquisis al nacimiento utilizando las bases de datos de ECLAMC para el periodo 1996-2010. Durante ese periodo se pesquisaron 33 recién nacidos con defectos de pared abdominal (11,6 por 10 000 nacimientos), de ellos 19 fueron onfalocele para una prevalencia de 6,7 por 10 000 nacimientos(26). En México Hibbs *et al.* utilizando los certificados de nacimientos de los años 2003 y 2004, reportaron una tasa de prevalencia para defectos de pared abdominal de 2,0 casos por 10 000 nacidos vivos de madres nacidas en México(27).

La Red Nacional de Prevención de Defectos de Nacimiento de los Estados Unidos recopila datos de vigilancia de los defectos del nacimiento. En 2010 Parker *et al.* actualizó los datos de 21 defectos del nacimiento con datos de 2004 a 2006. Durante este periodo se presentaron 600 casos de onfalocele con una prevalencia estimada en 1,92 casos por 10 000 nacidos vivos(28). En el norte de Inglaterra entre 1986 y 1996 90 casos de onfalocele fueron notificados, para una prevalencia de 2,11 por 10 000 nacimientos(29).

Resultados similares fueron encontrados por Byron-Scott *et al.* al utilizar los registros de defectos de nacimiento de Australia del Sur y Australia Occidental durante el periodo de 1980 a 1990, durante estos 10 años 104 casos de onfalocele fueron documentados para una prevalencia estimada de 2,9 casos por 10 000 nacidos vivos(30).

Finalmente, en Japón se han producido cambios sustanciales en la prevalencia de los defectos de la pared abdominal, entre 1975 a 1997 se registraron 1785 casos de onfalocele. La incidencia de onfalocele fue de 0,322 de 1975 a 1980, de 0,567 entre 1981 y 1985, de 0,657 de 1986 a 1990, de 0,741 entre 1991 y 1995 y 0,626 por 10.000 nacimientos entre 1996 y 1997, respectivamente. Suita *et al.* concluye que las razones de estos cambios son probablemente multifactoriales, y que se requiere un mayor seguimiento epidemiológico(31).

## **2.5 Diagnóstico prenatal**

### *Ultrasonografía*

La ecografía prenatal de rutina durante el primer trimestre del embarazo (11-13 semanas) se está ofreciendo cada vez más a las mujeres embarazadas en muchos países desarrollados, además de la exploración del segundo trimestre (a las 16-22 semanas), que se considera el estándar de atención en la detección prenatal de anomalías estructurales fetales. Se introdujo la ecografía del primer trimestre para estimar con mayor exactitud la edad gestacional, identificar embarazos múltiples y diagnosticar embarazos no viables y, más recientemente, para medir la translucidez nucal como parte de esquemas de cribado de aneuploidía(32,33).

La evaluación ecográfica de la pared abdominal anterior fetal, la inserción del cordón y la vejiga forman parte del estudio anatómico estándar en el segundo y tercer trimestre. Si estas estructuras se visualizan adecuadamente y su apariencia es normal, se excluye la

gran mayoría de los defectos de la pared abdominal fetal. Las limitaciones comunes que impiden una visualización adecuada de la inserción del cordón umbilical en la pared abdominal son oligohidramnios y edad gestacional avanzada; en estos escenarios, la ausencia de un defecto de la pared abdominal a menudo no se puede confirmar. Si se sospecha un defecto de la pared abdominal, se ha recomendado el siguiente enfoque para evaluar la anomalía:

1. evaluar la presencia de una membrana limitante;
2. evaluar la relación entre el cordón umbilical y el defecto;
3. identificar los órganos eviscerados;
4. evaluar la apariencia intestinal;
5. evaluar la presencia de malformaciones fetales adicionales(34).

Durante el último decenio, los centros terciarios han informado de su experiencia utilizando ultrasonidos en el primer trimestre para detectar anomalías estructurales, incluyendo defectos de pared abdominal. Un programa de detección de anomalías estructurales basado en dos exámenes ecográficos, uno entre las 11 y 13 semanas y el segundo entre las 18 y 22 semanas de gestación, está ganando aceptación debido a la detección de un número creciente de anomalías en el primer trimestre. La eficacia clínica actual de la ecografía entre las 11 y 13 semanas en el diagnóstico de defectos de nacimiento es controvertida, dadas las grandes diferencias entre los estudios reportados. Grande *et al.* mostro la experiencia de exploraciones ecográficas del primer trimestre de 13 723 embarazos en un solo centro entre 2002 y 2009. Se realizó un estudio anatómico temprano de todos los fetos, junto con una evaluación de marcadores ecográficos de aneuploidía. En este estudio los defectos de la pared abdominal, como el onfalocele (seis de seis casos), gastrosquisis (uno de un caso) y defectos más grandes fueron todos detectados en el primer trimestre(35). Finalmente, en un informe de 11 registros europeos en 2001, la sensibilidad de la ecografía para detectar onfalocele fue del 75% (rango: 25% a 100%)(24).

### *Marcadores de aneuploidía en líquido amniótico y suero materno*

La alfa fetoproteína (AFP) y la acetilcolinesterasa elevada (AChE) tanto en el suero materno como en el líquido amniótico se han correlacionado con defectos de la pared abdominal. Un estudio encontró AFP elevada en el fluido amniótico en el 100% de los embarazos con gastrosquisis y en sólo el 20% de aquellos con onfalocele. La AChE se elevó en el 80% de los embarazos con gastrosquisis y en el 27% de los casos con onfaloceles(24).

La alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno durante el segundo trimestre es efectiva para detectar gastrosquisis y onfalocele prenatalmente. Recientemente la medición de estriol y gonadotropina coriónica humana (hCG) ha sido sumada a los protocolos de detección del síndrome de Down fetal. La disminución tanto de niveles de estriol y hCG se asocian con anencefalia y algunas series de casos han encontrado elevaciones de estas en fetos con defectos de la pared abdominal; pero Saller *et al.* con un diseño de casos y controles evaluó la concentración de estriol conjugado y hCG en fetos con defectos de pared abdominal (23 casos de gastrosquisis, 17 casos de onfalocele y 200 embarazadas no afectadas) encontrando que estas mediciones no son útiles en la detección de estos defectos y que solo la medición de alfa-fetoproteína es capaz de detectar casos de onfalocele o gastrosquisis(36).

## **2.6 Consideraciones generales sobre el manejo general del onfalocele**

### *Cuidado prenatal*

Debido a la alta incidencia de anomalías asociadas, el primer paso después del diagnóstico de onfalocele fetal es una evaluación diagnóstica adicional, incluyendo la evaluación por ultrasonido de otros defectos estructurales, la ecocardiografía fetal y, posiblemente, la

determinación cromosómica. Esta información es fundamental para aconsejar a las familias sobre la condición y el pronóstico. Un feto con un onfalocele está en alto riesgo de resultados adversos, incluyendo restricción del crecimiento intrauterino (5% -35%), parto prematuro (5% -60%) y muerte fetal (generalmente debido a graves anomalías asociadas)(3).

Por lo general, el tratamiento del embarazo complicado por onfalocele puede incluir:

- Estudios genéticos fetales: se deben ofrecer estudios genéticos fetales si se identifica el onfalocele o defectos relacionados de la pared abdominal antes del nacimiento, debido al alto riesgo de aneuploidía.
- Pruebas para el síndrome de Beckwith-Wiedemann: es razonable ofrecer amniocentesis para pruebas genéticas para diagnosticar este síndrome, pero esta prueba debe ser discutida con un genetista
- Ecocardiograma fetal: se sugiere dada la mayor incidencia de anomalías cardíacas.

La mayoría de los embarazos complicados con onfalocele se siguen con ecografía cada tres o cuatro semanas para evaluar el crecimiento fetal. Cuando el crecimiento es apropiado y el volumen del líquido amniótico es normal, se realizan pruebas semanales de monitoreo del perfil biofísico a las 32 semanas de gestación para evaluar el bienestar fetal. La frecuencia de la vigilancia fetal se incrementa e individualiza en embarazos con complicaciones adicionales, como restricción del crecimiento u oligohidramnios. Después de que se establezca el diagnóstico prenatal de onfalocele, los padres pueden beneficiarse de la experiencia y perspectiva adicional proporcionada por un equipo de especialistas en medicina materno-fetal, neonatólogos, cirujanos pediátricos y consejeros genéticos que trabajan en colaboración(9).

*Vía de nacimiento*

La vía de nacimiento más segura para los recién nacidos con un defecto ventral conocido de la pared sigue siendo controvertido. Algunos abogan por la cesárea electiva para todos los neonatos con un defecto de pared ventral conocido. Su creencia es que la cesárea protege las vísceras abdominales del trauma del nacimiento (lesiones de desgarro y avulsión) e isquemia, evita la exposición de las vísceras no cubiertas a la flora bacteriana de la vagina y elimina la probabilidad de distocia del nacimiento causada por un intestino exteriorizado. Otros creen que no hay mejoría en el resultado neonatal con parto por cesárea electiva, y hay por lo menos un estudio y un informe de un caso que sugiere un peor resultado para los recién nacidos por medio de cesárea(37). Una recopilación de los estudios disponibles en la literatura con datos de los resultados relativos de la vía del parto, revela una tasa de mortalidad para el parto vaginal de fetos con onfalocele de 20,4% (nueve de 44) y para cesárea de 27,8% (29 de 104)(38). How *et al.* compararon los resultados neonatales en pacientes nacidos por cesárea electiva frente a los que nacieron vaginalmente después de un parto espontáneo y no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de muerte neonatal (2 [3%] vs 2 [6%], P = 0,61) para cesárea versus parto vaginal(37).

Si se detecta una anomalía potencialmente mortal o una anomalía cromosómica importante que acompaña al onfalocele después de que el feto alcanzó la viabilidad, suele sugerirse un tratamiento expectante. La duda existe en la literatura sobre la mejor vía de nacimiento en cuanto al número y las características de los órganos herniados(38). Sipes *et al.* reportó tres neonatos con hígado extracorpóreo nacidos vaginalmente con buenos resultados, en el mismo reporte ellos describieron cuatro neonatos con similares características nacidos por cesárea con buenos resultados también(39). Moretti *et al.* reportó tres muertes neonatales de 11 neonatos con hígado herniado nacidos por vía vaginal comparados con un neonato muerto de cinco neonatos con similares

características nacidos por cesárea. Por lo tanto, se cree que el parto por cesárea es más apropiado en casos con hígado extracorpóreo aislado y existe un acuerdo general de que en casos de onfalocele (gigante) aislado de 5 cm o más por ultrasonido, se recomienda la cesárea(40).

La ruptura del saco del onfalocele es cardinal en el manejo de los fetos con onfalocele. La rotura prenatal del saco del onfalocele es extremadamente rara y requiere cirugía de emergencia al momento del parto. La tasa de rotura del saco intraparto es extremadamente importante. En los neonatos nacidos por vía vaginal, la tasa fue del 11,5% (seis de 52) en comparación con el 7% (uno de cada 15) en los fetos por cesárea(38). Por lo anterior, muchos médicos deciden que la vía de nacimiento para fetos con grandes defectos es por cesárea, ya que temen a la ruptura del saco o daño hepático durante el parto. En el estudio de Kleinrouweler *et al.* 17 de los 21 (81%) partos fueron vaginales, con cuatro cesáreas basadas exclusivamente en indicaciones obstétricas y no en características como tamaño o hernia hepática (presente en el 47% de los partos vaginales), no se observaron complicaciones tales como ruptura del saco o hemorragia hepática(41,42).

No hay evidencia de que la cesárea mejore el resultado en el onfalocele aislado; la cirugía debe reservarse para las indicaciones obstétricas habituales. Una revisión sistemática realizada en 2001 y un metaanálisis de 15 estudios, hallaron que el parto por cesárea no se asoció significativamente con la tasa de cierre quirúrgico primario (RR 1,22 IC95% 0,99-1,51), sepsis neonatal (RR 0,70 IC del 95% 0,30-1,62), o mortalidad pediátrica (RR 1,14 IC 95%: 0,59-2,21)(43). Sin embargo, algunos cirujanos pediátricos han recomendado la cesárea para fetos con onfaloceles gigantes (definidos como un onfalocele que contiene > 75 por ciento del hígado) en un intento de evitar la distocia, la ruptura, la infección y la hemorragia(9). En conjunto, no hay datos concluyentes de que

la cesárea sea beneficiosa para los fetos con onfalocele. Por lo tanto, la decisión para una cesárea debe ser dictada por las indicaciones obstétricas(44).

#### *Manejo neonatal inicial*

La atención posnatal eficaz puede influir en los resultados. El manejo inicial de los recién nacidos con onfalocele comienza con el ABC de la reanimación neonatal y los objetivos del tratamiento incluyen mantener la estabilidad cardiorrespiratoria, proteger las vísceras herniadas, administrar fluidos, mantener el acceso vascular, monitorear las pruebas de laboratorio, mantener la normotermia, facilitar la descompresión gástrica, prevenir la infección y realizar diagnósticos diferenciales(3,13). En el onfalocele gigante el enfoque ha sido paralelo al enfoque de otros defectos de la pared abdominal e incluyen también las medidas anteriormente mencionadas(45).

#### *Mantenimiento de la estabilidad cardiorrespiratoria*

En la sala de parto, el manejo inicial de un niño con onfalocele requiere una evaluación cuidadosa de la condición cardiopulmonar, ya que estos niños pueden tener hipoplasia pulmonar no sospechada que requiere intubación y ventilación inmediata. Deberá realizarse una búsqueda exhaustiva de las anomalías asociadas. El alto riesgo de defectos cardíacos asociados exige una evaluación cardíaca dirigida, incluida la auscultación, las presiones sanguíneas de cuatro miembros y el examen de los pulsos periféricos. Una vez estabilizada, se puede realizar una evaluación más detallada con una ecocardiografía(2,6). Los lactantes con onfaloceles gigantes también están en riesgo de insuficiencia respiratoria y por lo tanto requieren con frecuencia intubación y soporte ventilatorio inmediatamente al momento del parto. Aquellos con anomalías cromosómicas u otras

anomalías estructurales pueden desarrollar inestabilidad hemodinámica secundaria a otras anomalías asociadas tales como cardiopatías congénitas(13).

#### *Protección de las vísceras herniadas*

Después del nacimiento del neonato, el defecto debe ser manejado suavemente y lo menos posible para evitar lesiones a las vísceras herniadas y el saco membranoso que cubre el defecto. Aunque el saco puede romperse ocasionalmente durante el parto o durante el parto, la mayoría de los niños nacen con él intactos. Para evitar lesiones accidentales, la abrazadera del cordón debe colocarse lejos de las vísceras (es decir, el intestino, el hígado) en la porción distal del cordón umbilical. El defecto debe ser envuelto con gasa estéril, caliente, salino-empapada y luego cubierto con un vendaje hermético (es decir, envoltura de plástico transparente). Alternativamente, se puede usar una bolsa estéril transparente para encerrar el defecto abdominal, las piernas y el torso. Estas intervenciones son para (1) minimizar las pérdidas insensibles de agua al limitar el calor y las pérdidas por evaporación y (2) reducir el riesgo de infección(13).

El bebé debe estar posicionado para evitar la compresión vascular a partir del peso del defecto (generalmente de lado). Debe colocarse de manera que su cuadrante abdominal derecho esté hacia abajo para evitar que el pedículo mesentérico quede torcido. En algunos casos, el defecto puede ampliarse quirúrgicamente para evitar la torcedura e isquemia hasta que se pueda completar la reparación quirúrgica definitiva(46). Con este defecto de pared abdominal aumenta el riesgo de distensión gástrica, lo que requiere la colocación de un tubo orogástrico para disminuir el riesgo de aspiración y una sonda rectal ayudaría a la evacuación de meconio y proporcionaría la descompresión de las vísceras intraabdominales(3,24). Se puede insertar un catéter urinario permanente para

reducir la presión sobre las vísceras herniadas por una vejiga distendida y para facilitar la evaluación precisa de la producción urinaria(13).

#### *Manejo de líquidos y electrolitos*

Las pérdidas de agua, electrolitos y proteínas aumentan en un lactante con un onfalocele, y las pérdidas más grandes ocurren cuando se rompe el saco membranoso que lo cubre. El déficit de fluido intravascular puede conducir a una reducción de la perfusión tisular y al desarrollo de la acidosis metabólica. Mantener el volumen de líquido intravascular es importante para preservar la perfusión de la pared intestinal. La evaluación del adecuado volumen intravascular implica una evaluación continua de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la producción de orina, los gases en la sangre, los electrolitos, el equilibrio de líquidos y el hematocrito. Las medidas para reducir la pérdida insensible de agua incluyen el uso de incubadoras humedecidas y calentadas en lugar de calentadores radiales; envolviendo el defecto como se ha descrito anteriormente; y manteniendo la normotermia(13).

#### *Mantener el acceso vascular*

Durante el proceso inicial de reanimación se obtiene un acceso vascular para líquidos intravenosos y antibióticos profilácticos de amplio espectro. Si es necesario, la arteria y la vena umbilical pueden ser canalizadas durante este proceso; sin embargo, con un onfalocele, estas líneas pueden ser difíciles de colocar debido a la inserción anormal de los vasos umbilicales. Los medicamentos también se pueden administrar a través del tubo endotraqueal y, si el ombligo está afectado y no es accesible, debe obtenerse un acceso vascular alternativo(3,46).

Las extremidades superiores se prefieren particularmente en el período postoperatorio porque la perfusión de los miembros inferiores puede disminuir debido al aumento de la presión intraabdominal y la compresión venosa que se desarrolla cuando las vísceras abdominales se reintroducen quirúrgicamente dentro de la cavidad abdominal. La alimentación enteral, particularmente en casos de onfalocele gigantes, se retrasa frecuentemente debido al íleo prolongado; incluso cuando se introducen los alimentos, la tolerancia enteral limitada puede restringir el avance en la alimentación. En estos casos, es importante el acceso vascular adecuado, y se debe considerar un catéter central periférico o línea venosa central, preferiblemente dentro de los primeros días, para la administración de fluidos y nutrición parenteral total(13).

#### *Monitoreo de pruebas de laboratorio*

Evaluar la adecuación del volumen intravascular y la estabilidad hemodinámica con frecuencia incluye la medición de gases en la sangre, los electrolitos y el balance de líquidos, la glucosa y los niveles de hematocrito. El monitoreo de los niveles séricos de glucosa es parte de cualquier reanimación neonatal, pero es especialmente importante cuando el neonato es diagnosticado con retraso de crecimiento intrauterino, prematuridad, o cuando un onfalocele se complica por el síndrome de Beckwith-Wiedemann(3,13,46).

#### *Mantener la normotermia*

Los defectos de la pared abdominal comprometen la capacidad del niño para conservar el calor, y los suministros para proteger los órganos expuestos de la pérdida de calor deben estar disponibles. Una bolsa transparente estéril es un excelente medio para encerrar temporalmente los órganos expuestos del niño con gastrosquisis, o el niño con un defecto de onfalocele roto. La bolsa debe estar llena de solución salina tibia para minimizar la

pérdida de calor y mantener los órganos húmedos y se prefiere una bolsa transparente porque permite visualizar y evaluar los órganos(46).

El aumento de las pérdidas de calor por evaporación, especialmente en los casos de ruptura de onfalocele, aumenta el riesgo de hipotermia. La hipotermia debe evitarse porque puede conducir a una vasoconstricción, una disminución de la perfusión tisular y un mayor riesgo de desarrollar una acidosis metabólica. El sobrecalentamiento también debe evitarse porque las pérdidas insensibles de agua aumentan con la hipertermia. Las intervenciones para mantener la normotermia incluyen el secado completo del neonato para reducir las pérdidas de calor por evaporación y el uso de una incubadora precalentada. Las incubadoras humidificadas se prefieren sobre los calentadores radiales porque las pérdidas insensibles de agua se reducen significativamente en este ambiente(13).

En conclusión, el cuidado inmediato del recién nacido con onfalocele implica: envoltura estéril del intestino para conservar el calor y minimizar la pérdida de líquido insensible, inserción de un tubo orogástrico para descomprimir el estómago, estabilizar las vías respiratorias para asegurar una ventilación adecuada y el establecimiento de acceso intravenoso periférico(9).

## **2.7 Tratamiento quirúrgico consideraciones generales**

El tamaño del defecto, la capacidad de la cavidad abdominal, la edad gestacional, el peso al nacer y la presencia de anomalías asociadas determinan el abordaje quirúrgico primario. Cuatro opciones de tratamiento de onfalocele están disponibles: 1. cierre primario, 2. cierre escalonado o por etapas, 3. cierre con colgajo de piel, y 4. un enfoque no quirúrgico que implica aplicar agentes escaróticos tópicos para promover la epitelización de membrana(13). Las dos últimas estrategias son ideales para el manejo

del onfalocele gigante(5). El objetivo primario de cada reparación quirúrgica es devolver las vísceras a la cavidad abdominal minimizando al mismo tiempo el riesgo de daño a las vísceras debido al traumatismo directo o aumento de la presión intra-abdominal(6).

## **2.8 Cierre primario**

Los onfaloceles que son de 5 cm o menos de diámetro son generalmente buenos candidatos para el cierre primario. Este es un procedimiento único que cierra la fascia defectuosa en la sala de operaciones con buenos resultados. En estos casos la supervivencia y la morbilidad son dependientes de los defectos asociados al onfalocele(13).

Rijhwani *et al.* desarrollaron un estudio en Londres con el propósito de determinar los resultados obtenidos en los recién nacidos con onfalocele diagnosticados prenatalmente que recibieron una reparación inmediata del defecto de la pared abdominal. De 35 neonatos, 24 tenían diagnósticos de onfalocele gigante y 11 de ellos fueron sometidos a un cierre primario, estos neonatos tuvieron menos tiempo en ventilación mecánica y en alcanzar una alimentación completa(47). Sin embargo, este ensayo no puede representar una perspectiva real, ya que para la reparación inmediata hubo un sesgo de selección significativo hacia los recién nacidos a término y con peso normal al nacer. Además, la definición de "grande" no fue aplicada uniformemente(2).3

## **2.9 Cierre escalonado o por etapas**

La mayoría de los grandes defectos no son susceptibles de cierre primario debido a su tamaño en relación con el dominio abdominal. Cuando el cierre primario no es factible o no se intenta (por el tamaño del onfalocele), existen múltiples técnicas de reparación en el período neonatal: tratar el amnios como un silo para reducir suavemente el contenido

con un vendaje a presión hasta que esté listo para el cierre (inversión del amnios); colocación de silos protésicos con reducción gradual; cierre asistido por terapia al vacío; expansores tejidos y otros tipos de materiales de malla para ayudar a cierre. La mayoría de estas técnicas se derivan de los informes de casos en los que podemos esperar un sesgo de publicación natural porque sólo los casos con éxito se reportan. En estos informes, las complicaciones encontradas por procedimientos escalonados parecen estar relacionadas con la intervención médica de alto nivel y la prolongación de la estancia hospitalaria, incluidas las infecciones, la sepsis y la cicatrización tardía de las heridas(48).

#### *Técnica silo suturado*

En los casos de onfaloceles más grandes o gigantes, generalmente se indica el cierre por etapas para evitar complicaciones hemodinámicas y respiratorias. Esta técnica, desarrollada en 1967 por Schuster, sigue siendo el enfoque terapéutico estándar para los grandes defectos. Esta técnica implica la creación de un silo con una lámina protésica que cubre el defecto y que luego se sutura a la fascia circundante. La compresión de la bolsa de silo unas cuantas veces al día según se tolera reduce gradualmente las vísceras herniadas. Para proteger el defecto y minimizar la contaminación, la bolsa del silo se cubre en gasa estéril hasta el cierre fascial. La bolsa debe ser suspendida de la parte superior de la incubadora o calentador para evitar la compresión en los intestinos y para permitir que la gravedad favorezca la reducción en la cavidad abdominal. Las vísceras generalmente se han reducido suficientemente en la cavidad abdominal para permitir el cierre fascial dentro de cinco a siete días(13).

Pacilli *et al.* modificando la técnica de Schuster al construir un silo con una malla de Prolene suturada circunferencialmente a la fascia, logró la reducción secuencial del contenido del saco y la inversión del amnios en 12 neonatos con onfalocele gigante. En

esta serie tres neonatos murieron (25%) y el cierre final se logró a los 26 días (rango 16 a 62 días); de los nueve neonatos que sobrevivieron requirieron ventilación mecánica por ocho días (rango 2-28 días) y el tiempo de estancia hospitalaria fue de 42 días (rango 23-73 días). Dentro de las principales complicaciones se registraron cinco neonatos con infección de la herida (55,5%), pero el autor concluye que es una técnica segura para la reparación del onfalocele en el periodo neonatal sin abrir el saco amniótico(49).

#### *Técnica silo adherente*

A partir de la publicación de Barlow(50) en 1986, comenzó a ponerse énfasis en la compresión externa y últimamente, este tipo de vendaje compresivo, parece ser muy utilizado como método para reducir el contenido abdominal. Cuando el plegado del amnios se complementa con el vendaje compresivo usando una membrana de látex, parece aumentar aún más su efectividad. La presión centrípeta aplicada por la membrana elástica es un factor decisivo para aumentar la velocidad de reintroducción del contenido abdominal. Esto se facilita aún más si el anillo del onfalocele es amplio. El cierre definitivo se puede plantear a partir de los 15 o 20 días de la plicatura(51).

DeLuca *et al.* describieron una técnica no invasiva para el manejo de onfaloceles gigantes, en ella dos pacientes fueron manejados con compresión externa. Se utilizaron apósitos estériles secos, reforzados por un vendaje en el primer caso y con Velcro hecho a mano en el segundo. El primer paciente tuvo sólo vómitos ocasionales, y el defecto fue reparado después de 40 días de compresión. El segundo paciente experimentó hipertensión intermitente, vómitos ocasionales y desaturación de oxígeno leve, que se resolvió cuando el ligante se aflojó ligeramente. El músculo fascial y la piel se cerraron después de 30 días de compresión externa. Los autores concluyen que esta forma de compresión externa es

un método eficaz, barato y de bajo riesgo para la reducción gradual de onfaloceles gigantes, y debe ser considerado para los pacientes nacidos con este problema(52).

Bhatnagar *et al.* utilizaron una malla de polipropileno y una lámina adhesiva estéril en el sitio operatorio para el tratamiento de 38 neonatos con defectos de pared abdominal, de los cuales 13 tenían onfalocele y en solo 3 casos fue construido un silo con los materiales descritos. Todos los 10 pacientes a quienes se les realizó cierre primario sobrevivieron, pero uno de cada tres de los que requirieron un silo murieron debido a cardiopatías congénitas y septicemia(53). En todos estos casos el silo construido fue adherido al músculo con puntos de sutura, pero Abello *et al.* proponen una técnica no invasiva sin puntos de sutura utilizando un silo adherente con una lámina de Duoderm bajo una técnica mínimamente invasiva que logra aumentar el continente abdominal y la reducción de las vísceras herniadas en un menor tiempo y con menos complicaciones; en nueve pacientes se aplicó esta técnica de silo adherente logrando la reducción del defecto en un tiempo promedio de 10 días y con una mortalidad del 22,2%(12).

## **2.10 Cierre con colgajo de piel**

Aunque el procedimiento de colgajo cutáneo se desarrolló a finales de 1800, no se utilizó rutinariamente hasta 1948. Antes del desarrollo de la técnica de silo de Schuster, esta era la única opción de tratamiento disponible para onfaloceles gigantes. Se trata de movilizar la piel de la pared abdominal lateral y luego cubrir el defecto con las aletas de la piel. Las complicaciones incluyen necrosis de colgajo cutáneo, hematomas e infección. Un procedimiento de colgajo cutáneo se realiza generalmente cuando no se puede lograr el cierre primario o en etapas. La mayor desventaja de esta técnica es que una hernia ventral grande persiste y requerirá reparación quirúrgica posterior(13).

## 2.11 Cierre no quirúrgico

Para un gran defecto en presencia de prematuridad, enfermedad cardíaca grave o anomalías cromosómicas que ponen en peligro la vida, a menudo se utiliza un enfoque no operatorio. Esta técnica implica aplicar un agente de secado tópico para promover la epitelización de la membrana que cubre el defecto. Se han utilizado varios agentes para promover la epitelización, incluyendo alcohol al 70%, mercurocromo y sulfadiazina de plata. La principal preocupación con este enfoque es el potencial de absorción sistémica del agente tópico(13).

Whitehouse *et al.* evaluaron el uso de yodopovidona en el manejo de seis neonatos con onfalocele gigante y su efecto sobre la función tiroidea, concluyendo que la yodopovidona promueve la escarificación y la epitelización del saco, pero puede ocurrir un hipotiroidismo que no es clínicamente significativo. Los autores recomiendan evaluar la función tiroidea en los pacientes hospitalizados, reconociendo que después de la desecación del saco, los efectos sistémicos del yodo son mínimos y no es necesaria la suplementación tiroidea(54).

Para disminuir los efectos del yodo sobre la función tiroidea este se ha combinado con otros agentes. Pandey *et al.* evaluaron la combinación de yodopovidona y antibióticos en polvo (polimixina, bacitracina y neomicina) en el manejo inicial no quirúrgico del onfalocele gigante. En esta serie 24 neonatos fueron tratados con la combinación descrita y ninguno de ellos presento alteración en la función tiroidea al principio del tratamiento ni 10 días después de iniciado. Esta combinación promueve una escarificación y epitelización más rápida y minimiza las posibilidades de hipotiroidismo asociado al uso de yodopovidona sola(55).

## 2.12 Mortalidad en neonatos con onfalocele

Los reportes sobre la tasa de mortalidad del onfalocele son escasos y no están basados en datos de una gran población o encuestas epidemiológicas nacionales. China logró reportar los datos del registro nacional de defectos de nacimiento desde el año 1996 hasta 2006, encontrando 827 casos de onfalocele de los cuales 124 resultaron en muerte en los primeros siete días después del parto, arrojando una tasa de mortalidad perinatal de 52,4% (IC95% 49.0-55.8) (56). Se ha estimado en promedio una tasa de mortalidad del 30%, aunque en un estudio realizado en México con 26 neonatos con onfalocele, la tasa de mortalidad fue del 16.6% (16). Los anteriores reportes no lograron discriminar los casos de onfalocele gigante, para estos casos especiales, Saxena (17) sistematizó diez estudios observacionales con 337 pacientes reportando la muerte en el 23,1% (n=78) y Bauman (5) incluyó ocho estudios observacionales con 311 pacientes de los cuales murió el 23,7% (n=74) coincidiendo con los resultados reportados por Saxena.

## 2.13 Factores asociados a la mortalidad en neonatos con onfalocele

### *Factores demográficos*

Varios factores de riesgo están asociados con el resultado perinatal de los embarazos con onfalocele. Deng *et al.* examinaron los factores de riesgo para muerte en los casos de onfalocele diagnosticados prenatalmente por ultrasonido, a través de los datos recuperados del registro nacional de defectos congénitos en China desde 1996 al 2006, y mediante regresión logística multinomial calcularon las odds ratios ajustadas entre la mortalidad perinatal y las características maternas seleccionadas. Dentro de estas características asociadas a mortalidad encontraron que los neonatos con onfalocele ubicados en zonas interiores tenían 1,56 veces el riesgo de morir que aquellos ubicados en zonas costeras (ORa 1,56 [IC95% 1,09-2,24]; ORa 1,72 [IC95% 1,03-2,85]

respectivamente), pero no encontraron asociación entre el riesgo de muerte neonatal tardía o temprana y vivir en el área rural o urbana (ORa 1,34 [IC95% 0,91-1,97]; ORa 1,32 [IC95% 0,81-2,18] respectivamente); el nivel educativo fue un factor evaluado y encontraron que los neonatos nacidos de madres con educación primaria o no escolarizados tenían 2,76 veces el riesgo de muerte temprana que los nacidos de madres que habían asistido a la escuela secundaria (ORa 2,76 [IC95% 1,35-5,63])(56).

Se han observado variaciones étnicas en la aparición de defectos de la pared abdominal, pero sigue siendo poco conocida si la raza o la etnia es un factor determinante de la supervivencia de los niños afectados. Salihu *et al.* realizaron un estudio con los casos de gastrosquisis y onfalocele registrados en los años 1983-1999 en el registro de malformaciones congénitas de Nueva York, los HR crudos y ajustados (HRa) fueron generados a partir de un modelo de riesgos proporcionales para comparar la supervivencia entre negros, hispanos y blancos afectados. En general, los neonatos de raza negra con defectos de la pared abdominal tenían índices de mortalidad más bajos que los blancos y los hispanos. Sin embargo, cuando se consideran las enfermedades por separado, los neonatos negros tenían el doble de probabilidades de sobrevivir en comparación con los blancos si tenían onfalocele (HRa 0.52 [IC95% 0,37-0,74]). En conclusión, los recién nacidos negros con onfalocele tienen mejores posibilidades de supervivencia que sus homólogos blancos o hispanos(57).

### *Factores clínicos*

#### Anomalías asociadas

El onfalocele se asocia a menudo con otras anomalías cromosómicas que impactan negativamente en los resultados finales. Las tasas de supervivencia están influenciadas

por las anomalías estructurales y/o cromosómicas asociadas. Se ha reportado una tasa de mortalidad del 80 por ciento en los niños con onfaloceles y anomalías asociadas(13).

Akinkuotu *et al.* revisaron los registros médicos de todos los pacientes tratados por onfalocele durante 11 años consecutivos. De los 82 neonatos, 40 (49%) tenían onfalocele gigante. Hubo 21 lactantes (26%) con anomalías cromosómicas, 25 (30%) tenían anomalías asociadas mayores y 19 pacientes (23%) tenían un defecto aislado. En total, 18 lactantes (22%) murieron en el período postnatal. Encontraron una diferencia significativa en la tasa de mortalidad entre los pacientes con un defecto aislado (0%), anomalías menores asociadas (17%) y anomalías mayores asociadas (41%,  $p= 0,006$ ).

Los lactantes que tenían onfalocele con anomalías mayores asociadas tuvieron una morbilidad pulmonar significativamente mayor, como lo demuestra la mayor duración de la ventilación mecánica y la mayor necesidad de oxígeno suplementario a los 30 días de vida. Los pacientes con anomalías mayores asociadas también tuvieron una estancia hospitalaria significativamente más larga en comparación con aquellos con menor o ninguna anomalía asociada. Por lo que los autores concluyen que La presencia de anomalías asociadas es el predictor más fuerte de morbilidad y mortalidad en fetos o neonatos con onfalocele(58).

Resultados similares encontraron Rousseau *et al.* quienes en una serie de 14 neonatos con onfalocele gigante reportaron una tasa de supervivencia del 85,7%. La conclusión del estudio es que la tasa de mortalidad del onfalocele gigante sin anomalía cromosómica o malformaciones mayores es baja, sobre todo cuando se trata mediante reducción gradual del contenido(59).

#### Bajo peso al nacer

Los defectos de la pared abdominal en neonatos con muy bajo peso al nacer (>1500g) pueden ser manejados con estrategias similares a las usadas en neonatos con un peso adecuado, en estos casos la tasa de supervivencia está afectada por las anomalías asociadas, incluso Reynolds et al. proponen que un resultado alentador puede ser presentado a los padres si las anomalías asociadas no están presentes, independiente del peso al nacer(60). Sin embargo, Marshall *et al.* con los resultados de su trabajo proponen algo diferente. Los autores examinaron 2308 casos de onfalocele durante 11 años a partir de 12 registros poblacionales estatales de defectos congénitos, usaron regresión de Poisson para estimar la prevalencia y factores de riesgo para onfalocele, y curvas de Kaplan – Meier y riesgos proporcionales de Cox para estimar patrones de supervivencia y los Hazard ratios. Los resultados mostraron que la mejor tasa de supervivencia fue para los casos de onfaloceles aislados (sin malformaciones) y la peor para neonatos con defectos cromosómicos (HR 7,75 [IC95% 5,40-11,10]) y neonatos con bajo peso al nacer (HR 7,51 [IC95% 5,86-9,63]), por lo tanto, fueron considerados como factores determinantes de la supervivencia(28).

### Falla respiratoria

La insuficiencia respiratoria se observa con frecuencia en neonatos con defectos de la pared abdominal como el onfalocele gigante. La insuficiencia respiratoria en estos pacientes se ha atribuido al aumento de la presión intraabdominal y al desplazamiento ascendente del diafragma después del cierre, implicando un subdesarrollo pulmonar en este defecto congénito. El desarrollo pulmonar anormal en los recién nacidos con onfalocele gigante se ha atribuido a deformidades estrechas de la pared torácica además de la hipoplasia pulmonar(15). Pero muchos niños con onfalocele tienen dificultad respiratoria al nacer; la importancia pronóstica de este factor fue estudiada por Dimitris

*et al.* en un hospital de Boston en un grupo de 30 recién nacidos con onfalocele (tratados durante un periodo de 10 años). En el análisis de regresión logística (paso a paso) mostró que la presencia de insuficiencia respiratoria al nacer fue el único predictor significativo de mortalidad, independiente del género, edad gestacional, peso al nacer, presencia de otras anomalías y tamaño del onfalocele (OR 25,48  $p= 0,001$ )(14).

En un estudio desarrollado por Vachharajani *et al.* se identificaron 52 neonatos con onfalocele durante el periodo de 1996 a 2007; de estos, 27 casos fueron clasificados como onfalocele gigante y en este grupo la mortalidad fue mayor (9,33%) comparada con el grupo de onfalocele menor (2,8%) y en los neonatos con onfalocele gigante la principal causa de mortalidad fue la falla respiratoria(61).

#### Hipertensión pulmonar

La hipoplasia pulmonar se ha descrito en casos de onfalocele gigante, pero la hipertensión pulmonar no ha sido ampliamente estudiada en este trastorno. Partridge *et al.* describieron las tasas y la gravedad de la hipertensión pulmonar en los supervivientes de onfalocele gigante a través de la revisión retrospectiva de todos los pacientes que pertenecían al programa de hipoplasia pulmonar y que tenían diagnóstico de onfalocele gigante. La significación estadística se calculó utilizando la prueba exacta de Fisher y la prueba de Mann-Whitney ( $p < 0,05$ ). 54 pacientes con onfaloceles gigantes fueron estudiados y 20 (37%) de estos tenían diagnóstico de hipertensión pulmonar y fueron tratados con intervenciones, que incluyeron ventilación oscilatoria de alta frecuencia, óxido nítrico y nueve pacientes requirieron terapia vasodilatadora pulmonar a largo plazo. La supervivencia global fue alta (94%), con un aumento significativo de la mortalidad en los casos de onfalocele gigante con hipertensión pulmonar ( $p = 0,0460$ )(15).

Baerg *et al.* recientemente desarrollaron un estudio con los registros médicos de neonatos con onfalocele nacidos entre enero de 1992 y junio de 2012. Los autores buscaron evidencia de hipertensión pulmonar entre el segundo y el séptimo día después del nacimiento. Todos los lactantes incluidos presentaron aumento de la presión ventricular derecha ( $> 40$  mmHg) en el ecocardiograma en el segundo día de vida con mayores requerimientos de oxígeno, por lo tanto, el hallazgo de aumento de presión no se consideró como resultado de la circulación transicional. La regresión logística se utilizó para evaluar la importancia e independencia de varios factores. De 51 lactantes cuyos registros fueron revisados, 13 murieron (25%) y 38 sobrevivieron (75%). La mediana del tiempo hasta la muerte fue de 34 días (rango: 4 - 408 días). La mediana del tiempo de seguimiento de los fallecidos fue de 1,5 años (rango: 0,01-15 años) y para los supervivientes fue de 2,6 años (rango: 0,08-15 años). La regresión logística reveló que la insuficiencia respiratoria al nacer (OR: 14,8 [IC95% 2,5-85,0]) y la hipertensión pulmonar (OR: 6,4 [IC95% 1,1-39,0]) se asociaron independientemente con la mortalidad(62).

### *Factores quirúrgicos*

#### Ruptura del saco del onfalocele

El manejo del onfalocele ha mejorado, debido a los avances en las técnicas quirúrgicas. Sin embargo, algunos países en desarrollo se mantienen lejos de estos avances no sólo debido a las limitadas condiciones, sino también debido a la falta de disponibilidad de materiales protésicos necesarios para el tratamiento quirúrgico de onfalocele gigante. Por lo tanto, el tratamiento no quirúrgico propuesto por Grob se realiza a menudo, seguido de una reparación quirúrgica de la hernia ventral residual. Pero la situación se hace difícil cuando se enfrenta a un enorme onfalocele roto, porque en estos casos el método de Grob

ya no puede ser usado(63). Por consiguiente, la ruptura prenatal de un onfalocele, aunque es un evento poco frecuente, cuando está presente, se asocia con un mayor riesgo de mortalidad perinatal(64).

Patel *et al.* identificaron 88 casos de onfalocele diagnosticados antenatal y posnatalmente en una unidad de medicina fetal durante los años 2002 al 2007, de estos 14 casos correspondían a onfalocele gigante. El resultado global de los 88 casos fue de una supervivencia neonatal del 28% y una mortalidad del 72%. Las muertes incluyeron 55 (87%) prenatales, cinco (8%) postnatales pero preoperatoria y tres (5%) muertes neonatales postoperatorias. Estas tres muertes ocurrieron en recién nacidos con onfaloceles gigantes rotos, por lo tanto, consideraron que la ruptura del saco del onfalocele se asoció a peores resultados especialmente en los neonatos prematuros(65).

### 3. HIPÓTESIS

En este componente se debe aclarar que, *sensu stricto*, este tipo de estudios no parten de una hipótesis que se desee corroborar o falsear; al contrario, se realiza este tipo de estudios para generar hipótesis sobre un campo investigativo poco explorado en Colombia. Sin embargo, podría esbozarse los siguientes supuestos orientadores de este ejercicio investigativo:

**H<sub>0</sub>:** no existe asociación entre factores demográficos, clínico y quirúrgicos con la mortalidad de neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente de Abello.

**H<sub>a</sub>:** existe asociación entre factores demográficos, clínico y quirúrgicos con la mortalidad de neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente de Abello.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivos Generales**

#### **Revisión sistemática**

- Efectuar un análisis sistemático de la literatura sobre mortalidad en neonatos con onfalocele gigante y cierre temprano del defecto en el periodo neonatal reportados en la literatura científica mundial.

#### **Observacional**

- Explorar la asociación de factores demográficos, clínicos y quirúrgicos con la mortalidad de neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente propuesta por Abello en una IPS de Barranquilla-Colombia en el periodo comprendido entre 1994 - 2017.

### **4.2 Objetivos específicos**

#### **Revisión sistemática**

- Describir las investigaciones sistematizadas según lugar y año de publicación, autor y tipo de estudio.
- Evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos.
- Determinar la proporción de muertes en los individuos incluidos en los estudios.
- Describir a los individuos incluidos en los estudios según el tipo de malformaciones asociadas y complicaciones relacionadas a la técnica quirúrgica empleada.

#### **Observacional**

- Caracterizar a la población de estudio según factores demográficos, clínicos y quirúrgicos.

- Estimar la mortalidad de los neonatos con onfalocele gigante estudiados.
- Analizar la asociación entre la mortalidad de la población de estudio con los factores demográficos, clínicos y quirúrgicos.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Revisión sistemática

#### 5.1.1 Enfoque metodológico de la investigación.

El presente trabajo de investigación se realizó con un enfoque cuantitativo.

#### 5.1.2 Tipo de estudio.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica siguiendo las fases de identificación, tamización, elección e inclusión de la guía PRISMA garantizando exhaustividad, reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica.

#### 5.1.3 Protocolo de búsqueda y selección de estudios según las fases de la guía PRISMA .

- Identificación: Se realizó una búsqueda en las bases de datos MedLine-PubMed, Science-Direct y Scielo sin restricciones de tiempo. Mediante una consulta en tesauros y una cosecha de perlas no se hallaron términos adicionales para el evento de interés, por lo que sólo se realizó la búsqueda con el término onfalocele gigante (por las características de las bases de datos consultadas, los idiomas se restringen a español, inglés y portugués). Las estrategias de búsqueda fueron las siguientes: *giant omphalocele[Title/Abstract]*, *Title*, *abstract*, *keywords: giant omphalocele* y *(ab:(giant omphalocele ))*, las cuales también se aplicaron en español y portugués sin hallar resultados adicionales.
- Tamización: Los criterios de inclusión aplicados fueron el contener los términos de búsqueda en título, resumen o palabras clave, estudios originales, en humanos, casos de onfalocele gigante sometidos a un cierre temprano en el periodo neonatal.

- Elección: Se excluyeron los estudios sobre cierre quirúrgico diferido, corrección de defectos posquirúrgicos, análisis de anomalías asociadas, estudios con sobrevivientes de la cirugía, con información incompleta por no reportar datos sobre el número de muertos o la causa de mortalidad, estudios no disponibles en las bases de datos y en idiomas diferentes al español, inglés y portugués.
- Inclusión: Para la síntesis cualitativa de los estudios que cumplieron las fases anteriores se hizo extracción de las variables título, autor, tipo de estudio, tamaño de muestra o número de casos, número de muertos, causa de la muerte, tiempo de estancia hospitalaria y factores asociados que se analizaron en cada estudio incluido.

#### **5.1.4 Reproducibilidad y evaluación de la calidad metodológica (evaluación del riesgo de sesgos).**

La búsqueda y selección de los estudios, así como la extracción de la información de los artículos incluidos se realizó por parte de los dos investigadores para garantizar la reproducibilidad de estas etapas de la revisión; *a priori* se determinó que las diferencias se resolverían por consenso. Se evaluó el riesgo de sesgos y la calidad metodológica general con los criterios consignados en las guías STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) (66) y CARE (Case Report) (67), según el tipo de estudio incluido, los cuales corresponden a guías editoriales que contienen criterios que permiten evaluar la validez interna (riesgo de sesgos) y externa (posibilidades de generalización) de los estudios incluidos.

#### **5.1.5 Análisis de datos.**

Las variables del estudio se describieron mediante frecuencias. Para los estudios de casos clínicos se realizó una descripción general sobre los principales aspectos clínicos que

reportaron. Para los estudios observacionales también se realizó una síntesis cualitativa de los principales resultados, las principales anomalías asociadas, la frecuencia de complicaciones reportadas y se calculó la proporción de muertes con su intervalo de confianza del 95%, con base en este resultado se realizó un metaanálisis de proporciones (prevalencia); para esta etapa se hizo análisis de heterogeneidad con el estadístico  $I^2$ ; se evaluó sesgo de publicación con la prueba de Begg; se utilizó el análisis de sensibilidad para evaluar el peso de cada estudio y se presentó el resultado general del metaanálisis bajo un modelo de efectos fijos.

## **5.2 Observacional**

### **5.2.1 Enfoque Metodológico de la investigación.**

El presente trabajo de investigación se realizó con un enfoque cuantitativo, donde se describió la mortalidad y sus factores potencialmente relacionados en los neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente de Abello

### **5.2.2 Tipo de estudio.**

Estudio observacional transversal de una cohorte retrospectiva de neonatos con onfalocele gigante sometidos a la intervención quirúrgica con silo adherente propuesta por Abello en una IPS de Barranquilla.

### **5.2.3 Población.**

#### ***5.2.3.1 Población de estudio.***

La población de estudio fueron los neonatos con diagnóstico de onfalocele gigante intervenidos quirúrgicamente con la técnica de silo adherente por el cirujano pediatra Cristóbal Abello en Barranquilla durante el periodo comprendido entre 1994 – 2017.

#### ***5.2.3.2 Muestra.***

Se realizó censo a todos los neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente de Abello. Por lo tanto, en este proyecto no fue pertinente la realización de un diseño muestral.

#### ***5.2.3.3 Criterios de inclusión.***

Neonatos con diagnóstico de onfalocele gigante (defecto de pared abdominal  $> 5\text{cm}$  y/o contenido hepático) intervenidos quirúrgicamente con la técnica de silo adherente de Abello en Barranquilla entre 1994 y 2017.

#### ***5.2.3.4 Criterios de exclusión.***

Registros de la base de datos incompletos para las variables de estudio. En este estudio no se encontraron individuos que lo cumplieran.

### **5.2.4 Variables.**

#### ***5.2.4.1 Variable dependiente.***

Muerte en los neonatos con onfalocele gigante.

### 5.2.4.2 Variables Independientes.

- Sociodemográficas.
- Clínicas: mediciones clínicas (antropometría) y diagnósticos realizados a los neonatos con onfalocele gigante.
- Quirúrgicas: características que son resultado de la intervención quirúrgica realizada a los neonatos con onfalocele gigante.

### 5.2.5 Tabla de variables.

*Tabla 1. Tabla de variables*

#### Variable dependiente

VARIABLE	DEFINICION	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	NIVEL DE MEDIDA	CATEGORIA
Muerte	Muerte neonatos con onfalocele gigante	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No

#### Factores demográficos

VARIABLE	DEFINICION	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	NIVEL DE MEDIDA	CATEGORIA
Sexo	Sexo del neonato	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Masculino 2. Femenino
Edad gestacional	Semanas de gestación al nacer	Cuantitativa discreta	Razón	Semanas	

#### Factores clínicos

VARIABLE	DEFINICION	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	NIVEL DE MEDIDA	CATEGORIA
Peso	Peso del neonato	Cuantitativa discreta	Razón	Gramos	

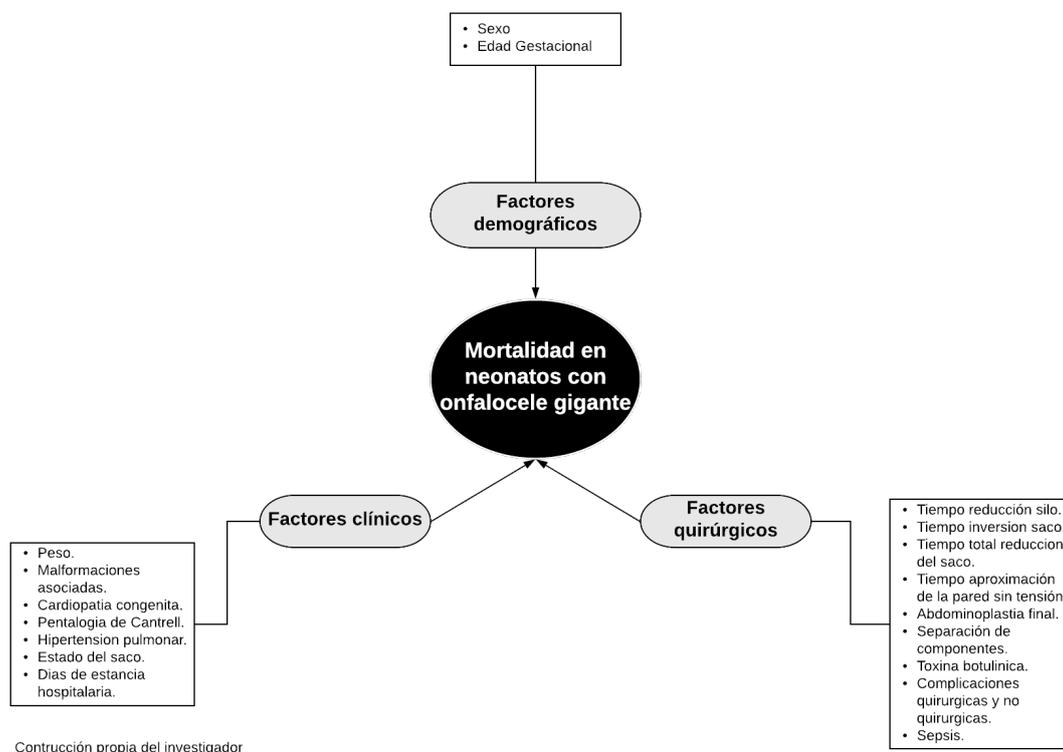
Malformaciones asociadas	Malformaciones del neonato	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Cardiopatía congénita	Defecto cardíaco congénito	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Pentalogía de Cantrell	Tipo de cardiopatía compleja	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Hipertensión pulmonar	Aumento de la presión de la arteria pulmonar	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Estado del saco	Estado del saco del onfalocele al nacer	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Días de estancia hospitalaria	Tiempo de estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta	Razón	Días	

### Factores quirúrgicos

VARIABLE	DEFINICION	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICION	NIVEL DE MEDIDA	CATEGORIA
Tiempo reducción silo	Reducción del silo (días de estancia)	Cuantitativa discreta	Razón	Días	
Tiempo de inversión del saco	Inversión del saco (días de estancia)	Cuantitativa discreta	Razón	Días	
Tiempo total reducción del saco	Días de vida al reducir el saco	Cuantitativa discreta	Razón	Días	
Tiempo aproximación de la pared sin tensión	Días de vida al realizar aproximación de la pared	Cuantitativa discreta	Razón	Días	
Abdominoplastia final	Días de vida al realizar Abdominoplastia	Cuantitativa discreta	Razón	Días	
Interposición de malla	Interposición de malla	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Refuerzo de malla	Refuerzo de malla	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Separación de componentes	Uso de la técnica de separación de componentes	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Toxina botulínica	Uso de toxina botulínica	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Complicaciones relacionadas con la técnica	Complicaciones relacionadas con la técnica	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No

Complicaciones relacionadas no relacionadas con la técnica	Complicaciones relacionadas con la técnica	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No
Sepsis	Hemocultivos positivos	Cualitativa dicotómica	Nominal		1. Si 2. No

### 5.2.6 Diagrama de variables.



*Figura 1 Relación entre los factores demográficos, clínicos y quirúrgicos con la variable dependiente*

La mortalidad en neonatos con onfalocele gigante es multifactorial, aunque muchos han sido objeto de estudio, los factores demográficos, clínicos y quirúrgicos fueron los analizados por la disponibilidad de las variables de estudio. Cada variable incluida dentro de los factores puede incidir en la muerte de los neonatos con onfalocele gigante (ver figura 1). También, clínicamente cada uno de estos factores pueden relacionarse entre sí

umentando el riesgo de muerte. Un neonato con onfalocele gigante, prematuro, con una cardiopatía congénita y una complicación quirúrgica infecciosa tiene mayor riesgo de morir que aquel que no tiene asociada estas condiciones.

## **5.2.7 Recolección de información.**

### ***5.2.7.1 Fuentes de información.***

El presente trabajo de investigación utilizó la fuente secundaria (registros médicos de los neonatos operados por el cirujano infantil).

### ***5.2.7.2 Técnicas e instrumentos de recolección de información.***

Se utilizó un enfoque cuantitativo construyendo una base de datos en SPSS® versión 25 (licencia universidad CES) a través de un archivo en Excel que contenía las variables de los registros médicos, los cuales fueron entregados por el servicio de estadística de la IPS al cirujano infantil con los datos de interés solicitados previamente.

### ***5.2.7.3 Procedimientos de recolección de información.***

- Revisión de la base de datos del archivo Excel.
- Extracción de la información de la base de datos del archivo Excel.
- Creación de una base de datos en el programa estadístico SPSS® versión 25 (licencia universidad CES).
- Extracción de las variables edad gestacional, sexo del neonato, peso al nacer, malformaciones asociadas, cardiopatía congénita, pentalogía de Cantrell, hipertensión pulmonar (por ecocardiografía), estado del saco, días de estancia hospitalaria, tiempo de reducción del silo, tiempo de inversión y reducción del saco,

tiempo de aproximación de la pared sin tensión, abdominoplastia final, separación de componentes, complicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas, toxina botulínica y sepsis.

### **5.2.8 Control de errores y sesgos.**

#### Información

Para la obtención de información completa y sin errores, se realizó doble extracción de datos de la base de datos del archivo Excel, por el investigador principal y el co-investigador Cristóbal Abello; posteriormente control por medio de la verificación de la base de datos, eliminando variables con ausencia de registros y luego se logró determinar que todos los datos estuvieran incluidos. Para garantizar la calidad de la información, se realizó una reunión con el coinvestigador y se discutió la recolección de información de los neonatos ingresados al estudio. La transcripción de la base de datos al programa SPSS® versión 25 (licencia universidad CES) se realizó con doble digitalización y supervisada por el coinvestigador Cristóbal Abello quien se encargó que la información incorporada fuera acorde a los datos del instrumento.

### **5.2.9 Técnicas de procesamiento y análisis de datos.**

El análisis de los datos se realizó en tres etapas, en la primera etapa, la descripción de la población se realizó con medidas de resumen y frecuencias, en la segunda etapa para identificar los factores asociados con la mortalidad en el grupo de estudio se realizaron comparaciones con la prueba Exacta de Fisher para las variables dicotómicas y U de Mann Whitney para las cuantitativas, dado el incumplimiento del supuesto de normalidad evaluado con Shapiro Wilk. Se realizó el cálculo de la medida de asociación razón de prevalencia (RP) e intervalo de confianza del 95% a través de tablas de contingencia a los factores asociados con la mortalidad. Estos análisis se complementaron con un cálculo  $\alpha$

*posteriori* de la potencia estadística lograda para cada asociación explorada con el fin de diferenciar las comparaciones con buen poder de aquellas para las cuales el tamaño de muestra del estudio no permite conclusiones robustas. En la tercera etapa se ajustaron las asociaciones por efecto de confusión a través de un análisis estratificado, quedando solo tres variables asociadas con la mortalidad, se consideró que el número de observaciones era bajo para el número de variables (pocos individuos y pocos eventos) y no se exploró un análisis multivariado (que requiere entre 10 y 25 individuos por cada variable independiente). Los análisis se realizaron en SPSS 25.0® (licencia universidad CES) con significación del 0.05.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

La resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, (actualmente Ministerio de Salud y Protección Social) por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación, en su artículo 11 considera a los estudios de investigación sin riesgo aquellos que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios, y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensibles de su conducta. De acuerdo con el artículo 11 de la anterior resolución y por tratarse de un estudio de fuente secundaria el estudio fue considerado una investigación sin riesgo.

Con el propósito de respetar los principios éticos para la investigación médica que involucra sujetos humanos, incluyendo la investigación, respecto a material y datos humanos identificables, según se enuncia en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial actualizada en la 59 Asamblea general; Seúl, Corea octubre de 2008; se tomaron las siguientes acciones:

1. La responsabilidad del estudio fue del investigador principal.
2. El propósito principal de esta investigación apunta a comprender la enfermedad y ayudar a mejorar las intervenciones terapéuticas.
3. Todos los procedimientos de la investigación tuvieron en cuenta los principios científicos y fueron realizados por profesionales calificados apoyados en el conocimiento de la bibliografía científica.

4. Los investigadores involucrados en el estudio no tuvieron conflicto de intereses que puedan afectar el desarrollo del presente trabajo.
5. El presente trabajo contó con la aprobación del Comité de la Universidad CES.
6. Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos utilizando como identificación de los pacientes el número de registro del caso en la base de datos del archivo Excel y en ningún caso se reveló la identidad de los sujetos involucrados. Además el acceso a los instrumentos de la investigación únicamente lo tuvo los investigadores involucrados en el estudio y los monitores del mismo.
7. Los resultados serán publicados en revistas de carácter científico y académico, haciendo referencia a los datos generales y no a pacientes en particular.

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Revisión sistemática

Con la aplicación de la estrategia de búsqueda en las diferentes fuentes se hallaron 1.003 estudios de los cuales se tamizaron 173 y sólo 13 cumplieron con el protocolo de búsqueda y selección (Figura 2).

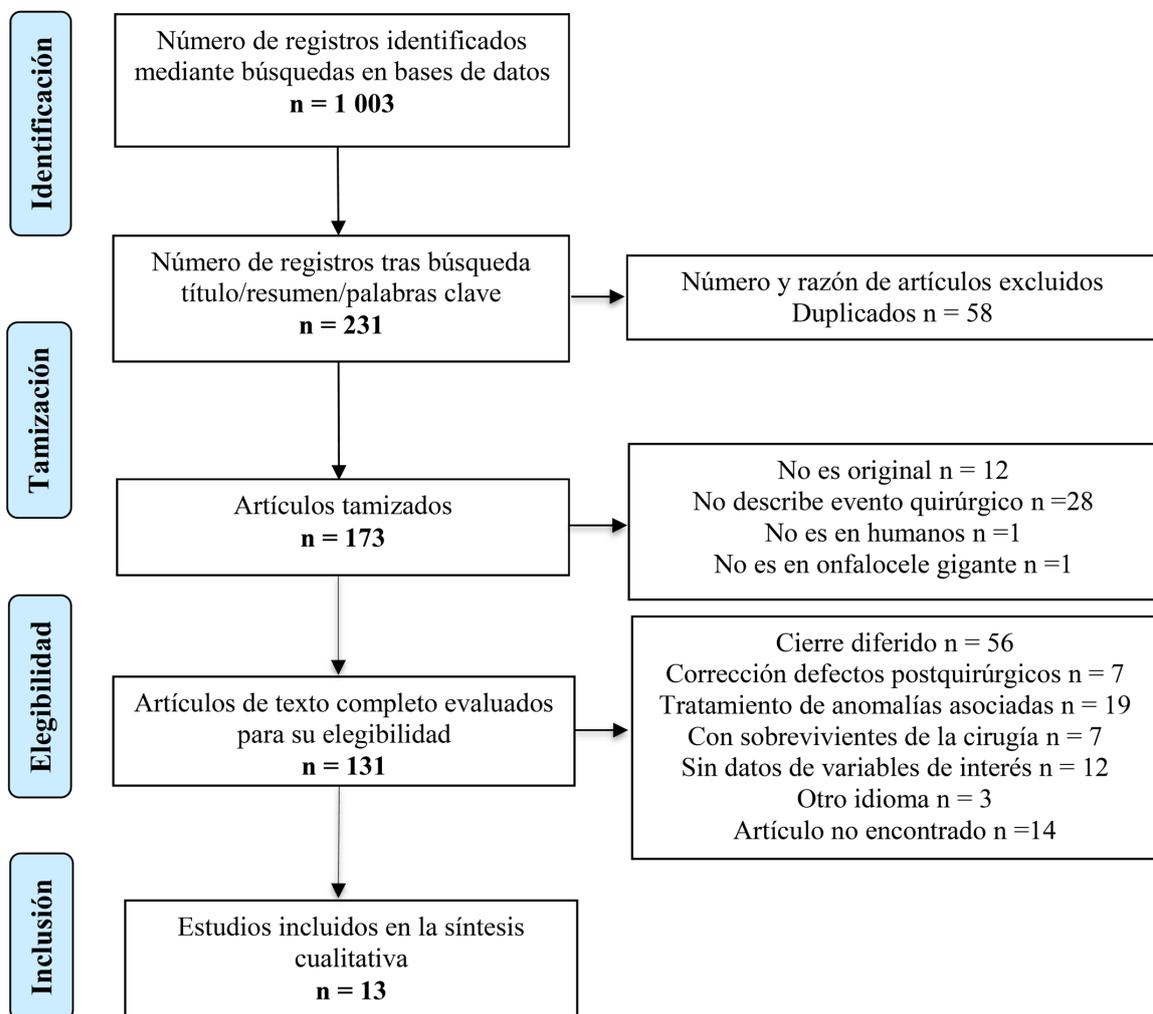


Figura 2 Flujograma de búsqueda y selección de los estudios

Se incluyeron siete estudios de casos en los cuales se incluyeron nueve pacientes y seis investigaciones observacionales con 85 sujetos; los artículos se publicaron entre 1995 y 2018; el 54% de Estados Unidos y los demás en Italia, Francia, Reino Unido y Japón. Los casos se identificaron entre la semana 28 y 40 de embarazo; se registró una mayor frecuencia en niños, quienes representaron el 80% (8/10) en los estudios de casos y el 60% (33/55) en los observacionales. De los nueve casos analizados sólo se registró la muerte en uno a causa de una necrosis hepática y angiomatosis portal, y en los estudios observacionales la letalidad fue del 18,8% (IC95% = 11,9-28,4) con diferentes causas como coartación de aorta; falla cardíaca, renal, intestinal, respiratoria o multiorgánica; anomalía del retorno venoso, prematuridad, ruptura del onfalocele, hipoplasia pulmonar, trisomía 13, SDRA, sepsis y shock séptico (Tabla 2).

**Tabla 2** Descripción de los estudios incluidos en la revisión

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>n</b>	<b>Semana gestacional</b>	<b>Sexo</b>	<b>Muerte</b>
<b>Estudios de caso</b>						
Belloli (68)	1996	Italia	1	39	M	0
Pelizzo (69)	2005	Italia	3	32-41	M	1
Foglia (70)	2006	Estados Unidos	1	SD	F	0
Victoria (71)	2009	Estados Unidos	1	39	M	0
Parida (72)	2014	Estados Unidos	1	SD	M	0
Kethman (73)	2016	Estados Unidos	1	38	M	0
Takahashi (74)	2018	Japón	1	36	M	0

Autor	Año	País	n	Semana gestacional	Sexo	Muerte	Proporción de muertos	(IC95%)	% peso
<b>Observacionales</b>									
Nuchtern (75)	1995 (18 años) <sup>a</sup>	Estados Unidos	15	SD	SD	6	0,40	0,19- 0,66	29,10
Pacilli (76)	2005 (7 años) <sup>a</sup>	Reino Unido	12	32-40	F:7 M:5	3	0,25	0,08- 0,55	18,19
Mitanchez (77)	2010 (5 años) <sup>a</sup>	Francia	14	38-40	F:6 M:8	2	0,14	0,03- 0,42	13,80
Akinkuotu (78)	2015 (11 años) <sup>a</sup>	Estados Unidos	5	36-38	SD	0	0,08	0,00- 0,62	3,7
Kogut (79)	2018 (7 años) <sup>a</sup>	Estados Unidos	10	29-38	SD	1	0,10	0,01- 0,46	7,28
Roux (80)	2018 (10 años) <sup>a</sup>	Francia	29	38	F:9 M:20	4	0,13	0,05- 0,31	27,87
							<b>0,21</b>	<b>0,13- 0,31</b>	

<sup>a</sup> Tiempo del estudio. SD: Sin dato. M: Masculino. F: Femenino. <sup>a</sup> Tiempo del estudio. SD: Sin dato. M: Masculino. F: Femenino.  $I^2$  11,24. Prueba Begg -4,66 valor  $p$  3,12. Efectos fijos 20%.

En el metaanálisis se confirmó baja heterogeneidad en los trabajos incluidos a través del estadístico  $I^2$  (11,24), así mismo se observó ausencia de publicación mediante la prueba de Begg (valor  $p$  3,12). Al obtener baja heterogeneidad se utilizó un modelo de efectos fijos, para una prevalencia global de muerte del 20%, similar a la de los estudios individuales, por tanto la única variabilidad de los resultados es la intra estudios y esta dada por el azar.

En los estudios de casos clínicos la evaluación de la calidad metodológica presentó resultados satisfactorios con un cumplimiento entre el 63% (71) y el 73% (69,70,73) de los ítems de la guía CARE, de los cuales los menos aplicados fueron la descripción de las

características relacionadas con el pronóstico, la presentación del seguimiento en la evaluación clínica, la incorporación de la perspectiva del paciente o sus familiares, y el consentimiento informado (Figura 3).

Items de la guía CARE	% de estudios que cumplen
<b>Título</b>	29
<b>Palabras clave</b>	100
<b>Resumen</b>	
Introducción	71
Hallazgo clínico central	57
Diagnóstico primario, intervención y desenlace	71
Conclusión	86
<b>Introducción</b>	71
<b>Información del paciente</b>	
Demográfica	100
Sintomatología	100
Información médica, familiar, psicosocial, genética	43
Intervenciones previas y sus desenlaces	57
Hallazgos clínicos	86
Horizonte clínico o línea de tiempo	100
<b>Diagnóstico</b>	
Métodos o pruebas aplicadas	100
Retos en el diagnóstico	14
Diagnósticos diferenciales	100
Características pronósticas	0
<b>Intervención</b>	
Tipos de intervención recibidas	100
Descripción de la intervención suministrada	100
Cambios en la intervención	86
<b>Seguimiento y desenlaces</b>	
Evaluación clínica	0
Seguimiento del diagnóstico	100
Adherencia y tolerancia a la intervención	100
Eventos adversos	43
<b>Discusión</b>	
Fortalezas y limitaciones	86
Discusión de hallazgos relevantes	100
Racionalidad de las conclusiones	86
Principales aprendizajes del caso	100
Perspectiva del paciente	0
Consentimiento informado	0

Figura 3 Proporción de estudios de caso que cumplen los criterios CARE

Por su parte, en la evaluación de la calidad de los estudios observacionales se halló una proporción de aplicación de los criterios entre el 41% (75) y el 91% (78), aunque la mayoría presentó limitaciones importantes dado que no cumplen con al menos el 70% de los ítems. En este sentido, los criterios que no se aplicaron en los estudios incluidos fueron los relacionados con el control de sesgos, el cálculo del tamaño de muestra, la fuente de financiación (Figura 4).

<b>Ítems de la guía STROBE</b>	<b>% de estudios que cumplen</b>
Título y resumen	100
Calidad de la introducción	100
Objetivos	100
<b>Métodos</b>	
Diseño del estudio	50
Descripción de la población y el lugar	100
Criterios de elegibilidad	
Participantes	50
Variables	33
Fuentes de datos	50
Sesgos	0
Cálculo del tamaño de muestra	0
Análisis de la información	50
<b>Resultados</b>	
Participantes	100
Datos descriptivos	100
Datos de variable resultado	100
Resultados principales	83
Análisis adicionales	33
<b>Discusión</b>	
Resultados clave	67
Limitaciones	17
Interpretación	100
Generalización	67
Financiación	0

*Figura 4 Proporción de estudios observacionales que cumplen los criterios STROBE*

En los estudios de caso, el tamaño del onfalocele fluctuó entre 6cm y 11cm, sólo hubo un onfalocele roto (73), todos refirieron hígado herniado; en las malformaciones asociadas se reportaron labio paladar hendido, anoftalmia izquierda, cardiopatía congénita (72) y Pentalogia Cantrell (73), sólo hubo un caso de saco roto (73), los días de estancia hospitalaria oscilaron entre 18 y 121; en todos se concluyó que la técnica quirúrgica es útil y beneficiosa para el paciente, pese al registro de complicaciones secundarias como edema de miembros inferiores, hernia inguinal derecha (68), trombosis de la vena cava inferior (69), obstrucción esofágica y masa cardiaca (71), seroma (72), infección del silo y hernia umbilical (74).

En los estudios observacionales se indicó que todos los casos el onfalocele era de un tamaño mayor a 5cm sin especificar el promedio, con excepción del estudio de Mitanchez donde fue de 5,5cm. Sólo hubo onfalocele roto en dos sujetos del estudio de Pacilli; además, se reportó una frecuencia importante de malformaciones asociadas al onfalocele gigante con un 20,0% para las anomalías menores, mayores y cardiacas (Tabla 3).

**Tabla 3** Anomalías (malformaciones) asociadas, proporción global y por estudio

<b>Autor</b>	<b>n</b>	<b>Cardiacas %(n)</b>	<b>No cardiacas %(n)</b>	<b>Menores %(n)</b>	<b>Mayores %(n)</b>
Nuchtern (75)	15	33,3 (5)	6,6 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)
Pacilli (76)	12	16,0 (2)	0,0 (0)	8,0 (1)	66,6 (8)
Mitanchez (77)	14	0,0 (0)	0,0 (0)	71,4 (10)	0,0 (0)
Akinkuotu (78)	5	0,0 (0)	0,0 (0)	60 (3)	40 (2)
Kogut (79)	10	0,0 (0)	0,0 (0)	30,0 (3)	70,0 (7)
Roux (80)	29	34,5 (10)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)

Todos los estudios concluyeron que la técnica es eficaz y representa múltiples beneficios para el paciente y es altamente segura dada la baja proporción de complicaciones, siendo más frecuente la infección de la herida o silo con el 5,4% de los 85 pacientes incluidos en los estudios observacionales (Figura 5).

Complicaciones	n	%	Estudio
Infección de herida-silo	12	5,4	Nuchtern-Pacilli-Roux
Hernia inguinal	7	3,1	Roux
Falla respiratoria	7	3,1	Nuchtern-Mitanchez
Obstrucción intestinal	6	2,7	Roux
Sepsis	4	1,8	Nuchtern-Mitanchez
Defecto parietal	4	1,8	Roux
Displasia pulmonar	4	1,8	Roux
Falla renal	2	0,9	Nuchtern
Falla hepática	2	0,9	Nuchtern
Dehiscencia de la fascia	2	0,9	Nuchtern
Intolerancia a la alimentación	2	0,9	Nuchtern
Oclusión arteria mesentérica superior	1	0,4	Nuchtern
Fístula enterocutánea	1	0,4	Nuchtern
Ventilación prolongada	1	0,4	Nuchtern
Volvulo intestinal	1	0,4	Pacilli

*Figura 5 Frecuencia de complicaciones registradas en los estudios observacionales*

## 7.2 Observacional

La mayoría de neonatos afectados eran mujeres (56,7%), 23,3% con bajo peso al nacer, 26,7% con parto pretérmino y una proporción importante presentó otras malformaciones y enfermedades sumadas al onfalocele gigante (Tabla 4).

**Tabla 4** Descripción de algunas características demográficas y clínicas de los sujetos de estudio

VARIABLES CON SUS FACTORES O NIVELES	n	%
--------------------------------------	---	---

Peso al nacer	Bajo	7	23,3
	Adecuado	23	76,7
Edad gestacional al momento del parto	Pre-término	8	26,7
	Término	22	73,3
Otras características del recién nacido	Malformaciones	13	43,3
	Cardiopatías congénitas	8	26,7
	Hipertensión pulmonar	4	13,3
	Pentalogía de Cantrell	2	6,7
	<b>Media ± Desviación</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>Rango</b>
Peso en miles (gramos)	2,85±0,59	2,95 (0,26-3,2)	1,13-3,9
Semanas de gestación	37,2±2,4	38 (36-39)	28-40

Al momento de nacer el 90% tenía el saco del onfalocele intacto, 70% estuvieron hospitalizados entre 15 y 30 días, más del 60% de los neonatos presentaron reducción del silo, inversión del saco y aproximación de la pared abdominal sin tensión en tiempos menores a una semana; 56,7% presentó sepsis y el 36,7% otras complicaciones relacionadas con la técnica (Tabla 5).

**Tabla 5** Descripción de algunas características clínico-quirúrgicas en la población de estudio

Variables con sus factores o niveles		n	%
Estado del saco del onfalocele	Intacto	27	90,0
	Roto	3	10,0
Días Hospitalización	<15 días	2	6,7
	15-30 días	21	70,0
	>30 días	7	23,3
Reducción del Silo	Si	24	80,0
	No	6	20,0

	Reducción del Silo <7d	24	80,0
	Inversión del saco <5d	20	66,7
Tiempos (en días)	Reducción completa de saco <10d	20	66,7
	Aproximación de la pared abdominal sin tensión <10d	20	66,7
	Abdominoplastia <15d	22	73,3
Otras características	Interposición de malla	2	6,7
	Refuerzo de malla	5	16,7
	Uso técnica separación de componentes	6	20,0
	Uso toxina botulínica	3	10,0
Complicaciones	Relacionadas con técnica	11	36,7
	No relacionadas con técnica	18	60,0
	Sepsis	17	56,7
<b>Tiempos (en días)</b>	<b>Media ± Desviación</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
		<b>(RIQ)</b>	
Estancia hospitalaria	25,9±12,4	23 (18-28)	12-61
Reducción del Silo	5,4±3,4	5 (4-7)	0-13
Inversión del Saco	5,2±1,8	5 (4-6)	2-9
Reducción completa de saco	10,6±4,3	9 (8-12)	5-22
Aproximación pared abdominal sin tensión	10,8±3,8	10 (8-12)	5-22
Abdominoplastia final	13,6±5,6	12 (10-16)	6-35

RIQ: Rango Intercuartil.

En los sujetos de estudio se halló una mortalidad del 16,7% (n=5), ésta presentó asociaciones estadísticas con la presencia de otras malformaciones, cardiopatías congénitas, pentalogía de Cantrell e hipertensión pulmonar. Estas variables asociadas se ajustaron por efecto de confusión a través de un análisis estratificado, comportándose la

pentalogía de Cantrell como una variable confusora, quedando solo tres variables asociadas con la mortalidad. Se consideró que el número de observaciones era bajo para el número de variables (pocos individuos y pocos eventos) y no se exploró un análisis multivariado (que requiere entre 10 y 25 individuos por cada variable independiente).

No se presentó asociación entre la mortalidad y el estado del saco del onfalocele, la presencia de sepsis u otras complicaciones no relacionadas con la técnica, y los tiempos de reducción del silo, del saco, de aproximación de la pared y abdominoplastia. Para las demás variables analizadas no se tuvo un buen poder estadístico para realizar la comparación entre los neonatos que murieron y quienes sobrevivieron (Tabla 6).

**Tabla 6** Asociación entre muerte y las variables independientes

<b>Factores asociados con la mortalidad</b>		<b>n</b>	<b>Muere % (n)</b>	<b>RP</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p Fisher</b>	<b>Poder %</b>
Malformaciones	Si	13	38,5 (5)	1,64	1,06-2,50	0,009	99
	No	17	0,0 (0)	1			
Cardiopatías congénitas	Si	8	50,0 (4)	11	1,43-84,29	0,011	96
	No	22	4,5 (1)	1			
Pentalogía de Cantrell	Si	2	100,0 (2)	9,33	3,20-27,19	0,023	93
	No	28	10,7 (3)	1			
Hipertensión pulmonar	Si	4	75,0 (3)	9,75	2,29-41,43	0,009	96
	No	26	7,7 (2)	1			

<b>Factores no asociados</b>		<b>n</b>	<b>Muere % (n)</b>	<b>p Fisher</b>	<b>Poder %</b>
Presencia de sepsis	Si	17	29,4 (5)	0,052	97
	No	13	0,0 (0)		
Complicaciones no relacionadas con técnica	Si	18	27,8 (5)	0,066	96
	No	12	0,0 (0)		
Estado del saco del onfalocele	Intacto	27	18,5 (5)	1,000	91

	Roto	3	0,0 (0)		
Tiempo reducción del Silo	<7 días	24	20,8 (5)	0,553	92
	>7 días	6	0,0 (0)		
Tiempo total reducción completa de saco	<10 días	20	25,0 (5)	0,140	95
	>10 días	10	0,0 (0)		
Tiempo total para la aproximación de la pared abdominal sin tensión	<10 días	20	25,0 (5)	0,140	95
	>10 días	10	0,0 (0)		
Abdominoplastia	<15 días	22	22,7 (5)	0,287	93
	>15 días	8	0,0 (0)		
<b>Comparaciones con bajo poder estadístico</b>					
Sexo del RN	Hombre	13	23,1 (3)	0,628	27
	Mujer	17	11,8 (2)		
Interposición de malla	Si	2	50,0 (1)	0,310	23
	No	28	14,3 (4)		
Reducción del Silo	Si	24	16,7 (4)	1,000	5
	No	6	16,7 (1)		
Refuerzo de malla	Si	5	20,0 (1)	1,000	7
	No	25	16,0 (4)		
Uso técnica separación de componentes	Si	6	16,7 (1)	1,000	5
	No	24	16,7 (4)		
Uso toxina botulínica	Si	3	0,0 (0)	1,000	50
	No	27	18,5 (5)		
Complicaciones relacionadas con técnica	Si	11	18,2 (2)	1,000	7
	No	19	15,8 (3)		

En la tabla 7 se presentan los análisis de la mortalidad según las variables cuantitativas del estudio, en ninguna de ellas se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 7** Análisis de la mortalidad en los sujetos de estudio según las características clínico-quirúrgicas de naturaleza cuantitativa

Variable	Muere	Sobrevive	p
	X ± DE	X ± DE	
Peso (miles gr)	2,89±0,43	2,84±0,63	0,860 <sup>a</sup>
Tiempo reducción del Silo (días)	3,2±2,0	5,8±3,5	0,126 <sup>a</sup>
Tiempo inversión del Saco (días)	5,0±2,1	5,2±1,8	0,790 <sup>a</sup>
	Me (RIQ)	Me (RIQ)	
Semanas gestación	38 (37-39)	38 (36-39)	0,589 <sup>b</sup>
Días de estancia hospitalaria	23 (19-23)	24 (18-31)	0,481 <sup>b</sup>
Tiempo reducción completa de saco (días)	8 (8-8)	10 (8-14)	0,152 <sup>b</sup>
Tiempo total para la aproximación de la pared abdominal sin tensión (días vida)	9 (8-9)	10 (8-14)	0,275 <sup>b</sup>
Abdominoplastia final (días de vida)	10 (10-12)	12 (10-17)	0,251 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>t Student para muestras independientes con varianzas iguales. <sup>b</sup>U de Mann Whitney.

X: Media. DE: Desviación estándar. Me: Mediana. RIQ: Rango Intercuartil.

En el 100% de los casos en que ocurrió la muerte del neonato se presentaron malformaciones, sepsis, el saco del onfalocele estaba intacto y ninguno registró complicaciones relacionadas con la técnica. En la tabla 8 se presentan otras características de los casos en que se presentó la muerte.

**Tabla 8** Tabla de resumen de las características clínicas de los neonatos que murieron

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Peso al nacer (gramos)	2.300	2.950	2.810	3.500	2.900
Sexo	Hombre	Hombre	Mujer	Mujer	Hombre
Edad gestacional (semanas)	39	39	38	37	37

Cardiopatía congénita	No	Si	Si	Si	Si
Pentalogía de Cantrell	No	No	No	Si	Si
Hipertensión pulmonar	No	Si	Si	Si	No
Reducción del silo	No	Si	Si	Si	Si
Interposición de malla	No	No	No	Si	No
Separación de componentes	No	No	No	No	Si
Toxina botulínica	No	No	No	Si	No
Otras complicaciones	Si	Si	No	No	No
<b>Tiempo en días</b>					
De hospitalización	16	19	23	23	24
De inversión del saco	8	3	5	6	3
De reducción total del saco	8	8	8	9	8
De aproximación de la pared abdominal	8	10	9	9	8
De abdominoplastia	10	12	10	12	10

## 8. DISCUSIÓN

### 8.1 Revisión sistemática

Se sistematizaron siete estudios de casos y seis transversales publicados entre 1995 y 2018 con 94 pacientes, principalmente de Estados Unidos. En los nueve pacientes analizados en los estudios de caso sólo se registró la muerte en uno a causa una necrosis hepática y angiomas portal, en los estudios observacionales se presentó la muerte en un 18,8% con diferentes causas como coartación de aorta; falla cardíaca, renal, intestinal, respiratoria o multiorgánica; anomalía del retorno venoso, prematuridad, ruptura del onfalocele, hipoplasia pulmonar, trisomía 13, SDRA, sepsis y shock séptico. Todos los estudios indican que el cierre es efectivo dada la baja proporción de muertes, y seguro dada la baja proporción de complicaciones; esta síntesis cualitativa evidencia la importancia de las revisiones sistemáticas como método de síntesis de la evidencia disponible, presentación de la heterogeneidad en el fenómeno de estudio, actualización de este campo del conocimiento médico, análisis crítico de la solidez de la evidencia disponible o la necesidad de realizar estudios locales, entre otras ventajas de esta modalidad de investigación (19).

#### *Estudios de casos*

En los estudios de caso incluidos en esta revisión las principales características de los pacientes incluyeron un tamaño del onfalocele superior a 5cm, hígado incluido en todos los casos, saco roto en 11% y un tiempo mínimo de hospitalización de 18 días. Esto resulta diferente a la revisión sistemática de Saxena donde el promedio de tamaño del defecto de la pared abdominal fue 7,6cm y ruptura del saco del 5,5%, lo que podría ser explicado por el tamaño del onfalocele, dado que en el estudio de Saxena se tomó como gigante el onfalocele desde 4cm lo que podría disminuir la probabilidad de ruptura del saco (17).

Por su parte, la revisión sistemática de Bauman no detalla este tipo de características, pero reportó una estancia hospitalaria promedio de 42 días (5). Todo lo anterior demuestra la heterogeneidad en las tres revisiones sistemáticas, al tiempo que denota una serie de limitaciones metodológicas en los estudios caso, aunque en esta revisión este grupo de estudios clínicos presentó resultados satisfactorios según los criterios de la guía CARE (67).

En los nueve pacientes reportados en los estudios de caso, sólo se registró un fallecimiento (mortalidad del 11,1%), mientras que en la revisión de Bauman se incluyeron seis series de caso con una mortalidad del 10,2% en 39 pacientes estudiados. A pesar de la similitud de este resultado global de ambas revisiones, se debe precisar que en el caso de Bauman la técnica que logró disminuir el número de muertes fue el cierre tardío no quirúrgico con agentes tópicos y estuvo asociada a complicaciones como la infección del saco y sepsis, sin información sobre la causa de muerte (5). En el estudio de Aldridge (81) se propone una técnica diferente, la presión negativa como alternativa quirúrgica segura y efectiva con menos complicaciones como sepsis (sin explicitar la cifra), probablemente asociadas al menor tiempo en la corrección del defecto (dos meses) y de estancia hospitalaria; otra explicación a este hallazgo podría radicar en la menor posibilidad de contaminación del saco con esta técnica.

En contraste con la mortalidad de este estudio, en la revisión de Saxena fue del 27,1% en 59 pacientes, superior a las reportadas en otros estudios, probablemente relacionada con presencia de sepsis en más de la mitad de los casos, y al tratamiento conservador o cierre tardío no quirúrgico (17).

La menor proporción en muertes en los pacientes incluidos en esta revisión podría atribuirse a que se logra un cierre del defecto en menor tiempo, disminuye la estancia hospitalaria y el riesgo de infecciones, además el riesgo de contaminación del saco es

menor al estar cubierto en su gran mayoría por un silo, y finalmente se disminuye el riesgo de toxicidad al recién nacido al no aplicar agentes químicos en el saco.

Por todo lo anterior, el cierre temprano en el periodo neonatal es una opción efectiva y segura para tratar onfalocelos gigantes. Además, es necesario que los cirujanos infantiles continúen realizando reportes de caso, ya que este tipo de estudio es considerado una herramienta valiosa para describir enfermedades poco frecuentes como el onfalocelo y reportar el efecto de técnicas quirúrgicas novedosas (82), aunque profundizando en los aspectos metodológicos y editoriales sugeridos por la guía CARE (67).

#### *Estudios transversales*

En esta revisión se incluyeron seis estudios observacionales con 85 sujetos sometidos a un cierre temprano del defecto en el periodo neonatal, compartiendo características similares a los reportes de caso en cuanto a sexo y tamaño del defecto de la pared abdominal, con una menor frecuencia de ruptura del saco y una frecuencia importante de anomalías genéticas mayores y menores. En este grupo de estudios, se halló un 18,8% de muertes asociadas a diferentes causas no relacionadas con la técnica quirúrgica. Saxena sistematizó diez estudios observacionales con 337 pacientes reportando la muerte en el 23,1% (n=78), superior a la encontrada en esta revisión, con la limitación metodológica de no poder establecer diferencias en las técnicas quirúrgicas. Saxena resalta que la complicación más frecuente fue la sepsis, lo que difiere de la actual revisión donde la complicación más frecuente fue la infección de la herida y la sepsis fue la quinta más frecuente. Finalmente, dicha revisión, al igual que la realizada en este estudio, establece como predictores de mortalidad factores no asociados a las técnicas quirúrgicas como la hipoplasia pulmonar, hipertensión pulmonar, la insuficiencia respiratoria, la prematuridad y la ruptura del saco (17).

Por otro lado, la revisión sistemática de Bauman incluyó ocho estudios observacionales con 311 pacientes de los cuales murió el 23,7% (n=74) coincidiendo con los resultados reportados por Saxena. Bauman concluye en su revisión que el cierre tardío no quirúrgico se asoció a menor mortalidad (21,8% vs. 23,4%) y recomienda este procedimiento como tratamiento inicial, pero separar los análisis por tipo de técnica (diferido o conservador y cierre por etapas) esta conclusión cambia. Para la técnica de cierre diferido sistematizaron cuatro estudios con 247 pacientes de los cuales el 23,8% (n=59) murió, y cuatro estudios para la técnica de cierre por etapas que incluyeron 64 pacientes con muertes en el 23,4% (n=15), demostrando que no hay diferencias en mortalidad entre una técnica y otra, por tanto, no podría recomendarse la técnica de cierre diferido como la primera opción de tratamiento en los casos de onfalocele gigante. Finalmente, la técnica de cierre temprano en el periodo neonatal parece ser igualmente efectiva y segura, en comparación con las demás técnicas reportadas, aunque con beneficios adicionales como reducir el defecto en un menor tiempo, disminuir la frecuencia de infecciones asociadas al cuidado de la salud por el menor tiempo de estancia hospitalaria y la protección del saco con un silo, además hay menos riesgo de reintervenciones quirúrgicas porque con la técnica de cierre diferido el defecto se convierte en una gran hernia ventral que no es estéticamente aceptable y corregirla es igualmente un reto quirúrgico.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentra el hecho de no poder realizar una síntesis cualitativa y cuantitativa de mayor robustez por la baja disponibilidad de estudios, no fue posible hacer análisis de subgrupos por la heterogeneidad en las características clínicas reportadas en los estudios y no se incluyó una evaluación del nivel de la evidencia dado que todos los estudios fueron de caso u observacionales donde el registro del control de sesgos fue deficiente lo que podría redundar en una bajo nivel de la recomendación clínica, lo que demanda estudios en cada población de interés.

## 8.2 Observacional

Esta es la primera investigación en Colombia sobre onfalocele gigante, en el cual se presentan datos de efectividad (pacientes que sobreviven) y seguridad (complicaciones relacionadas con la técnica) de una nueva técnica basada en el cierre temprano del defecto en la etapa neonatal, así como los factores asociados con la mortalidad de los pacientes sometidos al procedimiento.

Este estudio mostró que la mortalidad en neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de silo adherente de Abello en la ciudad de Barranquilla fue del 16,7% (supervivencia 83,3%), la cual se relacionó con la presencia de otras malformaciones, cardiopatías congénitas, pentalogía de Cantrell e hipertensión pulmonar. Los trabajos de D. Mitanchez *et al* (59). y N. Roux *et al* (80) con tamaños de muestra similares a los de este estudio, reportaron una mortalidad aproximadamente igual, al tiempo que concluyen que las anomalías asociadas pueden ser un factor decisivo en la supervivencia, particularmente en el caso de los defectos cardíacos graves como fue descrito en esta población colombiana.

Otros estudios han documentado una supervivencia menor al 20% o 50% en los casos diagnosticados prenatalmente (incluyendo la terminación), mientras que los estudios que examinan la supervivencia posnatalmente también documentan una estrecha asociación con la presencia y gravedad de anomalías anatómicas y cromosómicas (1,9). En ausencia de anomalías estructurales o cromosómicas, la mayoría de los niños con onfaloceles menores no tienen problemas a largo plazo, y tienen una supervivencia al primer año de vida del 92% según los resultados de un estudio realizado en el Reino Unido, aunque la supervivencia a un año se redujo a 27% cuando se asoció con anomalías cromosómicas (4).

En esta investigación se presentaron dificultades en categorizar el tipo de cardiopatías congénitas por limitaciones en los resultados ecocardiográficos; a pesar de ello, la presencia de estas anomalías cardíacas fue menor que las reportadas en otros trabajos como el de Gibbin *et al.* (83) en la que los defectos septales ventriculares y atriales fueron los más frecuentes. Estos resultados destacan la importancia de realizar una ecocardiografía tanto prenatal como posnatal en estos casos.

Después de las cardiopatías congénitas la pentalogía de Cantrell fue otra causa importante de muerte en los neonatos con onfalocele gigante. Algunos de estos casos no alcanzan a ser reportados porque en algunos países esta condición es causa de interrupción del embarazo (84). Algunos reportes de caso muestran mejores tasas de supervivencia al año de vida cuando son sometidos a un cierre diferido del defecto (85). En este trabajo los dos casos reportados fallecieron, aunque por causas no relacionadas con el evento quirúrgico. En consecuencia, el cierre temprano en esta condición, recientemente ha sido considerado un factor que incrementa el riesgo de muerte (86).

Al igual que en este estudio, otros autores han hallado la asociación entre mortalidad e hipertensión pulmonar, observándose en más de un tercio de los pacientes con onfalocele gigante (15). El tono vascular pulmonar anormal está frecuentemente implicado en la hipoplasia pulmonar y representa una limitación significativa a la supervivencia y a los resultados funcionales a largo plazo. Panitch afirma que los recién nacidos con onfalocele gigante tienen riesgo de hipertensión arterial pulmonar, situación que aumenta el riesgo de mortalidad en el periodo neonatal (23). Para Baerg *et al.* la hipertensión pulmonar es un predictor de mortalidad cuando ocurre entre el segundo y séptimo día de vida (62). Lo anterior demuestra que es una complicación significativa y subestimada, evidenciando la importancia de la evaluación regular temprana (después del segundo día de vida) por ecocardiografía en los afectados (15,87).

Amulya K. Saxena realizó una revisión con el propósito de determinar predictores de mortalidad en onfalocele gigante, sistematizando 23 artículos con 396 casos, halló asociación de las muertes con la edad gestacional, el peso al nacer, la presencia de órganos eviscerados y anomalías asociadas (17), lo que dista de los resultados centrales de esta investigación y evidencia la necesidad de disponer de estudios específicos para cada país o región, dado que sólo cuatro variables fueron importantes en el caso de Barranquilla-Colombia (malformaciones, cardiopatías congénitas, pentalogía de Cantrell e hipertensión pulmonar).

En esta investigación no se presentó asociación entre la mortalidad y el estado del saco del onfalocele, la presencia de sepsis u otras complicaciones no relacionadas con la técnica, y los tiempos de reducción del silo, del saco, de aproximación de la pared y abdominoplastia. Sin embargo, según la literatura científica disponible, otras variables que se han relacionado con la mortalidad incluyen el tamaño del defecto, presencia de hígado extracorpóreo (9), la prematuridad y la ruptura del saco (4), la insuficiencia respiratoria dada principalmente por incremento en la presión abdominal al momento de la reparación quirúrgica o fallas del crecimiento pulmonar intrauterino; las complicaciones quirúrgicas (neumonía y sepsis), la necrosis del intestino, o el incremento de la presión intraabdominal al momento del cierre del defecto, tales como disminución de la distensibilidad pulmonar o alteraciones del sistema urinario, secundario a mala perfusión renal, y eventos de oclusión intestinal secundarios a la formación de bridas (16). La comparación de los hallazgos obtenidos en este estudio con otras poblaciones no es fácil, ya que los neonatos con onfalocele gigante son menos propensos a someterse a un tratamiento con el cierre primario y son tratados en la mayoría de los casos con un cierre diferido debido al gran impacto del tamaño del defecto (58). En este sentido, el estudio del grupo de Bauman, basado en una sistematización de 14 estudios con 350 pacientes,

describe como variables de estudio las técnicas quirúrgicas disponibles y la mortalidad, concluyendo que, pese a los avances en las terapias médicas y quirúrgicas, los onfaloceles gigantes todavía están asociados con una alta tasa de mortalidad y numerosas morbilidades, y recomiendan la utilización del tratamiento tardío no quirúrgico como terapia primaria para el recién nacido con onfalocele gigante (5).

En adición a lo expuesto, es importante tener presente una serie de problemas médicos del onfalocele gigante a largo plazo como reflujo gastroesofágico, insuficiencia pulmonar, infecciones pulmonares recurrentes o asma, dificultad de alimentación con el fracaso en el crecimiento (6), lo que se agrava al considerar los resultados de una encuesta realizada a un grupo de cirujanos, quienes concluyen que durante un período de 30 años no ha habido una técnica completamente aceptada para tratar los onfaloceles gigantes (18). Estos problemas, sumados al riesgo de muerte de los neonatos afectados y los múltiples factores asociados con la supervivencia, evidencian la necesidad de continuar investigando nuevas opciones terapéuticas o mejorar las limitaciones de las existentes, como lo es caso de la técnica de silo adherente de Abello analizada en esta cohorte de pacientes.

Entre las limitaciones del estudio se destacan algunos problemas del sistema de salud colombiano para hacer seguimiento de los pacientes, dado que la prestación de servicios es pasiva (sólo se atiende a quienes logran llegar al servicio médico, sin búsqueda activa de gestantes para el inicio de sus controles prenatales) y aún persisten múltiples barreras de acceso geográfico y económico, lo cual es más grave para la atención por diferentes especialidades médicas. También se debe considerar la diversidad de criterios diagnósticos de los onfaloceles gigantes los cuales pueden incluir el diámetro de su saco, el diámetro del defecto de la pared abdominal, la incapacidad para cerrar primariamente el defecto de la pared abdominal, un defecto del tejido mayor a 5 cm, hernia hepática y

de vísceras, y la desproporción de volumen entre las vísceras abdominales y la cavidad abdominal, aunque es necesario aumentar los esfuerzo por lograr consenso en su definición (5). En términos estadísticos, pese a la inclusión de pacientes sometidos al procedimiento en una ventana mayor a 20 años, el número de casos fue bajo para explorar asociaciones con buen poder estadístico para un número importante de variables clínicas y quirúrgicas.

## **9. CONCLUSIONES**

### **9.1 Revisión sistemática**

Se hallaron muy pocos estudios sobre el cierre temprano del onfalocele gigante, en un número bajo de pacientes. La medida combinada para los 94 pacientes analizados en esta investigación demuestra la efectividad y seguridad del procedimiento, con una alta proporción de supervivencia y baja en complicaciones.

### **9.2 Observacional**

La investigación permite concluir que la técnica de silo adherente de Abello para el tratamiento de onfaloceles gigantes presenta una alta tasa de supervivencia de los neonatos, baja proporción de complicaciones relacionadas con el procedimiento y los principales factores asociados con la muerte de los neonatos afectados fue la presencia de otras malformaciones, cardiopatías congénitas, pentalogía de Cantrell e hipertensión pulmonar. Esto resulta muy significativo al considerar el reducido número de opciones terapéuticas para esta malformación, su carácter determinante para decidir la terminación del embarazo cuando se presentan en estado grave, las dificultades para lograr el cierre primario, los escasos estudios sobre mortalidad en Latinoamérica y la importancia general de la evidencia expuesta en esta investigación para orientar medidas que mejoren la supervivencia o aumenten las opciones de intervención de los cirujanos infantiles y neonatólogos , las familias y demás personas interesadas.

## REFERENCIAS

1. Islam S. Advances in Surgery for Abdominal Wall Defects. *Clin Perinatol.* junio de 2012;39(2):375–86.
2. 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.
3. Ledbetter DJ. Congenital Abdominal Wall Defects and Reconstruction in Pediatric Surgery. *Surg Clin North Am.* junio de 2012;92(3):713–27.
4. Kelay A, Durkin N, Davenport M. Congenital anterior abdominal defects. *Surg Oxf* [Internet]. 2016 [citado el 8 de enero de 2017]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S026393191630151X>
5. Bauman B, Stephens D, Gershone H, Bongiorno C, Osterholm E, Acton R, et al. Management of giant omphaloceles: A systematic review of methods of staged surgical vs. nonoperative delayed closure. *J Pediatr Surg.* octubre de 2016;51(10):1725–30.
6. Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC. Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med.* junio de 2011;16(3):164–72.
7. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research Annual Report 2012 [Internet]. [citado el 15 de enero de 2017]. Disponible en: <http://ghdx.healthdata.org/record/international-clearinghouse-birth-defects-surveillance-and-research-annual-report-2012>
8. Boletines Programa de Vigilancia de Malformaciones Congénitas Bogotá D.C. «Anomalías Congénitas [Internet]. [citado el 7 de febrero de 2017]. Disponible en: [http://www.anomaliascongenitas.org/app/webroot/blog/?page\\_id=604](http://www.anomaliascongenitas.org/app/webroot/blog/?page_id=604)
9. Omphalocele - UpToDate [Internet]. [citado el 9 de enero de 2017]. Disponible

en: [https://www-uptodate-com.bdigital.ces.edu.co:2443/contents/omphalocel?source=search\\_result&search=omphalocel&selectedTitle=1~38](https://www-uptodate-com.bdigital.ces.edu.co:2443/contents/omphalocel?source=search_result&search=omphalocel&selectedTitle=1~38)

10. Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric Abdominal Wall Defects. *Surg Clin North Am.* octubre de 2013;93(5):1255–67.

11. Lee SL, Beyer TD, Kim SS, Waldhausen JHT, Healey PJ, Sawin RS, et al. Initial nonoperative management and delayed closure for treatment of giant omphaloceles. *J Pediatr Surg.* noviembre de 2006;41(11):1846–9.

12. Abello C, Curiel I, Sanjuanelo AB. Manejo mínimamente invasivo del onfalocele gigante Barranquilla, Colombia. 2010. [citado el 10 de noviembre de 2016]; Disponible en:

[http://www.academia.edu/download/36465462/manejo\\_minimamente\\_invasivo\\_de\\_onfalocele\\_gigante.pdf](http://www.academia.edu/download/36465462/manejo_minimamente_invasivo_de_onfalocele_gigante.pdf)

13. McNair C, Hawes J, Urquhart H. Caring for the newborn with an omphalocele. *Neonatal Netw.* 2006;25(5):319–327.

14. Tsakayannis DE, Zurakowski D, Lillehei CW. Respiratory insufficiency at birth: a predictor of mortality for infants with omphalocele. *J Pediatr Surg.* 1996;31(8):1088–1091.

15. Partridge EA, Hanna BD, Panitch HB, Rintoul NE, Peranteau WH, Flake AW, et al. Pulmonary hypertension in giant omphalocele infants. *J Pediatr Surg.* diciembre de 2014;49(12):1767–70.

16. García H, Gutiérrez MF, Chávez R, Villegas R, Xequé J. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos con defectos de pared abdominal anterior (onfalocele y gastrosquisis). *Gac Méd Méx [Internet].* 2002 [citado el 8 de enero de 2017];138(6). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2002/gm026c.pdf>

17. Saxena AK, Raicevic M. Predictors of mortality in neonates with giant omphaloceles. *Minerva Pediatr.* junio de 2018;70(3):289–95.
18. van Eijck FC, Aronson DA, Hoogeveen YL, Wijnen RMH. Past and current surgical treatment of giant omphalocele: outcome of a questionnaire sent to authors. *J Pediatr Surg.* marzo de 2011;46(3):482–8.
19. Cardona Arias JA, Higuera Gutiérrez LF, Ríos Osorio LA. Revisiones sistemáticas de la literatura científica: La investigación teórica como principio para el desarrollo de la ciencia básica y aplicada [Internet]. Universidad Cooperativa de Colombia; 2016 [citado el 23 de julio de 2019]. Disponible en: <http://ediciones.ucc.edu.co/index.php/ucc/catalog/book/24>
20. Jpt H. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. :639.
21. Molina Arias M. La revisión sistemática. *Pediatría Aten Primaria.* septiembre de 2013;15(59):283–5.
22. Rodgers BM. Abdominal Wall Defects: omphalocele and Gastroschisis. En: *General Surgery* [Internet]. Springer; 2009 [citado el 10 de noviembre de 2016]. p. 1439–1446. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-84628-833-3\\_144](http://link.springer.com/10.1007/978-1-84628-833-3_144)
23. Panitch HB. Pulmonary Complications of Abdominal Wall Defects. *Paediatr Respir Rev.* enero de 2015;16(1):11–7.
24. Coran AG, Adzick NS, editores. *Pediatric surgery: [full access and more at ExpertConsult.com]*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Mosby; 2012.
25. 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 MRI.* diciembre de 2015;36(6):522–36.
26. Nazer J, Cifuentes L, Aguila A. Defectos de la pared abdominal: Estudio

- comparativo entre onfalocele y gastrosquisis. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(4):403–408.
27. Hibbs SD, Bennett A, Castro Y, Rankin KM, Collins, Jr. JW. Abdominal Wall Defects Among Mexican American Infants: The Effect of Maternal Nativity. *Ethn Dis*. el 20 de abril de 2016;26(2):165.
28. 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.
29. Rankin J, Dillon E, Wright C. Congenital anterior abdominal wall defects in the north of England, 1986-1996: occurrence and outcome. *Prenat Diagn*. julio de 1999;19(7):662–8.
30. Byron-Scott R, Haan E, Chan A, Bower C, Scott H, Clark K. A population-based study of abdominal wall defects in South Australia and Western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol*. abril de 1998;12(2):136–51.
31. Suita S, Okamoto T, Yamamoto T, Handa N, Nirasawa Y, Watanabe Y, et al. Changing profile of abdominal wall defects in Japan: results of a national survey. *J Pediatr Surg*. 2000;35(1):66–72.
32. Economides DL, Braithwaite JM. First trimester ultrasonographic diagnosis of fetal structural abnormalities in a low risk population. *Br J Obstet Gynaecol*. enero de 1998;105(1):53–7.
33. Borrell A, Robinson JN, Santolaya-Forgas J. Clinical value of the 11- to 13+6-week sonogram for detection of congenital malformations: a review. *Am J Perinatol*. febrero de 2011;28(2):117–24.
34. Fountaine EA, Knight KM. Ultrasound for Abdominal Wall Defects. *Ultrasound Clin*. enero de 2013;8(1):55–67.
35. Grande M, Arigita M, Borobio V, Jimenez JM, Fernandez S, Borrell A. First-

trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers. *Ultrasound Obstet Gynecol.* febrero de 2012;39(2):157–63.

36. Saller DN Jr, Canick JA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE. Second-Trimester maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, and hCG levels in pregnancies with ventral defects. *Obstet Gynecol.* noviembre de 1994;84(5):852–5.

37. 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.

38. Lurie S, Sherman D, Bukovsky I. Omphalocele delivery enigma: the best mode of delivery still remains dubious. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;82(1):19–22.

39. Sipes SL, Weiner CP, Sipes DR, Grant SS, Williamson RA. Gastroschisis and omphalocele: does either antenatal diagnosis or route of delivery make a difference in perinatal outcome? *Obstet Gynecol.* agosto de 1990;76(2):195–9.

40. Moretti M, Khoury A, Rodriguez J, Lobe T, Shaver D, Sibai B. The effect of mode of delivery on the perinatal outcome in fetuses with abdominal wall defects. *Am J Obstet Gynecol.* septiembre de 1990;163(3):833–8.

41. Prefumo F, Izzi C. Fetal abdominal wall defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* abril de 2014;28(3):391–402.

42. Kleinrouweler CE, Kuijper CF, van Zalen-Sprock MM, Mathijssen IB, Bilardo CM, Pajkrt E. Characteristics and outcome and the omphalocele circumference/abdominal circumference ratio in prenatally diagnosed fetal omphalocele. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(1):60–9.

43. Segel SY, Marder SJ, Parry S, Macones GA. Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* noviembre de 2001;98(5 Pt 1):867–73.

44. Anteby EY, Yagel S. Route of delivery of fetuses with structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(1):5–9.
45. Davis AS, Blumenfeld Y, Rubesova E, Abrajano C, El-Sayed YY, Dutta S, et al. Challenges of Giant Omphalocele: From Fetal Diagnosis to Follow-up. *NeoReviews.* el 1 de agosto de 2008;9(8):e338–47.
46. Razmus IS. Assessment and Management of Children With Abdominal Wall Defects: *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2011;38(1):22–6.
47. Rijhwani A, Davenport M, Dawrant M, Dimitriou G, Patel S, Greenough A, et al. Definitive surgical management of antenatally diagnosed exomphalos. *J Pediatr Surg.* marzo de 2005;40(3):516–22.
48. Mortellaro VE, Peter SDSt, Fike FB, Islam S. Review of the evidence on the closure of abdominal wall defects. *Pediatr Surg Int.* abril de 2011;27(4):391–7.
49. Pacilli M, Spitz L, Kiely EM, Curry J, Pierro A. Staged repair of giant omphalocele in the neonatal period. *J Pediatr Surg.* mayo de 2005;40(5):785–8.
50. Barlow B, Cooper A, Gandhi R, Niemirska M. External silo reduction of the unruptured giant omphalocele. *J Pediatr Surg.* enero de 1987;22(1):75–6.
51. Defagó DV, Pautaso J, Galetto S, Ochoa J, Bas J. Onfalocele gigante: Reducción precoz.
52. DeLuca FG, Gilchrist BF, Paquette E, Wesselhoeft CW, Luks FI. External compression as initial management of giant omphaloceles. *J Pediatr Surg.* julio de 1996;31(7):965–7.
53. Bhatnagar V, Das K, Agarwala S, Mitra DK. Silo construction from a sterile adhesive film and polypropylene mesh in the repair of gastroschisis and omphalocele. *Pediatr Surg Int.* 2001;17(5–6):356–358.
54. Whitehouse JS, Gourlay DM, Masonbrink AR, Aiken JJ, Calkins CM, Sato TT,

et al. Conservative management of giant omphalocele with topical povidone-iodine and its effect on thyroid function. *J Pediatr Surg.* junio de 2010;45(6):1192–7.

55. Pandey V, Gangopadhyay AN, Gupta DK, Sharma SP, Kumar V. Non-operative management of giant omphalocele with topical povidone-iodine and powdered antibiotic combination: early experience from a tertiary centre. *Pediatr Surg Int.* abril de 2014;30(4):407–11.

56. Deng K, Qiu J, Dai L, Yi L, Deng C, Mu Y, et al. Perinatal mortality in pregnancies with omphalocele: data from the Chinese national birth defects monitoring network, 1996–2006. *BMC Pediatr* [Internet]. diciembre de 2014 [citado el 8 de enero de 2017];14(1). Disponible en: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-160>

57. Salihu HM, Aliyu ZY, Pierre-Louis BJ, Obuseh FA, Druschel CM, Kirby RS. Omphalocele and gastroschisis: Black-white disparity in infant survival. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* septiembre de 2004;70(9):586–91.

58. Akinkuotu AC, Sheikh F, Olutoye OO, Lee TC, Fernandes CJ, Welty SE, et al. Giant omphaloceles: surgical management and perinatal outcomes. *J Surg Res.* octubre de 2015;198(2):388–92.

59. Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Humblot A, Rousseau V, Revillon Y, Hubert P. Neonatal care in patients with giant omphalocele: arduous management but favorable outcomes. *J Pediatr Surg.* agosto de 2010;45(8):1727–33.

60. Reynolds M. Abdominal wall defects in infants with very low birth weight. *Semin Pediatr Surg.* mayo de 2000;9(2):88–90.

61. Vachharajani AJ, Rao R, Keswani S, Mathur AM. Outcomes of exomphalos: an institutional experience. *Pediatr Surg Int.* febrero de 2009;25(2):139–44.

62. Baerg JE, Thorpe DL, Sharp NE, Ramlogan SR, Hutson SM, Goff DA, et al.

Pulmonary hypertension predicts mortality in infants with omphalocele. *J Neonatal-Perinat Med.* el 14 de enero de 2016;8(4):333–8.

63. Akakpo-Numado GK, Gnassingbe K, Boume MA, Sakiye KA, Mihluedo-Agbolan K, Attipou K, et al. Emergency treatment of a ruptured huge omphalocele by simple suture of its membrane. *Ann Surg Innov Res.* el 12 de febrero de 2012;6(1):2.

64. Moon S-B, Jung S-E, Park K-W. Ruptured fetal omphalocele complicated by midgut volvulus with strangulation. *J Pediatr Surg.* Enero de 2009;44(1):303–4.

65. Patel G, Sadiq J, Shenker N, Impey L, Lakhoo K. Neonatal survival of prenatally diagnosed exomphalos. *Pediatr Surg Int.* mayo de 2009;25(5):413–6.

66. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* abril de 2008;61(4):344–9.

67. CARE case report guidelines [Internet]. [citado el 19 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.care-statement.org/resources/checklist>

68. Belloli G, Battaglini F, Musi L. Management of giant omphalocele by progressive external compression: case report. *J Pediatr Surg.* diciembre de 1996;31(12):1719–20.

69. Pelizzo G, Maso G, Dell'Oste C, D'Ottavio G, Bussani R, Uxa F, et al. Giant omphaloceles with a small abdominal defect: prenatal diagnosis and neonatal management. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* diciembre de 2005;26(7):786–8.

70. Foglia R, Kane A, Becker D, Asz-Sigall J, Mychaliska G. Management of giant omphalocele with rapid creation of abdominal domain. *J Pediatr Surg.* abril de 2006;41(4):704–9; discussion 704-709.

71. Victoria T, Kramer SS, Markowitz R, Servaes S, Mong A, Jaramillo D, et al.

Esophageal obstruction and intracardiac “mass” in association with omphalocele closure. *J Pediatr Surg.* febrero de 2009;44(2):448–50.

72. Parida L, Pal K, Al Buainain H, Elshafei H. Staged Closure of Giant Omphalocele using Synthetic Mesh. *APSP J Case Rep.* septiembre de 2014;5(3):27.

73. Kethman WC, Sinclair TJC, Abrajano CT, Chao S, Wall JK. Case Report: Rapid staged abdominal closure using Gore-Tex® mesh as a bridge to primary omphalocele sac closure. *J Pediatr Surg Case Rep.* el 1 de junio de 2016;9:37–9.

74. Takahashi Y, Nagata K, Miyoshi K, Toriigahara Y, Masuda Y, Matsuura T, et al. A new abdominal wall reconstruction strategy for giant omphalocele. *J Pediatr Surg Case Rep.* el 1 de abril de 2018;31:90–4.

75. Nuchtern JG, Baxter R, Hatch EI. Nonoperative initial management versus silon chimney for treatment of giant omphalocele. *J Pediatr Surg.* junio de 1995;30(6):771–6.

76. Pacilli M, Spitz L, Kiely EM, Curry J, Pierro A. Staged repair of giant omphalocele in the neonatal period. *J Pediatr Surg.* mayo de 2005;40(5):785–8.

77. Mitanchez D, Walter-Nicolet E, Humblot A, Rousseau V, Revillon Y, Hubert P. Neonatal care in patients with giant omphalocele: arduous management but favorable outcomes. *J Pediatr Surg.* agosto de 2010;45(8):1727–33.

78. Akinkuotu AC, Sheikh F, Olutoye OO, Lee TC, Fernandes CJ, Welty SE, et al. Giant omphaloceles: surgical management and perinatal outcomes. *J Surg Res.* octubre de 2015;198(2):388–92.

79. Kogut KA, Fiore NF. Nonoperative management of giant omphalocele leading to early fascial closure. *J Pediatr Surg.* el 1 de diciembre de 2018;53(12):2404–8.

80. Roux N, Jakubowicz D, Salomon L, Grangé G, Giuseppi A, Rousseau V, et al. Early surgical management for giant omphalocele: Results and prognostic factors. *J Pediatr Surg.* el 1 de octubre de 2018;53(10):1908–13.

81. Aldridge B, Ladd AP, Kepple J, Wingle T, Ring C, Kokoska ER. Negative pressure wound therapy for initial management of giant omphalocele. *Am J Surg.* marzo de 2016;211(3):605–9.
82. Agha R, Rosin RD. Time for a new approach to case reports. *Int J Surg Case Rep.* 2010;1(1):1–3.
83. Gibbin C, Touch S, Broth RE, Berghella V. Abdominal wall defects and congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol.* abril de 2003;21(4):334–7.
84. Brantberg A, Blaas H-GK, Haugen SE, Eik-Nes SH. Characteristics and outcome of 90 cases of fetal omphalocele. *Ultrasound Obstet Gynecol.* octubre de 2005;26(5):527–37.
85. Clifton MS, Heiss KF, Keating JJ, Mackay G, Ricketts RR. Use of tissue expanders in the repair of complex abdominal wall defects. *J Pediatr Surg.* febrero de 2011;46(2):372–7.
86. Williams AP, Marayati R, Beierle EA. Pentalogy of Cantrell. *Semin Pediatr Surg.* el 1 de abril de 2019;28(2):106–10.
87. Hutson S, Baerg J, Deming D, St Peter SD, Hopper A, Goff DA. High Prevalence of Pulmonary Hypertension Complicates the Care of Infants with Omphalocele. *Neonatology.* el 14 de julio de 2017;112(3):281–6.

Anexos.



**UNIVERSIDAD CES**

*Un Compromiso con la Excelencia*  
Resolución del Ministerio de Educación Nacional No. 107 del 11 de marzo de 2007

Medellín, 09 de abril de 2018

Doctor  
**ALEXANDER BARRIOS SANJUANELO**  
Maestría en Epidemiología  
Medellín

[barrios.alexander@uces.edu.co](mailto:barrios.alexander@uces.edu.co)

Asunto: Comunicación del Comité Operativo de Investigaciones **Código: Acta171Proy010**

***Proyecto: Factores asociados a la mortalidad en neonatos con onfalocele gigante sometidos a la técnica quirúrgica de Abello. Barranquilla 1994 – 2016***

Respetado doctor:

En el Comité Operativo de Investigaciones de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad se aprobó el cambio de asesor, como consta en el Acta No. 188 del 02 de abril del 2018 para su proyecto "FACTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN NEONATOS CON ONFALOCELE GIGANTE SOMETIDOS A LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE ABELLO. BARRANQUILLA 1994 – 2016". Continuará con la asesoría del Dr. Jaiberth Cardona y puede contactarlo en el correo electrónico [jaiberthcardona@gmail.com](mailto:jaiberthcardona@gmail.com)

Cordial saludo,



  
MÓNICA M. MASSARO C. MD. MSc.  
JEFE DIVISIÓN INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA  
C. C. 42 885 790

MÓNICA M. MASSARO C, MD. MSc.  
Jefe División Investigación e Innovación  
Facultad de Medicina

**Editor handles JPEDSURG-D-19-00710**

Karen Jaeger <eesserver@eesmail.elsevier.com>

Mar 17/09/2019 11:57 PM

Para: alexbarrs50@hotmail.com <alexbarrs50@hotmail.com>

\*\*\* Automated email sent by the system \*\*\*

Ms. Ref. No.: JPEDSURG-D-19-00710

Title: Mortality and associated factors among neonates with giant omphalocele subjected to the adherent silo surgical technique in Barranquilla, Colombia from 1994 to 2017

Journal of Pediatric Surgery

Dear Dr. Alexander Barrios Sanjuanelo,

Your submission "Mortality and associated factors among neonates with giant omphalocele subjected to the adherent silo surgical technique in Barranquilla, Colombia from 1994 to 2017" has been received by the appropriate Editorial Office and now assigned the following manuscript number: JPEDSURG-D-19-00710. You may expect to hear from the journal regarding the results of the editorial review within 6 weeks.

You may check the progress of your paper by logging into the Elsevier Editorial System as an author at <https://ees.elsevier.com/jped Surg/>.

Your username is: alexbarrs50@hotmail.com

If you need to retrieve password details, please go to: [http://ees.elsevier.com/JPEDSURG/automail\\_query.asp](http://ees.elsevier.com/JPEDSURG/automail_query.asp).

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System  
Journal of Pediatric Surgery

**Notification to co-authors of submission to BMC Pregnancy and Childbirth  
PRCH-D-19-01376**

em.prch.0.65d85a.b41ae4e0@editorialmanager.com

en nombre de

BMC Pregnancy and Childbirth Editorial Office <em@editorialmanager.com>

Mar 10/09/2019 10:31 AM

Para: ALEXANDER BARRIOS SANJUANELO <barrios.alexander@uces.edu.co>

PRCH-D-19-01376

Systematization of studies about mortality in neonates with giant omphalocele and primary closure of the defect.

Alexander Barrios Sanjuanelo; Jaiberth Antonio Cardona Arias

Dear author:

You are receiving this email because you have been listed as an author on a manuscript recently submitted to BMC Pregnancy and Childbirth. The manuscript details are below.

Title: Systematization of studies about mortality in neonates with giant omphalocele and primary closure of the defect.

Authors: Alexander Barrios Sanjuanelo; Jaiberth Antonio Cardona Arias

Corresponding author: Prof Jaiberth Antonio Cardona Arias

If you are not aware of the submission, or if you should not be listed as contributing author, please notify the Editorial Office. Contact details for the Editorial Office are available under "Contact Us" on the journal website.

Kind regards,

Editorial Office

BMC Pregnancy and Childbirth

<https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/>

---