



ÓRGANO DE DIFUSIÓN
CIENTÍFICA DE LA
ACADEMIA MEXICANA
DE CIRUGÍA

FUNDADA EN 1933



ISSN: 0009-7411

CIRUGÍA Y CIRUJANOS

Contenido

Artículos originales

- 145 Los diseños de investigación a partir de los efectos**
Virgilio Lima-Gómez
- 146 MSH-5: índice para la detección oportuna de tumores malignos de rodilla**
Gustavo Rivera-Saldívar, Rubén Torres-González, Alejandra Cario-Méndez, Romeo Técualt-Gómez, Rubén A. Amaya-Zepeda, Armando Alcántara-Corona y Silvestre Fuentes-Figueroa
- 153 The safety and efficacy of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy and fenestration discectomy in the treatment of lumbar disc herniation**
Tiantian Zhao, Yang Liu, Feng Li, Yang Zhang, Shuai Zhang, Bin Zhang, and Junmao Gao
- 162 Incidencia de lesiones vasculares asociadas a disrupción de la vía biliar secundaria a colecistectomía**
César M. Vargas-Sahagún, Elsa P. Alonso-López, Vanessa Ortiz-Higareda y José L. Martínez-Ordaz
- 171 Mayor grasa corporal, inactividad física e hipertensión arterial se asocian a una pobre calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 2**
Lubia Velázquez-López, David Alva-Santana, Adriana Ocaña-Patiño, Jorge Escobedo de la Peña y M. Victoria Goycochea-Robles
- 179 Effectiveness of laser hemorrhoidoplasty in the treatment of hemorrhoidal disease**
Ayberk Dursun, Gizem Kilinc Tuncer, Korhan Tuncer, Cem Karaali, Gürsoy Erdoğan and Mustafa Emiroglu
- 186 Does neoadjuvant chemotherapy provide any benefit for surgical de-escalation in luminal B, HER2(-) breast cancers?**
Aysegul Aktas, Meryem Gunay-Gurleyik, Fugen Aker, Yasar Kaan-Akgok, and Elif Atag
- 195 Índice de carcinomatosis peritoneal y supervivencia global en pacientes llevados a cirugía citorreductora más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica**
Horacio N. López-Basave, Flavia Morales-Vázquez, Ángel Herrera-Gómez, Gerardo Miranda-Devora, Alejandro E. Padilla-Rosciano, Carolina Castillo-Morales, César A. Paleta-Torres y Ezequiel Vázquez-Cortes
- 200 Analysis of clinical outcomes of arteriovenous fistula for hemodialysis access in a Mexican elderly population**
Emmanuel Contreras-Jimenez, Gabriel Lopez-Pena, Christopher Ruben-Castillo, Santiago Mier y Teran-Ellis, Cesar Cuen-Ojeda, Luis H. Arzola-Flores, Javier E. Anaya-Ayala, and Carlos A. Hinojosa
- 204 How has the COVID-19 pandemic affected patients with primary bladder cancer?**
Ali K. Yildiz, Berat C. Ozgur, Arif S. Bayraktar, Demirhan O. Demir, and Omer G. Doluoglu



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Volumen 91, No. 2, Marzo-Abril 2023

Journal Citation Reports™ from Clarivate, 2022, Medline/PubMed

Los diseños de investigación a partir de los efectos

Research designs starting from effects

Virgilio Lima-Gómez

Academia Mexicana de Cirugía, Ciudad de México, México

Ante las situaciones de contingencia, los proyectos de investigación prospectivos pueden interrumpirse, lo cual reduce la productividad en investigación. Cuando los eventos se regularizan, una opción es desarrollar estudios retrospectivos, enfocados en la experiencia vivida; es frecuente contar con reportes acerca del manejo de enfermedades en condiciones de adversidad, cuyo principal valor es dar a conocer el aprendizaje adquirido.

Una estrategia para optimizar la información obtenida en los estudios retrospectivos es el enfoque a partir de los efectos, para buscar variables asociadas con un resultado en particular. En estos estudios se busca una causa probable a partir de un desenlace observado: son los estudios de casos y controles (o referentes), cuyo objetivo es buscar asociaciones y fuerza de asociaciones, y aunque no ofrecen una evidencia de causalidad, hacen posible identificar variables que después deberán evaluarse en diseños prospectivos.

A estos diseños se les critica que no trabajan con variables paramétricas y que sus mediciones no están estandarizadas; sin embargo, ofrecen una información más valiosa que la correlación existente entre variables cuya fuerza de asociación no se ha medido. Cuando esta fuerza de asociación es consistente, determina las variables con una mayor probabilidad de incidencia sobre el desenlace, cuya evaluación longitudinal revelará si tienen evidencia de causalidad.

El análisis de estos estudios valora la asociación entre variables mediante pruebas sencillas (por ejemplo, χ^2) y la fuerza de la asociación mediante una razón de momios; cuando esta última indica una

diferencia clínicamente significativa, los intervalos de confianza del 95% revelan si la fuerza de la asociación es consistente, a favor o contra el desenlace. Cuando existen distintas variables con una fuerza de asociación elevada y consistente, un análisis multivariado permite encontrar aquellas cuya contribución al resultado es mayor.

Un diseño de casos y controles no es suficiente para cambiar la práctica clínica, pero sus resultados aportan información relevante para planear estudios de cohortes. En enfermedades con desenlace a corto plazo, evaluación posquirúrgica o contextos de trauma, los resultados de estos diseños agregan valor, particularmente en ciclos repetitivos y con resultados desfavorables frecuentes. Podemos aprender todavía mucho sobre variables asociadas con un desenlace en múltiples áreas médico-quirúrgicas, en especial cuando los recursos para la atención (y para la investigación) son escasos. Ante escenarios restringidos, los estudios a partir de los efectos pueden mejorar las propuestas de intervención terapéutica, y contar con ellos fortalecería la toma de decisiones en todas las especialidades.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Correspondencia:

Virgilio Lima-Gómez

Email: forscher7@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-10-2022

Fecha de aceptación: 06-11-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000542

Cir Cir. 2023;91(2):145

Contents available at PubMed

www.cirugiyacirujanos.com

MSH-5: índice para la detección oportuna de tumores malignos de rodilla

MSH-5: malignant knee tumors timely detection index

Gustavo Rivera-Saldívar^{1*}, Rubén Torres-González², Alejandra Cario-Méndez¹, Romeo Técualt-Gómez¹, Rubén A. Amaya-Zepeda¹, Armando Alcántara-Corona¹ y Silvestre Fuentes-Figueroa¹

¹Servicio de Tumores Óseos; ²Coordinación de Educación e Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. Los tumores óseos suelen ser subdiagnosticados, provocando un retraso en su tratamiento. El diagnóstico erróneo más frecuente es tendinitis, en el cual el 31% corresponden a osteosarcomas y el 21% a sarcomas de Ewing. **Objetivo.** Crear un instrumento clínico-radiográfico de alta sospecha diagnóstica de tumores óseos de rodilla. **Método.** Se realizó un estudio clinimétrico (sensibilidad, consistencia y validez) en el servicio de tumores óseos del Hospital de Ortopedia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Ciudad de México. **Resultados.** El índice se realizó tomando las características de 153 pacientes. Para la fase de sensibilidad se incluyeron tres dominios (signos, síntomas y radiología) y 12 ítems. La consistencia se evaluó con coeficiente de correlación intraclass (0.944), intervalo de confianza del 95% (0.865-0.977), $p < 0.001$ y α de Cronbach (0.863). Se obtuvo una sensibilidad del instrumento de 0.80 y una especificidad de 0.882. El valor predictivo positivo de la prueba fue del 66.6% y el valor predictivo negativo fue de 93.75%. La razón de verosimilitud positiva fue de 6.8 y la razón de verosimilitud negativa fue de 0.2. La validez se evaluó mediante r-Pearson (0.894; $p < 0.001$). **Conclusiones.** Se diseñó un índice clínico-radiográfico de alta sospecha para detectar tumores malignos de rodilla con adecuada sensibilidad, especificidad y validez de apariencia, de contenido, de criterio y de constructo.

Palabras clave: Rodilla. Tumores óseos. Diagnóstico temprano. Exploración física. Radiografía. Dolor.

Abstract

Background. Bone neoplasms are usually misdiagnosed causing a delay in their treatment. Bone neoplasms are usually confused with tendinitis, 31% of the cases corresponds to osteosarcomas and in 21% to Ewing's sarcomas. **Objective.** To create a clinical-radiographic instrument of high diagnostic suspicion of knee bone neoplasms to prevent a delay in diagnosis. **Method.** A clinimetric study (sensitivity, consistency and validity) was performed in the bone tumor service, Hospital de Ortopedia de la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social, in México City. **Results.** Characteristics of 153 patients were collected. For the sensitivity phase, 3 domains (signs, symptoms, and radiology) and 12 items were included. Consistency was evaluated with ICC (0.944), 95%CI (0.865-0.977), $p < 0.001$ and α -Cronbach (0.863). Index obtained a sensitivity of 0.80 and a specificity of 0.882 were obtained. The positive predictive value of the test was 66.6% and the negative predictive value was 93.75%. The positive likelihood ratio was 6.8 and the negative likelihood ratio was 0.2. Validity was evaluated

*Correspondencia:

Gustavo Rivera-Saldívar
E-mail: gustavozaldivar@hotmail.com

Fecha de recepción: 29-12-2021
Fecha de aceptación: 06-04-2022
DOI: 10.24875/CIRU.21000907

Cir Cir. 2023;91(2):146-152
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

using *r*-Pearson (0.894; $p < 0.001$). **Conclusions.** A high suspicion clinical-radiographic index was designed to detect malignant knee tumors with adequate sensitivity, specificity, appearance, content, criteria, and construct validity.

Keywords: Knee. Bone neoplasms. Early diagnosis. Physical Examination. Radiography. Pain.

Introducción

El diagnóstico correcto de los tumores óseos requiere una estrecha cooperación entre el cirujano ortopeda, el patólogo y el radiólogo, y con frecuencia se establece de manera tardía, complicando el proceso de tratamiento de la neoplasia^{1,2}.

El osteosarcoma y el sarcoma de Ewing tienen una incidencia máxima durante la segunda década de la vida, y su incidencia anual es de 2 y 0.8 por millón de habitantes, respectivamente^{3,4}. Al tener una frecuencia baja, usualmente las neoplasias óseas son pasadas por alto y su detección es compleja⁵. Las neoplasias óseas se definen parcialmente en la literatura como un conjunto de manifestaciones clínicas heterogéneas. White B et al.⁶ describen el dolor como síntoma inicial (usualmente encontrado de forma inespecífica), asociado a esfuerzo y en algunas ocasiones a masa palpable. Entre el 67 y el 70% de las tumoraciones ósea malignas se presentan en la rodilla, siendo el segmento osteoarticular más afectado de todo el esqueleto humano por estas patologías^{6,7}.

La rodilla convencionalmente presenta dolor de tipo inespecífico, que suele manejarse de manera tardía. El diagnóstico puede retardarse hasta 3 años después del inicio de la sintomatología⁸⁻¹⁰. Las metástasis óseas suelen ser difíciles de evaluar de manera adecuada¹¹. El tratamiento, por consecuencia, es tardío. En algunas series se reportan hasta 17 semanas desde la primera consulta médica hasta el diagnóstico^{12,13}. Ichinohe et al.¹⁴ encontraron un retraso en el diagnóstico de 3 a 307 días, con errores en el diagnóstico en el 56.4% de los pacientes. El retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de las lesiones tumorales óseas también se asocia a radiografías simples inadecuadas, con mala técnica radiográfica, y a una historia clínica inicial incompleta¹⁵.

Los tumores pueden asociarse a condiciones traumáticas y realizarse erróneamente procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos. Muscolo et al.¹⁶ reportan un 3.7% de procedimientos artroscópicos de rodilla como resultado de un diagnóstico erróneo catalogado como lesión deportiva.

El sarcoma de Ewing con frecuencia es subdiagnosticado, manejado erróneamente y confundido con otras

patologías como osteomielitis o displasia fibrosa^{17,18}. La confirmación de la presencia de este tipo de tumores requiere en ocasiones análisis sofisticados¹⁹.

El condrosarcoma representa el 25% de los sarcomas óseos y típicamente se presenta en adultos de entre 30 y 60 años de edad. Convencionalmente es difícil su clasificación, que resulta indispensable para su adecuado tratamiento²⁰⁻²². En general, los factores pronósticos de los tumores musculoesqueléticos continúan estando poco esclarecidos^{23,24}.

Otro factor identificado para el retraso en el diagnóstico es la indicación o no de una radiografía simple (8 vs. 19 semanas de retraso en el diagnóstico, respectivamente; $p \leq 0.001$)⁶. En los resultados obtenidos por Aboulafia et al.²⁵, la indicación de estudios (en general superfluos) sin llegar a diagnósticos conclusivos fue prácticamente igual entre los médicos generales y los cirujanos ortopeda. El diagnóstico inadecuado más frecuente reportado es el de tendinitis: en el 31% de los casos cuando se trataba de un osteosarcoma y en el 21% cuando era un sarcoma de Ewing. El diagnóstico real del padecimiento se realiza usualmente hasta 6-8 meses después del comienzo del cuadro clínico⁶.

Siguiendo los lineamientos de Feinstein²⁶⁻²⁸ y de Torres-González et al.²⁹, se elaboró un instrumento de evaluación que permite la detección temprana y adecuada de los tumores óseos por parte de los médicos de primer y segundo nivel de atención.

Método

Se realizó un estudio clinimétrico, prospectivo, controlado, observacional, transversal y analítico en el servicio de tumores óseos del Hospital de Ortopedia Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Dr. Victorio de la Fuente Narváez, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Ciudad de México.

Basados en el análisis clinimétrico²⁶⁻²⁹ se tomaron las características para incluir en el índice y así determinar su sensibilidad, su consistencia y su validez (Tabla 1).

Fase de sensibilidad

El propósito y el marco de referencia, la justificación y la aplicabilidad clínicas fueron discutidos con cuatro

Tabla 1. Análisis clinimétrico

i) Sensibilidad
a. Propósito y marco de referencia
b. Justificación clínica
c. Aplicabilidad clínica
d. Comprensibilidad
d. 1. Simplicidad
d. 2. Oligovariabilidad
d. 3. Transparencia
d. 4. Connotación biológica
e. Replicabilidad
e. 1. Claridad de las instrucciones
e. 2. Examinación no sesgada
f. Disponibilidad de la escala de salida
f. 1. Comprensión
f. 2. Discriminación
g. Validez de apariencia
g. 1. Foco en el intercambio personal
g. 2. Foco en la evidencia básica
g. 3. Coherencia biológica de los componentes
g. 4. Colaboración personal
h. Validez de contenido
h. 1. Omisiones importantes
h. 2. Inclusiones inapropiadas
h. 3. Ponderando los componentes
h. 4. Escalas elementales satisfactorias
h. 5. Calidad de los datos básicos
i. Fácil utilización
ii) Consistencia
a. La importancia científica de la consistencia
b. El papel de las instrucciones operacionales y los criterios
c. El papel de los estudios piloto
d. Consistencia interna
e. Expresión estadística de la consistencia
f. Consistencia externa
g. Necesidad de realizar estudios de campo para verificar la variabilidad
iii) Validez
a. De criterio
b. De constructo

expertos ortopedistas con más de 15 años de experiencia y se identificaron las posibilidades de creación del índice, sus perspectivas y su aplicación. Se proyectaron cuatro dominios iniciales (oligovariabilidad), que fueron signos, síntomas, radiología y antecedentes heredofamiliares, los cuales se modificaron según su frecuencia de presentación.

Los dominios se dividieron en ítems y se ponderó su asociación con el diagnóstico de tumoración maligna de rodilla y reconocer su plausibilidad biológica para integrarse al índice. El dominio de sintomatología incluyó las características del dolor^{30,31}. El dominio de los signos clínicos incluyó la presencia de masa palpable, aumento de volumen o cambios tróficos cutáneos. El dominio de radiología incluyó las características de las lesiones en las radiografías (lesión lítica, lesión blástica o reacción perióstica, ubicación, sitio). El dominio de antecedentes heredofamiliares y las variables

fiebre y pérdida de peso fueron excluidas por su baja asociación. Se incluyeron los ítems de mayor frecuencia en un cuestionario ordenado y sistematizado, y se realizó la formulación de un instructivo de uso para el índice, concluyendo así la fase de sensibilidad.

Fase de consistencia

Para analizar la consistencia del índice se aplicó el cuestionario a pacientes con dolor de rodilla por dos observadores estandarizados y cegados. El síntoma de entrada fue gonalgia y los datos de salida se dividieron en pacientes de baja y alta sospecha diagnóstica. Los médicos asignados (dos especialistas en ortopedia), previamente estandarizados (reproducibilidad), aplicaron el índice por separado y el mismo día. Se recabó la retroalimentación por parte de los médicos que aplicaron el índice para evaluar su validez de apariencia, contenido y los problemas relacionados al desempeño del índice.

Los pacientes recibieron su atención posterior de la forma convencional para verificar el diagnóstico mediante biopsia y, en el caso de patología no tumoral, criterios radiográficos de Kellgren y Lawrence³² para osteoartritis. No se incluyeron de forma intencionada los pacientes con fracturas de rodilla.

En caso de coexistir patología osteoartítica con alguna patología tumoral, se tomó como respuesta de salida la patología tumoral, evaluándose la salida del índice (baja y alta sospecha) de forma normal.

Se realizó la evaluación de la consistencia con valores de κ y coeficiente de correlación intraclase (CCI) para los datos de salida con el fin de realizar los ajustes pertinentes (calibración) e incrementar así la sensibilidad del instrumento.

Fase de validez

El análisis se realizó mediante el método de referencia (histopatológico) en los tumores óseos y por constructo y convergencia en los diagnósticos no tumorales.

Análisis estadístico

Se captaron los datos en una base de datos para su análisis (Demo SPSS versión 22.0 en inglés). Para la fase de sensibilidad se realizó análisis univariado, con medidas de dispersión y de tendencia central para las variables cuantitativas, y para la ponderación de las variables cualitativas se utilizaron la prueba de χ^2 y

medidas de asociación mediante *odds ratio* (OR). Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0.05$. Para el análisis de la consistencia se midió la variabilidad interobservador mediante el coeficiente κ (dicotómicas), y mediante κ ponderada para las categorías del nivel clínico entre los observadores. Se realizaron CCI para los valores numéricos de la puntuación de salida del índice. Se realizó el cálculo del α de Cronbach para la confiabilidad interna y la fiabilidad de la escala de medida. Se realizó el análisis de sensibilidad y especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y razones de verosimilitud positivas y negativas, para evaluar el índice como prueba diagnóstica.

El análisis de validez se realizó mediante correlación de Pearson o ρ de Spearman para valores numéricos continuos.

Resultados

Se evaluaron 153 pacientes con gonalgia como síntoma de entrada para la construcción y la evaluación del índice.

Análisis de sensibilidad

Las características del dolor incluidas en el índice se muestran en la tabla 2. Las características radiográficas se evaluaron en 132 pacientes elegibles; 74 eran de sexo masculino y 58 de sexo femenino. La edad promedio fue de 26.03 (± 17.7) años. En la tabla 3 se muestran las características radiográficas con mayor ponderación. Los elementos con asociación significativa se integraron en el documento, denominado MSH-5 (acrónimo de nuestra unidad hospitalaria: Magdalena de las Salinas-Hospital) (Fig. 1).

Análisis de consistencia

La fase de consistencia fue evaluada en 21 pacientes con dolor de rodilla, de los cuales 7 eran de sexo masculino y 14 de sexo femenino. El coeficiente κ encontrado para la muestra entre los dos observadores cegados bajo repetición del índice en un mismo paciente fue 0.741 ($p < 0.001$). El desacuerdo proporcional del total de las observaciones [(valor observador A – valor observador B)/(valor observador A + valor observador B/2)] fue del 16%.

La prueba de χ^2 para las variables de salida bajo riesgo y alto riesgo contrastadas contra la variable presencia o ausencia de neoplasia fue estadísticamente

Tabla 2. Características del dolor en los pacientes con patología oncológica y no oncológica

	p*	OR	IC95%
Edad			
< 20 años	< 0.001	64.4	(14.5-284)
> 20 años			
Duración			
0-4 meses	< 0.001	7.26	(3.34-15.7)
>4 meses			
Intensidad			
Leve	0.26	0.44	(0.13-1.43)
Moderado	< 0.001	0.11	(0.05-0.23)
Intenso	< 0.001	5.7	(2.82-11.64)
Frecuencia			
Constante	0.01	2.8	(1.33-6.13)
> 2 episodios al día	0.006	0.3	(0.18-0.72)
> 2 episodios a la semana	0.12	0.55	(0.27-1.09)
Predominio			
Nocturno	< 0.001	7.44	(3.1-17.8)
Diurno			

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

*Prueba de χ^2 (tetra- o multitetra-córica).

Tomada de ref. 30.

Tabla 3. Asociación entre características radiográficas y lesiones malignas

Característica (n = 132)	p*	OR	IC95%	Poder
Líticas				
Activa	< 0.001	6.91	2.83-16.85	> 80
Agresiva	< 0.001	26.85	3.21-224	> 80
Blásticas				
Cartilaginosa extraósea	< 0.001	0.04	0.006-0.37	> 80
Ósea mal definida intraósea	< 0.001	36.15	4.4-295	> 80
Ósea mal definida extraósea	0.37	5.52	0.48-62.95	> 80
Reacción perióstica				
Codman	< 0.001	31.66	3.84-261	> 80
Rayos de sol	< 0.001	36.15	4.4-295	> 80
Ubicación				
Central	0.009	3.03	1.37-6.69	> 80
Patrón destructivo				
Apolillado	< 0.001	22.93	2.7-194	> 80
Permeativo	0.02	11.75	1.2-109	> 80

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

*Prueba de χ^2 (tetra- o multitetra-córica).

significativa, mostrando un valor de $p < 0.001$ y $p = 0.003$ para el observador A y el observador B, respectivamente. Para las variables de salida (alto y bajo riesgo de neoplasia), la concordancia, medida a través del coeficiente α de Cronbach, fue de 0.863. Se obtuvo el valor del CCI para las variables numéricas mediante

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: _____ ID: _____

Índice MSH-5

Edad

> 20 años	1
≤ 20 años	2

Signos:

Negativos	0
Se encuentra una masa visible o aumento de volumen	4
La piel se encuentra distendida y con red venosa colateral	5

Radiología:

Lesión lítica activa o agresiva	5
Lesiones blásticas óseas mal definidas	5
Reacción perióstica (Codman, rayos de sol o laminar)	5
Ubicación central	3
Patrón apolillado o permeativo	2

Síntomas: DOLOR

> 4 meses de duración	0
< 4 meses de duración	3
Es constante	1
Dolor quemante (ardoroso)	1
(Aplicar EVA): dolor intenso	2
Peor en las noches, le despierta o le impide conciliar el sueño	2
> 4 meses de duración	0
< 4 meses de duración	3
Es constante	1
Dolor quemante (ardoroso)	1
(Aplicar EVA): dolor intenso	2
Peor en las noches, le despierta o le impide conciliar el sueño	2

TOTAL

Sin dolor	Máximo dolor
0	10

ESCALA DE SALIDA:

≤ 12: bajo riesgo de neoplasia
 > 12: alto riesgo de neoplasia

Figura 1. Escala integrada con los elementos de mayor ponderación (MSH-5). Las instrucciones en extenso para la aplicación de este instrumento pueden ser solicitadas al primer autor (vía e-mail).

un modelo de dos factores y efectos aleatorios. Se calculó para los datos numéricos crudos de salida del índice sin categorización, tanto del total de la puntuación como de la puntuación de cada dominio (signos, síntomas y radiología). La tabla 4 resume los resultados de los diferentes CCI evaluados para el índice. En el análisis para validación de pruebas diagnósticas se obtuvo una sensibilidad del 80% y una especificidad del 88.2%. El valor predictivo positivo fue del 66.6% y el valor predictivo negativo fue del 93.75%. La razón de verosimilitud positiva fue de 6.8 y la razón de verosimilitud negativa fue de 0.2

Análisis de validez

Los valores de las correlaciones para los dominios signos y radiología (ρ de Spearman) tuvieron $\rho = 0.533$ y $\rho = 0.989$, respectivamente ($p = 0.013$ y $p < 0.001$).

Los valores de las correlaciones para el dominio síntoma y del total de la puntuación (r de Pearson) tuvieron $r = 0.982$ y $r = 0.894$, respectivamente (ambos con $p < 0.001$).

La figura 2 muestra la dispersión de la correlación para los puntajes de salida entre observadores y su intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Coeficientes de correlación intraclass para las variables numéricas de la puntuación total y por dominios

Dominio	CCI	IC95%	p
Signos	0.696	0.250-0.877	0.005
Síntomas	0.990	0.976-0.996	< 0.001
Radiología	0.961	0.904-0.984	< 0.001
Total	0.944	0.865-0.977	< 0.001

CCI: coeficiente de correlación intraclass, formulado con el modelo de dos factores y efectos aleatorios; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

$\alpha = 0.05$.

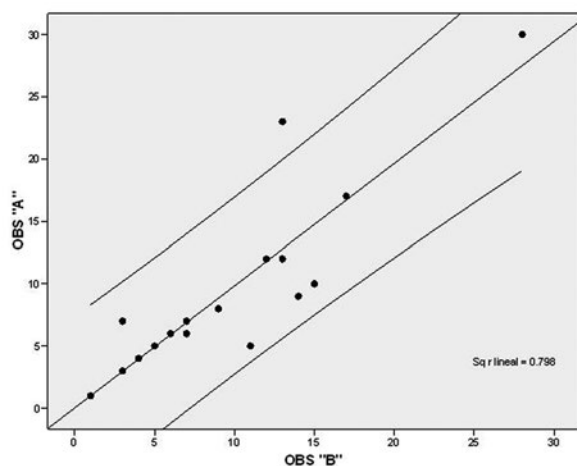


Figura 2. Gráfica de dispersión de correlación de Pearson de los puntajes interobservadores. OBS "A": observador A; OBS "B": observador B; Sq r lineal: coeficiente de determinación/R cuadrado lineal.

Discusión

El instrumento MSH-5 no tiene un antecedente similar en el campo clínico ni en el de la clinimetría. Surge de la necesidad de promover un diagnóstico oportuno mediante la agrupación de las características más importantes de la patología tumoral de la rodilla, y de formular una alta sospecha diagnóstica de manera sencilla. Su nombre se refiere al acrónimo de nuestra unidad hospitalaria (Magdalena de las Salinas-Hospital) y es el quinto de otros elementos clinimétricos creados en ella.

La clínica es un elemento básico para el diagnóstico de los tumores primarios óseos y metastásicos óseos, junto a la radiología, y el dolor es el síntoma que con mayor frecuencia se encuentra en la patología oncológica^{1,6,16,17,23,25,33,34}. El instrumento fue planeado y elaborado desde cero, en forma sistematizada tomando las características clínicas y radiográficas para reunir las

en una herramienta resumida y ordenada. Durante la fase de sensibilidad se incluyeron 293 pacientes, de quienes se estudiaron las características del dolor, la frecuencia de presentación de los signos clínicos, las características radiográficas y los antecedentes hereditarios. Con los datos obtenidos de estos pacientes se logró la construcción del índice. Los resultados con $OR < 1$ (protector) fueron excluidos del índice por razones de oligovariabilidad. Las variables finales del índice (Fig. 1) se encuentran en relación con los datos clínicos encontrados en la literatura^{2,12,35}. La concordancia interobservadores obtenida fue «muy buena» según los lineamientos de Landis y Koch³⁶. El coeficiente α de Cronbach para los datos de salida (alta y baja sospecha de tumoración maligna) es aceptable y no redundante³⁷. Con los datos obtenidos de los pacientes y los CCI se demostró una adecuada coherencia entre los componentes del índice.

El índice evaluado como prueba diagnóstica obtuvo una sensibilidad y una especificidad aceptables. Las razones de verosimilitud aceptadas como importantes se sitúan cuando estos valores son superiores a 10. La razón de verosimilitud positiva en nuestra serie indica una buena capacidad de detección de pacientes positivos, y la razón de verosimilitud negativa de cero es explicativa de una excelente capacidad para excluir la enfermedad ante la ausencia de esta.

El retraso del diagnóstico de los tumores óseos siempre actuará en detrimento del pronóstico de los pacientes^{2,12,13,34,38,39}. La creación de esta herramienta intenta ser útil para revertir dicho retraso y prevenir las consecuencias humanas (físicas, emocionales y sociales) relacionadas⁴⁰. Nuestro grupo no apoya por el momento la necesidad de un estudio de campo de mayores proporciones por considerarlo poco fructífero en términos de información para la construcción del índice. El índice está listo para su aplicación y para irse evaluando sobre estos parámetros de aplicación.

Conclusiones

Basados en los recursos de la UMAE Dr. Victorio de la Fuente Narváez, tanto de su personal experto como de sus pacientes, fue posible la creación de un índice clínico-radiográfico para la detección oportuna de tumores musculoesqueléticos de rodilla. Este índice posee unas adecuadas sensibilidad y especificidad, unos correctos valores predictivos positivo y negativo, así como apropiadas razones de verosimilitud positiva y negativa.

El índice MSH-5 tiene una adecuada validez de apariencia y contenido, lo que hace sencillo su uso con una interrelación adecuada de sus componentes. Además, posee unas adecuadas consistencia y validez de criterio y de constructo.

Financiamiento

El proyecto fue financiado exclusivamente con los recursos de los investigadores.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses con terceros, en forma particular ni a través de alguna asociación lucrativa.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

- Schajowicz F. Current trend in the diagnosis and treatment of malignant bone tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;180:220-52.
- Wu S, Shi X, Zhao J. Early clinical manifestations of osteogenic sarcoma. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2006;20:1014-6.
- Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:3-13.
- Fuchs B, Valenzuela RG, Petersen IA, Arndt CA, Sim FH. Ewing's sarcoma and the development of secondary malignancies. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415:82-9.
- Galasko CS. Problems associated with the detection of skeletal metastases. *J R Soc Med.* 1978;71:38-41.
- Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:667-74.
- Baena-Ocampo L del C, Ramirez-Perez E, Linares-Gonzalez LM, Delgado-Chavez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann Diagn Pathol.* 2009 Feb;13(1):16-21. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.005. Epub 2008 Sep 9. PMID: 19118777.
- Chida S, Nagasawa H, Okada K, Shimada Y. Osteosarcoma of the patella: a case report. *Ups J Med Sci.* 2012;117:342-6.
- Siegel HJ, Lopez-Ben R, Said-Al-Naief N, Siegal GP. An 18-year-old man with knee pain. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;462:242-7.
- Boyle A, Walton N. Malignant anterior knee pain. *J R Soc Med.* 2000;93:639-40.
- Confavreux CB, Follet H, Mitton D, Pialat JB, Clézardin P. Fracture risk evaluation of bone metastases: a burning issue. *Cancers (Basel).* 2021;13:5711.
- Pan KL, Chan WH, Chia YY. Initial symptoms and delayed diagnosis of osteosarcoma around the knee joint. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2010;18:55-7.
- Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer.* 2004;40:2280-6.
- Ichinohe K, Takahashi M, Tooyama N. Treatment delay and radiological errors in patients with bone metastases. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36:1419-24.
- Clayer M, Duncan W. Importance of biopsy of new bone lesions in patients with previous carcinoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;451:208-11.
- Muscolo DL, Ayerza MA, Makino A, Costa-Paz M, Aponte-Tinao LA. Tumors about the knee misdiagnosed as athletic injuries. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A(7):1209-14.
- Kato K, Hayashi T, Tabuchi K, Okuzumi N, Kigasawa H, Abe Y, et al. Concurrent Ewing sarcoma family of tumors and fibrous dysplasia: possible diagnostic pitfall. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:15-8.
- Durbin M, Randall RL, James M, Sudilovsky D, Zoger S. Ewing's sarcoma masquerading as osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1998;357:176-85.
- Dagher R, Pham TA, Sorbara L, Kumar S, Long L, Bernstein D, et al. Molecular confirmation of Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:221-4.
- Reith JD, Horodyski MB, Scarborough MT. Grade 2 chondrosarcoma: stage I or stage II tumor? *Clin Orthop Relat Res.* 2003;415:45-51.
- Fromm J, Klein A, Baur-Melnyk A, Knösel T, Lindner L, Birkenmaier C, et al. Survival and prognostic factors in conventional G1 chondrosarcoma. *World J Surg Oncol.* 2019;17:155.
- Kim MS, Cho WH, Song WS, Lee SY, Jeon DG. Time dependency of prognostic factors in patients with stage II osteosarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;463:157-65.
- Yoshida S, Cellaire J, Pace C, Taylor C, Kaneuchi Y, Evans S, et al. Delay in diagnosis of primary osteosarcoma of bone in children: have we improved in the last 15 years and what is the impact of delay on diagnosis? *J Bone Oncol.* 2021;28:100359.
- Varan A, Yazici N, Aksoy C, Gediko lu G, Yalçın B, Akyüz C, et al. Treatment results of pediatric osteosarcoma: twenty-year experience. *J Pediatr Orthop.* 2007;27:241-6.
- Aboulafia AJ, Levin AM, Blum J. Prereferral evaluation of patients with suspected bone and soft tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;397:83-8.
- Feinstein AR. *Clinometrics.* New Haven, Conn: Yale University Press; 1987.
- Ponce de León RS. Alvan Feinstein o el renacimiento de la clínica. *Salud Publica Mex.* 2002;44:76-81.
- Lara-Muñoz MC. Evaluación clínica en psiquiatría. En: Lara-Muñoz MC, editor. *PAC Psiquiatría-4.* México: Intersistemas; 2003. p. 121-205.
- Torres-González R, Pérez-Correa J, Gaytán-Morales L. Escala de puntuación para evaluar la osteoartritis de la rodilla. *Cir Cir.* 2006;74:343-9.
- Rivera-Saldivar G, Torres-González R, Fuentes-Figueroa S, Técuat-Gómez R, Amaya-Zepeda R, Guevara-López U. Caracterización del dolor de la rodilla con patología oncológica. *Cir Cir.* 2012;80:536-42.
- Serratos-Vázquez MC, Guevara-López UM, García-Miranda GM, Roa-Aguirre L, Rivera-Saldivar G. Frecuencia del dolor neuropático en pacientes con lesiones musculoesqueléticas. *Rev Mex Anest.* 2011;34:264-9.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502.
- Sreenivas M, Nihal A, Ettles DF. Chronic haematoma or soft-tissue neoplasm? A diagnostic dilemma. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004;124:495-7.
- Buvarp Dyrop H, Vedsted P, Røedkjær M, Safwat A, Keller J. Routes to diagnosis for suspected sarcoma: the impact of symptoms and clinical findings on the diagnostic process. *Sarcoma.* 2016;2016:8639272.
- Yang JY, Cheng FW, Wong KC, Lee V, Leung WK, Shing MM, et al. Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J.* 2009;15:434-9.
- Landis RJ, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:59-74.
- Oviedo HC, Campos-Arias A. Aproximación al uso del coeficiente alfa de Cronbach. *Rev Colomb Psiquiatr.* 2005;34:572-80.
- Guerra RB, Tostes MD, da Costa Miranda L, Pires de Camargo O, Baptista AM, Caiero MT, et al. Comparative analysis between osteosarcoma and Ewing's sarcoma: evaluation of the time from onset of signs and symptoms until diagnosis. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61:99-106.
- Soomers V, Husson O, Young R, Desar I, Van der Graaf W. The sarcoma diagnostic interval: a systematic review on length, contributing factors and patient outcomes. *ESMO Open.* 2020;5:e000592.
- Weaver R, O'Connor M, Carey Smith R, Sheppard D, Halkett GKB. "We're on a Merry-Go-Round": reflections of patients and carers after completing treatment for sarcoma. *Curr Oncol.* 2021;28:3003-14.

The safety and efficacy of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy and fenestration discectomy in the treatment of lumbar disc herniation

Seguridad y eficacia de la discectomía endoscópica transforaminal percutánea y la discectomía de fenestración en el tratamiento de la hernia de disco lumbar

Tiantian Zhao¹, Yang Liu², Feng Li³, Yang Zhang⁴, Shuai Zhang⁴, Bin Zhang⁴, and Junmao Gao^{4*}

¹College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang; ²Department of Spine, General Hospital of Jizhong Energy Xingtai Mining Group Co.; ³Department of Orthopaedics rehabilitation, Cangzhou Hospital of Integrated TCM-WM-Hebei, Cangzhou; ⁴Department of Orthopaedics, Hebei Yiling Hospital, Shijiazhuang, Hebei Province, China

Abstract

Background. The aim of the study was to explore the safety and efficacy of percutaneous transforaminal endoscopic discectomy (PTED) and fenestration discectomy (FD) in the treatment of lumbar disc herniation (LDH). **Material and methods.** The complete clinical data from 87 patients with LDH from our hospital were retrospectively analyzed. Patients were divided into a control group ($n = 39$, treated with FD) and a research group ($n = 48$, treated with PTED) according to the prescribed treatments. The basic operation conditions were compared across the two groups. Surgical outcomes were assessed. The incidences of complications and the life quality of patients were evaluated 1 year after surgery. **Results.** The patients in both groups completed the operation. The visual analog scale and Oswestry Disability Index score of patients in the research group was significantly lower while the Orthopaedic Association Score was significantly higher after surgery. The success rate of the operation in the research group which was significantly higher and the rate of complications was significantly lower. No statistical differences in the quality of life were observed between the patients ($p > 0.05$). **Conclusions.** PTED and FD are effective in the treatment of LDH. However, our study showed that PTED has a higher rate of treatment success, faster recovery times and is safer than FD.

Keywords: Lumbar disc herniation. Percutaneous transforaminal discectomy- Fenestration discectomy. Lumbar function. Complications. Quality of life.

Resumen

Objetivo. Investigar la seguridad y la eficacia de la discectomía endoscópica percutánea (DEP) y de la discectomía fenestrada (DF) en el tratamiento de la hernia de disco lumbar. **Método.** Se analizaron retrospectivamente los datos clínicos completos de 87 pacientes con hernia de disco lumbar. De acuerdo con el tratamiento prescrito, los pacientes fueron divididos en grupo control (DF, $n = 39$) y grupo de estudio (DEP, $n = 48$). Se compararon las condiciones básicas de funcionamiento de los dos grupos y se evaluaron los resultados de la cirugía, la incidencia de complicaciones y la calidad de vida al año de la operación. **Resultados.** Ambos grupos completaron la operación. En el grupo de estudio, las puntuaciones en la escala

*Correspondence:

Junmao Gao

E-mail: abc18931109512@163.com

Date of reception: 17-10-2021

Date of acceptance: 02-07-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000774

Cir Cir. 2023;91(2):153-161

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

visual análoga y ODI disminuyeron significativamente, mientras que las puntuaciones JOA aumentaron significativamente. La tasa de éxito de la operación en el grupo de estudio fue significativamente mayor que en el grupo control, y la incidencia de complicaciones fue significativamente menor que en el grupo control. No hubo diferencia significativa en la calidad de vida entre los dos grupos ($p > 0.05$). **Conclusiones.** La tasa de éxito del tratamiento con DEP fue mayor, y el tiempo de recuperación fue más rápido y más seguro que con la DF.

Palabras clave: Hernia discal lumbar. Discectomía transforaminal percutánea. Discectomía de fenestración. Función lumbar. Complicaciones. Calidad de vida.

Introduction

Lumbar disc herniation (LDH) refers to lumbar disc degeneration and rupture resulting in protrusion of the nucleus pulposus. This can lead to compression of the adjacent tissues and is frequently induced by trauma¹⁻³. The main clinical symptoms of LDH include pain in the low back and legs⁴. Recently, the incidence of people with sedentary lifestyles has increased due to changes in living habits and work styles which have contributed led to an increase in the incidence of LDH⁵. However, due to patients' insufficient understanding of surgery, the best treatment is often delayed and the long-term lower waist and lower limb pain seriously damages people's physical and mental health⁶. LDH can cause chronic low back pain, which may last for a long time and recur. The pain produced by LDH can seriously affect people's emotions and cause mental problems such as anxiety, depression, and insomnia⁷. However, the experience of pain is complex and highly subjective, and is affected by factors such as cognition, emotion, and belief, and it will directly affect the quality and level of life of patients in severe cases^{8,9}. However, due to the insufficient understanding of surgical treatment, it is easy to delay the optimal treatment time, which has severely damaged people's physical and mental health for a long time.

At present, the main treatment measures for LDH include conservative treatments¹⁰ and surgery. Conservative treatment includes relieving symptoms and improving functions through a series of physical methods^{11,12}. Surgery aims to decompress the spinal canal and if necessary, perform fusion internal fixation or use another method to maintaining the mechanical stability of the spine and relieve symptoms^{13,14}.

Mixter and Barr¹⁵ first reported that sciatica caused by LDH and nerve root compression can be cured by surgery which initiated the era of surgical treatment. Open surgery is the current clinical treatment for severe LDH. The development of minimally invasive

technologies¹⁶ for disc surgery has recently become more widely used in clinical practice. Open surgery is a high invasive surgery and requires extensive dissection of the muscles and soft tissues of the lower back resulting in severe trauma and post-operative pain¹⁷. FD discectomy is a modification of traditional open surgery. LDH surgery can be performed by full or hemilaminectomy. Compared to full laminectomy, hemilaminectomy reduces injuries and complications with good efficacy and shorter recovery times but it cannot completely overcome the disadvantages of traditional open surgery¹⁸.

Minimally invasive spinal techniques¹⁹ continue to emerge that do not require the paravertebral soft tissues to be stripped and cause reduced levels of trauma, intraoperative bleeding, and post-operative pain with faster recovery times. Furthermore, minimally invasive surgery can overcome the manipulation limitation of spinal canal stenosis and has unique advantages in the treatment of LDH. In this study, we analyzed and compared the safety and efficacy of percutaneous transforaminal discectomy (PTED) and fenestration discectomy (FD) in the treatment of LDH to inform the most appropriate choice of surgical method.

Materials and methods

Research subjects

The complete clinical data of 87 patients with LDH who were treated in our hospital from May 2018 to March 2020 were retrospectively analyzed. The patients were divided into a control group ($n = 39$) and a research group ($n = 48$) according to surgical methods. The inclusion criteria were diagnosis of LDH by X-ray and computer tomography examination, complete clinical pathological and follow-up data, patients who had volunteered to participate in the study, patients who were aware of the research and had given written informed consent after the operation, and patients who met the surgical indications.

Table 1. Baseline data

Characteristics	Control group (n = 39)	Research group (n = 48)	χ^2/t	p
Gender, n (%)				
Male	21	24	0.1275	0.7211
Female	18	24		
Mean age (years)	55.26 ± 16.14	54.81 ± 15.83	0.1321	0.8952
BMI (kg/m ²)	22.31 ± 2.62	21.84 ± 2.03	0.9427	0.3484
Course of disease (day)	10.26 ± 4.33	10.73 ± 4.06	0.5212	0.6036
Segment				
L3-L4	5	9	0.5624	0.7549
L4-L5	26	30		
L5-S1	8	9		
Prominent type				
Side	27	35	0.8681	0.8331
Central	6	5		
Near the central	4	4		
Lateral	2	4		

BMI: Body mass index.

The exclusion criteria were patients with malignant tumors and liver or kidney dysfunction. No statistically significant differences were observed between the two patient groups in terms of age, gender, stage of disease, course of the disease, and other baseline characteristics. These data are summarized in table 1. This study was approved by the Medical Ethics Committee of our hospital.

Surgical methods

Patients in the control group were treated with FD. After successful anesthesia, the patients were placed in the prone position. Iodine and alcohol were routinely used to disinfect the skin in the surgical area, and a sterile surgical drape was put in place. The C-arm of an X-ray machine was used for fluoroscopy. After disinfection, a median incision of 4 cm was made with the spinous process space of the diseased segment defined as the center. The skin was incised from the bony surface of the spinous process on the protruding side of the nucleus pulposus. The tissues were sequentially separated to the upper and lower margins of the lamina space. The bone window was opened and the tissues were separated to expose the dural sac, nerve roots, and the protruding nucleus pulposus. The protruding nucleus pulposus tissue was removed while avoiding the nerve root and dural sac. Finally, a large amount of normal saline was used to wash the operative incision and the

dural sac was protected using a collagen sponge to stop the bleeding. After sufficient hemostasis, all the instruments were checked, one drainage tube was put in place and the operative incision was sutured layer by layer to complete the operation.

Patients in the research group were treated with PTED. After routine disinfection, the surgical drape was placed around the surgical field. Under C-arm X-ray fluoroscopy, the location of the surgical incision was marked on the skin using a marker pen. Appropriate lidocaine was used for local infiltration anesthesia and an 18 G puncture needle was used for layer by layer anesthesia. C-arm fluoroscopy showed that the puncture needle was located at the medial edge of the pedicle and the posterior edge of the vertebral body. The puncture needle was inserted into the intervertebral disc and the guide wire was inserted. The dilator was used to expand the channel step by step and the endoscope was inserted. Under the microscope guidance, the diameter of the intervertebral foramen was shown to be too small. The inner edge of the articular process was removed visually using a power grinding drill to ensure that the intervertebral foramen was expanded and the endoscopic channel was established. Under endoscopy, the nerve root was compressed by the protruding nucleus pulposus and the nerve root was fully exposed. The protruding nucleus pulposus tissue was removed by the nucleus pulposus forceps to relieve the nerve root compression. Endoscopic observation showed sufficient decompression of the nerve roots

with significant fluctuation. Under direct observation, the endoscope and working cannula were removed and the subcutaneous tissue and skin were sutured with absorbable sutures. The wound was covered with a sterile dressing and the operation was completed. All patients were followed for 1 year after surgery.

Observational indicators

- The surgical conditions of patients in the two groups were compared including intraoperative blood loss, operation times, the length of surgical incisions, the post-operative ambulation starting time, and the length of hospital stays.
- The visual analog scale (VAS) was used to scores pain in the lumbar and legs of patients before surgery, after discharge, and at 3 and 6 months after surgery²⁰. The score was a 10-point system in which 0 indicated no pain and 10 indicated severe pain.
- The surgical efficacy was compared between the two groups. Six months after the operation, the surgical efficacy was determined according to the modified MacNab scoring standard²¹. When no significant improvements in lumbar and leg pain, lower limb muscle strength and sensorimotor, straight leg elevation were observed, the treatment was considered as having poor efficacy. If slight lumbar and leg pain was reported that did not affect life and work, the muscle strength and sensorimotor of lower limbs were weakened, and the straight leg elevation was $\leq 70^\circ$ but $> 30^\circ$, the treatment was considered as having good efficacy. If the lumbar and leg pain disappeared, the muscle strength and sensorimotor of lower limbs returned to normal, and the straight leg elevation was $> 70^\circ$ treatment was considered as having excellent efficacy. Excellent and good rate = (excellent cases + good cases)/total number of cases $\times 100\%$.
- The Oswestry Disability Index (ODI)²² was used to evaluate the impact of low back pain on the daily lives of patients before the operation, and 3 months, 6 months, and 1 year after operation. The higher the score, the more serious the dysfunction.
- Before surgery, and at 3 months, 6 months, and 1 year after surgery, the Japanese Orthopaedic Association Score (JOA)²³ was used to evaluate the lumbar spine function of patients from four dimensions of objective symptoms, subjective symptoms, daily life restrictions and urination function. The higher the score, the better the function.

- The incidence of complications between the two groups was compared including dural tears, nerve injury, dysesthesia of the limbs on the operation side, infections at the surgical incision, and spinal instability
- The SF-36 scale²⁴ was used to assess the quality of life of patients before and 1 year after surgery including physiological function, role-physical, physical pain, social function, energy, emotional function, mental health, and overall health dimension. The score of each dimension was out of 100 points and higher scores indicated higher quality of life. It mainly included physical function, cognitive function, role function, social function, and emotional function. The higher the score, the better the quality of life.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). A T-test was used to compare the quantitative data between the two groups. A Chi-square test was used to compare the qualitative data between the two groups. Differences between the means were analyzed using one, two, or three-factor analysis of variance (ANOVA) with or without repeated measurements followed by Bonferroni correction (Bonferroni post-hoc analysis). With an $\alpha = 0.05$ used as the test standard, a p-value threshold of < 0.05 was set to determine statistical significance.

Results

The operation status of the two groups of patients

The amount of intraoperative blood loss in the research group was lower than in the control group. The operation times, lengths of surgical incisions, the post-operative ambulation starting times and the lengths of hospital stays were statistically shorter in the research group compared to the control group ($p < 0.05$). The data are summarized in table 2.

VAS scores of the two groups of patients

The VAS scores reporting the degrees of pain were compared between the two patient groups before surgery, at discharge, and 3 and 6 months after surgery. The results showed no significant differences in the pre-operative VAS scores between the two groups ($p > 0.05$). The VAS scores of patients in the research group were significantly lower than in the control group at

Table 2. Comparison of surgical conditions between the two groups

Groups	Intraoperative blood loss (mL)	Time of operation (h)	Length of incision (cm)	Postoperative ground time (day)	Length of stay (day)
Control group (n = 39)	131.65 ± 25.14	1.97 ± 0.34	0.77 ± 0.18	3.34 ± 0.41	14.87 ± 3.94
Research group (n = 48)	29.58 ± 8.29	1.77 ± 0.23	2.87 ± 0.69	2.16 ± 0.97	10.67 ± 4.07
χ^2/t	26.4450	3.2611	18.4839	7.0936	4.8556
p	< 0.0001	0.0016	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

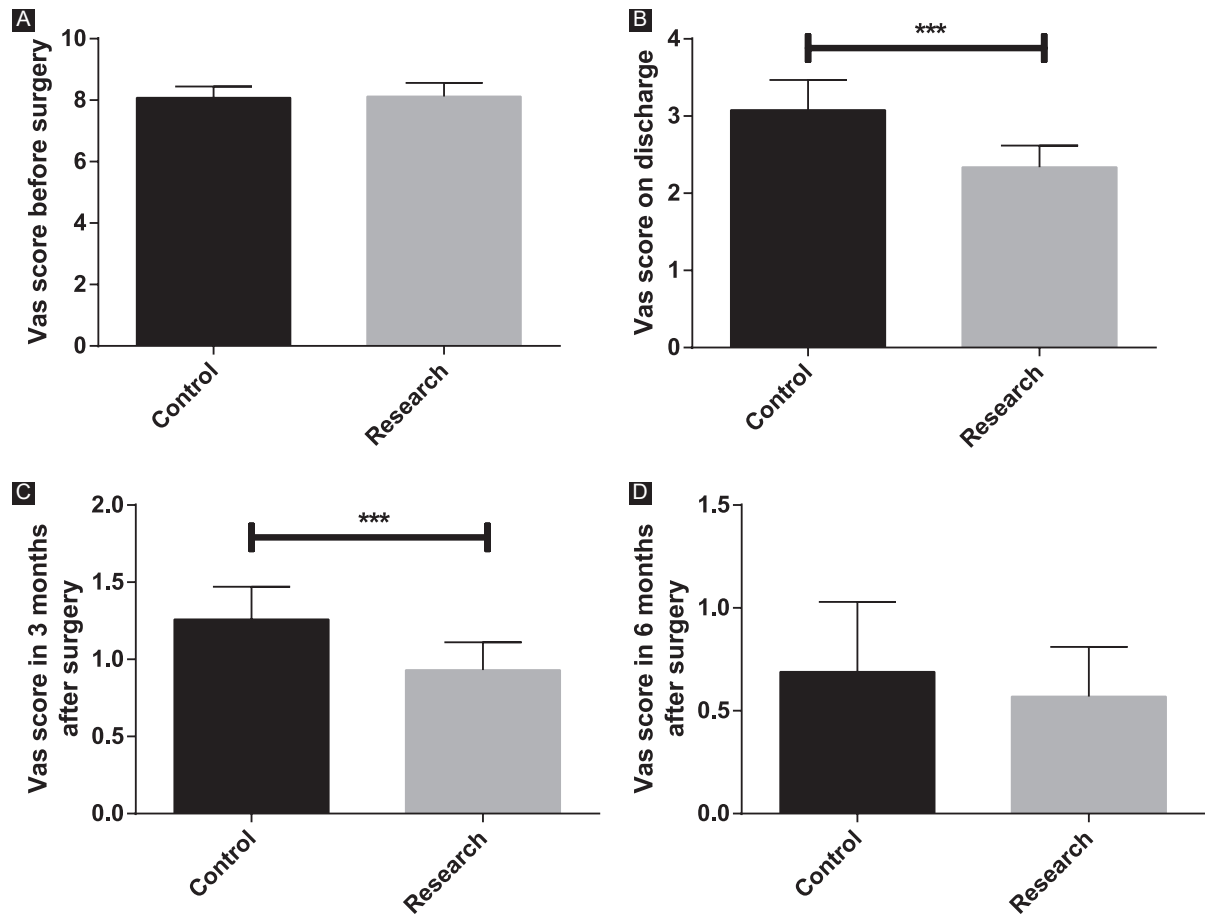


Figure 1. Comparison of visual analog scale (VAS) scores between the two groups. A: pre-operative VAS scores of the two groups of patients. B: VAS scores of the two groups of patients at discharge. C: VAS scores of the two groups of patients 3 months after surgery. D: VAS scores of the two groups of patients 6 months after surgery.

*** $p < 0.001$

discharge and at 3 months after surgery ($p < 0.05$). At 6 months after surgery, there was no significant difference in the VAS scores between the two groups ($p > 0.05$). The data are presented in figure 1.

The efficacy of PTED and FD

Six months after surgery, the incidence of excellent and good surgical outcomes in the research group was

Table 3. Comparison of efficacy between the two groups

Groups	Excellent, n (%)	Good, n (%)	Poor, n (%)	Excellent and good rate, n (%)
Control group (n = 39)	22	9	7	31
Research group (n = 48)	37	8	4	45
χ^2/t				3.9631
p				0.0465

Table 4. Comparison of Oswestry Disability Index scores between the two groups

Groups	Pre-operative	3 months after surgery	6 months after surgery	The first year after surgery
Control group (n = 39)	54.68 ± 6.48	39.64 ± 4.68	14.68 ± 2.84	12.34 ± 1.77
Research group (n = 48)	53.84 ± 7.21	24.15 ± 3.22	13.79 ± 3.67	12.19 ± 1.48
χ^2/t	1.4860	0.8494	0.7167	0.3484
p	0.5734	< 0.0001	0.2177	0.6679

significantly higher than in the control group ($p < 0.05$) as shown in table 3.

The ODI scores of the two groups of patients

No significant differences in pre-operative ODI scores were observed between the two groups ($p > 0.05$). From 3 months to 1 year after surgery, the ODI scores of the two groups showed a downward trend, and the ODI scores of the patients in the research group were significantly lower than in the control group at 3 months after surgery ($p < 0.05$). However, there was no significant difference in the ODI scores between the two groups at 6 months and 1 year after surgery ($p > 0.05$), as shown in table 4.

The JOA scores of the two groups of patients

No significant differences were observed in the pre-operative JOA scores between the two groups ($p > 0.05$). From 3 months to 1 year after surgery, the JOA scores of the two groups showed an upward trend, and the JOA scores of the research group were significantly higher than the control group at 3 months after surgery ($p < 0.05$). However, there was no significant difference in the JOA scores between the two groups at 6 months after and 1 year after surgery ($p > 0.05$). The results are presented in table 5.

The incidence of complications of the two groups of patients

In the research group, there was one case of hypoesthesia in the operative limb and two cases of incision infection. The total incidence of complications was 6.25%. In the control group, there was one case of dural tear, one case of nerve injury, two cases of hypoesthesia in operative limb, three cases of incision infection, and two cases of spinal instability. The total incidence of complications was 23.7% which was significantly higher than the control group ($p < 0.05$).

Quality of life of the two groups of patients

After 1 year of follow-up, the two groups were compared in terms of physical, cognitive, social, and emotional functions. Our data showed that before the treatment, there was no significant difference in the quality of life indicators between the two groups ($p > 0.05$). At 1 year of follow-up, the scores of all indicators in the two groups showed an upward trend, but there were no significant differences between the two groups ($p > 0.05$). The data are summarized in table 6.

Discussion

The intervertebral disc plays an important role in supporting the spine. As people age, the intervertebral discs begin to degenerate²⁵. As the water content of the

Table 5. Comparison of Japanese Orthopaedic Association scores between the two groups

Groups	Pre-operative	3 months after surgery	6 months after surgery	The 1 st year after surgery
Control group (n = 39)	12.64 ± 1.38	16.48 ± 2.06	21.87 ± 2.11	23.84 ± 3.24
Research group (n = 48)	12.21 ± 1.52	19.17 ± 1.87	22.73 ± 2.46	24.26 ± 3.91
χ^2/t	0.3145	0.4219	0.4980	0.7816
p	0.1752	< 0.0001	0.0878	0.5924

Table 6. Comparison of complications between the two groups

Groups	Dural tear	Nerve injury	Numbness of sensation in operative limb	Infection of incisional wound	Spinal instability	Total incidence
Control group (n = 39)	1	1	2	3	2	9 (23.1)
Research group (n = 48)	0	0	1	2	0	3 (6.25)
χ^2/t						5.1241
p						0.0236

nucleus pulposus decreases, the probability of prolapse gradually increases. Furthermore, the fibers in the annulus fibrosus become thick, brittle, and can develop cracks. After compression or even distortion, increased pressure of the nucleus pulposus leads to protrusion from the cracks into the spinal canal. This stimulates and compresses the spinal nerves and spinal cord causing a series of symptoms associated with LDH²⁶. LDH is caused by the disordered structure and function of the intervertebral disc. Patients with LDH often present with pain, numbness, and other symptoms²⁷ with major impacts on quality of life. There is an unmet clinical need for the development of effective treatment for patients with LDH.

In this study, we analyzed the safety and efficacy of PTED and FD in the treatment of LDH. The results showed that the two groups of patients completed surgery. Patients in the research group had lower levels of intraoperative blood loss, operation times, incision lengths, post-operative ambulation starting times, and hospital stays compared to those in the control group. These findings may be due to the target being visible during PTED. Furthermore, the location of the ruptured annulus fibrosus can be accurately located by contrast before surgery to reach the protruding position²⁸. The removal of the nucleus pulposus and direct decompression of nerve roots experience less damage from the spinal bone, paravertebral muscles, and soft tissue and so there is less damage to the body. Moreover, in PTED, the incision is smaller, there is less blood loss and the

post-operative recovery is faster, thus shortening the hospital stay of patients.

The VAS scores of patients in the research group were significantly lower than the control group at discharge and at 3 months after surgery, but there were no significant differences between the two groups at 6 months after surgery ($p < 0.05$). The results showed that both surgical procedures significantly improved the pain caused by LDH but that FD required stripping of the paravertebral muscles on the articular process and spinous process. This resulted in injury of the innervation nerve, muscle denervation, muscle degeneration and atrophy, and post-operative lumbar pain²⁹. PTED is a minimally invasive operation. Radiofrequency therapy can repair the damaged annulus fibrosus, reduce intraoperative blood loss, and reduce the risk of post-operative nerve root adhesion and intraspinal scar formation. Moreover, radiofrequency therapy can denervate the intervertebral disc and relieve pain³⁰. By comparing the ODI and JOA scores of patients at 6 months and 1 year after surgery, the ODI score of the research group was significantly lower than the control group. At 3 months after surgery, the JOA score was significantly higher than the control group. As pain is an important factor that impacts the recovery of lumbar spine function after surgery, if the sensation of pain sensation is relatively low, it can avoid the inability to get out of bed for functional rehabilitation

training due to intolerable pain, which is conducive to shortening the recovery time of the body function³¹.

The incidence of complications in the research group was significantly lower than the control group. PTED guarantees the safety of anatomical positions, and with the help of an endoscope can obtain a clear surgical field of vision. Furthermore, it can avoid damage to important tissues and organs such as blood vessels and the dura mater. The reduction of local damage is beneficial in lowering risks related to post-operative complications, maintaining the anatomical structure and the biomechanical stability of the lumbar spine³². Saline perfusion during PTED can also clear inflammatory mediators around the diseased intervertebral disc and prevent the accumulation of by-products caused by heat treatment to avoid infection³³. Finally, we compared the pre-operative and post-operative life quality scores of the two groups, and found no significant differences between the two groups ($p > 0.05$). Our results showed that both surgical procedures had long-term effects.

Conclusion

In conclusion, PTED and FD can effectively relieve pain and improve lumbar function in patients with LDH. However, PTED can significantly reduce the amount of intraoperative bleeding, trauma, recovery times, and the incidence of post-operative complications. Furthermore, PTDE was shown to be a safer approach and can be routinely used in the clinic.

Funding

The authors declare no funding was received.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of

the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Amin RM, Andrade NS, Neuman BJ. Lumbar disc herniation. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2017;10:507-16.
2. Vialle LR, Vialle EN, Henao JE, Giraldo G. Lumbar disc herniation. *Rev Bras Ortop.* 2015;45:17-22.
3. Benzakour T, Igoumenou V, Mavrogenis AF, Benzakour A. Current concepts for lumbar disc herniation. *Int Orthop.* 2019;43:841-51.
4. van der Windt DA, Simons E, Riphagen II, Ammendolia C, Verhagen AP, Laslett M, et al. Physical examination for lumbar radiculopathy due to disc herniation in patients with low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2:CD007431.
5. Citko A, Górski S, Marcinowicz L, Górska A. Sedentary lifestyle and nonspecific low back pain in medical personnel in North-East Poland. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1965807.
6. Rothoerl RD, Woertgen C, Brawanski A. When should conservative treatment for lumbar disc herniation be ceased and surgery considered? *Neurosurg Rev.* 2002;25:162-5.
7. Marshall PW, Schabrun S, Knox MF. Physical activity and the mediating effect of fear, depression, anxiety, and catastrophizing on pain related disability in people with chronic low back pain. *PLoS One.* 2017;12:e0180788.
8. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med.* 2019;131:438-44.
9. Tagliaferri SD, Miller CT, Owen PJ, Mitchell UH, Brisby H, Fitzgibbon B, et al. Domains of chronic low back pain and assessing treatment effectiveness: a clinical perspective. *Pain Pract.* 2020;20:211-25.
10. Gugliotta M, da Costa BR, Dabis E, Theiler R, Jüni P, Reichenbach S, et al. Surgical versus conservative treatment for lumbar disc herniation: a prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6:e012938.
11. Yuan S, Huang C, Xu Y, Chen D, Chen L. Acupuncture for lumbar disc herniation: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e19117.
12. Mitchell UH, Helgeson K, Mintken P. Physiological effects of physical therapy interventions on lumbar intervertebral discs: a systematic review. *Physiother Theory Pract.* 2017;33:695-705.
13. Heider FC, Mayer HM. Operative Therapie des lumbalen Bandscheiben- vorfalls[Surgical treatment of lumbar disc herniation]. *Oper Orthop Traumatol.* 2017;29:59-85.
14. Feng F, Xu Q, Yan F, Xie Y, Deng Z, Hu C, et al. Comparison of 7 surgical interventions for lumbar disc herniation: a network meta-analysis. *Pain Physician.* 2017;20:E863-71.
15. Barr JS, Mixter WJ. Posterior protrusion of the lumbar intervertebral discs. *JBJs.* 1941;23:444-56.
16. Ahn Y, Youn MS, Heo DH. Endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion: a comprehensive review. *Expert Rev Med Devices.* 2019;16: 373-80.
17. Kim M, Lee S, Kim HS, Park S, Shim SY, Lim DJ. A comparison of percutaneous endoscopic lumbar discectomy and open lumbar microdiscectomy for lumbar disc herniation in the Korean: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9073460.
18. Hamawandi SA, Sulaiman II, Al-Humairi AK. Open fenestration discectomy versus microscopic fenestration discectomy for lumbar disc herniation: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020; 21:384.
19. Soffin EM, Vaishnav AS, Wetmore DS, Barber L, Hill P, Gang CH, et al. Design and implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) program for minimally invasive lumbar decompression spine surgery: initial experience. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44:E561-70.
20. Crichton N. Visual analogue scale (VAS). *J Clin Nurs.* 2001;10:706-6.
21. Wang YB, Chen SL, Cao C, Zhang K, Liu LM, Gao YZ. Percutaneous transforaminal endoscopic discectomy and fenestration discectomy to treat posterior ring apophyseal fractures: a retrospective cohort study. *Orthop Surg.* 2020;12:1092-9.
22. Fairbank J. Use of Oswestry disability index (ODI). *Spine.* 1995;20:1535-7.
23. Kato S, Oshima Y, Oka H, Chikuda H, Takeshita Y, Miyoshi K, et al. Comparison of the Japanese Orthopaedic Association (JOA) score and modified JOA (mJOA) score for the assessment of cervical myelopathy: a multicenter observational study. *PLoS One.* 2015;10:e0123022. Erratum in: *PLoS One.* 2015;10:e0128392.
24. King JT Jr., McGinnis KA, Roberts MS. Quality of life assessment with the medical outcomes study short form-36 among patients with cervical spondylotic myelopathy. *Neurosurgery.* 2003;52:113-21.

25. Wang F, Cai F, Shi R, Wang XH, Wu XT. Aging and age related stresses: a senescence mechanism of intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:398-408.
26. Al Qaraghi MI, De Jesus O. Lumbar disc herniation. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021.
27. Kim JH, van Rijn RM, van Tulder MW, Koes BW, de Boer MR, Ginai AZ, et al. Diagnostic accuracy of diagnostic imaging for lumbar disc herniation in adults with low back pain or sciatica is unknown; a systematic review. *Chiropr Man Therap*. 2018;26:37.
28. Choi KC, Shim HK, Park CJ, Lee DC, Park CK. Usefulness of percutaneous endoscopic lumbar foraminoplasty for lumbar disc herniation. *World Neurosurg*. 2017;106:484-92.
29. Pang JY, Tan F, Chen WW, Li CH, Dou SP, Guo JR, et al. Comparison of microendoscopic discectomy and open discectomy for single-segment lumbar disc herniation. *World J Clin Cases*. 2020;8:2942-9.
30. Choi G, Lee SH, Raiturker PP, Lee S, Chae YS. Percutaneous endoscopic interlaminar discectomy for intracanalicular disc herniations at L5-S1 using a rigid working channel endoscope. *Neurosurgery*. 2006;58:ONS59-68; discussion ONS59-68.
31. Quan GM, Vital JM, Aurouer N, Obeid I, Palusnière J, Diallo A, et al. Surgery improves pain, function and quality of life in patients with spinal metastases: a prospective study on 118 patients. *Eur Spine J*. 2011;20:1970-8.
32. Qian J, Yu SS, Liu JJ, Chen L, Jing JH. Biomechanics changes of lumbar spine caused by foraminotomy via percutaneous transforaminal endoscopic lumbar discectomy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018;98:1013-8.
33. Azulay N, Forgerit M, Alava EG, Deplas A, Vialle R, Ragot S, et al. A novel radiofrequency thermocoagulation method for treatment of lower back pain: thermal conduction after instillation of saline solution into the nucleus pulposus--preliminary results. *Acta Radiol*. 2008;49:934-9.

Incidencia de lesiones vasculares asociadas a disrupción de la vía biliar secundaria a colecistectomía

Incidence of vascular lesions associated with disruption of the bile duct secondary to cholecystectomy

César M. Vargas-Sahagún¹, Elsa P. Alonso-López^{2*}, Vanessa Ortiz-Higareda² y José L. Martínez-Ordaz³

¹Servicio de Cirugía Endoscópica, American British Cowdray Medical Center; ²Servicio de Gastrocirugía, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ³Coordinación de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. Una de las complicaciones más serias de la colecistectomía es la disrupción de la vía biliar, la cual puede estar asociada con lesión vascular concomitante hasta en un 3.4%. Su incidencia, características demográficas y tratamiento son infra-reportados en todo el mundo. **Objetivo.** Conocer la incidencia de las lesiones vasculares en pacientes con diagnóstico de disrupción de la vía biliar secundaria a colecistectomía, del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019, confirmado por angiografía preoperatoria o por hallazgos transoperatorios. **Método.** Estudio retrospectivo, observacional y analítico de una serie de casos del 2015 al 2019. Encontrando 144 casos de disrupción de la vía biliar, 15 (10%) con lesión vascular concomitante. **Resultados.** La lesión vascular más frecuente fue la de la arteria hepática derecha, en 13 pacientes (87%). El nivel de disrupción biliar más habitualmente asociado fue Strasberg E3 y E4, en 5 pacientes (36%) cada uno. El tratamiento de la lesión vascular fue ligadura del vaso en 11 pacientes (73%). El tratamiento de la disrupción de vía biliar fue anastomosis hepático-yeyunal en 14 pacientes (93%). **Conclusiones.** La presencia de lesión de la arteria hepática derecha es la más frecuente y su ligadura no tiene una repercusión significativa en la reconstrucción biliodigestiva, siempre y cuando se realice una técnica adecuada (Hepp-Couinaud).

Palabras clave: Enfermedad de la vía biliar. Lesión vascular. Colecistectomía.

Abstract

Background. One of the most serious complications of cholecystectomy is bile duct disruption, which can be associated with concomitant vascular injury in up to 3.4%. The incidence, demographic characteristics and treatment are underreported worldwide. **Objective.** To determine the incidence of vascular lesions in patients with a diagnosis of bile duct disruption secondary to cholecystectomy from January 1, 2015 to December 31, 2019, confirmed by preoperative CT angiography or intraoperative findings. **Method.** Retrospective, observational and analytical study of a series of cases between 2015 and 2019. Where a total of 144 cases of bile duct disruption were found, 15 cases (10%) with concomitant vascular injury. **Results.** The most frequent vascular injury was of the right hepatic artery in 13 patients (87%). The level of biliary disruption most frequently associated was Strasberg E3 and E4 in 5 patients (36%), respectively. The treatment of vascular injury was ligation of the injured vessel in 11 patients (73%). The treatment established for the repair of biliary disruption was the hepatic jejunum anastomosis in 14 patients (93%).

*Correspondencia:

Elsa P. Alonso-López
E-mail: dra.paulina11@gmail.com

Fecha de recepción: 27-09-2021

Fecha de aceptación: 26-10-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000738

Cir Cir. 2023;91(2):162-170

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusions. *The presence of injury at the level of the right hepatic artery is the most frequent and its ligation did not show a significant impact on biliodigestive reconstruction, as long as an adequate technique is performed (Hepp-Couinaud).*

Keywords: *Bile duct disease. Vascular injury. Cholecystectomy.*

Introducción

La colecistectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizados en nuestra población. Una de las complicaciones más serias es la disrupción de la vía biliar, la cual ocurre en el 0.2-0.3% en colecistectomía abierta y en el 0.5-0.8% en colecistectomía laparoscópica; en el 3.4% se acompaña de lesión vascular concomitante^{1,2}.

Los factores predisponentes para una lesión vascular biliar son las variantes anatómicas (las cuales obstaculizan la identificación de las estructuras), la colecistectomía realizada en fase aguda de inflamación, la disección anterógrada de la vesícula biliar y la falta de experiencia del cirujano³.

En pacientes con lesión vascular biliar es frecuente que las estructuras estén debajo y detrás de la vesícula biliar por contracción inflamatoria. En estas circunstancias, la placa cística puede volverse corta y gruesa, reduciéndose notablemente de 3 a 4 cm. Si el plano de disección de la colecistectomía se encuentra detrás y se continúa hacia abajo de la placa, eventualmente se encontrará una vaina fibrosa alrededor del pedículo portal derecho. En caso de seccionar esta estructura, el conducto biliar y los vasos sanguíneos dentro de la vaina pueden ser lesionados^{3,4}.

Como medida de seguridad durante la colecistectomía, el desarrollo de la visión crítica de seguridad es vital para minimizar el riesgo de disrupción de la vía biliar. La retracción de la vesícula biliar o del hígado, las adherencias de estructuras pericolecísticas y la dificultad para encontrar la vesícula biliar son signos que orientan al cirujano para no realizar una disección anterógrada de la vesícula biliar, prefiriendo un procedimiento más seguro y limitado, como colecistostomía o colecistectomía subtotal^{4,5}.

La arteria hepática derecha es la más frecuentemente lesionada, con una incidencia del 7% (en pacientes sometidos a autopsias posterior a colecistectomía), y en pacientes con disrupción de la vía biliar aumenta del 11% al 47% (en pacientes estudiados por angiografía). Debido a que se encuentra por detrás del conducto hepático común, es la estructura más afectada en una disrupción alta.

Habitualmente no es reconocida ni identificada hasta la realización de estudios de imagen o durante la autopsia⁶.

La lesión de la vena porta tiene una incidencia del 4% y se encuentra en el segundo lugar de las lesiones vasculares relacionadas con disrupción de la vía biliar, usualmente en combinación con lesión de la arteria hepática común, y se ha asociado a una mayor morbilidad, manejo complejo y alta mortalidad^{7,8}.

El objetivo del presente estudio fue conocer las características demográficas y epidemiológicas de pacientes con lesiones vasculares y diagnóstico de disrupción de la vía biliar, así como su tratamiento, en un hospital de referencia de tercer nivel de la Ciudad de México.

Método

Se consideró una serie de casos de pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019, con diagnóstico de lesión vascular asociada a disrupción de la vía biliar secundaria a colecistectomía, confirmado por angiotomografía preoperatoria o por hallazgos transoperatorios.

Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años, con diagnóstico de disrupción de vía biliar y lesión vascular concomitante, y haber sido sometido a manejo quirúrgico.

Fueron excluidos todos los pacientes con lesiones biliares incompletas (Strasberg A, B, C y D). Se eliminaron los pacientes con pérdida del expediente clínico y ausencia de datos requeridos.

Se realizó estadística descriptiva usando promedios (\pm desviación estándar) para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Se documentaron el manejo, la cirugía realizada y la evolución posoperatoria tanto de la reconstrucción como del hígado. Todos los análisis se realizaron con SPSS 25 para Mac (Chicago, IL, USA).

Resultados

Fueron 144 pacientes con disrupción de la vía biliar operados entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre

de 2019, de los cuales en 15 (10%) hubo lesión vascular asociada a disrupción de la vía biliar posterior a la colecistectomía. Cinco pacientes (33%) fueron hombres y 10 (67%) mujeres. La edad promedio fue de 44.53 (\pm 18) años.

El abordaje quirúrgico inicial más frecuente en la colecistectomía fue por vía laparoscópica, en 14 (93%) pacientes, de los cuales en 7 (47%) se inició por laparoscopia y se convirtió a cirugía abierta y 1 (7%) paciente fue por abordaje abierto de inicio. Como hallazgos transoperatorios se reportaron vesícula escleroatrófica en 3 (21%) pacientes, fibrosis del triángulo de Calot en 2 (13%) pacientes, adherencias de la vesícula a la vía biliar en 2 (13%) pacientes, y anomalías anatómicas, piocolecisto e hidrocolecisto en 1 (7%) paciente. La disrupción de la vía biliar se identificó en el transoperatorio en 8 (53%) pacientes y en el posoperatorio en 7 (47%) pacientes (Tabla 1). Catorce (93%) pacientes fueron referidos de otras unidades. Entre la colecistectomía y la referencia a una unidad de tercer nivel la media fue de 9.4 (\pm 8.56) días.

Como parte del estudio a su ingreso a nuestra unidad se realizó angiogramografía en 8 (53%) pacientes, con hallazgos de lesión vascular (Fig. 1); otros estudios preoperatorios fueron colangiopancreatografía retrograda endoscópica en 2 (13%) pacientes y colangiografía por sonda t en 1 (7%) paciente. En 4 (27%) pacientes no se realizó ningún estudio a su ingreso por inestabilidad hemodinámica, documentándose la lesión vascular en el transoperatorio.

De acuerdo con la clasificación de Strasberg, las disrupciones más frecuentes fueron de tipo E3 y E4 en 5 (36%) pacientes cada uno, seguidos del tipo E2 en 3 (21%) pacientes y del tipo E5 en 1 (7%) paciente.

La lesión vascular más frecuente fue de arteria hepática derecha, en 12 pacientes (80%), seguida de la lesión de vena porta principal y la lesión de arteria hepática derecha concomitante en 1 (7%) paciente, lesión de arteria hepática izquierda y lesión de vena porta principal en 1 (7%) paciente y aneurisma de arteria hepática derecha en 1 (7%) paciente.

Como parte del tratamiento quirúrgico de la disrupción de la vía biliar se realizó anastomosis hepático-yeyuno abierta con técnica de Hepp-Couinaud en 14 pacientes (93%), y en 1 (7%) se realizó colocación de tutor sobre el sitio de disrupción de la vía biliar y colocación de drenaje, debido a inestabilidad hemodinámica al ingreso. Para el tratamiento de la lesión vascular se realizó ligadura en 11 (73%) pacientes, se reparó con cierre primario en 3 (21%) pacientes y se realizó aneurismectomía en un 1 (7%) paciente. Entre

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio (n = 15)

Edad, años	44.53 (\pm 18)
Sexo, M/F	5/10 (33/67%)
Abordaje inicial de la colecistectomía (laparoscópico/abierto)	14/1 (93/7%)
Hallazgos quirúrgicos iniciales de colecistectomía	
Vesícula escleroatrófica	3 (21%)
Fibrosis del triángulo de Calot	2 (13%)
Adherencias de vesícula a vía biliar	2 (13%)
Anomalías anatómicas	1 (7%)
Piocolecisto	1 (7%)
Hidrocolecisto	1 (7%)
Ninguno	5 (33%)
Momento de identificación de disrupción de vía biliar	
Transoperatorio	8 (53%)
Posoperatorio	7 (47%)

el ingreso y el tratamiento quirúrgico definitivo la mediana fue de 4 días (rango: 0-30). El tiempo transoperatorio fue en promedio de 231.67 (\pm 67.180) minutos. La hemorragia transoperatoria fue en promedio de 833.33 (\pm 840.42) ml. La mediana de los días de estancia posquirúrgica fue de 15 días (rango: 1-156).

La presencia de lesión vascular biliar y desarrollo de complicaciones médicas y quirúrgicas en el posoperatorio están relacionados con el aumento de la morbimortalidad. En nuestro estudio, la tasa de morbilidad fue del 67% (Tabla 2).

En el posoperatorio, las complicaciones médicas más frecuentes fueron neumonía en 4 (27%) pacientes, choque séptico secundario a colangitis en 3 (21%) pacientes, choque hipovolémico en 3 (21%) pacientes, lesión renal aguda en 2 (13%) pacientes y falla orgánica múltiple en 1 (7%) paciente.

Dentro de las complicaciones secundarias al procedimiento quirúrgico, las más frecuentes en el posquirúrgico inmediato (primeras 24 h) fueron isquemia hepática transitoria en 2 (13%) pacientes y falla hepática fulminante en 1 (7%) paciente. En el posquirúrgico mediato (24 horas a 7 días) fueron absceso hepático derecho en 2 (13%) pacientes, absceso residual en 2 (13%) pacientes, infección de herida quirúrgica en 1 (7%) paciente, bilioma en 1 (7%) paciente y seroma en 1 (7%) paciente. Las complicaciones tardías (> 7 días de postoperatorio) fueron hernia incisional en 2 (13%) pacientes, atrofia hepática en 1 (7%) paciente, fístula biliar en 2 (13%) pacientes, estenosis bilioentérica en 1 (7%) paciente y granuloma en 1 (7%) paciente. Seis pacientes (40%) no presentaron ninguna complicación quirúrgica.



Figura 1. **A:** angiotomografía que muestra una lesión de arteria hepática derecha secundaria a la colocación de clips posterior a una colecistectomía laparoscópica. **B:** angiotomografía que muestra una alteración importante de la perfusión en el lóbulo hepático derecho posterior a una lesión de arteria hepática derecha. **C:** angiotomografía que muestra un pseudoaneurisma de arteria hepática derecha secundario a lesión de esta.

Hubo una defunción (7%), del paciente con lesión de arteria hepática izquierda y lesión de vena porta principal a quien se le realizó ligadura (Fig. 2); no fue posible realizar derivación biliodigestiva por inestabilidad hemodinámica y falleció a las 12 horas del posoperatorio por falla hepática fulminante y falla orgánica múltiple.

Discusión

La colecistectomía está indicada en caso de litiasis vesicular sintomática y representa una de las intervenciones de cirugía digestiva más frecuentes. Se efectúa principalmente por laparoscopia y se basa en la disección del triángulo de Calot y en la obtención de la visión crítica de seguridad descrita por Strasberg. Las variaciones anatómicas y la inflamación de la vesícula biliar y del triángulo hepatocístico pueden dificultar este procedimiento quirúrgico y favorecer la aparición de lesiones vascular biliares, que el cirujano siempre debe tratar de evitar. En caso de dificultad perioperatoria, el cirujano no debe dudar en pedir ayuda, convertir a laparotomía o practicar una colecistectomía parcial o subtotal si hay inflamación significativa⁹.

La disrupción de la vía biliar puede tener complicaciones a corto y largo plazo, cursar con estancias hospitalarias prolongadas, requerir intervenciones adicionales y alterar la calidad de vida de estos pacientes; son un reto quirúrgico y su manejo requiere las habilidades de cirujanos hepatobiliares en centros de referencia⁹.

Las reconstrucciones biliodigestivas tienen resultados exitosos que van desde un 75% hasta un 98% en grandes centros hospitalarios de referencia. Numerosos factores pueden alterar los resultados y las complicaciones de este tipo de procedimientos, los cuales incluyen el tiempo de la reconstrucción, la sepsis

asociada, la lesión vascular y el uso de tutores biliares transanastomóticos. Los resultados y sus complicaciones también pueden verse afectados si los pacientes fueron referidos tras una reconstrucción previa fuera de un centro de tercer nivel, o según el tiempo y el momento del envío¹⁰.

La arteria hepática derecha es, por mucho, el vaso más afectado en la lesión vascular biliar (> 90%), pudiendo ser aislada o asociada a lesión de conductos biliares. Los estudios sugieren que la incidencia de la lesión de esta arteria en los pacientes con disrupción de la vía biliar principal secundaria a colecistectomía laparoscópica podría ser del 25%, aunque en centros con uso sistemático de angiogramografía en pacientes con disrupción de la vía biliar se ha reportado en el 41-61%, lo cual obedece a su proximidad con el conducto hepático común¹⁰.

Los casos de lesión de la arteria hepática derecha sin lesión biliar se presentan como oclusión o pseudoaneurismas, y raramente presentan síntomas o signos clínicos. Otras arterias que con menor frecuencia resultan afectadas son la hepática izquierda, la hepática común y los vasos marginales.

La lesión de la vena porta asociada a lesiones de la vía biliar surge casi siempre en un escenario de hemorragia masiva que amerita una maniobra urgente como la ligadura de esta vena. Esto lleva a los pacientes a desarrollar falla hepática fulminante y se requieren procedimientos como hepatectomía o trasplante hepático de urgencia. Es importante mencionar que puede haber casos con lesión de uno o más vasos¹⁰.

La lesión vascular más frecuente encontrada en nuestro estudio fue la de la arteria hepática derecha, de modo similar a lo reportado en la literatura, con una incidencia del 87%, la cual llega a estar

Tabla 2. Características, tipo de lesión vascular y biliar, manejo de la lesión vascular y evolución en 15 pacientes con diagnóstico de lesión vascular biliar

Paciente	Edad (años)	Sexo	Estado preoperatorio	Tipo de lesión vascular	Tipo de lesión de vía biliar (Strasberg)	Manejo de lesión vascular	Complicaciones posquirúrgicas (quirúrgicas)	Complicaciones posquirúrgicas (médicas)	Evolución final del paciente/evolución hepática
1	52	Femenino	Estable	AHD	E2	Ligadura	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena
2	26	Femenino	Inestable Colangitis	AHD	E2	Ligadura	Ci: ninguna CM: absceso residual CT: ninguna	Ci: IRA, choque séptico CM: ninguna CT: neumonía	Buena/buena
3	40	Femenino	Estable	AHD	E4	Ligadura	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena
4	63	Masculino	Estable	AHD	E3	Reparación	Ci: ninguna CM: absceso hepático derecho CT: atrofia hepática derecha, estenosis bilioentérica, fístula biliar, hernia incisional.	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Mala, estenosis bilioentérica/atrofia hepática derecha
5	32	Masculino	Estable	AHD	E4	Aneurismectomía	Ci: ninguna CM: absceso residual CT: granuloma	Ci: choque hipovolémico (sangrado transoperatorio) CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena
6	18	Femenino	Inestable Colangitis	AHD y VPP	E4	Ligadura	Ci: ninguna CM: absceso hepático derecho CT: ninguna	Ci: choque séptico CM: ninguna CT: neumonía, anemia, delirium, crisis convulsiva	Mala secundario a IRA grave/buena
7	62	Femenino	Estable	AHD	E3	Ligadura	Ci: isquemia hepática transitoria CM: ninguna CT: ninguna	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena
8	24	Femenino	Estable	AHD	E4	Reparación	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena
9	28	Masculino	Estable	AHD	E3	Ligadura	Ci: isquemia hepática transitoria CM: infección de herida quirúrgica, seroma CT: fístula biliar	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena

(continúa)

Tabla 2. Características, tipo de lesión vascular y biliar, manejo de la lesión vascular y evolución en 15 pacientes con diagnóstico de lesión vascular biliar (continuación)

Paciente	Edad (años)	Sexo	Estado preoperatorio	Tipo de lesión vascular	Tipo de lesión de vía biliar (Strasberg)	Manejo de lesión vascular	Complicaciones posquirúrgicas (quirúrgicas)	Complicaciones posquirúrgicas (médicas)	Evolución final del paciente/evolución hepática
10	68	Femenino	Estable	AHD	E2	Ligadura	Ci: ninguna CM: ninguna CT: hernia incisional	Ci: ninguna CM: ninguna CT: neumonía	Buena/buena
11	37	Masculino	Estable	AHD	E3	Ligadura	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Ci: IRA CM: ninguna CT: neumonía	Buena/buena
12	48	Femenino	Estable	AHD	E3	Ligadura	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena
13	72	Femenino	Inestable Choque hipovolémico	AHI y VPP	E5	Ligadura	Ci: falla hepática fulminante CM: ninguna CT: ninguna	Ci: choque hipovolémico, neumotórax secundario a CVC, falla orgánica múltiple CM: ninguna CT: ninguna	Mala, falla orgánica múltiple y muerte/ falla hepática fulminante
14	33	Femenino	Inestable Colangitis	AHD	E3	Ligadura	Ci: ninguna CM: bilioma CT: ninguna	Ci: choque séptico, choque hipovolémico (sangrado transoperatorio) CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena
15	65	Masculino	Estable	AHD	E4	Reparación	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Ci: ninguna CM: ninguna CT: ninguna	Buena/buena

AHD: arteria hepática derecha; AHI: arteria hepática izquierda; Ci: complicaciones inmediatas (< 24 h); CM: complicaciones mediatas (24 h a 7 días); CT: complicaciones tardías (> 7 días); CVC: catéter venoso central; IRA: insuficiencia renal aguda; VPP: vena porta principal.

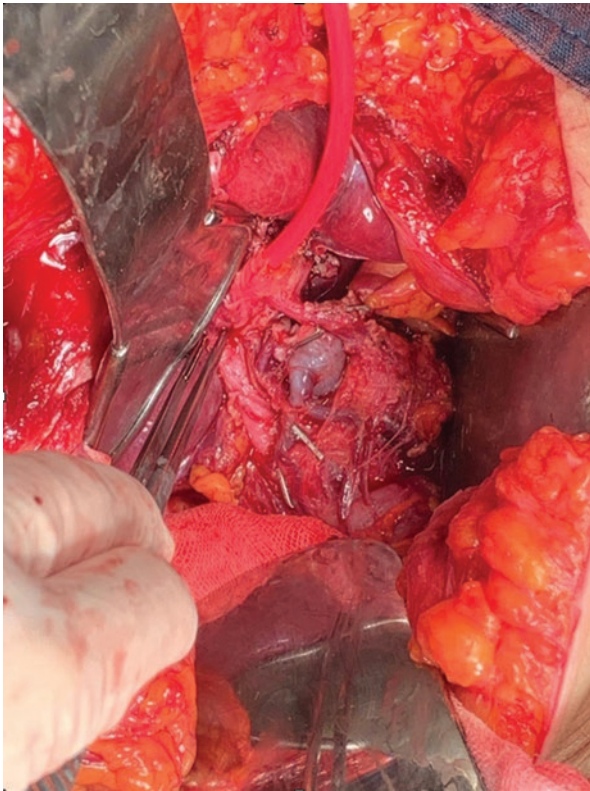


Figura 2. Lesión de arteria hepática izquierda y de vena porta principal con presencia de clips laparoscópicos.

representada en los estudios publicados hasta en el 90%. En segundo lugar en frecuencia encontramos la lesión de vena porta principal, con una incidencia del 13%, mayor que la reportada en la literatura, del 4%, en la cual mencionan lesión concomitante con la arteria hepática común; en nuestro estudio, en un caso se encontró asociación con lesión de arteria hepática derecha y en otro caso con lesión de arteria hepática izquierda¹¹.

Los factores más frecuentemente predisponentes para la lesión vascular asociada fueron la presencia de vesícula escleroatrófica, la fibrosis del triángulo de Calot y las adherencias de la vesícula a la vía biliar; hallazgos similares a los reportados en la literatura. Estos factores fueron asociados de la misma forma a lesiones de vena porta por acortamiento y engrosamiento de la placa cística, reduciendo notablemente de 3 a 4 cm y modificando las estructuras anatómicas, con predisposición a lesión vascular y disrupción de la vía biliar¹¹.

Como valoración inicial de la lesión vascular en pacientes con disrupción de la vía biliar debe realizarse una angiotomografía como estudio confirmatorio,

siempre que las condiciones del paciente lo permitan. Por lo tanto, al evaluar a un paciente con lesión vascular biliar es importante establecer el estado de suministro arterial hepático, en especial cuando es necesaria la escisión de la confluencia biliar y particularmente en pacientes con manejo primario fallido de disrupción de la vía biliar¹².

La disrupción de la vía biliar que con mayor frecuencia se asoció a lesión vascular en nuestro estudio corresponde a lesiones de los tipos E3 y E4 de Strasberg (36%), de modo similar a lo reportado en la literatura (29%); esto se debe a que la arteria hepática derecha transcurre alrededor del conducto hepático común a este nivel, motivo por el cual es mayor la asociación a lesión vascular. Las lesiones E1 y E2 tienden a progresar en el transoperatorio a lesiones E3 y E4 por isquemia de la vía biliar¹³.

A pesar de que Strasberg et al.³ recomiendan un periodo de 3 meses para la reparación de la vía biliar, el tratamiento establecido en nuestra unidad para la reparación de la disrupción de vía biliar fue la anastomosis hepático-yeyuno abierta con técnica de Hepp-Couinaud para una adecuada preservación de la vascularidad anastomótica, como describen Alves et al.², realizada en el 93% de nuestros pacientes. Esto explica el resultado óptimo mayor del 90% en nuestra unidad para el tratamiento de lesiones vasculares concomitantes.

Como parte del tratamiento de la lesión de la arteria hepática derecha, algunos autores sugieren la reconstrucción arterial para evitar la necrosis hepática, la fuga anastomótica bilioentérica y la estenosis biliar tardía. La reanastomosis utilizando una técnica termino-terminal generalmente es posible solo si la lesión está relacionada con una lesión transeccional parcial o completa del vaso, y se lleva a cabo después de la conversión inmediata a laparotomía. Otros autores recomiendan la ligadura de la arteria hepática derecha en caso de no poder realizar la anastomosis arterial, ya que se ha demostrado que la circulación colateral de la placa hilar provee un flujo arterial adecuado para la confluencia hepática y la porción extrahepática del conducto hepático izquierdo¹³.

En el 73% de los casos, el tratamiento de la lesión vascular fue la ligadura de la arteria hepática. En el 20% de las lesiones se realizó la reparación vascular como se describe en la literatura, con Prolene vascular 6-0, preservando la vascularidad del conducto biliar y facilitando la realización de la derivación bilio-digestiva. En cuanto a las lesiones vasculares con complicaciones tardías, como el pseudoaneurisma de

arteria hepática derecha, se realizó aneurismectomía y derivación biliodigestiva abierta en una sola intervención para disminuir la morbilidad de dos intervenciones invasivas; sin embargo, la literatura recomienda como tratamiento de primera elección la angioembolización¹³.

Las complicaciones médicas más frecuentes en nuestro estudio fueron la neumonía en el 27%, la sepsis de origen abdominal en el 27% y el choque hipovolémico en el 21% como complicación directa de lesión vascular, misma que favorece la estenosis recurrente biliodigestiva; sin embargo en nuestro estudio se reportó solo un caso (7%) como complicación de la lesión de arteria hepática derecha, lo cual explica la adecuada preservación de la vascularidad anastomótica con la técnica de Hepp-Couinaud a pesar de una lesión vascular con interrupción de la vía biliar. Dentro de las complicaciones posquirúrgicas mediatas más frecuentes encontramos absceso hepático derecho secundario a isquemia hepática, reportado en el 13%; estos cambios isquémicos pueden ser identificados al cuarto día después de la lesión de la arteria hepática, y en la literatura se han descrito en el 11-67% de los pacientes con lesión de la arteria hepática derecha y interrupción de la vía biliar¹⁴.

Se encontró en nuestro estudio una alta tasa de mortalidad en caso de lesión de la vena porta, que involucró a dos pacientes, de los cuales uno falleció por complicaciones asociadas a la lesión vascular (choque hipovolémico y falla hepática fulminante). Este tipo de lesiones se encuentran reportadas en la literatura con una mortalidad del 50-100%, siendo la causa la hemorragia exanguinante, como en nuestro paciente. La supervivencia con ligadura de la vena porta se acerca al 60% para pacientes con lesiones grandes o complejas cuando se realiza como medida de control de daños. Si el paciente sobrevive a la laparotomía inicial, la recuperación planificada se produce a las 24-48 horas para mitigar el síndrome del compartimento abdominal y evaluar la viabilidad intestinal. La reparación de la vena porta es usualmente por sutura y en ocasiones la reconstrucción es difícil, complicada por la hemorragia masiva y rara vez manejada satisfactoriamente. La tasa de mortalidad en nuestro estudio es similar a la reportada en la literatura y compromete un pequeño porcentaje de todas las lesiones vascular biliares¹⁴.

En la actual era laparoscópica, las lesiones vasculares biliares tienden a relacionarse con una mayor incidencia de lesiones proximales en comparación con la técnica abierta, siendo cada vez más frecuentes a pesar de contar con múltiples técnicas de seguridad;

su frecuencia es subestimada debido a que la interrupción de la vía biliar con lesión vascular concomitante es poco estudiada y reportada. Los estudios por angiotomografía deberán utilizarse de manera habitual para descartar una interrupción arterial y portal concomitante a la interrupción de la vía biliar. Es importante el traslado a un centro especializado en cirugía hepatobiliar o una unidad de tercer nivel para garantizar mejores resultados a corto y largo plazo^{15,16}.

Conclusiones

Las lesiones vasculares biliares constituyen una de las complicaciones más graves asociadas a la colecistectomía; en nuestro estudio concluimos que se presentan en el 10% de los pacientes con interrupción de la vía biliar, siendo la lesión de la arteria hepática derecha la más frecuentemente encontrada, en el 87% de los pacientes (aislada o asociada a lesión concomitante de otra estructura vascular), y su ligadura puede ser realizada con buen pronóstico en el 73% de los pacientes. En nuestro caso no hubo una repercusión significativa en la reconstrucción biliodigestiva con una técnica adecuada (Hepp-Couinaud). Es necesaria la búsqueda intencionada de una lesión vascular mediante angiotomografía y sospecharla por su alta frecuencia en los casos de interrupción de la vía biliar posterior a una colecistectomía.

Financiamiento

Los autores declaran no haber requerido ningún tipo de financiamiento para realizar este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Tzovaras G, Dervenis C. Vascular injuries in laparoscopic cholecystectomy: an underestimated problem. *Dig Surg.* 2006;23:370-4.
2. Alves A, Farges O, Nicolet J, Watrin T, Sauvanet A, Belghiti J. Incidence and consequence of an hepatic artery injury in patients with postcholecystectomy bile duct strictures. *Ann Surg.* 2003;238:93-6.
3. Strasberg SM, Gouma DJ. 'Extreme' vasculobiliary injuries: association with fondus-down cholecystectomy in severely inflamed gallbladders. *HPB (Oxford).* 2012;14:1-8.
4. Mieu BV, Mieu CM, Jeican II, Miclaus D, Pop TR, Constantea N, et al. Biliar and vascular anatomical variants in laparoscopic cholecystectomies. A retrospective study on 2123 patients. *RRAFCMMA.* 2018;17:3.
5. Wang Z, Yu L, Wang W, Xia J, Li D, Lu Y, et al. Therapeutic strategies of iatrogenic portal vein injury after cholecystectomy. *J Surg Res.* 2013;185:934-9.
6. Gupta V, Gupta V, Joshi P, Kumar S, Kulkarni R, Chopra N, et al. Management of post cholecystectomy vascular injuries. *Surgeon.* 2019;17:326-33.
7. Sarno G, Al-Sarira AA, Ghaneh P, Fenwick SW, Malik HZ, Poston GJ. Cholecystectomy-related bile duct and vasculobiliary injuries. *Br J Surg.* 2010;97:185-92.
8. Hafeez AB, Saud F, Zia H, Salman M, Yar N, Salih M, et al. Prognostication of learning curve on surgical management of vasculobiliary injuries after cholecystectomy. *Int J Hepatol.* 2016;2016:2647130.
9. Barbier L, Tabchouri N, Salame E. Técnica de la colecistectomía. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo.* 2021;37(2):1-12.
10. Guevara-Morales GR, Morales-Maza J. Importancia de la valoración vasculobiliar en pacientes con lesión de la vía biliar principal. *Cir Cir.* 2019;87:704-5.
11. Koffron A, Ferrario M, Parsons W, Nemcek A, Saker M, Abecassis M. Failed primary management of iatrogenic biliary injury. Incidence and significance of concomitant hepatic arterial disruption. *Surgery.* 2001;130:722-8.
12. Pulitanò C, Parks RW, Ireland H, Wigmore SJ, Garden OJ. Impact of concomitant arterial injury on the outcome of laparoscopic bile duct injury. *Am J Surg.* 2011;201:238-44.
13. Buell JF, Cronin DC, Funaki B, Koffron A, Yoshida A, Lo A, et al. Devastating and fatal complications associated with Combined vascular and bile duct injuries during cholecystectomy. *Arch Surg.* 2002;137:703-10.
14. Coleman KC, Warner RL, Bardes JM, Wilson A, Inaba K, Borgstrom D, et al. Successful management of injuries to the portal triad: a 2019 EAST master class video presentation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;87:240-6.
15. Maithel A, Grigorian A, Kabutey N, Sheehan BM, Gambhir A, Wolf RF, et al. Hepatoportal venous trauma: analysis of incidence, morbidity, and mortality. *Vasc Endovasc Surg.* 2020;54:36-41.
16. Mark GN, Scofield ML, Kirk G, Taylor M, Diamond T. Anomalous biliary and vascular anatomy-potential pitfalls during cholecystectomy. *Clin Anat.* 2017;30:1103-6.

Mayor grasa corporal, inactividad física e hipertensión arterial se asocian a una pobre calidad de vida en pacientes con diabetes tipo 2

Increased body fat, physical inactivity, and hypertension are associated with poor quality of life in patients with type 2 diabetes

Lubia Velázquez-López^{1*}, David Alva-Santana², Adriana Ocaña-Patiño³, Jorge Escobedo de la Peña¹ y M. Victoria Goycochea-Robles¹

¹Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Hospital Regional No. 1 "Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ²Escuela de Altos Estudios en Salud, Universidad La Salle; ³Coordinación de Educación e Investigación en Salud, Unidad de Medicina Familiar No. 28, IMSS. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. La diabetes es un importante problema de salud que afecta la calidad de vida a mediano y largo plazo. **Objetivo.** Identificar la asociación entre la calidad de vida y la comorbilidad, el control metabólico y el estilo de vida de pacientes con diabetes tipo 2. **Método.** Se realizó un estudio transversal en 392 pacientes. Se midieron la hemoglobina glucosilada, la glucosa de ayuno, el perfil de lípidos, la presión arterial, el peso, la circunferencia de la cintura y la composición corporal. Se evaluaron la neuropatía diabética, la enfermedad renal, la salud visual, la dieta y el ejercicio físico. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se midió con la encuesta en su versión corta de 36 ítems (SF-36). **Resultados.** La edad promedio fue de 54.6 años, el 68% fueron mujeres y la mediana de años de diagnóstico de diabetes fue de 7 años. Un 80% tienen una buena CVRS (SF-36 \geq 50). La dimensión con mayor puntaje fue función física (81.0), y la más baja fue vitalidad (46.5). La grasa corporal se asoció a más afectaciones en las dimensiones del SF-36 ($p < 0.05$). Los factores asociados a una peor CVRS son la inactividad física (odds ratio [OR]: 2.7; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.10-6.62; $p = 0.009$), la hipertensión arterial (OR: 1.78; IC95%: 1.05-3.02; $p = 0.032$) y ser mujer (OR: 2.7; IC95%: 1.45-5.27; $p = 0.002$). **Conclusiones.** Una pobre calidad de vida se asocia con mayor porcentaje de grasa, inactividad física e hipertensión en pacientes con diabetes tipo 2.

Palabras clave: Diabetes tipo 2. Calidad de vida. Inactividad física. Grasa corporal. Salud en la mujer.

Abstract

Background. Diabetes is a significant health problem that affects quality of life in the medium and long term. **Objective.** To identify the association between quality of life with comorbidity, metabolic control, and lifestyle in patients with type 2 diabetes. **Method.** A cross-sectional study was performed in 392 patients. Glycosylated hemoglobin, fasting glucose, lipid profile, blood pressure, weight, waist circumference and body composition were measured. Diabetic neuropathy, renal disease, visual health, diet and physical exercise were measured. Health-related quality of life (HRQoL) was measured with the 36-item Short Form survey (SF-36). **Results.** The mean age was 54.6 years, 68 % were women, median years of diabetes diagnosis was 7 years.

*Correspondencia:

Lubia Velázquez López

E-mail: lubia2002@yahoo.com.mx

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-05-2021

Fecha de aceptación: 05-08-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000441

Cir Cir. 2023;91(2):171-178

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

*Eighty percent had a good HRQoL (SF-36 \geq 50). The dimension with the highest score was physical function (81.0), and vitality the lowest (46.5). Body fat was associated with more impairments in the SF-36 dimensions ($p < 0.05$). Factors associated with worse HRQOL are physical inactivity (odds ratio [OR]: 2.7; 95% confidence interval [95%CI]: 1.10-6.62; $p = 0.009$), arterial hypertension (OR: 1.78; 95%CI: 1.05-3.02; $p = 0.032$) and being female (OR: 2.7; 95%CI: 1.45-5.27; $p = 0.002$). **Conclusions.** Poor quality of life is associated with higher fat percentage, physical inactivity and hypertension in patients with type 2 diabetes.*

Keywords: Type 2 diabetes. Quality of life. Physical inactivity. Body fat. Women health.

Introducción

La diabetes tipo 2 (DT2) es una enfermedad crónica de importancia en la salud pública por la magnitud que tienen sus complicaciones¹. En todo el mundo existen alrededor de 463 millones de personas con DT2². En México se reportó una prevalencia del 10.3% en adultos³.

Los pacientes con DT2 tienen un riesgo de mortalidad un 26% mayor en comparación con aquellos sin diabetes, y un riesgo hasta tres veces mayor de sufrir alguna enfermedad cardiovascular⁴. Las principales complicaciones microvasculares que se desarrollan en la DT2 son la nefropatía, la neuropatía y la retinopatía, con afectación en la esperanza de vida con un promedio de 10.5 años en comparación con personas sin diabetes⁵.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se refiere a la percepción que tiene un individuo de su estado físico, emocional y social, y su afectación en la salud⁶. En pacientes con diabetes, la asociación del control glucémico con la CVRS sigue siendo controversial; se ha identificado una asociación positiva del control glucémico con una mejor CVRS⁷⁻⁹. Aun así, también se ha reportado una falta de asociación entre la CVRS y el control glucémico, e incluso un control glucémico intensivo se ha asociado a puntajes más bajos en algunas esferas de la CVRS^{10,11}. En contraste, también se ha reportado que padecer comorbilidad con dos o más enfermedades, tener más de 10 años con diabetes y una hemoglobina glucosilada (HbA1c) $> 8\%$, son factores predictores de mala CVRS¹². A su vez, se conoce que la comorbilidad avanzada, los años de diagnóstico y la depresión afectan la CVRS¹³. En menor proporción se ha estudiado el efecto del estilo de vida con dieta y ejercicio, así como de indicadores antropométricos y de composición corporal, sobre la CVRS. Además, en pacientes del primer nivel de atención, la asociación de la CVRS con el control glucémico y la presencia de comorbilidad sigue siendo no contundente. Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue identificar la asociación entre la CVRS y

la comorbilidad, el control metabólico, el estilo de vida y las variables sociodemográficas en pacientes con DT2.

Método

Estudio transversal analítico en pacientes con DT2 del primer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en la Ciudad de México, México. Los pacientes fueron invitados a participar en sus clínicas de atención cuando acudían a sus citas de control, e invitados a acudir a la unidad de investigación sede. La participación en el estudio fue voluntaria y se obtuvo con la firma de la carta de consentimiento informado. La investigación fue aprobada por el Comité de Investigación Nacional del IMSS con el número de registro R-2012-785-059.

Criterios de elección de los participantes

Fueron incluidos pacientes con DT2 previamente diagnosticada por su médico, de edad ≤ 70 años, con y sin tratamiento farmacológico para la diabetes. Se excluyeron pacientes con complicaciones avanzadas o graves de la diabetes, amputación asociada a neuropatía periférica, ceguera, falla renal con diálisis o hemodiálisis, así como mujeres embarazadas.

Datos sociodemográficos, clínicos y de comorbilidad

Los datos sociodemográficos y la historia clínica fueron obtenidos por un médico investigador, quien realizó una exploración física completa. Se consideró como diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS) cuando el paciente fue diagnosticado por su médico tratante o mencionaba la indicación de fármacos por su médico para el tratamiento de la HAS. La presión arterial se midió en el brazo izquierdo, en dos ocasiones, con un esfigmomanómetro de mercurio. El diagnóstico de neuropatía periférica se realizó utilizando el cuestionario DN4 (dolor neuropático 4 preguntas),

además del uso del diapason de 128 Hz¹⁴. El deterioro visual fue considerado como el déficit para realizar actividades de la vida diaria relacionado con disminución de la agudeza visual (< 20/40) o del campo visual. El daño de la visión se estableció mediante revisión de fondo de ojo¹⁵. La enfermedad renal fue diagnosticada utilizando la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) para el cálculo de la tasa de filtrado glomerular; cuando el resultado de esta fue < 60 ml/min/1.73 m² se consideró como enfermedad renal¹⁶.

Estilo de vida

El ejercicio físico se consideró como al menos 150 min/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada, al menos 3 días/semana¹⁷. La terapia nutricional fue considerada cuando el paciente acudió a recibir asesoría nutricional personalizada con el profesional de la nutrición en al menos dos ocasiones en el año previo al estudio.

Datos bioquímicos, de antropometría y composición corporal

La HbA1c se determinó en sangre venosa luego de 12 horas de ayuno, utilizando el método de cromatografía líquida de alta resolución. La glucosa, la creatinina, los triglicéridos, el colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad fueron medidos con el método de fotometría automatizada (Roche Cobas 800 c701). Los parámetros antropométricos fueron registrados por dos nutricionistas certificadas, quienes siguieron el método propuesto por Habicht¹⁸ y las especificaciones recomendadas por Lohman et al.¹⁹.

La circunferencia de la cintura se midió en el punto medio entre la última costilla y el borde superior de la cresta ilíaca del lado derecho. La medición fue realizada en tres ocasiones, y para el análisis se utilizó el promedio de la segunda y la tercera mediciones.

Se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) a través de la medición del peso y la estatura. El porcentaje de grasa se determinó con el método de bioimpedancia de miembros inferiores, utilizando un analizador de composición corporal TANITA™ modelo TBF-215.

Calidad de vida relacionada con la salud

La CVRS se evaluó utilizando el cuestionario *Short Form-36* (SF-36) validado en población mexicana²⁰.

El instrumento consta de 36 ítems y comprende ocho dimensiones: función física, rol físico, dolor corporal y salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Se obtuvieron las puntuaciones del instrumento en total y de cada dimensión (0-100). Para fines de este estudio se clasificó la CVRS en dos categorías, baja y alta (puntuación ≤ 50 y ≥ 51, respectivamente), así como en cuartiles (puntuación ≤ 50, 51-74.9 y ≥ 75, respectivamente).

Análisis estadístico

Se calcularon medidas de frecuencias y proporciones, y medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables cuantitativas con distribución paramétrica se utilizaron el promedio y la desviación estándar, mientras que para las variables con distribución libre se utilizaron la mediana y el rango intercuartil.

Se utilizó la prueba t de Student para comparar la CVRS dividida en dos categorías, variables sociodemográficas, clínicas y de comorbilidad, mientras que para la CVRS en tres categorías se utilizó la prueba ANOVA de un factor. Para la glucosa y los triglicéridos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se realizó una prueba de correlación de Pearson para evaluar la correlación de la puntuación del SF-36 con los indicadores de control metabólico.

Se llevó a cabo un modelo de regresión logística múltiple para estimar el riesgo de tener una CVRS ≤ 50, asociado con otras variables sociodemográficas y clínicas. Como medida de asociación se estimó la *odds ratio* (OR), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) para todas las variables incluidas en el modelo. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

Resultados

En la tabla 1 se muestran los datos sociodemográficos y de comorbilidad. Fueron incluidos 392 pacientes, el 68% mujeres, con una edad promedio de 54.6 años y una mediana de diagnóstico de la diabetes de 7 años.

El 80% de la población estudiada tenía una puntuación de la CVRS > 50. Son más las mujeres que tienen una puntuación < 50 ($p = 0.001$), así como los pacientes con HAS ($p = 0.051$) y aquellos con enfermedad renal ($p = 0.044$). A su vez, los pacientes que realizan ejercicio físico tienen una puntuación > 50 ($p = 0.022$) (Tabla 2).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada (n = 392)

	n (%)
Mujeres/hombres	267 (68)/125 (32)
Escolaridad	
Básica	203 (52)
Media	133 (34)
Alta	56 (14)
Tratamiento para la diabetes	
Sin fármacos	15 (4)
Hipoglucemiante oral	300 (76)
Insulina	35 (9)
Hipoglucemiante e insulina	42 (11)
Consumo de tabaco	88 (22)
Consumo de alcohol	84 (21)
Educación en diabetes	127 (32)
Siguen una dieta	65 (17)
Realizan ejercicio físico	63 (16)
	Promedio ± desviación estándar
Edad (años)	54.6 ± 8.6
Peso (kg)	75.4 ± 14.9
IMC (kg/m ²)	30.5 ± 5.3
CC (cm)	100.5 ± 12.5
HbA1c (%)	8.45 ± 2.25
Colesterol total (mg/dl)	196.1 ± 41.3
LDL-c (mg/dl)	112.7 ± 31.9
HDL-c (mg/dl)	41.7 ± 11.2
PAS (mmHg)	124.5 ± 15.9
PAD (mmHg)	83.3 ± 11.1
	Mediana y rango intercuartil (25-75)
Diagnóstico de diabetes (años)	7 (3-11)
Glucosa en ayuno (mg/dl)	146 (117-201)
Triglicéridos (mg/dl)	179 (133-251)

CC: circunferencia de la cintura; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Se identificó que los pacientes con niveles más bajos de grasa corporal y de triglicéridos estuvieron en el Q3 del instrumento SF-36 (p = 0.005) (Tabla 3).

En la figura 1 se observa el promedio general y por dimensiones del SF-36. Los pacientes tienen una buena CVRS, con una media de 65.4. Las dimensiones de la CVRS más afectadas son la vitalidad y la salud en general.

Tabla 2. Comparación de indicadores sociodemográficos y clínicos con la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes estudiados (n = 392)

	CVRS		p
	SF-36 ≤ 50 n = 79 (20%)	SF-36 ≥ 51 n = 313 (80%)	
Edad	54.7 ± 8.7	54.1 ± 7.7	0.608*
Diagnóstico de diabetes (años)	4 (2-11)	6 (3-11)	0.032†
	n (%)‡		
Hombres	13 (10)	112 (90)	0.001
Mujeres	66 (25)	201 (75)	
Consumo de tabaco	20 (25)	68 (22)	0.494
Escolaridad			
Básica	45 (57)	158 (50)	0.588
Media	24 (30)	109 (35)	
Alta o profesional	10 (13)	46 (15)	
Consumo de alcohol	26 (33)	105 (33)	0.776
Sigue una dieta	10 (13)	55 (18)	0.294
Ejercicio físico	6 (8)	57 (18)	0.022
Comorbilidad			
Neuropatía periférica	18 (23)	59 (19)	0.416
Hipertensión arterial	44 (56)	136 (43)	0.051
Visión borrosa	47 (60)	188 (60)	0.975
EAU alterada >30 mg/g	14 (18)	53 (17)	0.868
TFG reducida <60 ml/min/1.73 m ²	7 (9)	11 (4)	0.044

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; EAU: excreción de albumina urinaria;

SF-36: *Short Form-36*; TFG: tasa de filtrado glomerular.

*Prueba t de Student (promedio y desviación estándar).

†Prueba de U de Mann-Whitney (mediana y rango intercuartil).

‡Prueba de χ^2 .

En la tabla 4 se muestra la correlación de la puntuación total y de las dimensiones del instrumento SF-36 con la HbA1c, el IMC, la circunferencia de la cintura y el porcentaje de grasa. La calificación total del instrumento se correlacionó de manera negativa con el porcentaje de grasa (p < 0.05). La dimensión función física tuvo una correlación negativa con los indicadores de IMC, circunferencia de la cintura y porcentaje de grasa. Un mayor porcentaje de grasa estuvo más correlacionado con menores calificaciones en las dimensiones función física, vitalidad y salud mental (p < 0.05).

La tabla 5 muestra el modelo de regresión logística del riesgo de una peor CVRS (puntuación < 50). Se identificó que ser mujer se relaciona con tener mayor riesgo (OR: 2.7; IC95%: 1.45-5.27; p = 0.002), así como la falta de ejercicio físico (OR: 2.7; IC95%: 1.10-6.62; p = 0.009) y el diagnóstico de HAS (OR: 1.78; IC95%: 1.05-3.02; p = 0.032).

Tabla 3. Comparación de indicadores metabólicos de la población estudiada, utilizando tres categorías del instrumento SF-36.

	CVRS			p
	Cuartil 1, ≤ 50 79 (20%)	Cuartil 2, 51-74.9 177 (45%)	Cuartil 3, ≥ 75 136 (34%)	
	Promedio ± desviación estándar*			
Edad (años)	54.0 ± 8.8	55.3 ± 8.7	54.1 ± 7.7	0.367
Peso (kg)	75.9 ± 15.7	74.8 ± 15.8	75.9 ± 13.2	0.792
IMC (kg/m ²)	31.3 ± 5.7	30.5 ± 5.7	30.0 ± 4.4	0.249
Circunferencia de cintura (cm)	101.7 ± 13.3	100.7 ± 13.0	99.4 ± 11.1	0.389
Grasa corporal (%)	44.4 ± 11.5	41.9 ± 11.8	40.5 ± 11.7	0.065
HbA1c (%)	8.5 ± 2.4	8.5 ± 2.1	8.4 ± 2.2	0.980
Colesterol total (mg/dl)	200.6 ± 45.2	192.8 ± 33.4	197.7 ± 47.5	0.320
LDL-c (mg/dl)	114.9 ± 38.9	113.8 ± 27.7	109.7 ± 32.6	0.413
HDL-c (mg/dl)	41.2 ± 10.3	43.1 ± 12.6	40.1 ± 19.5	0.054
PAS (mmHg)	125.5 ± 14.5	123.8 ± 14.6	125.4 ± 14.2	0.551
PAD (mmHg)	83.5 ± 9.7	83.1 ± 10.7	83.8 ± 10.0	0.840
	Mediana y rango intercuartil**			
Diagnostico de diabetes (años)	4 (2-10)	7 (3-12)	5 (2-9)	0.009
Glucosa (mg/dl)	137 (111-199)	152 (119-212)	142 (119-197)	0.521
Triglicéridos (mg/dl)	203 (137-267)	160 (129-221)	185 (138-269)	0.005

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud; HbA1c: hemoglobina glucosilada; HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal;

LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

*Prueba ANOVA de un factor.

**Prueba de Kruskal Wallis.

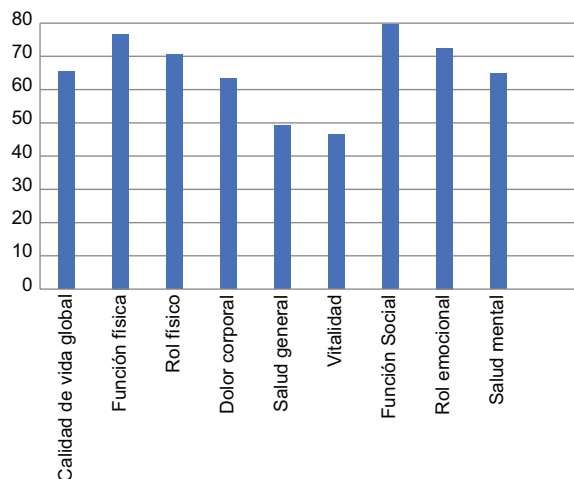


Figura 1. Puntuación promedio de la calidad de vida relacionada con la salud de forma global y en sus dimensiones de la población estudiada.

Discusión

Nuestros resultados demuestran la importancia que tienen los indicadores de composición corporal y su

afectación en las dimensiones de la CVRS en pacientes con DT2. Identificamos que los indicadores de IMC, circunferencia de la cintura y en mayor proporción la grasa corporal se correlacionan de manera negativa con la calificación total del instrumento, así como en las dimensiones función física, vitalidad y salud mental de la CVRS. Se ha reportado que una mayor obesidad y la presencia de síndrome metabólico se asocian a una pobre CVRS²¹. También se ha mencionado que una mayor percepción del peso corporal se asocia a menores puntuaciones de salud en general y vitalidad²². Estos hallazgos son clínicamente relevantes, ya que un mayor nivel de grasa corporal podría estar afectando tanto a la salud mental del paciente como a la función física y la vitalidad para realizar los cuidados necesarios de la enfermedad. En relación con la CVRS y el control glucémico, no identificamos una asociación, como se ha reportado previamente por otros autores^{7,23}. Esto pudiera explicarse por el descontrol glucémico que predomina en la población estudiada, con una HbA1c promedio de 8.4%, aunado a que la población estudiada, no presentaba ninguna

Tabla 4. Correlación de la puntuación total y por dimensiones del instrumento SF-36 con la hemoglobina glucosilada y los indicadores antropométricos y de composición corporal (n = 392)

	HbA1c %	IMC kg/m ²	CC cm	Grasa corporal %
<i>Puntuación SF-36 total</i>				
Correlación de Pearson	-0.028	-0.087	-0.075	-0.114
p	0.580	0.086	0.137	0.023
<i>Función física</i>				
Correlación de Pearson	-0.021	-0.132	-0.105	0.120
p	0.681	0.009	0.038	0.017
<i>Rol físico</i>				
Correlación de Pearson	-0.014	-0.051	-0.035	-0.075
p	0.783	0.314	0.494	0.136
<i>Dolor corporal</i>				
Correlación de Pearson	-0.025	-0.094	-0.108	-0.053
p	0.627	0.063	0.032	0.294
<i>Salud general</i>				
Correlación de Pearson	-0.029	-0.051	-0.078	-0.066
p	0.562	0.318	0.124	0.190
<i>Vitalidad</i>				
Correlación de Pearson	-0.041	-0.047	-0.043	-0.131
p	0.417	0.356	0.393	0.009
<i>Función social</i>				
Correlación de Pearson	-0.052	-0.036	-0.030	0.020
p	0.304	0.472	0.558	0.699
<i>Rol emocional</i>				
Correlación de Pearson	0.007	-0.020	0.004	-0.083
p	0.893	0.689	0.941	0.101
<i>Salud mental</i>				
Correlación de Pearson	-0.003	-0.064	-0.063	-0.160
p	0.950	0.208	0.213	0.001

CC: circunferencia de la cintura; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; SF-36: *Short Form-36*.

complicación severa que provoca una calidad de vida desfavorable. Aun así, se ha evidenciado que los tratamientos intensivos para el logro de metas estrictas (HbA1c < 6.5%) en ciertas poblaciones o grupos de edad pueden deteriorar la CVRS²¹.

En pacientes con diabetes se ha reportado una pobre CVRS con una puntuación de 50.1, mayor edad, depresión y presencia de comorbilidad²². En nuestros resultados, la media de la puntuación en el SF-36 fue de 65.4, siendo la calificación más alta para función social y la más baja para vitalidad. Más años de diagnóstico se asocian a una mejor CVRS. En este sentido, es importante señalar que es una población que aún no presenta complicaciones graves de la enfermedad, las cuales están descritas como asociadas a una mala CVRS, tales como amputaciones o enfermedad renal crónica con necesidad de diálisis o hemodiálisis²³.

Tabla 5. Modelo de regresión logística para identificar la asociación de una mala calidad de vida relacionada con la salud con variables sociodemográficas y metabólicas

	OR	IC95%	p
Edad	0.99	0.95-1.02	0.588
Diagnóstico de diabetes (años)	0.97	0.91-1.01	0.199
Sexo			
Hombre	1		
Mujer	2.82	1.32-6.05	0.007
Realiza ejercicio físico	1		
Sin realizar ejercicio físico	2.76	1.17-6.82	0.028
Sin HAS	1		
Con HAS	1.93	1.10-3.40	0.022
TFG >60 ml/min/1.73 m ²	1		
TFG <60 ml/min/1.73 m ²	2.2	0.79-6.2	0.128

HAS: hipertensión arterial sistémica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Se consideró como mala calidad de vida relacionada con la salud una puntuación del instrumento SF-36 ≤ 50.

En nuestros hallazgos, las mujeres presentaron un riesgo casi tres veces mayor de tener una pobre CVRS. Se ha reportado previamente que son las mujeres con diabetes las que ven más afectadas las dimensiones de la CVRS, en comparación con los hombres²⁴. Se requiere considerar las estrategias de atención en los pacientes con diabetes considerando aspectos de género, que permitan alcanzar un mejor cuidado de la enfermedad y por lo tanto una mejor CVRS tanto en hombres como en mujeres.

La enfermedad renal es una complicación que afecta gravemente la CVRS del paciente con diabetes²⁵. Al comparar la población con enfermedad renal, identificamos que esta condición se asocia a una mala CVRS aun cuando no haya evolucionado a falla renal, por lo cual las acciones de medicina preventiva deben ser dirigidas a la prevención de esta complicación en etapas tempranas.

En México, el 67.4% de los adultos con DT2 tienen diagnóstico de HAS, y ambas enfermedades incrementan el riesgo de complicaciones cardiovasculares³. La población estudiada con HAS tiene casi dos veces más riesgo de percibir una mala CVRS. Es importante hacer un seguimiento adecuado de los pacientes con HAS, en quienes un mal control del padecimiento pudiera estar condicionando una mala CVRS, además de un mayor riesgo de otras complicaciones de la enfermedad.

Parte del tratamiento integral del paciente se dirige al estilo de vida. Nosotros identificamos que los

pacientes que no realizan ejercicio físico tienen cerca de tres veces más riesgo de ver afectada su CVRS. Otros autores han encontrado esta asociación y que la mayor actividad física y el control de la glucosa se asocian a una mejor CVRS¹¹.

La dislipidemia es una comorbilidad frecuente en los pacientes con diabetes; se ha reportado que hasta un 63% la presentan³. En este sentido, se halló una puntuación < 50 del SF-36 en los pacientes con niveles de triglicéridos más altos. Es relevante otorgar tratamiento farmacológico y de estilo de vida para la dislipidemia en cuidado primario.

Las limitaciones de este estudio se encuentran en su diseño transversal, la mayor inclusión de mujeres y la falta de evaluación de la retinopatía diabética o las cataratas en la población estudiada. También consideramos una limitante que el instrumento SF-36 no incluye aspectos tales como trastornos del sueño, función cognitiva, función familiar y disfunción sexual, que son aspectos relevantes a estudiar en el paciente con diabetes que acude a medicina familiar.

Los pacientes estudiados sin complicaciones graves de la diabetes tienen una buena calidad de vida; sin embargo, la salud general y la vitalidad están afectadas. Son necesarias futuras investigaciones de tipo cohorte o con mayor tamaño de muestra para evaluar la asociación de las puntuaciones del instrumento SF-36 con variables metabólicas en los pacientes que acuden a clínicas del primer nivel de atención.

Conclusiones

La CVRS se afecta con la presencia de HAS, la falta de ejercicio físico, el mayor porcentaje de grasa y el sexo femenino en pacientes con DT2 del primer nivel de atención. Es necesario evaluar la CVRS en los pacientes sin complicaciones graves de la enfermedad con la finalidad de incidir en estrategias tempranas que permitan mejorar el control metabólico y el control de la comorbilidad, y prevenir las complicaciones de la diabetes, para alcanzar y mantener una buena CVRS.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades de las unidades de medicina familiar del IMSS en la Ciudad de México las facilidades otorgadas para realizar esta investigación.

Financiamiento

Los autores declaran que el financiamiento fue otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México, a través del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social, con número de registro SALUD-2012-1-181015.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la publicación de este trabajo científico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Zghebi SS, Steinke DT, Carr MJ, Rutter MK, Emsley RA, Ashcroft DM. Examining trends in type 2 diabetes incidence, prevalence and mortality in the UK between 2004 and 2014. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1537-45.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
- Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. [Prevalence of previously diagnosed diabetes mellitus in Mexico.]. *Salud Publica Mex*. 2018;60:224-32.
- Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, Hivert MF, Horton ES, Kalyani RR, et al. Primary prevention of ASCVD and T2DM in patients at metabolic risk: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 31;jc.2019-01338. doi: 10.1210/jc.2019-01338. Online ahead of print.
- Wang Z, Liu M. Life years lost associated with diabetes: an individually matched cohort study using the U.S. National Health Interview Survey data. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;118:69-76.
- Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:205-18.
- Svedbo Engström M, Leksell J, Johansson UB, Borg S, Palaszewski B, Franzén S, et al. Health-related quality of life and glycaemic control among adults with type 1 and type 2 diabetes — a nationwide cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17:141.
- Kuznetsov L, Griffin SJ, Davies MJ, Lauritzen T, Khunti K, Rutten GE, et al. Diabetes-specific quality of life but not health status is independently associated with glycaemic control among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional analysis of the ADDITION-Europe trial cohort. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;104:281-7.
- Dogan H, Harman E, Kocoglu H, Sargin G. Can metabolic control variables of diabetic patients predict their quality of life? *J Am Soc Hypertens*. 2016;10:81-8.
- Jing X, Chen J, Dong Y, Han D, Zhao H, Wang X, et al. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:189.

11. Goh SG, Rusli BN, Khalid BA. Diabetes quality of life perception in a multiethnic population. *Qual Life Res.* 2015;24:1677-86.
12. López-Carmona JM, Rodríguez-Moctezuma R. [Adaptation and validation of quality of life instrument Diabetes 39 for Mexican patients with type 2 diabetes mellitus]. *Salud Publica Mex.* 2006;48:200-11.
13. Dhillon H, Nordin RB, Ramadas A. Quality of life and associated factors among primary care asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:3561.
14. Pérez C, Gálvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Díaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:66.
15. Klein R, Klein BEK. Epidemiology of ocular functions and diseases in persons with diabetes. En: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB, et al., editores. *Diabetes in America.* Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018. p. 21.1-21.49.
16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604-12.
17. Foster C, Shilton T, Westerman L, Varney J, Bull F. World Health Organisation to develop global action plan to promote physical activity: time for action. *Br J Sports Med.* 2018;52:484-5.
18. Habicht JP. [Standardization of quantitative epidemiological methods in the field]. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1974;76:375-84.
19. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editores. *Anthropometric standardization reference manual.* Champaign, IL: Human Kinetics; 1988.
20. Durán-Arenas L, Gallegos-Carrillo K, Salinas-Escudero G, Martínez-Salgado H. [Towards a Mexican normative standard for measurement of the short format 36 health-related quality of life instrument]. *Salud Publica Mex.* 2004;46:306-15.
21. Goh SG, Rusli BN, Khalid BA. Evolution of diabetes management in the 21st century: the contribution of quality of life measurement in Asians. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24:190-8.
22. Stojanovi M, Cvetanovi G, An elkovi Apostolovi M, Stojanovi D, Ran i N. Impact of socio-demographic characteristics and long-term complications on quality of life in patients with diabetes mellitus. *Cent Eur J Public Health.* 2018;26:104-10.
23. Cepeda Marte JL, Javier A, Ruiz-Matuk C, Paulino-Ramirez R. Quality of Life and Nutritional Status in diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13:576-80.
24. Raya-Tena A, Fernández-San-Martín MI, Martín-Royo J, Casañas R, Psicodep G, Jiménez-Herrera MF. Quality of life in people with depression and physical comorbidity from a gender perspective. *Atencion Primaria.* 2021;53(2):101946.
25. Rebollo-Rubio A, Morales-Asencio JM, Pons-Raventos ME, Mansilla-Francisco JJ. Review of studies on health related quality of life in patients with advanced chronic kidney disease in Spain. *Nefrologia.* 2015;35:92-109.

Effectiveness of laser hemorrhoidoplasty in the treatment of hemorrhoidal disease

Eficacia de la hemorroidoplastia láser en el tratamiento de la enfermedad hemorroidal

Ayberk Dursun^{1*}, Gizem Kilinc Tuncer², Korhan Tuncer³, Cem Karaal³, Gürsoy Erdoğan³, and Mustafa Emiroglu³

¹Department of General Surgery, Erciş Şehit Rıdvan Çevik State Hospital, Van; ²Department of General Surgery, University of Health Sciences İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir; ³Department of General Surgery, University of Health Sciences İzmir Tepecik Training and Research Hospital, İzmir. Turkey

Abstract

Introduction. Minimally invasive techniques still continue to maintain their popularity in hemorrhoidal disease. In this study, we aimed to present the symptomatic recovery and recurrence rates, post-operative pain levels, and complication rates of patients treated with the laser hemorrhoidoplasty (LHP) method in our clinic. **Methods.** The data of patients who underwent LHP due to Grades 2, 3, and 4 internal hemorrhoidal disease in our clinic were reviewed retrospectively. The patients enrolled in the study were followed for at least 6 months (6 months, 1 year, and 2 years) and their results were analyzed. **Results.** A total of 103 patients were included in the study. Seventy-five (72.8%) of them were male and the mean age was 41.6 ± 13.6 years. The mean operation time was 17.9 ± 5.2 min and minor complications developed in 3 (2.9%) patients postoperatively. Mean time to return to normal daily life was 2.17 (1-11) days. Recurrence developed in 16 (17.6%) patients with Grades 2 and 3 disease and in 6 (50%) of 12 patients with Grade 4 disease ($p = 0.019$). **Conclusion.** LHP is a popular procedure which is effective in selected patient groups with acceptable recurrence rates.

Keywords: Laser hemorrhoidoplasty. Hemorrhoids. Hemorrhoidal disease. Proctology.

Resumen

Objetivo. Presentar las tasas de recurrencia y recuperación sintomática, los niveles de dolor posoperatorio y las tasas de complicaciones de los pacientes tratados con hemorroidoplastia láser en nuestra clínica. **Método.** Los datos de los pacientes que se sometieron a hemorroidoplastia láser debido a enfermedad hemorroidal interna de grados 2, 3 y 4 en nuestra clínica se revisaron retrospectivamente. Los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos durante al menos 6 meses (6 meses, 1 año y 2 años) y se analizaron sus desenlaces. **Resultados.** Se incluyeron en el estudio 103 pacientes, de los cuales 75 (72.8%) eran de sexo masculino. La edad media fue de 41.6 ± 13.6 años. El tiempo operatorio medio fue de 17.9 ± 5.2 minutos. Se desarrollaron complicaciones menores en 3 (2.9%) pacientes en el posoperatorio. El tiempo medio de reincorporación a la vida diaria normal fue de 2.17 (1-11) días. La recurrencia se observó en 16 (17.6%) pacientes con enfermedad de grados 2 y 3, y en 6 (50%) de 12 pacientes con enfermedad de grado 4 ($p = 0.019$). **Conclusiones.** La hemorroidoplastia láser es un procedimiento popular que es efectivo en grupos de pacientes seleccionados, con tasas de recurrencia aceptables.

Palabras clave: Hemorroidoplastia láser. Hemorroides. Enfermedad hemorroidal. Proctología.

*Correspondence:

Ayberk Dursun

E-mail: dursunayberk845@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 24-05-2022

Date of acceptance: 04-08-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000287

Cir Cir. 2023;91(2):179-185

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Introduction

Hemorrhoidal disease is a very common pathology and significantly impairs quality of life in populations¹. Since hemorrhoidal disease is very common in the population, and complications such as incontinence, bleeding, and anal stenosis that impair quality of life may occur after hemorrhoidectomy; minimally invasive techniques with less complications still continue to maintain their popularity. Although laser hemorrhoidoplasty (LHP) is the most up-to-date among these techniques, there are few studies on this method. The LHP is a safe, less painful, and minimally invasive surgical procedure. Therefore, it is defined as a suitable method for the treatment of hemorrhoidal disease². There are also studies in the literature describing LHP with high short-term success rates in terms of downstaging and symptomatic improvement. Furthermore, the same studies add that this method is associated with a high risk of minor post-operative complications and long-term recurrence³.

In this study, we aimed to present the symptomatic recovery and recurrence rates, post-operative pain levels, and complication rates of patients treated with the LHP method in our clinic.

Materials and methods

The data of patients who underwent LHP surgery for Grades 2, 3, and 4 internal hemorrhoidal disease between January 1, 2018, and March 10, 2020, were analyzed retrospectively. Patients who underwent the LHP procedure, were older than 18 years of age, did not respond to medical treatments, had complete patient registration data, and had a follow-up period of at least 6 months were included in the study. Patients who did not complete the minimum 6-month follow-up period after the operation and whose contact and follow-up information were missing were excluded from the study. Patients with infective perianal pathologies such as acute thrombosed hemorrhoidal pouches, inflammatory bowel disease involving the anus or rectum, anal fistula, perianal abscess, and cellulitis were not operated.

Parameters

Parameters were defined as patients' age, gender, American Society of Anesthesiology (ASA) score, whether they had undergone any procedure related to

hemorrhoidal disease in the past, presence of asthma/chronic obstructive pulmonary disease (COPD), post-operative follow-up times, number and grade of internal hemorrhoidal pouches, presence of complications, mean operation time, total hospital stay, symptomatic recovery, and recurrence rate. The presence of recurrence was recorded according to the examination and anamnesis findings of the patients at the 6th month, 1st year, and 2nd year period after the operation in the outpatient clinics. The visual analog scale (VAS) (0 points: no pain, 10 points: the most severe pain ever felt) scale was used to measure the pain score on the 1st day, 2nd day, and 1st month postoperatively. A satisfaction questionnaire with a Likert-type question (1: Not at all satisfied, 7: Very satisfied) was also administered to the patients. The patients were followed up at the 1st week, 1st month, 6th month, 1st year, and 2nd year after the operation. Patients who did not heal completely (100%) symptomatically were considered recurrence.

Laser system

In the laser system, we use (Neov[®] Laser System), a diode laser with a wavelength of 1470 nm has a power of 6 watts. Each shot lasts 3 s and releases 18 Joules of energy. Each hemorrhoid pouch was shooted between 3 and 6 shots depending on its size and ablated with an energy ranging from 54 to 108 J per hemorrhoid pouch.

Surgery technique

The operations were performed in the operating room under spinal anesthesia and in the lithotomy position. The surgeries were performed by the same surgical team and patients were hospitalized for one night after the operation.

Statistical analysis

Statistical analyzes were performed using SPSS version 25.0 software. The conformity of the variables to the normal distribution was examined using Kolmogorov–Smirnov/Shapiro–Wilk tests. Descriptive analyzes were given using the mean \pm standard deviation for normally distributed variables, and the median (Q1-Q3) for non-normally distributed variables. Descriptive statistics were made by giving demographic characteristics, frequency, and percentage

values. To compare two groups for independent and continuous variables t-test was used in groups with normal distribution and Mann–Whitney U test was used in groups with non-normal distribution. The Kruskal–Wallis test was used to compare more than two groups. *Post hoc* Bonferroni test was used for pairwise comparisons in cases where there was a significant difference between the groups. Pearson's Chi-square or Fisher's Exact Chi-square test was used in the analysis of categorical variables; $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

Results

A total of 103 patients were included in the study. Twelve patients who did not meet the inclusion criteria were excluded from the study. Seventy-five (72.8%) of the patients were male and the mean age was 41.6 ± 13.6 . Ten of the patients (9.7%) were ≥ 65 years of age. According to Goligher classification, 37 (35.9%) patients had Grade 2, 54 (52.4%) patients had Grade 3, and 12 (11.7%) patients had Grade 4 internal hemorrhoidal disease. Bleeding (56.3%), palpable prolapsed pouches (48.5%), and pain in the perianal region (46.6%) were the most common pre-operative symptoms, respectively. The anesthesia scores of the patients were ASA 2 in 58 (56.3%) patients, ASA 1 in 37 (35.9%) patients, and ASA 3 in 8 (7.8%) patients. 12 (11.6%) patients had a history of previous surgery related to internal hemorrhoidal disease.

Surgical outcomes

The mean number of pouches operated per patient was 2.48 ± 0.624 and the mean operative time was 17.9 ± 5.2 min. The operative time of the patients showed a homogeneous distribution (Fig. 1).

Eight of the patients underwent lateral internal sphincterotomy or skin tag excision in the same session after LHP due to symptomatic anal fissure or skin tag. LHP was not applied to patients with additional perianal fistula and other perianal region pathologies to hemorrhoids.

Complications

There were no intraoperative complications in the patients. Post-operative complications were seen in 3 (2.9%) patients including; bleeding requiring hospitalization in one patient, bleeding and pain in one patient,

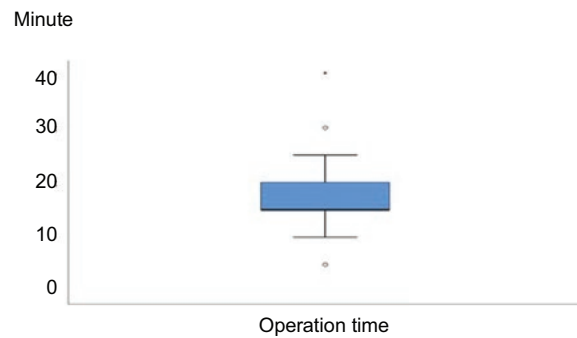


Figure 1. Distribution of operation times.

and headache due to spinal anesthesia in one patient. The patient with bleeding and pain was discharged after 10 days of clinic follow-up due to perianal pain (VAS pain score was 8 on the post-operative day 1). The bleeding seen in this patient spontaneously disappeared on the follow-up day 4. Age, gender, degree of hemorrhoid disease, presence of additional pathologies (fissure and skin tag), previous hemorrhoid surgery, second session, number of internal pouches, ASA score, and presence of asthma or COPD were not statistically significant factors for the occurrence of complications. None of the patients developed complications such as perianal sepsis, abscess, surgical site infection, submucosal fistula, or urinary retention. A second operation was not required due to complications and no mortality was observed. One hundred (98%) of the patients were discharged after one night follow-up. The mean time to return to normal daily activities was 2.17 (1-11) days.

Pain analysis

When the post-operative pain scores were compared using the VAS, there was a statistically significant difference between the follow-up days ($p < 0,001$). Paired comparisons of measurements at different times with the *post hoc* Bonferroni test (pair-wise comparisons; adj.sig. = p value) were also discussed and statistically significant differences were shown between each measures (Table 1).

The mean pain score of the patients on the 1st day after surgery was 3. There were four patients with a pain score of 5 and more. Three of these patients had a pain score of 5, while one had a score of 8. Three of the patients with a pain score of 5 on the 1st day were found to have a pain score below 5 on the 2nd day. Whereas the patient with a pain score of 8 had a pain score of 5 on the 2nd day (The only patient with a pain score of 5 or higher on the 2nd day).

Table 1. Visual analog scale descriptive statistics analysis

VAS/ time	n	Minimum	Maximum	Mean ± SD
VAS post-operative day 1	103	1	8	3.0 ± 0.9
VAS post-operative day 2	103	0	5	1.1 ± 0.7
VAS post-operative month 1	103	0	1	0.1 ± 0.3

VAS: visual analog scale.

Table 2. Comparison of Grade 2 and 3 disease with Grade 4 in terms of recurrence

Grade	Recurrence, count (%)		Total	p
	Yes	No		
Grade 2 and Grade 3	75 (82.4)	16 (17.6)	91 (100.0)	0.019*
Grade 4	6 (50.0)	6 (50.0)	12 (100.0)	

*Fisher's exact test was used

Recurrence

Recurrence was detected in 22 (21.4%) of 103 patients during the 6-24 month follow-up period. Recurrence was observed in 17.6% of patients operated for Grades 2 and 3 hemorrhoidal disease and 50% of patients operated for Grade 4 disease, and the difference was statistically significant ($p = 0.019$) (Table 2). There was no statistically significant difference between Grades 2 and 3 internal hemorrhoidal diseases for recurrence.

Subgroups of different parameters that may affect relapse were examined. Except for the grade of hemorrhoidal disease, no significant correlation was found between the subgroups for recurrence (Table 3).

Considering the follow-up period of the patients, recurrence was detected 14 (13.6%) of 103 patients who completed the 6-month follow-up, 18 (21.2%) of the 85 patients who completed the 12-month follow-up, and 4 (25%) of the 16 patients who completed the 24-month follow-up period. We observed that the recurrence rate increased proportionally as the follow-up period increased. However, this proportional increase was not statistically significant. Median recurrence time was 6 months (min-max: 3-15 month). Recurrence developed in 2 (25%) of 8 patients who underwent LIS and skin tag excision due to anal fissure. The proportional increase compared to total recurrence was not statistically significant. Twelve patients had a previous hemorrhoids surgery history before the LHP (conventional hemorrhoidectomy

Table 3. Analysis of parameters for recurrence

Parameters	Subgroups	Recurrence		p	χ^2
		No, n (%)	Yes, n (%)		
Age (years)	≥ 65	8 (9.9)	2 (9.1)	0.912	0.012
	< 65	73 (90.1)	20 (90.9)		
Sex	Female	23 (28.4)	5 (22.7)	0.596	0.281
	Male	58 (71.6)	17 (77.3)		
Additional surgical procedure	Yes	6 (7.4)	2 (9.1)	0.678	0.068
	No	75 (92.6)	20 (90.9)		
Grade	2	30 (37.0)	7 (31.8)	0.035	6.699
	3	45 (55.6)	9 (40.9)		
	4	6 (7.4)	6 (27.3)		
Complication	No	79 (97.5)	21 (95.5)	0.518	0.264
	Yes	2 (2.5)	1 (4.5)		
Second LHP	No	74 (91.4)	18 (81.8)	0.242	1.651
	Yes	7 (8.6)	4 (18.2)		
History of previous hemorrhoid surgery	No	69 (85.2)	22 (100)	0.065	3.689
	Yes	12 (14.8)	0		
Internal Pouch Count	1	6 (7.4)	1 (4.5)	0.733	0.622
	2	30 (37.0)	10 (45.5)		
	3	45 (55.6)	11 (50.0)		
ASA score	1	30 (37.0)	7 (31.8)	0.680	0.772
	2	44 (54.3)	14 (63.6)		
	3	7 (8.6)	1 (4.5)		
Asthma/COPD	No	77 (96.3)	21 (95.5)	1.000	0.029
	Yes	12 (3.8)	1 (4.5)		

$p < 0.05$ was considered statistically significant. Pearson's or Fisher's Kesin Ki kare tests were used. LHP: laser hemorrhoidoplasty; ASA: American Society of Anesthesiologists; COPD: chronic obstructive pulmonary disease

surgery in 10 patients, band ligation (LBL) in one patient, stapled hemorrhoidopexy in one patient). No recurrence was detected in any of these 12 patients.

Specifically, a 59-year-old male patient, who underwent low anterior resection for rectal cancer 8 years ago and had disease-free survival after oncological treatment, underwent the LHP procedure for symptomatic Grade 3 internal hemorrhoidal disease which is resistant to medical treatment. No recurrence was observed in this patient's 9-month follow-up.

Second session LHP was performed 11 patients due to the persistence of symptoms after the first

surgery. Symptomatic complete recovery was achieved in 7 (63.6%) of 11 patients and recurrence occurred in 4 patients (36.4%) during their follow-up. The median application time of the second session to the patients was the 2nd month after the first surgery (min: 1st month, max: 13th month). The follow-up times of the patients who underwent the second session were evaluated according to the date of the second surgery.

Patient satisfaction

In the satisfaction evaluation, 83 (80.6%) of 103 patients at the end of 6-month follow-up, 61 (81.3%) of 75 patients at the end of 12-month follow-up, and 12 (80%) of 15 patients at the end of 24-month follow-up stated that they were very satisfied/satisfied with LHP in terms of symptomatic recovery after surgery. No statistically significant difference was observed in terms of satisfaction during the follow-up periods.

Discussion

The first use of diode lasers was in 2005⁴. Ablation with laser devices was presented by Karahalilo lu under the name of "LHP procedure"^{5,6}. The procedure can be performed under local or regional anesthesia. Karahalilo lu performed the procedure in the lithotomy position⁵. Due to the sensitivity and short range of diode lasers, they are less likely to damage deep anatomical structures than other lasers⁷⁻⁹. Devices with a 980 nm wavelength were used in the beginning^{5,10,11}. 1470 nm devices gained popularity due to less damage to surrounding tissues^{2,12,13}. We performed all of our operations under spinal anesthesia in the lithotomy position with a 1470 nm wavelength diode laser.

In the literature, different recurrence rates, different follow-up periods, and different disease characteristics have been described. Different surgical techniques and different amounts of energy were applied in different studies. This makes comparison and standardization difficult. For example, Naderan et al. used a 980 nm laser device and did not include patients with Grade 4 disease and ASA 3 anesthesia score. In this study, they stated that there was no difference between Milligan-Morgan (MM) hemorrhoidectomy and laser application in terms of recurrence during the 12-month follow-up period¹⁰. Weyand et al. used a laser device with a wavelength of 1470 nm, added mucopexy when necessary, and followed 497 patients with grade 2-3-4 disease and ASA 1-2-3 anesthesia

score for 6 months. They also treated proctological diseases such as anal fissure and fistula in the same session and explained a recurrence rate of 8.8% in all patients². Jahanshahi et al. reported no recurrence in any patient after 12 months of follow-up in their publication although they did not include additional proctologic diseases, did not apply mucopexy, and used a 980 nm diode laser device¹⁴. This is one of two publications describing a 0% recurrence rate^{14,15}. Bruscianno et al. followed their patients for an average of 8.6 months, and excluded patients with an ASA score of 3 and undergone previous surgery for hemorrhoidal disease¹⁵.

Describing the results of the longest follow-up (5 years) in the literature, Faes et al. reported a high recurrence rate of 34%³. On the other hand Karahalilo lu published two studies in 2007 and 2010, and reported the recurrence rate decreased significantly from 31.2% to 5.8% with the addition of mucopexy to the procedure. Karahalilo lu was the first to mention the practice of repetitive sessions in LHP in the literature¹⁶. In our series, a total of 103 patients were followed for 6-24 months. All patients with anesthesia scores of ASA 1-2-3 were included in our study, and LHP was also applied to patients with Grade 4 disease. Patients who underwent additional procedures due to perianal fissure and skin tag were also included in the study. Our recurrence rates increased as the follow-up period increased, but this increase was not statistically significant. This result is thought to be due to the lower number of patients with a 2-year follow-up period. Our recurrence rates are significantly higher in Grade 4 disease than in Grades 2 and 3 diseases. We did not apply the second session to all recurrences due to limited data in the literature. Additional mucopexy was not applied in our operations. Mucopexy application may reduce our recurrence rates when the results of the studies are evaluated.

The biggest advantage of LHP is that it provides a quick return to work because it is less painful. Post-LHP pain score was found to be significantly lower than conventional methods^{7,10,11}. In a publication evaluating 341 patients, it was stated that the pain score was low and the time to return to work was short after LHP¹⁴. There was a significant decrease in pain measurement on the 2nd day compared to the 1st day in our study. This decrease in pain scores in a short time is also one of the most important reasons for the short return times to work. In a study conducted in Italy, it was reported that 20 patients (40%) returned to their normal daily activities on the 1st day, and all patients (100%) on the

2nd day after surgery¹⁵. In our study, the mean time for patients to return to normal daily life was 2.17 (1-11) days.

Weyand et al. stated that after 6 months from the operation, 91% of the patients were very satisfied/satisfied with the surgery and suggested having the LHP surgery again². In our satisfaction analyzes, 80.6% of the patients at the end of 6 months, 81.3% at the 12th month, and 80% at the 24th month stated that they were very satisfied/satisfied. Recurrences increased proportionally as the follow-up period increased, but the satisfaction rates of the patients were not change. This is a result of both the regression of the grades of the disease due to the shrinkage of the pouches, and the significant decrease in symptoms such as bleeding/prolapse due to fibrosis, although some patients' complaints continue after laser application. Because in our study, all patients who did not fully recover symptomatically were accepted as recurrence, but there are also patients whose pouches regressed significantly, although their symptoms continued.

Another advantage of LHP is low complication rates. Brusciano et al. did not report any complications other than edema and minor bleeding¹⁵. Karahalilo lu et al. and Jahanshahi et al. reported an infection rate 0.6% and 0.58%, respectively^{5,14}. Contrary to the literature, Faes et al. reported a high rate of minor complications due to the procedure as 18%. In our study, among 103 patients minor complications were observed in 3 (2.9%) patients. None of our patients required reoperation due to complications, and no subgroup was observed associated with the occurrence of complications. In another study, they stated that the number of pouches did not affect the complication rate whereas the amount of energy in joules applied per patient significantly affect postoperative complications².

Considering the low rate of procedure-related complications, LHP can be used safely in risky patients with an ASA score of 3, with additional comorbidities and bleeding risk, using long-term anticoagulants and with diabetes. The short operation time is another factor that reduces the risk of anesthesia. The need for intensive care after LHP is also extremely low. In our study, only 1 (0.97%) patient was hospitalized in the intensive care unit for one night with the recommendation of the anesthesia unit due to the patient's risky chronic diseases.

One of the biggest limitations of using laser devices is their high cost^{3,5,9,10,17}. Giamundo et al. calculated the cost of LHP to be over 15 times that of band ligation. However, they suggested that laser should be preferred

over LBL technique due to its efficiency despite its high cost⁹. LHP avoids the need for multiple dressings by a qualified nurse due to incisional discharge, which is common after MM surgery¹⁵. Short return time to daily activities also significantly reduces high cost^{5,15}. Furthermore, the cost analysis of techniques using disposable advanced vessel sealing devices is similar¹⁵. Specially developed optical fiber is disposable but its cost is significantly less than the expensive stapler which is used in stapled hemorrhoidopexy⁵. Costs can be reduced by multiple use of these materials after proper sterilization¹⁶. In addition, LHP has a short learning curve of 3–5 cases for surgeons, and the use of laser devices is easy to teach surgery residents¹⁰. Surgery residents played an active role in our team.

Limitations

The limitations of our study are its retrospective design, shorter follow-up of some patients, and the lack of a comparison group.

Conclusion

LHP is a safe method in the treatment of Grade 2 and 3 disease whereas the recurrence rate is high in the treatment of Grade 4 disease. Recurrence rates can be reduced by adding mucopexy, optimizing the amount of energy applied to the tissue, the number of shots, and repeated sessions in appropriate patients. LHP is a popular procedure with acceptable recurrence rates and efficacy in selected patient groups, but needs standardization and improvement.

Funding

The authors declare that they have not received funding for this study.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

1. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol.* 2012;18:2009-17.
2. Weyand G, Theis CS, Fofana AN, Rüdiger F, Gehrke T. Laserhemorrhoidoplasty with 1470 nm diode laser in the treatment of second to fourth degree hemorrhoidal disease-a cohort study with 497 patients. *Zentralbl Chir.* 2019;144:355-63.
3. Faes S, Pratsinis M, Hasler-Gehrer S, Keerl A, Nocito A. Short-and long-term outcomes of laser haemorrhoidoplasty for grade II-III haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis.* 2019;21:689-96.
4. Wang D, Zhong KL, Chen JL, Wang XX, Pan K, Xia LG, et al. Effect of diode laser coagulation treatment on grade III internal hemorrhoids. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2005;8:325-7.
5. Karahaliloglu AF. Laser hemorrhoidoplasty (LHP): a new surgical procedure for the treatment of advanced hemorrhoidal illness. *Coloproctology.* 2010;32:116-23.
6. Karahaliloglu AF. Laser Hemorrhoidoplasty (LHP). 1^oo Curso Proctologica Laser. Spain: Hospital Universitario Santa Cristina de Madrid, (Lecture and Demonstration Operation; 2009.
7. Plapler H, Hage R, Duarte J, Lopes N, Masson I, Cazarini C, et al. A new method for hemorrhoid surgery: intrahemorrhoidal diode laser, does it work? *Photomed Laser Surg.* 2009;27:819-23.
8. Plapler H. A new method for hemorrhoid surgery: experimental model of diode laser application in monkeys. *Photomed Laser Surg.* 2008;26:143-6.
9. Giamundo P, Cecchetti W, Esercizio L, Fantino G, Geraci M, Lombezzi R, et al. Doppler-guided hemorrhoidal laser procedure for the treatment of symptomatic hemorrhoids: experimental background and short-term clinical results of a new mini-invasive treatment. *Surg Endosc.* 2011;25:1369-75.
10. Naderan M, Shoar S, Nazari M, Elsayed A, Mahmoodzadeh H, Khorgami Z. A randomized controlled trial comparing laser intra-hemorrhoidal coagulation and milligan-morgan hemorrhoidectomy. *J Invest Surg.* 2017;30:325-31.
11. Maloku H, Gashi Z, Lazovic R, Islami H, Juniku-Shkololli A. Laser hemorrhoidoplasty procedure vs open surgical hemorrhoidectomy: a trial comparing 2 treatments for hemorrhoids of third and fourth degree. *Acta Inform Med.* 2014;22:365-7.
12. Plapler H, Mancini MW, Sella VR, Bomfim FR. Evaluation of different laser wavelengths on ablation lesion and residual thermal injury in intervertebral discs of the lumbar spine. *Lasers Med Sci.* 2016;31:421-8.
13. Cselik Z, Aradi M, von Jako RA, Lelovics Z, Juhász I, Egyházi Z, et al. Impact of infrared laser light-induced ablation at different wavelengths on bovine intervertebral disc *ex vivo*: evaluation with magnetic resonance imaging and histology. *Lasers Surg Med.* 2012;44:406-12.
14. Jahanshahi A, Mashhadizadeh E, Sarmast MH. Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: a short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir.* 2012;84:329-32.
15. Bruscianno L, Gambardella C, Terracciano G, Gualtieri G, di Visconte MS, Tolone S, et al. Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg.* 2020;72:851-7.
16. Karahaliloglu AF. First results after laser obliteration of first-and second-degree hemorrhoids. *Coloproctology* 2007;29:327-36.
17. Senagore A, Mazier WP, Luchtefeld MA, MacKeigan JM, Wengert T. Treatment of advanced hemorrhoidal disease: a prospective, randomized comparison of cold scalpel vs. contact Nd: YAG laser. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:1042-9.

Does neoadjuvant chemotherapy provide any benefit for surgical de-escalation in luminal B, HER2(-) breast cancers?

¿La quimioterapia neoadyuvante proporciona algún beneficio para la desescalada quirúrgica en el cáncer de mama HER2(-) luminal B?

Aysegul Aktas^{1*}, Meryem Gunay-Gurleyik¹, Fugen Aker², Yasar Kaan-Akgok², and Elif Atag³

¹Department of General Surgery, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital; ²Department of Pathology, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital; ³Department of Medical Oncology, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital. University of Health Sciences Turkey, Istanbul, Turkey

Abstract

Background. The use of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in less aggressive breast cancer (BC) is controversial. **Objective.** To investigate the effect of neoadjuvant chemotherapy in HER2 negative luminal B breast cancer. **Patients and methods.** Patients between January 2016 and December 2021 were retrospectively evaluated. **Results.** A total of 128 patients were included in the study. Patients with pathological complete response (pCR) were younger and had higher ki67 levels. Cutoff levels for ki67 based on pCR and ypT status were $\leq 40\%$ and $\leq 35\%$, respectively. According to pre-NAC magnetic resonance imaging findings, only mastectomy was viable in 90 patients, but after NAC breast-conserving surgery (BCS) was possible in 29 (32%). Moreover, 68.5% became eligible for sentinel lymph node biopsy (SLNB) after NAC. Since SLNB was positive in 45 (54.2%), axillary lymph node dissection (ALND) was performed and the remainder, 38 (31.4%), avoided ALND. **Conclusion.** In patients with Luminal B, HER2(-) BC a low pCR rate should not discourage the use of NAC. The ki67 level is a guide for individualizing treatment. Especially in young patients with high ki67 levels, NAC increases the chance of breast-conserving surgery and may spare patients from ALND.

Keywords: Breast cancer. Neoadjuvant chemotherapy. Pathological complete response. Surgical de-escalation.

Resumen

Antecedentes. El uso de quimioterapia neoadyuvante (QTN) en cáncer de mama (CB) menos agresivo es controversial. **Objetivo:** Investigar el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama HER2 negativo luminal B. **Método.** Se evaluaron retrospectivamente pacientes entre enero de 2016 y diciembre de 2021. **Resultados.** Se incluyeron 128 pacientes. Los valores de corte para ki67 basados en el estado de respuesta patológica completa y el estadio tumoral tras la quimioterapia neoadyuvante fueron $\leq 40\%$ y $\leq 35\%$, respectivamente. Según los hallazgos de la resonancia magnética previa a la quimioterapia neoadyuvante, la mastectomía solo fue viable en 90 pacientes, pero después de la quimioterapia neoadyuvante la cirugía conservadora de la mama fue posible en 29 (32%). Además, el 68.5% se volvieron elegibles para biopsia del ganglio linfático centinela después de la quimioterapia neoadyuvante, y se evitó la disección de ganglios linfáticos axilares en 38 pacientes (31.4%). **Conclusiones.** En las pacientes con cáncer de mama HER2 negativo luminal B, una tasa baja de respuesta patológica completa no debe desalentar el uso de quimioterapia neoadyuvante. En especial en pacientes

*Correspondence:

Aysegul Aktas

E-mail: draysegulaktas@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 11-05-2022

Date of acceptance: 04-08-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000277

Cir Cir. 2023;91(2):186-194

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

jóvenes con niveles altos de ki67, la quimioterapia neoadyuvante aumenta la posibilidad de una cirugía conservadora de la mama y puede evitar que las pacientes sufran disección de ganglios linfáticos axilares.

Palabras clave: *Cáncer de mama. Quimioterapia neoadyuvante. Respuesta patológica completa. Desescalada quirúrgica.*

Introduction

Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is the first-line treatment for locally advanced and inoperable breast cancer (BC). Its main purpose is to achieve a pathological complete response (pCR). Achieving pCR after NAC is associated with improved long-term survival outcomes¹⁻³.

NAC downstages the tumor and allows the de-escalation of breast and axillary surgery. It is increasingly used to allow the performance of breast-conserving surgery (BCS), thus avoiding mastectomy. Initially, biopsy-proven metastatic axillary lymph nodes may convert after NAC to become clinically negative and mean that axillary lymph node dissection (ALND) is not necessary^{3,4}. NAC may provide a better prognosis while improving cosmetic outcomes and quality of life.

In luminal BC, NAC is less effective and has been reported to achieve lower pCR rates compared to the more aggressive subtypes³. Therefore, the decision to treat with NAC in patients with luminal BC remains controversial. Ki67, a nuclear protein associated with cell proliferation, is a well-established marker for predicting the outcome of patients with luminal BC⁵. Moreover, luminal tumors with high ki67 expression are reported to respond well to chemotherapy, possibly reflecting their high proliferative activity⁶.

In this study, we investigated the clinicopathological features of tumors and the effect of NAC on breast and axillary surgical strategy in luminal B, HER2(-) BC patients.

Materials and methods

Study design and patient selection

Patients diagnosed with breast cancer and treated at the University of Health Sciences, Turkey, Istanbul Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, between January 2016 and December 2021 were retrospectively evaluated. This study was approved by the local ethic committee. Estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and ki67 statuses were determined by immunohistochemistry (IHC). For HER2,

patients with IHC scores of 0, 1+, or 2+ and who did not show gene amplification by fluorescence *in situ* hybridization (FISH) were considered HER2(-). Based on the percentage of tumor cells with nuclear ki67 expression, tumors were classified as ki67-low (< 20%) or ki67-high (\geq 20%). The receiver operating characteristics (ROC) curve analysis was used to determine the cutoff point for ki67 levels.

All patients underwent pre-operative staging with ultrasound (US) and mammography (MMG). US-guided fine-needle aspiration cytology (FNAC) was routinely performed in patients with radiological suspected axillary lymph nodes (ALNs). Magnetic resonance imaging (MRI) was used to evaluate the extent of disease. Patients with ER +, PR \pm , HER2(-), and ki67 \geq 20% were designated as Luminal B, HER2(-) BC and who underwent NAC were included in this study.

Patients with bilateral breast cancer, distant metastatic disease, supraclavicular lymph node and/or intramammary lymph node metastases, and inflammatory breast cancer were excluded from the study.

Age, tumor size, multifocality, multicentricity, ALNs size, pathologic ALNs number, histopathological type, histological grade (HG), and nuclear grade (NG) were obtained.

In this study, seven patients whose ALN-FNAC result showed atypical cells were not included in the evaluation of axillary pCR. Of the 14 patients with complete pCR, only one patient had atypical cells in the ALN-FNAC result.

Evaluation of NAC response and outcome

To evaluate the contribution of NAC to surgical de-escalation, the type of estimated breast surgery that could have been performed if NAC could not be given was determined and compared with the actual surgery performed post-NAC. To decide on the pre-NAC estimated type of surgeries, pre-NAC US, MMG, and MRI findings were evaluated regardless of the pre- and post-operative histopathological results and chemotherapy responses of the patients. Pre-NAC multifocality and multicentricity were evaluated according to their radiological images.

Pre-NAC estimated breast surgery was categorized into two groups: Group 1 Mastectomy – Patients for whom curative results could not have been obtained with BCS because of tumor size, tumor extent, and breast volume; Group 2 BCS/Mastectomy – No obvious features, patients who could undergo BCS.

MD Anderson residual cancer burden (RCB) was reported to evaluate the chemotherapy response of the tumor and axilla. The RCB index categorizes patients with breast cancer into four groups (RCB 0–III) based on the level of residual disease after NAC. These categories are: RCB-0, pathologic complete response; RCB-I, minimal burden; RCB-II, moderate burden; and RCB-III, extensive burden.

Post-NAC tumor stage (ypT) and lymph node stage (ypN), residual tumor diameter, multifocality, multicentricity, surgical margin, number of ALNs removed, number of metastatic ALNs, and metastases diameter of ALNs were evaluated according to the post-operative histopathological results; pCR was defined as both the absence of invasive tumors in the resected breast specimens and the absence of metastases in the sampled lymph nodes (ypT0, ypT *in situ* and ypN0).

NAC

A standard taxane plus anthracycline-based regimen was used. Our treatment protocol was 4 cycles of doxorubicin (60 mg/m²) + cyclophosphamide (600 mg/m²) followed by 12 weeks of paclitaxel (80 mg/m²) or 4 cycles of docetaxel (75-100 mg/m²). Over 90% of patients were able to complete the treatment regimen. Adjuvant endocrine therapy with tamoxifen or aromatase inhibitor was started postoperatively, taking into account menopausal status.

Statistical method

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 23, was used for statistical analysis (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Descriptive statistics reported included mean ± standard deviation (SD), median and range or interquartile range, and frequency and proportions (%) were used when evaluating the study data. The conformity of the quantitative data to the normal distribution was tested by Kolmogorov–Smirnov, Shapiro–Wilk test, Skewness–Kurtosis test, and graphical evaluations. Mann–Whitney U-test was used for the comparison of two groups of data that did not show normal distribution. Kruskal–Wallis test

Table 1. Pre-NAC demographic, biochemical, radiological, and pathological characteristics of the patients

(n = 128)	Characteristics	n	%
Age (years)	Median (range)	45 (18-77)	
Ki67 (%)	Median (range)	30 (20-90)	
Histological Grade	Grade 1	16	12.5
	Grade 2	63	49.2
	Grade 3	49	38.3
Nuclear Grade	Grade 1	6	4.7
	Grade 2	55	43
	Grade 3	67	52.3
Histopathological types	Ductal	102	79.7
	Lobular	5	3.9
	Mixed-Others	21	16.4
cT	1	10	7.8
	2	70	54.7
	3	15	11.7
	4	33	25.8
cN (n = 121)	1 (mobile)	113	93.4
	2 (fixed)	8	6.6
Tumor size (mm)	Median (range)	30 (9-88)	
Number of metastatic ALNs (n = 121)	1	48	39.7
	2	18	14.9
	3	24	19.8
	≥ 4	31	25.6
Size of metastatic ALNs (mm) (n = 121)	Median (range)	18 (6-53)	
Multicentricity	No	87	68
	Yes	41	32

NAC: neoadjuvant chemotherapy; n: number; cT: clinic tumor stage; cN: clinic lymph node stage; mm: millimeter; ALN: axillary lymph node.

was used for comparisons of groups of three or more that did not show normal distribution, and the Bonferroni Dunn test was used for pairwise comparisons. Pearson Chi-square test and Fisher’s exact test were used to comparing qualitative data. Diagnostic screening tests including receiver operator characteristic (ROC) curve analysis were used to determine the cutoffs for parameters. Significance was evaluated at $p < 0.05$ level.

Results

Patient characteristics

During the study period, 128 patients were identified as complying with the inclusion criteria. The median age of the patients was 45 years (range: 18-77 years). The median ki67 proliferation index in the cohort was of our patients was 30% (range: 20-90%) (Table 1).

When the tumor stages were evaluated clinically, 10 patients (7.8%) were cT1. NAC was planned for these patients because they had biopsy-proven ALN metastases. Tumor size and the number of metastatic ALNs were evaluated according to the results of pre-NAC ultrasound (Table 1).

The median residual tumor diameter was 14 mm (range: 0-85) (Table 2). According to the pre-NAC MRI findings, the rate of multicentric or extensive disease was 32% (n = 41). The axillary pCR (ypN0/ypN0i) was 37.2% (n = 45). When the number of metastatic ALNs were evaluated according to the pre-NAC US results, one of them was biopsy-proven N+, 48 patients (39.7%) had one metastatic ALN, 18 patients (14.9%) had two ALNs, three ALNs in 24 patients (19.8%) had three ALNs, and 31 patients (25.6%) had four or more metastatic ALNs. The median number of removed ALNs was 12 (range: 1-30) (Table 2). When the pCR was evaluated by RCB classification, 10.9% of the patients (n = 14) had pCR and 16.4% (n = 21) RCB Class-I, while 42.2% (n = 54) were RCB Class-II, and 30.5% (n = 39) were RCB Class-III.

Initially, mastectomy was judged to be necessary in 90 patients (70.3%). The actual surgical procedures performed after NAC for these patients is shown in table 2 and figure 1.

Of the 121 patients whose ALN-FNAC result was metastatic, 83 (68.6%) patients became eligible for SLNB after NAC. Since SLNB was positive in 45 of 83 (54.2%) patients, ALND was performed and the remaining 38 patients (31.4%) were spared ALND. It should be noted that ALND was not performed in two patients with micrometastatic SLNB results at their own request (Fig. 2).

The ages of the patients in whom pCR did not occur were significantly older (p = 0.022) whereas the ki67 levels were significantly higher in patients with pCR (p = 0.036) (Table 3).

Table 2. Post-NAC surgical and pathological characteristics of the patients

(n = 128)	Characteristics	n	%	
RCB	0	14	10.9	
	I	21	16.4	
	II	54	42.2	
	III	39	30.5	
pCR	pCR	14	10.9	
	non-pCR	114	89.1	
ypT	ypT0	11	8.6	
	ypTis	7	5.5	
	ypT1mi	3	2.3	
	ypT1a	16	12.5	
	ypT1b	16	12.5	
	ypT1c	23	18	
	ypT2	37	28.9	
	ypT3	13	10.2	
	ypT4a	0	0	
	ypT4b	2	1.6	
	ypT0 (ypT0/ypTis)	18	14.1	
	ypT+	110	85.9	
	ypN (n = 121)	ypN0/ypN0i	45	37.2
		ypN1mi	6	5
ypN1a		35	28.9	
ypN2a		29	24	
ypN3a		6	5	
ypN0 (ypN0/ypN0i)		45	37.2	
ypN+		76	62.8	
Residual tumor diameter (mm)		Median (range)	14 (0-85)	
pMultifocality	ypT0/ypTis	18	14.1	
	Unifocal	79	61.7	
	Bifocal	24	18.8	
	Multifocal	7	5.5	
pMulticentricity	No	120	93.8	
	Yes	8	6.3	
Surgical Margin (mm)	Median (range)	8.5 (0.5-30)		
Pre-NAC estimated breast surgery	BCS/Mastectomy	38	29.7	
	Mastectomy	90	70.3	

(Continues)

Table 2. Post-NAC surgical and pathological characteristics of the patients (continued)

(n = 128)	Characteristics	n	%
Applied post-NAC breast surgery	NSM	14	10.9
	SSM	9	7
	Mastectomy	53	41.4
	BCS	52	40.6
Axillary surgery (n = 121)	SLNB	38	31.4
	ALND	28	23.1
	ALND after SLNB	55	45.5
Number of ALNs removed	Median (range)	12 (1-30)	
Number of metastatic ALNs	Median (range)	1 (0-19)	
Metastases diameter of ALNs (mm)	Median (range)	4 (0-35)	

NAC: neoadjuvant chemotherapy; n: number; RCB: residual cancer burden; pCR: pathological complete response; ypT: Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy; ypTis: *in situ*; ypT1mi: micro; ypN: lymph node stage after neoadjuvant chemotherapy; ypN0i: isolated cell; ypNmi: micrometastasis; mm: millimeter; pMultifocality: pathological multifocality; pMulticentricity: pathological multicentricity; BCS: breast-conserving surgery; NSM: nipple-sparing mastectomy; SSM: skin-sparing mastectomy; SLNB: sentinel lymph node biopsy; ALND: axillary lymph node dissection; ALNs: axillary lymph nodes.

Likewise, when ki67 levels and ypT status were compared, ki67 levels of ypT positive (ypT+) patients were found to be lower than those of ypT0. Based on this significant finding, cutoff points were calculated for ki67 levels according to pCR and ypT status. No statistically significant difference was found between ypN0 and ypN+ status and ki67 levels (Table 4).

According to the pCR status, the cutoff point $\leq 40\%$ was determined for the ki67 levels. In cases with ki67 level of $\leq 40\%$, the risk of non-pCR was five times higher. According to the ypT status, the cutoff point $\leq 35\%$ was determined for the ki-67 levels. In cases with ki-67 level of $\leq 35\%$, the risk of ypT+ was 3 times higher (Table 5 & Fig. 3A and B).

Discussion

In this study, the effect of NAC on the choice of a surgical method for breast and axilla in patients with Luminal B, HER2(-) BC was investigated. NAC has the benefit of downsizing the primary tumor, thereby making the feasibility of BCS more likely and may

downstage axillary disease and spare the patients from ALND, especially in patients with HER2 positive and triple-negative BC. However, controversy remains regarding the benefit of neoadjuvant therapy in luminal BCs⁷. We found that patient age and ki67 level were the most significant variables when assessing NAC response in luminal B, HER-2 negative patients.

The ki67 status is not only of important prognostic value, it may also help make treatments for breast cancer more individualized. The clinical implication of ki67 levels is of critical importance in hormone receptor (HR) positive and HER2(-) tumors. In the study of Horimoto et al. Luminal, HER2(-) patients were evaluated and the pCR rate was 10% while the cutoff value for ki67 to distinguish pCR from non-pCR luminal breast cancer cases was 35%⁵. Other studies have also reported that ki67 cutoff values $> 35\%$ were found to predict pCR to NAC for the HR-positive and HER2(-) BC cases^{8,9}. In our study, the cutoff value of ki67 for pCR was found to be 40%. According to ypT results, our cutoff value was found to be 35%. There was no significant association between ypN status and ki67 levels. In a study, the cutoff level of ki67 for ypN0 was found to be 30%, but they included all molecular subtypes in their study¹⁰.

In the prospective study of Mamtani et al., 85% of 155 biopsy-proven N+ patients with potential for downstaging became eligible for SLNB after NAC. The morbidity of ALND was avoided in 48% of cases, and this was in N+ patients, particularly in HER2 positive and TN BC. In ER+/HER2(-) patients, a higher rate of differential pCR was observed in the axilla than in the breast, with more than 20% of this group achieving nodal pCR¹¹. In our study, 68.5% of patients became eligible for SLNB after NAC and more than 30% were spared ALND.

The most clearly established advantage of NAC is to convert patients who were initially ineligible for BCS. NAC has the potential benefit of reducing the size of the tumor, thus allowing BCS performance in patients initially requiring total mastectomy pre-NAC. The proportion of patients who underwent BCS after NAC ranged from 13% to 83%⁴. This wide range is probably due to different patient selection criteria in studies. Kim et al. found a BCS conversion rate of 16.3% in Luminal, HER2(-) BC, with no significant difference from rates in other subtypes⁴. According to pre-NAC MRI findings, the only option was mastectomy in 90 patients, but after NAC, 32% of these patients became

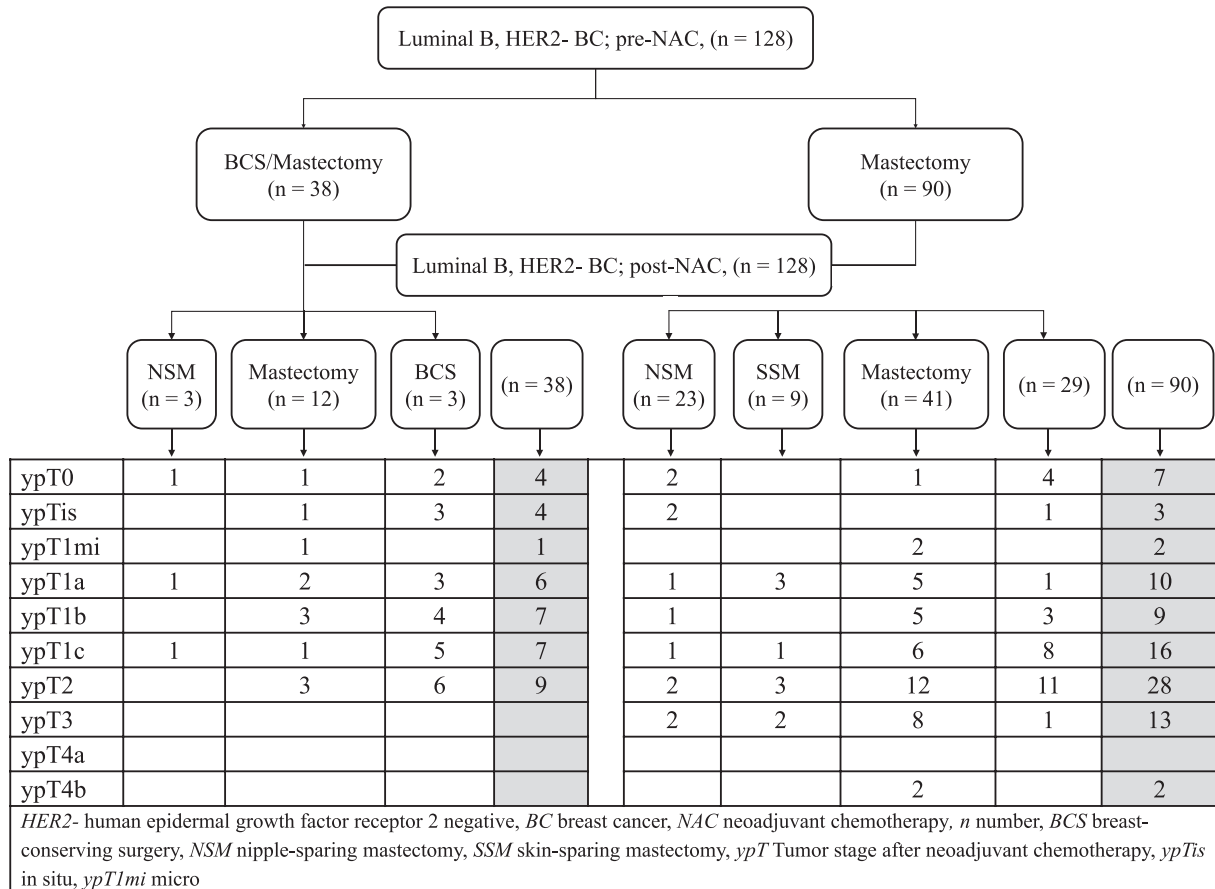


Figure 1. Evaluation of pre-neoadjuvant chemotherapy (NAC) estimated breast surgery, applied post-NAC breast surgery and tumor stage after NAC.

Table 3. Evaluation according to pathological complete response status

n	Variables	pCR		p
		pCR	non-pCR	
		14	114	
Age (years)	Median (Q1-Q3)	41.5 (37.8-43.8)	46 (38.8-56)	^c 0.022*
Ki67 (%)	Median (Q1-Q3)	50 (25-70)	30 (20-40)	^c 0.036*
Histological grade; n (%)	Grade 1	0 (0)	16 (14)	^b 0.070
	Grade 2	5 (35.7)	58 (50.9)	
	Grade 3	9 (64.3)	40 (35.1)	
Nuclear grade; n (%)	Grade 1	0 (0)	6 (5.3)	^b 0.274
	Grade 2	4 (28.6)	51 (44.7)	
	Grade 3	10 (71.4)	57 (50)	
Histopathological type, n (%)	IDC	12 (85.7)	90 (78.9)	^a 0.486
	ILC	1 (7.1)	4 (3.5)	
	Others	1 (7.1)	20 (17.5)	
Multicentricity, n (%)	no	11 (78.6)	76 (66.7)	^b 0.368
	yes	3 (21.4)	38 (33.3)	
Pre-NAC ALN number, n (%)	1	7 (53.8)	41 (38)	^a 0.232
	2	2 (15.4)	16 (14.8)	
	3	0 (0)	24 (22.2)	
	≥ 4	4 (30.8)	27 (25)	

^aFisher Freeman Halton exact test. ^bPearson Chi-square test. ^cMann-Whitney U-test. *p < 0.05.

pCR: pathological complete response; n: number; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3; IDC: invasive ductal carcinoma; ILC: invasive lobular carcinoma; NAC: neoadjuvant chemotherapy; ALN: axillary lymph node.

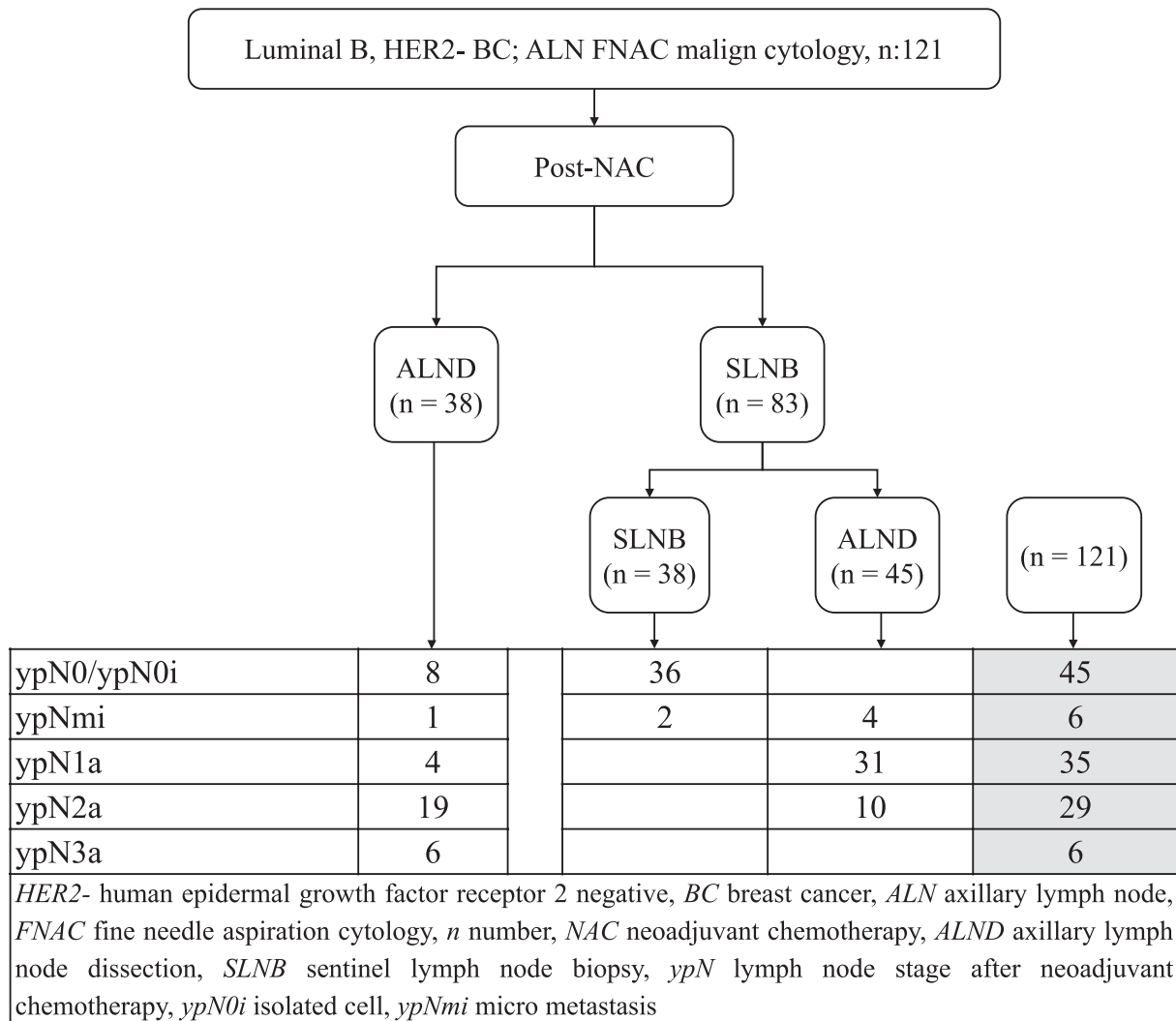


Figure 2. Evaluation of applied post-neoadjuvant chemotherapy (NAC) axillary surgery and lymph node stage after NAC.

Table 4. Evaluation of ki67 levels according to pCR, ypT and ypN status

Variables	Parameter	n	Ki67
pCR			
pCR	Median (Q1-Q3)	14	50 (25-70)
non-pCR	Median (Q1-Q3)	114	30 (20-40)
	p		0.036*
ypT			
ypT0	Median (Q1-Q3)	18	40 (28.8-62.5)
ypT+	Median (Q1-Q3)	110	30 (20-40)
	p		0.017*
ypN (n = 121)			
ypN0	Median (Q1-Q3)	45	30 (20.5-50)
ypN+	Median (Q1-Q3)	76	30 (20-40)
	p		0.186

Mann-Whitney U Test. *p < 0.05.

n: number; pCR: pathological complete response; Q1: quartile 1; Q3: quartile 3; ypT: tumor stage after neoadjuvant chemotherapy; ypN: lymph node stage after neoadjuvant chemotherapy.

eligible for BCS, exactly twice the rate reported by Kim et al. In our study, we evaluated not only BCS, but also patients who underwent reconstruction with NSM and SSM as a good cosmetic outcome. Among the patients who underwent mastectomy after NAC, three patients were ypT0 and 25 patients were ypT1, and BCS could be performed on these patients. However, the surgical preference of the patients and the fact that the marker was not placed at the beginning affected the post-NAC surgical treatment strategy.

In the study of King et al., it was reported that a surgical margin of no ink tumor is probably adequate for Stage I-III invasive breast cancer treated with NAC and BCS, in the absence of multiple scattered microscopic tumor foci¹². In our study, pre-NAC these were 32% bifocal tumors and 25.8% multifocal by radiological assessment but post-NAC these proportions regressed to 18.8% bifocal and 5.5% multifocal histopathologically.

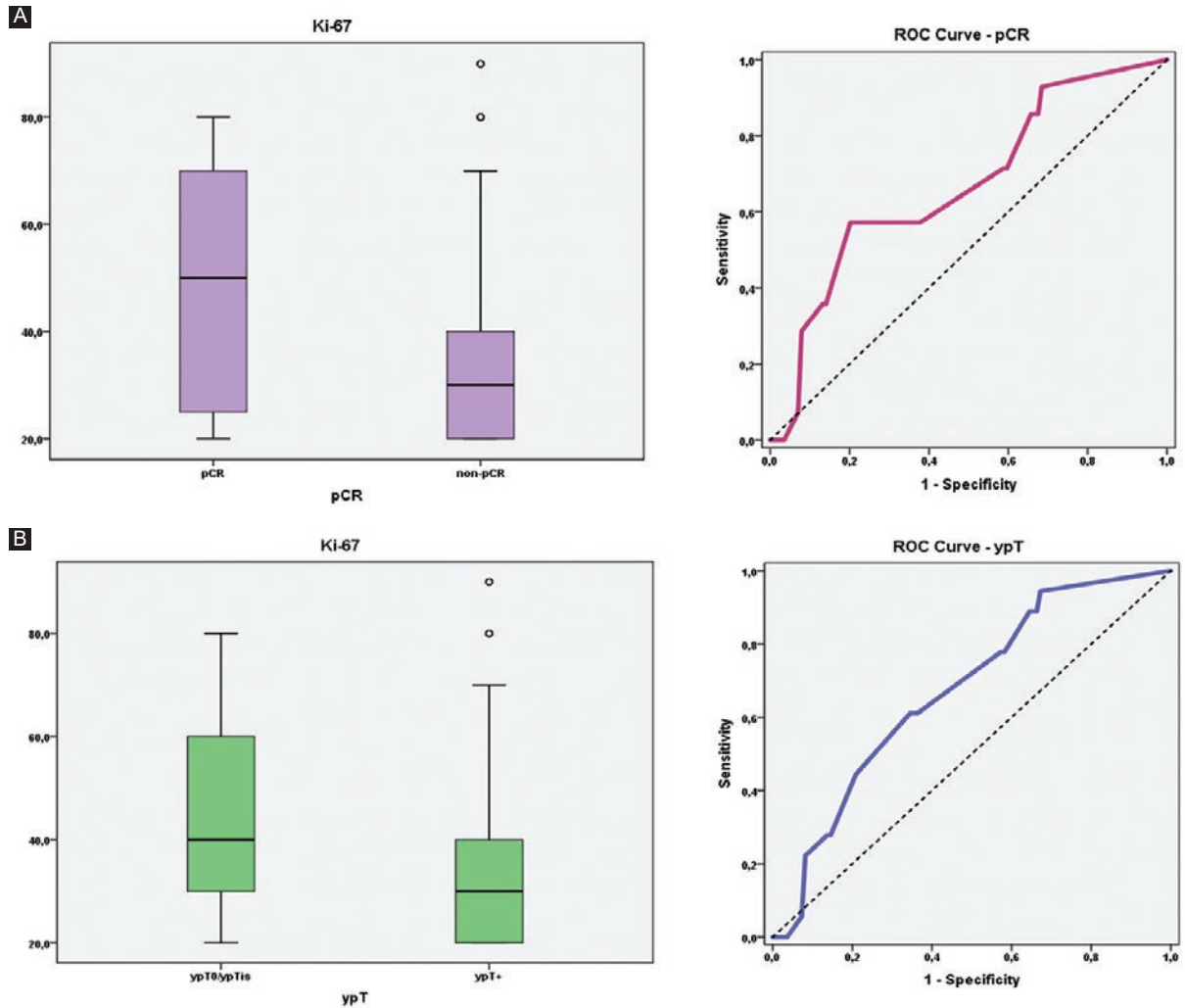


Figure 3. A: Receiver operating characteristics (ROC) curve of ki67 levels by pathological complete response (pCR) status. **B:** ROC curve for ki67 levels by tumor stage after neoadjuvant chemotherapy (ypT) status (ypT is *in situ*).

Table 5. Diagnostic screening tests and ROC curve analyses for ki67 levels according to pCR and ypT values, and the relationship between pCR and ypT status and ki67 levels (cut-off values)

Variables	Diagnostic scan		ROC curve		p	
	Cut-off	Area	95% confidence interval			
pCR	Ki67	≤ 40	0.669	0.518-0.820		0.040*
ypT	Ki67	≤ 35	0.672	0.549-0.796		0.019*

*p < 0.05

Variables	pCR		non-pCR		p	
	n	%	n	%		
Ki67	> 40	8	57.1	23	20.2	0.005**
	≤ 40	6	42.9	91	79.8	

Fisher's exact test. **p < 0.01

Variables	ypT0/ypTis		ypT+		p	
	n	%	n	%		
Ki67	> 35	11	61.1	38	34.5	0.032*
	≤ 35	7	38.9	72	65.5	

Pearson Chi-square test. *p < 0.05. ROC: receiver operating characteristics; pCR: pathological complete response; ypT: tumor stage after neoadjuvant chemotherapy; ypTis: *in situ*.

The mean surgical margin of 110 patients with ypT+ was 11.46 mm. NAC facilitated safe surgical margins.

Our study has some limitations. It has a retrospective design. It was not always possible to determine whether a patient would be a candidate for BCS or total mastectomy before and after NAC. Patient preference after NAC also affected surgical decisions.

Conclusion

In patients with luminal B, HER2(-) BC a low pCR rate should not discourage the use of NAC. The ki67 level is a guide for individualizing treatment. Especially in young patients with high ki67 levels, NAC increases the chance of BCS and may spare patients from ALND.

Funding

The authors declare that they have not received funding for this study.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. Right to privacy and informed consent. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for analysis and publication of routinely acquired clinical data and informed consent was not required for this retrospective and observational study.

References

1. Yau C, Osdoit M, van der Noordaa M, Shad S, Wei J, de Croze D, et al. Residual cancer burden after neoadjuvant chemotherapy and long-term survival outcomes in breast cancer: a multicentre pooled analysis of 5161 patients. *Lancet Oncol.* 2021;23:149-60.
2. Spring L, Greenup R, Niemierko A, Schapira L, Haddad S, Jimenez R, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy < and long-term outcomes among young women with breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15:1216-23.
3. Barbieri E, Gentile D, Bottini A, Sagona A, Gatzemeier W, Losurdo A, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in luminal, node positive breast cancer: characteristics, treatment and oncological outcomes: a single center's experience. *Eur J Breast Health.* 2021;17:356-62.
4. Kim HS, Yoo TK, Park WC, Chae BJ. Potential benefits of neo-adjuvant chemotherapy in clinically node-positive luminal subtype-breast cancer. *J Breast Cancer.* 2019;22:412-24.
5. Horimoto Y, Arakawa A, Tanabe M, Sonoue H, Igari F, Senuma K, et al. Ki67 expression and the effect of neo-adjuvant chemotherapy on luminal HER2-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2014;14:550.
6. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airolidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: a large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157:363-71.
7. Torrisi R, Marrazzo E, Agostinetto E, De Sanctis R, Losurdo A, Masci G, et al. Neoadjuvant chemotherapy in hormone receptor-positive/HER2-negative early breast cancer: when, why and what? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;160:103280.
8. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 2011;11:486.
9. Denkert C, Loibl S, Müller BM, Eidtmann H, Schmitt WD, Eiermann W, et al. Ki67 levels as predictive and prognostic parameters in pretherapeutic breast cancer core biopsies: a translational investigation in the neoadjuvant GeparTrio trial. *Ann Oncol.* 2013;24:2786-93.
10. Fernandez-Gonzalez S, Falo C, Pla MJ, Verdaguier P, Nuñez D, Guma A, et al. Predictive factors for omitting lymphadenectomy in patients with node-positive breast cancer treated with neo-adjuvant systemic therapy. *Breast J.* 2020;26:888-96.
11. Mamtani A, Barrio AV, King TA, Van Zee KJ, Plitas G, Pilewskie M, et al. How often does neo-adjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastases? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3467-74.
12. King TA, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:335-43.

Índice de carcinomatosis peritoneal y supervivencia global en pacientes llevados a cirugía citorreductora más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Peritoneal carcinomatosis index and overall survival in patients taken to cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Horacio N. López-Basave^{1*}, Flavia Morales-Vázquez², Ángel Herrera-Gómez³, Gerardo Miranda-Devora¹, Alejandro E. Padilla-Rosciano¹, Carolina Castillo-Morales¹, César A. Paleta-Torres¹ y Ezequiel Vázquez-Cortes¹

¹Departamento de Gastroenterología; ²Departamento de Ginecología Oncológica; ³Subdirección de Cirugía. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. La incidencia de carcinomatosis peritoneal (CP) secundaria a cáncer gastrointestinal o ginecológico ha aumentado y tiene peor pronóstico en comparación con otros sitios de metástasis. El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) establece la supervivencia global en pacientes con tumores gastrointestinales o ginecológicos y carcinomatosis. **Objetivo.** Evaluar la relación del ICP con la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en pacientes tratados con cirugía citorreductora (CCR) más quimioterapia intraperitoneal e hipertemia (HIPEC). **Método.** Estudio descriptivo, retrolectivo, de 80 expedientes de pacientes con CP. Se incluyeron tumores de colon, ovario, apendicular, pseudomixomas y gástricos con CP tratados con CCR + HIPEC. Se determinaron la SG y la SLR de acuerdo con el tipo de adenocarcinoma y el grado de diferenciación, en meses, en pacientes con ICP > 15 y con ICP < 15 considerando el tumor de origen. **Resultados.** Los pacientes con tumores de ovario y pseudomixoma con ICP < 15 tenían una SG > 70 meses, frente a 4 meses con tumores gástricos. **Conclusiones.** El ICP y la histología son predictores de la SG. Las pacientes con tumores ováricos con ICP < 15 tienen mayor SG, igual que los pseudomixomas. La SLR fue mayor en los pacientes con ICP < 15.

Palabras clave: Carcinomatosis peritoneal. Citorreducción. HIPEC.

Abstract

Background. The peritoneal carcinomatosis (PC) secondary to gastrointestinal or gynecological cancer has increased its incidence. It has a worse prognosis compared to other sites of metastasis. The peritoneal carcinomatosis index (PCI) establishes overall survival in patients with gastrointestinal or gynecological tumors and carcinomatosis. **Objective.** To evaluate the relationship of PCI to overall survival (OS) and recurrence-free survival (RFS) in patients treated with cytoreductive surgery (CRS) plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). **Method.** A descriptive, retrospective study of 80 charts of patients with CP was conducted. We included patients with colon, ovarian, appendicular, pseudomyxoma and gastric tumors with CP treated with CRS plus HIPEC. The OS and RFS were determined according to the type of adenocarcinoma and the degree of differentiation.

*Correspondencia:

Horacio N. López-Basave
E-mail: lobohnoe@gmail.com

Fecha de recepción: 12-05-2022
Fecha de aceptación: 20-07-2022
DOI: 10.24875/CIRU.22000272

Cir Cir. 2023;91(2):195-199
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The OS and RFS were determined in months in patients with PCI > 15 PCI as well as in patients with PCI < 15 considering the tumor of origin. **Results.** Patients with ovarian tumors and pseudomyxoma with PCI < 15 presented OS > 70 months, compared to patients with gastric tumors (4 months). **Conclusions.** The PCI and histology are predictors of OS. Patients with ovarian tumors and PCI < 15 have higher OS, similar to pseudomyxomas. RFS was also higher in patients with PCI < 15.

Keywords: Peritoneal carcinomatosis. Cytoreduction. HIPEC.

Introducción

La presencia de carcinomatosis peritoneal (CP) secundaria a tumores gastrointestinales y ováricos aumentó su incidencia en los últimos años, representa enfermedad avanzada y tiene peor pronóstico^{1,2}, así como opciones terapéuticas limitadas en comparación con otros sitios de metástasis^{3,4}. La CP se origina principalmente de tumores del tubo digestivo, ginecológicos y peritoneales^{1,2}. La presencia de tumor en el peritoneo tiene mal pronóstico, pues es un signo de etapa clínica avanzada, progresión de la enfermedad o recurrencia de tumores gastrointestinales o ginecológicos.

La CP identificada como enfermedad tumoral locoregional han visto modificado su manejo y se ha llevado a esta población a cirugía citorreductora radical (CCR) asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*). La CCR permite eliminar el tumor macroscópico, y la HIPEC la enfermedad residual microscópica. Son tratamientos complejos, con una alta tasa de morbimortalidad.

En 1995, Sugarbaker et al.^{5,6} describieron el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP). Este es un sistema de puntuación que cuantifica la CP para comparar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en diferentes estudios^{4,7}. El ICP tiene relevancia pronóstica, independientemente del origen de la CP⁸. En los estudios se ha comprobado que los pacientes con mayor ICP tienen menor supervivencia y peor evolución que aquellos con ICP < 15 puntos^{2,4,9,10}. Se han descrito diferentes puntos de corte de ICP, como < 10 puntos^{9,11}, < 11 puntos¹² y < 15 puntos⁴, relacionándolos con la SG.

Desde hace tiempo, la CCR y la HIPEC son el tratamiento de la CP, con una mejoría en los resultados clínicos en pacientes seleccionados en comparación con la quimioterapia sistémica y la cirugía citorreductora. Se han empleados diferentes medicamentos, de los cuales los más utilizados son el platino y la mitomicina C, pero ninguno se ha establecido como tratamiento estándar^{1,2,9}. Los pacientes llevados a

citoreducción R0 y con ICP < 15 tienen una mayor supervivencia.

Otros factores, además de la presencia de CP, afectan la supervivencia en pacientes con cáncer del tubo digestivo, como un ICP elevado, la presencia de células en anillo de sello, el componente mucinoso¹⁰, una puntuación baja en la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)¹, las complicaciones posquirúrgicas¹¹, la presencia de comorbilidad, el mal estado nutricional, un índice de masa corporal alto y la enfermedad metastásica fuera del peritoneo¹⁰.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, tipo serie de casos, a partir de la revisión de 80 expedientes de pacientes con CP, entre febrero de 2008 y agosto de 2020, en el Departamento de Gastro-Cirugía del Instituto Nacional de Cancerología en la Ciudad de México.

El objetivo del estudio fue evaluar el ICP y su relación con la SG en pacientes llevados a CRR combinada con HIPEC por CP en un centro de referencia en México.

Se incluyeron 80 pacientes de ambos sexos con un rango de edad de 18 a 75 años, con enfermedad peritoneal resecable. Se excluyeron pacientes con enfermedad extraperitoneal y comorbilidad renal o cardíaca. Los diagnósticos fueron adenocarcinomas de colon, ovario, apéndice, gástricos y pseudomixomas con CP tratados con CCR e HIPEC. Se consideraron aquellos pacientes llevados a citoreducción R0 y con ICP < 15.

Se determinaron la SG y la SLR de acuerdo con el tipo histológico (adenocarcinoma moderadamente diferenciado, tipo mucinoso y adenocarcinoma bien diferenciado). Se evaluaron el ICP, la SG y la SLR. El ICP se determinó de acuerdo con la clasificación de Sugarbaker.

La SG se consideró a partir de la primera cirugía más HIPEC y hasta el deceso del paciente o el último registro clínico, y se registró en meses. La SLR también se registró en meses y se consideró el tiempo hasta el

primer registro de recurrencia de la enfermedad. La información se obtuvo del seguimiento realizado en la base de datos del Departamento de Gastro-Cirugía.

Resultados

De los 80 pacientes en estudio, 63 (78.75%) eran de sexo masculino y la edad promedio fue de 52 años (rango: 20-78 años). El puntaje promedio del ICP fue de 7 puntos (rango: 0-32), la SG fue en promedio de 39.59 meses y la SLR fue en promedio de 39.22 meses.

De los 80 pacientes estudiados hubo un 36% con origen colorrectal, un 34% con origen ovárico, un 14% con origen apendicular, un 8% con origen en pseudomixoma y el resto con origen gástrico (Tabla 1).

En cuanto al tipo histológico, el 48% fueron adenocarcinomas moderadamente diferenciados, el 28% adenocarcinomas de tipo mucinoso y el 24% adenocarcinomas bien diferenciados (Tabla 2).

Se realizó una comparación de la SG según los diferentes tipos histológicos, encontrando una SG de 35.17 meses para el adenocarcinoma mucinoso, de 30.86 meses para el adenocarcinoma bien diferenciado y una menor SG en pacientes con adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Tabla 3). Los tumores apendiculares tuvieron mejor supervivencia, con 63.3 meses (rango: 3-108 meses).

La mayor SLR fue para los tumores de origen apendicular y los pseudomixomas, en ambos casos por arriba de 50 meses. Los adenocarcinomas gástricos tuvieron la peor SLR, con 4 meses (Tabla 4).

Para comparar la SG según el ICP, los pacientes se dividieron en dos grupos: ICP < 15 puntos e ICP > 15 puntos; la SG fue de 42.6 meses y 13.7 meses, respectivamente.

Para los tumores apendiculares, la SG con ICP < 15 fue de 65.36 meses y con ICP > 15 fue de 41 meses.

No hubo pacientes con pseudomixoma y cáncer gástrico que tuvieran ICP > 15. Con ICP < 15, la SG para el pseudomixoma fue de 75.8 meses y para el cáncer gástrico fue de 4 meses. En los pacientes con cáncer colorrectal e ICP < 15, la SG fue de 28.13 meses, y con ICP > 15 fue de 10.1 meses. En el cáncer de ovario se presentó la diferencia más amplia, con una SG de 8 meses en las pacientes con ICP > 15 y de 70 meses en aquellas con ICP < 15 (Tabla 5). Los pacientes que tuvieron citorreducción completa (R0) fueron aquellos con ICP < 15, y en aquellos que no fue completa (R1), fueron con un ICP de > 15.

Tabla 1. Características generales de la población (n = 80)

Características	
Edad en años, media (rango)	52 (18-75)
Sexo masculino, n (%)	17 (21.25)
Sexo femenino, n (%)	63 (78.75)
Origen oncológico	
Apéndice, n (%)	11 (14)
Pseudomixoma, n (%)	8 (10)
Ovario, n (%)	27 (34)
Colorrectal, n (%)	29 (36)
Estómago, n (%)	5 (6)

Tabla 2. Características histológicas (n = 80)

Características	
Tipo histológico	
Adenocarcinoma bien diferenciado, n (%)	23 (24%)
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, n (%)	38 (48%)
Mucinoso, n (%)	19 (28%)
Supervivencia por tipo histológico	
Adenocarcinoma bien diferenciado, meses	30.86
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado, meses	19.57
Mucinoso, meses	35.17

Tabla 3. Supervivencia global promedio según el origen oncológico (n = 80)

Origen oncológico	Supervivencia global, meses Media (rango)
Apendicular	63.3 (3-108)
Pseudomixoma	51.4 (7-107)
Ovario	53 (4-125)
Colorrectal	24.4 (0-109)
Gástrico	4 (2-6)

La media de SG para los tumores apendiculares fue de 65.3 meses, para el cáncer ovárico de 53 meses, para el pseudomixoma un promedio de 51.4 meses, para el cáncer colorrectal de 24.4 meses, y para el cáncer gástrico de 4 meses (la peor SG).

En cuanto a la SLR, el grupo de origen apendicular fue el que presentó un mayor promedio, con 39.2 meses, mientras que para el pseudomixoma fue 36.8 meses, para el cáncer colorrectal fue de 18.1 meses, para el cáncer ovárico fue de 10.8 meses y, de nuevo, para el cáncer gástrico fue la menor, con 3.8 meses.

Tabla 4. Supervivencia libre de recurrencia promedio según el origen oncológico (n = 80)

Origen oncológico	Supervivencia libre de recurrencia, meses Media (rango)
Apendicular	39.2 (1-107)
Pseudomixoma	36.8 (7-101)
Ovario	10.8 (1-35)
Colorrectal	18.1 (0-109)
Gástrico	3.8 (1-6)

Tabla 5. Supervivencia global de acuerdo con el índice de carcinomatosis peritoneal (n = 80)

Origen oncológico	Supervivencia global, meses Media
Apendicular	
> 15 puntos	41
< 15 puntos	65.36
Pseudomixoma	
> 15 puntos	NA
< 15 puntos	75.8
Ovario	
> 15 puntos	8
< 15 puntos	70
Colorrectal	
> 15 puntos	10.1
< 15 puntos	28
Gástrico	
> 15 puntos	NA
< 15 puntos	4

NA: no aplica.

Discusión

La CP es un factor de mal pronóstico de supervivencia en los pacientes con algún tipo de cáncer digestivo o ginecológico. La CRR + HIPEC aumenta la supervivencia de los pacientes con CP, independientemente de su origen⁸.

La SLR y la SG fueron mayores con un ICP < 15, coincidiendo con la literatura mundial.

El ICP tiene utilidad como predictor de supervivencia a largo plazo, independientemente del tipo de cáncer^{7,8}. Diversos estudios han demostrado que un mayor ICP tiene peor pronóstico a largo plazo. En nuestro estudio, el punto de corte del ICP con mayor SG fue de < 15.^{4,7-9,11-13}.

El adenocarcinoma gástrico tuvo una SG y una SLR más cortas. La presencia de carcinomatosis peritoneal tiene mal pronóstico.

Los datos reportados en nuestro estudio coinciden con lo reportado en la literatura. En los estudios realizados por Hotopp¹⁴ y por Desiderio et al.¹⁵ se encontró que la SG en pacientes con CP de origen gástrico era de 4 meses, al igual que en nuestro estudio.

Para los pacientes con CP y un ICP < 15, tanto la SG como la SLR fueron mayores. En este caso, los pacientes fueron llevados a citorreducción R0. En nuestra revisión, los pacientes con tumores de origen colorrectal y un ICP < 15 tuvieron una SG de 28.13 meses, mientras que con un ICP > 15 fue de 10.1 meses; para todo el grupo de pacientes con cáncer colorrectal, la SLR fue de 18.03 meses. En el estudio de Faron et al.¹², estableciendo un corte de ICP > 11 puntos, se encontró una SG de 41 meses y una SLR de 17.7 meses, similares a las de nuestro estudio.

En el caso del origen ovárico, Tentes et al.¹⁶ observaron una SG para las pacientes con ICP < 10 de 80.2 meses, y en nuestro estudio fue de 70 meses, mientras que para el grupo con un ICP > 10 reportaron una SG de 38.8 meses, y nosotros de tan solo 8 meses; esta diferencia quizá se deba al distinto punto de corte del ICP. En el estudio de Spiliotis¹⁷ de dos grupos. El grupo A, comprendía 60 pacientes tratados con CRS seguido de HIPEC y luego quimioterapia sistémica. El grupo B, comprendía 60 pacientes tratados solo con CRS y quimioterapia sistémica. La supervivencia media del grupo A fue de 26,7 frente a 13,4 meses del grupo B.

Los pacientes con una puntuación del índice de cáncer peritoneal de < 15 también parecían tener una SG más prolongada, reportando nuevamente la mayor sobrevida cuando el ICP es menor, así como mencionan Díaz-Gil et al.¹⁸ que la relación entre el ICP y la SG es inversamente proporcional.

Conclusiones

La CP es un predictor de la SG de los pacientes, independientemente del origen que presente. El ICP tiene una relación inversamente proporcional con la SG y la SLR en todos los pacientes con CP secundaria a cáncer del tubo digestivo u ovárico.

Agradecimientos

Los autores agradecen al equipo del Departamento de Gastroenterología y la Sociedad Médica del Instituto Nacional de Cancerología de México.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento de ningún tipo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Shaligram A. Management of peritoneal surface malignancies in laparoscopic era: a concise review. *Int J Surg Oncol (N Y)*. 2016;1:e05.
- Spiliotis J, Halkia E, de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy — current perspectives. *Curr Oncol*. 2016;23:e266-75.
- Pamela K, Matthias Z, Reinhold KR, Julia P, Peter M, Alexander P, et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a single-center experience in Austria. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:884-93.
- Huang Y, Alzahrani NA, Chua TC, Liauw W, Morris DL. Impacts of peritoneal cancer index on the survival outcomes of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Surg*. 2016;32:65-70.
- Sugarbaker PH, Chang D, Koslowe P. Prognostic features of 51 colorectal with peritoneal carcinomatosis and 130 appendiceal cancer patients treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 1996;81:89-104.
- Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2005;2:1-10.
- Ng JL, Ong WS, Chia CS, Tan GHC, Soo KC, Teo MCC. Prognostic relevance of the peritoneal surface disease severity score compared to the peritoneal cancer index for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Int J Surg Oncol*. 2016;2016:1-7.
- Solaini L, D'Acapito F, Passardi A, Framarini M, Tauceri F, Di Pietrantonio D, et al. Cytoreduction plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis in colorectal cancer patients: a single-center cohort study. *World J Surg Oncol*. 2019;17:1-6.
- Boerner T, Graichen A, Jeiter T, Zemann F, Renner P, März L, et al. CRS-HIPEC Prolongs survival but is not curative for patients with peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3972-7.
- Massalou D, Benizri E, Chevallier A, Duranton-Tanneur V, Pedeutour F, Benchimol D, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: novel clinical and molecular outcomes. *Am J Surg*. 2017;213:377-87.
- Llueca A, Escrig J, Serra-Rubert A, Gómez-Quiles L, Rivadulla I, Játiva-Porcar R, et al. Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:163-9.
- Faron M, Macovei R, Goéré D, Honoré C, Benhaim L, Elias D. Linear relationship of peritoneal cancer index and survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:114-9.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28:63-8.
- Hotopp T. HIPEC and CRS in peritoneal metastatic gastric cancer — who really benefits? *Surg Oncol*. 2019;28:159-66.
- Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, et al. The thirty-year experience — a meta-analysis of randomized and high quality non-randomized studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2016;176:100-6.
- Tentes AAK, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadiis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:69-73.
- Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efsthathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase iii study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1570-5.
- Díaz-Gil D, Fintelmann FJ, Molaei S, Elmi A, Hedgire SS, Harisinghani MG. Prediction of 5-year survival in advanced-stage ovarian cancer patients based on computed tomography peritoneal carcinomatosis index. *Abdom Radiol*. 2016;41:2196-202.

Analysis of clinical outcomes of arteriovenous fistula for hemodialysis access in a Mexican elderly population

Análisis de los resultados clínicos de fístulas arteriovenosas para acceso de hemodiálisis en población adulta mayor mexicana

Emmanuel Contreras-Jimenez, Gabriel Lopez-Pena, Christopher Ruben-Castillo, Santiago Mier y Teran-Ellis, Cesar Cuen-Ojeda, Luis H. Arzola-Flores, Javier E. Anaya-Ayala, and Carlos A. Hinojosa*

Section of Vascular Surgery and Endovascular Therapy, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Abstract

Objective. The increased survival rates of end-stage renal disease (ESRD) patients have impacted directly in the proportion of elderly patients requiring a reliable hemodialysis (HD) access; this group clearly demands an individualized approach. We aim to analyze maturation and patency rates of arteriovenous fistulas (AVF) in elderly patients. **Methods.** This was retrospective review of a database of patients that underwent AVF creation in our institution. The maturation and patency rates were analyzed divided in groups based on age (equal and greater of 65 years, and patients under 65 years). Patency rates were compared using Kaplan–Meier analysis. **Results.** Twenty patients ≥ 65 years old (mean 73, $SD \pm 5.4$) were analyzed. The overall maturation rate in this group was 75% compared to 84.1% ($p = 0.33$) in the younger group (mean age 48 years, $SD \pm 17$). The primary patency at 6 and 12 months for the ≥ 65 years group was 93% and 86%, respectively, compared with 85% and 81% for the younger group ($p = 0.77$). **Conclusion.** Autogenous AVF remains the preferred and durable option for elderly patients. We found no difference in terms of maturation and patency rates compared to younger patients. Standardized protocols are needed to optimally select vascular accesses.

Keywords: Arteriovenous fistula. Elderly. End stage renal disease.

Resumen

Antecedentes. El aumento de las tasas de supervivencia en los pacientes con enfermedad renal terminal ha impactado en los pacientes con acceso para hemodiálisis. **Objetivo.** Analizar las tasas de maduración y permeabilidad de las fístulas arteriovenosas en pacientes adultos mayores. **Método.** Estudio retrospectivo en el que se incluyeron pacientes a los que se realizó fístula arteriovenosa. Las tasas de maduración y permeabilidad se analizaron divididas en grupos según la edad (≥ 65 y < 65 años). Las tasas de permeabilidad se compararon mediante análisis de Kaplan-Meier. **Resultados.** Se analizaron 20 pacientes ≥ 65 años. La tasa de maduración global en este grupo fue del 75%, frente al 84.1% ($p = 0.33$) en el grupo más joven. La permeabilidad primaria a los 6 y 12 meses para el grupo ≥ 65 años fue del 93% y el 86%, respectivamente, en comparación con el 85% y el 81% en el grupo más joven ($p = 0.77$). **Conclusiones.** La fístula arteriovenosa autógena sigue siendo la opción preferida y duradera para los pacientes de edad avanzada. No encontramos diferencias en cuanto a las tasas de maduración y permeabilidad en comparación con los pacientes más jóvenes.

Palabras clave: Fístula arteriovenosa. Adulto mayor. Enfermedad renal en etapa terminal.

*Correspondence:

Carlos A. Hinojosa
E-mail: carlos.a.hinojosa@gmail.com

Date of reception: 12-04-2022

Date of acceptance: 15-06-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000217

Cir Cir. 2023;91(2):200-203

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The prevalence of elderly patients in hemodialysis (HD) keeps growing as end-stage renal disease (ESRD) increases as well. It is estimated that the rate of patients over 65 years in HD grows more than 10% annually, only in the United States¹, and about 11% of the HD patients in Australia are over 75-years-old². Usually, these patients have shorter life expectancy, more comorbidities, and lower quality of life; although well established by Fistula First Initiative³ that the ideal vascular access (VA) in patients on HD is a native arteriovenous fistula (AVF), it seems to be not well-studied and a standardized practice in this age range.

There are reports of lower patency rates, lower maturation rates, and lower rates of AVF use in elderly patients⁴⁻⁷, probably because there are no standardized guidelines to determine which of these patients benefit from an AVF as a VA for HD. The primary and secondary patency rates reported at 1 year in the elderly range from 40% to 75% and 56% to 82%, respectively, some studies have published similar outcomes for both groups, against the concept of worst outcome for the elderly group⁸.

Due to the lack of clinical guidelines and recommendations in this specific population, the rates of AVF, arteriovenous grafts (AVG), and HD catheters are different from those reported in other populations and vary between countries and regions of the world; some groups reported that up to 75% of HD patients used catheters for this purpose⁹. The 2018 ESVS Clinical Guidelines did not make a clear reference of decision making based on the age of the patients; they suggest permanent catheter in short life expectancy and mentioned a that a gap in evidence is "age should trigger access modality?"¹⁰. The 2019 KDOQI Clinical Practice Guideline for VA: 2019 Update does not make any specific recommendation in this group but recommends taking life expectancy and age of the patient to decide the best VA¹¹.

The objective in this study was to evaluate the maturation and patency rates as well as complications in patients above 65 years that underwent a AVF creation and to compare them with our institutional experience with patients under this age. We hypothesize that with proper pre-operative planning, clinical outcomes should not be different among the age groups.

Materials and methods

We performed a retrospective analysis of the AVF created between 2011 and 2017 in patients with age > 65 years in our institution and compared them with patients under 65 years. We recorded demographic data, etiology of ESRD, and the reported patencies and complications associated to the AVF or the AVF creation. We used measures of central tendency for continuous variables. We used Chi-square test, with 95% of confidence interval and considering p value (< 0.05) as statistically significant for comparing frequencies. We used Kaplan–Meier analysis for patency rates during a mean follow-up period of 20 months and compared the patency rates between patients \geq 65 years and younger. We used the maturation definition proposed by the 2018 ESVS guidelines, the rule of 6's: vein diameter of 6 mm, 6 mm of from skin to vein depth, and 600 mL/min flow¹⁰.

This study was approved by the Institutional Review Board of Clinical Research and follows their ethical standards in clinical research REF. 3548. Wavier of consent was obtained before enrolling subjects.

Results

A total of 20 patients \geq 65 years old underwent AVF creation for HD in our institution between 2011-2017; the mean age was 73 (SD \pm 5.4) and 65% were man; comorbidities are exposed in table 1, only diabetes mellitus had statistical significance 60% for the elderly group compared with 33% ($p = 0.05$). From these AVF, 18 were brachiocephalic, and 2 were radiocephalic. No major complications reported. The primary patency (Fig. 1) at 6 and 12 months for the \geq 65 years group was 93% and 86%, respectively, compared with 85% and 81% for the younger group ($p = 0.77$). The overall maturation rate was 75% compared with 84% ($p = 0.33$) of our patients < 65-years-old (Fig. 2). From the 15 patients with functional AVF, only one died < 2 years after the AVF creation, secondary to pneumonia, 1 year after AVF creation. The longest reported functionality of an AVF is 7 years.

Discussion

The reported maturation in our institution was 75%. We did not find a risk of non-maturation associated with the age of the patient, compared to a doubling of the risk in patients older than 65 years reported in the literature⁶. This association has been attributed to

Table 1. Comparison of patient's comorbidities and medication

Variables	≥ 65 years (n = 20)	< 65 years (n = 82)	p - value
Gender	F: 35% (7) M: 65% (13)	F: 51.2% (42) M: 48.8% (40)	0.19
Type 2 diabetes mellitus	60% (12)	32.9% (27)	0.02*
Hypertension	95% (19)	95% (78)	0.9
Antiplatelet	10% (2)	2.5% (2)	0.1
Anticoagulation	8.8% (7)	0%	0.5

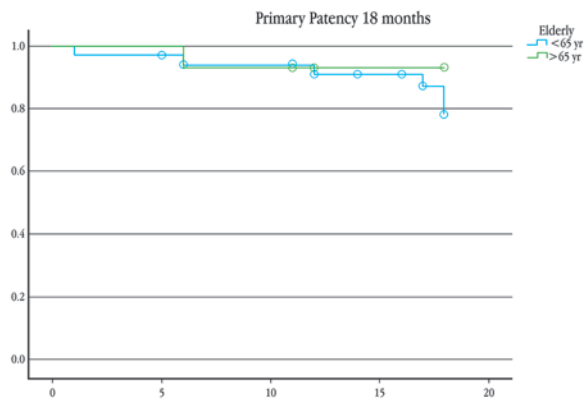


Figure 1. Kaplan–Meier primary patency rates.

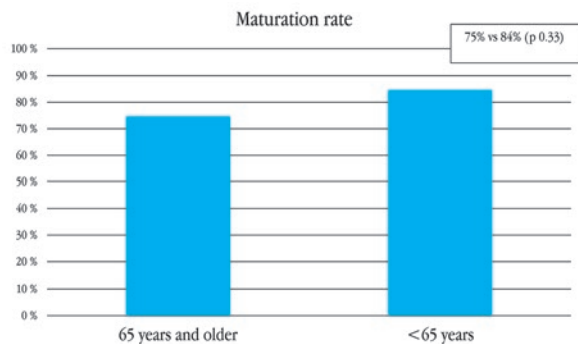


Figure 2. Maturation rate ≥ 65 years 75% versus < 65 years 84% (p = 0.33).

fewer adequate vessels in these patients; we have overcome this problem with a adequate pre-surgical vessel mapping, we have very strict protocols with the patients who are programmed to AVF creation no matter the age: it consist of pre-surgical venography (if more than one HD catheter has been used) and a bilateral mapping of the arm vessel, taking a minimum

artery diameter as 2 mm and venous diameter of 3 mm. Our 1-year primary patency rate was 86% compared with 68 – 70% reported by Swindlehurst⁸. These results are contrary to a meta-analysis of 13 studies that reported a higher rate of fistula failure at 1 year for the ≥ 65 years or older group with OR 1.54; p = 0.001, and OR = 1.36; p = 0.01 at 2 years¹². We did not see difference between the primary patency rates at 6 and 12 months from both age groups, 93% and 86%, respectively, compared with 85% and 81% (p = 0.77), we cannot establish age as a determining factor in the prognosis of the fistula. It is important to comment on our two patients over 80 years who underwent AVF creation; as of today, both are alive, one is 85 years old and the other one 92 years, both AVF is functioning. Although we found, significant difference between proportions of patients with type 2 DM in the groups, we do not think, is a factor in favor of maturation rates in the elderly group.

Secondary to the heterogeneity of the published information, there is not a consensus or guidelines for the use and type of VA for HD in elderly patients. Lok recently published their recommendations for selecting ideal VA for the elderly people undergoing HD, they concluded that this decision is not easy and depends on multiple factors. We cannot obsess with the idea of “Fistula First”¹³⁻¹⁶ in these patients, even though we report good maturation and patency rates, there are a lot of other factors we have to take in mind to make the decision. We like the concept adopted by Lok “patient first” strategy, the take in mind the patient’s desires and preferences, as well as the expectations of the VA we will offer them; patient comorbidities and life expectancy must also be taken into account, taking in mind that a AVF takes an average of 90 days to mature, as well as the risk of the chronic use of a central venous catheter for HD in these patients¹⁷. As commented in the 2018 ESVS access guidelines, this is still a gray area¹⁰.

The main flaw of our study is the low number of patients included but adds favorable data regarding outcomes in AVF creation in elderly patients; it is the largest report yet in Hispanic population; It is important to emphasize that we take all our potential AVF candidate to an exhaustive and meticulous pre-operative evaluation, more if they are 65 or older. Our patients underwent geriatric, cardiovascular, and anesthesiology evaluation before surgery, to establish life expectancy; once decided between the specialists that the AVF is the best option, we perform the vessel mapping and decide which configuration could the

best, if no native vessels available, we decline the option for AVF; although there are some studies comparing AVF, grafts, or central venous catheters for the elderly¹⁸ that we are not comfortable using grafts due to the risk of complications and need of reintervention. Our institution minimum diameters are cephalic or basilic vein minimum of 3.0 mm without tourniquet compression, or 2.0 mm with an increase diameter of 0.5 mm minimum and the vein should have a non-sclerotic course through the arm; artery should be greater to 2.0 mm to be considered for AVF.

It is well known the differences in complications rates and mortality among countries, and ethnic groups, therefore, this study is important to understand the behavior of these procedures in a Mexican population. The weakness and limitations of this study include its retrospective nature, and that it is only one single center experience. Another detected flaw is that we only reported primary patency; unfortunately, we cannot offer rescue therapy for all the thrombosed patients, so the secondary patency is not reliable. We can use this as an example and start to formulate local and multinational guidelines for elderly patients in HD.

Conclusion

We reported higher maturation and patency rates than some of the published ones, and low complication rates, we even have one patient with 7 years functioning AVF. We conclude that AVF can and must be an option for selected patients with adequate cardiovascular reserve, fit for surgery and good life expectancy (over a year), and also to know the patient's preferences and expectancies from the AV for HD.

Funding

The authors declare that no funding was received.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

- Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the US renal data system 2009 annual data report. *Am J Kidney Dis.* 2010;55 (1 suppl 1):S1-420, A6-7.
- Polkinghorne KR, Dent H, Gulyani A, Dent H, Hurst K, McDonald S. Haemodialysis in ANZDATA Registry Report 2011. Adelaide, South Australia: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry; 2011. p. 1-41.
- Lee T. Fistula first initiative: historical impact on vascular access practice patterns and influence on future vascular access care. *Cardiovasc Eng Technol.* 2017;8:244-54.
- Moist LM, Trpeski L, Na Y, Lok CE. Increased hemodialysis catheter use in Canada and associated mortality risk: data from the Canadian organ replacement registry 2001-2004. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1726-32.
- Ethier J, Mendelssohn DC, Elder SJ, Hasegawa T, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access use and outcomes: an international perspective from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3219-26.
- Lok CE, Allon M, Moist L, Oliver MJ, Shah H, Zimmerman D. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3204-12.
- Pisoni RL, Arrington CJ, Albert JM, Ethier J, Kimata N, Krishnan M, et al. Facility hemodialysis vascular access use and mortality in countries participating in DOPPS: an instrumental variable analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:475-91.
- Swindlehurst N, Swindlehurst A, Lumgair H, Mesa IR, Mamode N, Cacciola R, et al. Vascular access for hemodialysis in the elderly. *J Vasc Surg.* 2011;53:1039-43.
- Moist LM, Lok CE, Vachharajani TJ, Xi W, AlJaishi A, Polkinghorne KR, et al. Optimal hemodialysis vascular access in the elderly patient. *Semin Dial.* 2012;25:640-8.
- Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, et al. Editor's choice-vascular access: 2018 clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55:757-818.
- Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevziin AS, Abreo K, et al. KDO-QI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. *Am J Kidney Dis.* 2020;75:S1-164.
- Lazarides MK, Georgiadis GS, Antoniou GA, Stamos DN. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. *J Vasc Surg.* 2007;45:420-6.
- Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D, et al. EBPG on vascular access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22 suppl 2:i188-117.
- Polkinghorne KR, Chin GK, MacGinley RJ, Owen AR, Rusell C, Talaulikar GS, et al. KHA-CARI guideline: vascular access-central venous catheters, arteriovenous fistulae and arteriovenous grafts. *Nephrology (Carlton).* 2013;18:701-5.
- Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, et al. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian society of nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3 suppl 1):S1-27.
- Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 suppl 1:S248-73.
- Viecelli AK, Lok CE. Hemodialysis vascular access in the elderly-getting it right. *Kidney Int.* 2019;95:38-49.
- Quinn R, Ravani P, ACCESS HD Investigators. ACCESS HD pilot: a randomised feasibility trial comparing catheters with fistulas in elderly patients starting haemodialysis. *BMJ Open.* 2016;6:e013081.

How has the COVID-19 pandemic affected patients with primary bladder cancer?

¿Cómo ha afectado la pandemia de COVID-19 a los pacientes con cáncer de vejiga primario?

Ali K. Yildiz^{1*}, Berat C. Ozgur², Arif S. Bayraktar², Demirhan O. Demir³,
and Omer G. Doluoglu²

¹Department of Urology, Ankara City Hospital, Ankara; ²Department of Urology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara; ³Department of Urology, Karabuk University, Karabuk. Turkey.

Abstract

Purpose. The COVID-19-induced effects of primary bladder cancer (BC) patients have not yet been clarified. The aim of this study was to investigate the effects of the pandemic on the diagnosis, treatment, and follow-up of primary BC patients. **Material and methods.** A retrospective single-center analysis was made of all patients who underwent diagnostic and surgical procedures due to primary BC between November 2018 and July 2021. A total of 275 patients were identified and allocated to one of the groups: Pre-COVIDBC (BC diagnosed before the COVID-19 pandemic) or COVIDBC (during the pandemic). **Results.** The BC patients diagnosed during the pandemic were mostly at higher stages (T2) ($p = 0.04$), the risk of non-muscle invasive BC (NMIBC) was higher ($p = 0.02$), and recurrence and progression scores were increased ($p = 0.001$) compared to patients diagnosed before the pandemic. The time to surgery from diagnosis ($p = 0.001$) and symptom duration ($p = 0.04$) were significantly prolonged during the pandemic and the rate of follow-up significantly decreased ($p = 0.03$). **Conclusions.** The study results highlight the significant increase in muscle invasive BC and the very high risk of NMIBC in patients presenting during the COVID-19 pandemic.

Keywords: Bladder cancer. COVID-19. Pandemic. Tumor stage. Grade. Transurethral resection.

Resumen

Antecedentes. Los efectos inducidos por la COVID-19 en pacientes con cáncer de vejiga primario no están aclarados actualmente. **Objetivo.** Investigar los efectos de la pandemia en el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de vejiga primario. **Método.** Se realizó un análisis retrospectivo unicéntrico de todos los pacientes que se sometieron a procedimientos diagnósticos y quirúrgicos por cáncer primario de vejiga durante noviembre de 2018 y julio de 2021. Se incluyeron 275 pacientes en el estudio. Los pacientes fueron asignados a uno de dos grupos: pre-COVIDBC (antes de la pandemia) o COVIDBC (durante la pandemia). **Resultados.** Los pacientes con cáncer de vejiga diagnosticados durante la pandemia se encontraban en su mayoría en estadios más altos (T2) ($p = 0.04$), el grupo de riesgo era más alto en el cáncer de vejiga no invasivo del músculo ($p = 0.02$), y la recurrencia y las puntuaciones de progresión aumentaron ($p = 0.001$) en comparación con antes del período pandémico. Además, el tiempo hasta la cirugía desde el diagnóstico ($p = 0.001$) y la duración de los síntomas ($p = 0.04$) aumentaron considerablemente durante la pandemia, y la tasa de seguimiento disminuyó significativamente

*Correspondence:

Ali K. Yildiz

E-mail: alikaanyildiz@gmail.com

Date of reception: 14-03-2022

Date of acceptance: 07-08-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000204

Cir Cir. 2023;91(2):204-211

Contents available at PubMed

www.cirugiyacirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

($p = 0.03$). **Conclusiones.** Destaca el aumento significativo del cáncer de vejiga invasivo del músculo y del cáncer de vejiga no invasivo del músculo de muy alto riesgo durante la pandemia.

Palabras clave: Cáncer de vejiga. COVID-19. Pandemia. Estadio tumoral. Grado. Resección transuretral.

Introduction

The rapid spread of coronavirus disease-2019 (COVID-19), caused by a novel beta-coronavirus known as severe acute respiratory syndrome 2 (SARS-CoV-2), has had a dramatic impact on both people and health system worldwide¹. The number of people infected with SARS-CoV-2 created intensive demand for health-care systems with limited resources resulting in decreased capacity, a rapid depletion of health-care service systems, and made the hospitals a source of viral transmission.

Risks of delayed diagnosis and treatment differ between different genitourinary tumors; some require more rapid intervention than others, including high-grade bladder cancer (BC), advanced renal cell carcinoma, testicular cancer, and penile carcinoma². As urothelial cancer progresses rapidly, it is important to prioritize the timely care of these cancers. Urology associations and reference centers have released recommendations to give information about urological care during the COVID-19 pandemic. It is essential that urologists prioritize patient safety with a balance between potential delays in the diagnosis and treatment of urological conditions and the related additional burden on health-care resources and the risk of exposure to COVID-19³. While it has been targeted to preserve health-care resources due to the burden created by the pandemic, the risk of delayed treatment of cancer has emerged. Consequently, the transformation of health-care services and increased interest of the population in avoiding disease exposure have resulted in reduced numbers of hospital presentations.

The effect of the outbreak on BC patients due to decreased presentation at emergency rooms and urology clinics is unclear. The European Association of Urology (EAU) Guidelines Office Rapid Reaction Group published a guideline to adapt the EAU recommendations for the COVID-19 period⁴. According to this guideline, four priority groups were established, and a certain time of delay to treatment was specified for each patient group based on their priority.

The aim of this study was to identify how the COVID-19 pandemic influenced the oncological outcomes of primary BC, tumor stage and grade, symptom duration, time to surgery from diagnosis, pre-operative clinical characteristics, and post-operative follow-up.

Material and methods

Approval for this single-center and retrospective study was granted by the Local Ethics Committee and all procedures were in accordance with the Declaration of Helsinki. It was planned to enroll all patients who underwent a transurethral resection of bladder tumor (TURBT) procedure for the primary BC between November 2018 and July 2021. Our center is a reference hub for COVID-19 patients and has been providing healthcare to a large patient population since the beginning of the pandemic. Bladder tumors were defined as urothelial carcinoma detected in post-operative pathology specimens. The study exclusion criteria were defined as a history of urinary system tumor, chronic kidney disease, or anemia.

The patients were allocated to one of the groups: Pre-COVIDBC or COVIDBC. The COVIDBC group consisted of patients diagnosed between March 2020 and July 2021 (during the COVID-19 pandemic), and the Pre-COVIDBC group consisted of patients diagnosed between November 2018 and March 2020 (before the COVID-19 pandemic).

After the pre-operative diagnosis of BC, all patients were prepared for surgery regardless of risk. No patient was referred to another center as our hospital was able to manage all BC cases during the pandemic. The surgery was performed under spinal anesthesia and by the same anesthesia team. All TURBT procedures were performed by an experienced surgeon (more than 100 cases).

A record was made of demographic baseline data and tumor characteristics, including gender, age, the American Society of Anesthesiologists score, body mass index, hydronephrosis grade, hemoglobin, serum creatinine, tumor side, tumor count, tumor size, and tumor localization. It was planned to repeat the initial cystoscopy at the end of the 3rd month in all patients.

Patients without follow-up were defined as those who were not admitted for cystoscopy control within the first 6 months. Early cystectomy was recommended for suitable very high risk patients, and 3rd month cystoscopy follow-up was recommended for patients not suitable for surgery or those who declined surgical treatment. Incomplete resection was defined as visible tumor tissue left after the TURBT procedure.

In the patients who presented with primary bladder tumor, T-stage, tumor grade, and the presence of carcinoma *in situ* (CIS) were evaluated. The EAU non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) risk stratification was applied to NMIBC patients using these data and the two groups were compared. The 2006 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) scoring model (tumor count, tumor size, number of recurrences in the last year, T-stage, presence of CIS, and tumor grade) was used for EORTC recurrence and progression scores. Comparisons were made between the groups in respect of time to TURBT operation from diagnosis, rate of follow-up, symptom duration, microscopic and macroscopic hematuria, incomplete resection, duration of surgery, duration of post-operative hospital stay, and complications.

The data were analyzed using IBM SPSS Statistics v.26[®]. Conformity of the continuous variables to normal distribution was assessed using the Kolmogorov–Smirnov tests and P-P plot tests. The variables showing normal distribution were presented as mean ± standard deviation values, and those not showing normal distribution as median (minimum-maximum) values. Categorical variables were presented as number (n) and percentage (%). Comparisons of categorical variables between the groups were made using Pearson’s Chi-square and Fischer’s Exact Test. The tests were specified according to the smallest theoretical frequency with Fisher’s Exact Test used in case of < 5 and Pearson’s Chi-square Test > 5. Continuous variables were compared using the Independent Samples t-test for normally distributed data, and the Mann–Whitney U-test was applied to non-normally distributed data. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Evaluations were made of a total of 275 patients diagnosed with bladder tumor between November 2018 and July 2021 (147 before the COVID-19 pandemic and 128 during the COVID-19 pandemic). The demographic characteristics and pre-operative clinical

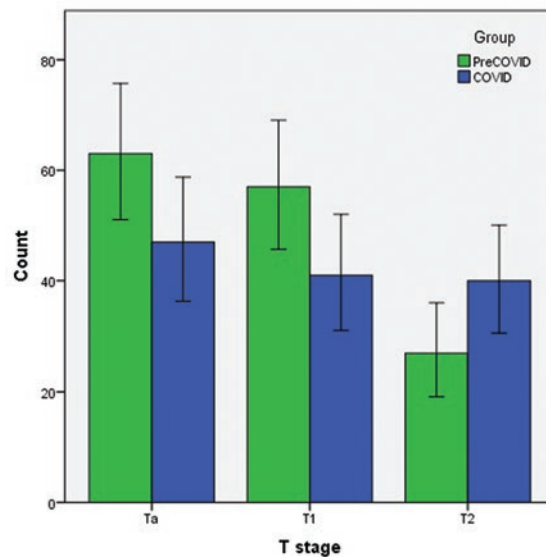


Figure 1. Tumor stage was Ta in 63 (42.9%), T1 in 57 (38.8%) and T2 in 27 (18.4%) of the 147 patents in the Pre-COVIDBC group, and Ta in 47 (36.7%), T1 in 41 (32.0%), and T2 in 40 (31.3%) of the 128 patients in the COVIDBC group (Chi-square test, $p = 0.04$). Each error bar is constructed using a 95% confidence interval of the count.

data are listed in Table 1. Newly diagnosed BC cases showed a 13% decrease during the COVID-19 pandemic compared to before COVID-19.

Regarding the oncological outcomes of all the BC patients, the study results confirmed an overall significant increase in higher tumor stages (T2) during the pandemic compared to before the pandemic, with significantly fewer Ta tumors ($p = 0.04$). The incidence of higher stage tumors (T2) was 18.4% pre-pandemic compared to 31.3% during the pandemic, and the rate of Ta tumors decreased during the pandemic compared to the pre-pandemic period (36.7% vs. 42.9%) (Fig. 1). A significant difference was determined in tumor count between the pre-pandemic and pandemic periods (1.4 ± 0.6 vs. 1.6 ± 1.0 ; $p = 0.02$). In patients with BC, no adverse oncological outcomes concerning tumor grading could be detected in the comparisons of the pre-pandemic and pandemic periods. The surgical findings, intraoperative data, and tumor characteristics are shown in Table 2.

Of the 208 NMIBC patients, the COVIDBC group included 88 and the Pre-COVIDBC group included 120. The clinical findings and follow-up results of both groups are listed in Table 3. Based on the EAU NMIBC risk stratification, these results demonstrate a significant increase in very high-risk patients during the pandemic compared to pre-pandemic, with a significant

Table 1. Demographic characteristics and pre-operative data

	Pre-COVIDBC (n = 147)	COVIDBC (n = 128)	p - value
Age (years)	64.7 ± 13.4-66 (31-87)	63.5 ± 12.5-65 (22-92)	0.4
BMI (kg/m ²)	27.3 ± 2.6-27.6 (20.2-34.3)	27.0 ± 2.3-27.5 (22.0-32.7)	0.5
Gender			0.3
Male	123 (83.7)	112 (87.5)	
Female	24 (16.3)	16 (12.5)	
ASA score			0.1
1	11 (7.5)	16 (12.5)	
2	70 (47.6)	67 (52.3)	
3	66 (44.9)	45 (35.2)	
Hematuria			0.04*
Gross hematuria	103 (70.1)	106 (82.8)	
Mic. hematuria	22 (15.0)	12 (9.4)	
No hematuria	22 (15.0)	10 (7.8)	
Hydronephrosis			0.05*
Grade 0	128 (87.1)	100 (78.1)	
Grade 1	6 (4.1)	12 (9.4)	
Grade 2	9 (6.1)	14 (10.9)	
Grade 3	4 (2.7)	2 (1.6)	
Hemoglobin (gr/dL)	14.0 ± 2.3-14.5 (8.4-18.6)	14.1 ± 2.0-14.4 (7.6-17.8)	0.7
Serum creatinine (mg/dL)	1.26 ± 1.20-1.0 (0.6-9.1)	1.20 ± 1.16-0.9 (0.5-8.8)	0.7
Time from diagnosis to treatment (day)	12 ± 6-12 (3-34)	30 ± 21-27 (3-96)	0.001*
Symptom duration (weeks)	7.3 ± 6.9-1 (0.5-12)	9.1 ± 7.5-1 (0.5-18)	0.04*

(*) Statistically significant difference.

Data are shown as mean ± SD, median (minimum-maximum) values and number (n) and percentage (%).

BMI: body mass index; ASA: the American Society of Anesthesiologist.

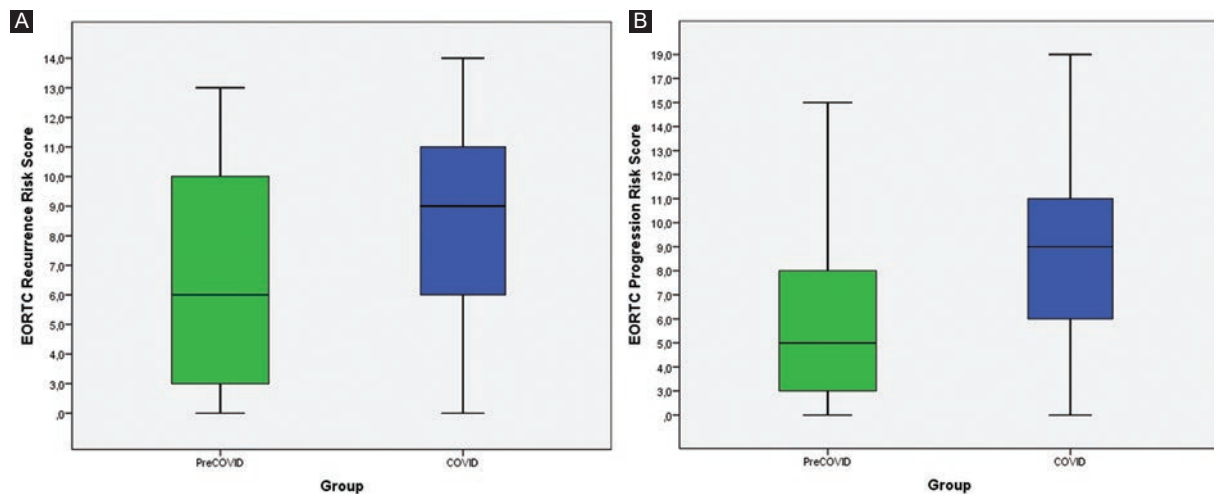


Figure 2. Scores of recurrence and progression of bladder cancer were assessed according to the EORTC scoring system. **A:** EORTC recurrence score was median (min-max, lower-upper quartile), 6 (0-13, 3-10) for the Pre-COVIDBC group, and 9 (0-14, 6-11) for the COVIDBC group (Mann–Whitney U-test, $p = 0.001$), **B:** EORTC progression score was median (min-max, lower-upper quartile), 5 (0-15, 3-8) for the Pre-COVIDBC group, and 9 (0-19, 6-11) for the COVIDBC group (Mann–Whitney U-test, $p = 0.001$).

Table 2. Surgical and tumor characteristics

	Pre-COVIDBC (n = 147)	COVIDBC (n = 128)	p - value
Tumor size (cm)	2.1 ± 1.4-2 (0.3-10)	2.4 ± 1.8-2 (0.5-14)	0.1
Tumor count	1.4 ± 0.6-1 (1-6)	1.6 ± 1.0-1 (1-8)	0.02*
Tumor site			0.6
Right	58 (39.5)	51 (39.8)	
Left	51 (34.7)	39 (30.5)	
Bilateral	38 (25.9)	38 (29.7)	
Tumor number			0.5
Solitary	25 (49.0)	30 (56.6)	
Multiple	26 (51.0)	23 (43.4)	
Tumor localization			0.5
Lateral	106 (72.1)	90 (70.3)	
Posterior	11 (7.5)	16 (12.5)	
Anterior	10 (6.8)	6 (4.7)	
Neck-Trigone	13 (8.8)	8 (6.3)	
Dome	7 (4.8)	8 (6.3)	
Tumor stage			0.04*
Ta	63 (42.9)	47 (36.7)	
T1	57 (38.8)	41 (32.0)	
T2	27 (18.4)	40 (31.3)	
Tumor grade			0.2
PUNLMP	62 (42.2)	41 (32.0)	
Low	30 (20.4)	28 (21.9)	
High	55 (37.4)	59 (46.1)	
CIS (concomitant)			0.3
Present	18 (12.2)	21 (16.4)	
Not present	129 (87.8)	107 (83.6)	
Complete resection			0.8
Present	132 (89.8)	116 (90.6)	
Not present	15 (10.2)	12 (9.4)	
Complication			0.9
Hematuria	8 (5.5)	7 (5.5)	
Post-operative fever	6 (4.0)	6 (4.7)	
Not present	133 (90.5)	115 (89.8)	
Operation time (min)	27.8 ± 14.0-25 (10-120)	29.4 ± 15.3-25 (15-115)	0.3
Hospitalization time (days)	1.3 ± 0.6-1 (1-6)	1.2 ± 0.4-1 (1-4)	0.001*

(*) Statistically significant difference.
Data are shown as mean ± SD, median (minimum-maximum) values and number (n) and percentage (%).
PUNLMP: Papillary urothelial neoplasm of malignant potential; CIS: Carcinoma *in situ*.

decrease in low-risk patients ($p = 0.02$). When NMIBC was evaluated, the incidence of very high-risk patients increased by 11.5% (18.2% vs. 6.7%) during the pandemic compared to pre-pandemic, and low-risk patients decreased by 14.2% (25.0% vs. 39.2%). In respect of the recurrence and progression scores of NMIBC patients, the study results showed a significantly higher EORTC recurrence (median [min-max],

Table 3. NMIBC clinical and follow-up data results

	Pre-COVIDBC (n = 120)	COVIDBC (n = 88)	p - value
EAU NMIBC risk group			0.02*
Low	47 (39.2)	22 (25.0)	
Intermediate	19 (15.8)	16 (18.2)	
High	46 (38.3)	34 (38.6)	
Very high	8 (6.7)	16 (18.2)	
EORTC recurrence score	6.3 ± 3.9-6 (0-13)	7.8 ± 3.0-9 (0-14)	0.001*
EORTC progression score	5.4 ± 4.1-5 (0-15)	8.6 ± 3.4-9 (0-19)	0.001*
Follow-up			0.03*
Present	97 (80.8)	60 (68.2)	
Not present	23 (19.2)	28 (31.8)	

(*) Statistically significant difference.
Data are shown as mean ± SD, median (minimum-maximum) values and number (n) and percentage (%).
EAU: European Association of Urology; NMIBC: Non-muscle invasive bladder cancer; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

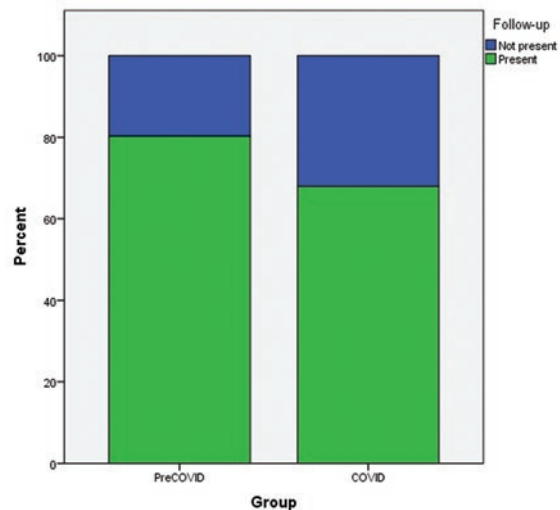


Figure 3. During post-operative follow-up, the rate of presentation for the first control in the Pre-COVIDBC and COVIDBC groups was 80.8% and 68.2%, respectively (Chi-square test, $p = 0.03$).

9 [0-14] vs. 6 [0-13]) and progression score (median [min-max], 9 [0-19] vs. 5 [0-15]) during the pandemic than before the pandemic ($p = 0.001$) (Fig. 2). A significant difference was determined between the groups in respect of the follow-up rates (pre-pandemic: 80.8% vs. pandemic: 68.2%; $p = 0.03$) (Fig. 3).

Discussion

In this study, comparisons were made of patients with the primary bladder tumor who presented at

hospital either during or before the COVID-19 pandemic. In the group that presented during the COVID-19 pandemic, T stage showed a significant increase in favor of T2 (MIBC) compared to the group that presented before the pandemic and there was a significant increase in the ratio of NMIBC high-risk patients according to the EAU risk stratification. The duration of symptoms and time to surgery from diagnosis at presentation were significantly prolonged. In contrast, the rate of follow-up showed a significant decrease during the COVID-19 pandemic.

The COVID-19 pandemic increased the burdens on health-care systems, primarily in the emergency rooms and intensive care units, leading to delays in many diagnoses and treatment procedures. Diagnostic pathways have been interrupted in cancers, especially in those that have screening programs such as prostate, colorectal, or cervical cancers. A decrease of 77%, 62%, and 26% has been reported in newly diagnosed prostate, colorectal, and breast cancers, respectively, during the COVID-19 pandemic compared to before the pandemic and for newly diagnosed BC, there has been seen to be a significant decrease of 66%⁵. In the present study, a 13% decrease was detected in newly diagnosed BC cases over the 17-month period during the pandemic compared to the same time span before the pandemic.

The TNM classification for BC was updated in 2017 by the Union for International Cancer Control⁶. In a study evaluating NMIBC patients using the new TNM classification, 5-year disease-specific survival (DSS) was found to be 98.5% in TaG1 patients and 88.7% in T1G3 patients⁷. In another study evaluating MIBC patients, 5-year DSS after radical cystectomy was found to be 75-80% in organ-restricted T2 patients⁸. Muscle invasion in BC is an important prognostic factor for mortality. In the present study, a significant difference was determined between the groups in terms of T stage ($p = 0.04$), but not for the presence of CIS ($p = 0.2$). There was an increase in the high grade rate, but this increase was not statistically significant ($p = 0.3$). A substantial proportion of the primary BC patients who presented during the COVID-19 pandemic had lower Ta and higher T2 (MIBC) stages. As a result, it was thought that such patients may have poor prognostic factors in the medium/long term in terms of progression and DSS due to hospital presentation at an advanced stage during the pandemic.

According to the EAU NMIBC risk stratification, a significant difference was detected between the groups in terms of EORTC risk stratification with a

substantial increase in the rate of very high-risk patients observed during the pandemic ($p = 0.02$). There are scoring systems for estimation of recurrence and progression in NMIBC patients. In a previous study, tumor count, tumor size, number of recurrences in a year, tumor T class, presence of CIS, and tumor grade were reported as critical prognostic factors for risk scores⁹. In the present study, factors that influence recurrence and progression were evaluated and scores were calculated. The EORTC recurrence score was median (min-max), 9 (0-14) for the COVIDBC group, and 6 (0-13) for the Pre-COVIDBC group. The EORTC progression score was 9 (0-19) for the COVIDBC group and 5 (0-15) for the Pre-COVIDBC group, with a significant difference determined between the groups for both scores ($p < 0.01$ for both). A significant increase in NMIBC very high-risk patient rate, recurrence, and progression score can result in serious oncological consequences without the early treatment or regular follow-up.

In BC patients, the progression rate increases with disease duration, indicating that a delay in presentation or treatment may cause a progression in the disease stage. In the present study, symptom duration at initial presentation was found to be significantly longer during the COVID-19 pandemic compared to the pre-pandemic group ($p = 0.04$). The reasons for the delay in admission to the hospital during the 17-month pandemic period may have been patient anxiety, the prolongation of the referral period, and the longer waiting time in the hospital or the cancellation of appointments, but for whatever reason, further prolongation of this process may lead to the possibility of disease progression.

In the present study, the time between diagnosis and TURBT surgery in the COVIDBC and Pre-COVIDBC groups was 30 ± 21 days and 12 ± 6 days, respectively, and the difference between the groups was significant ($p < 0.01$). All patients diagnosed with pre-operative BC were prepared for surgery under the same conditions without risk classification, and no patient was referred to an external center. This eliminated the paradoxically more rapid access to care for some high-risk patients. All surgeries were performed in our center, but as in many centers, due to the decrease in the number of operation rooms during the pandemic period, there was a decrease in the average number of surgeries per day. This resulted in a prolongation of the time between diagnosis and operation. The literature on NMIBC investigating the effects of delayed intravesical treatment is limited, although

in a study which compared early cystectomy with late cystectomy in high-risk NMIBC patients, it was found that a lengthy delay may influence survival and that cancer-specific survival (CSS) might be reduced in patients with cystectomy delayed for 13 months or longer¹⁰. However, in respect of MIBC, there are numerous studies which have investigated the potential outcomes of delayed surgery. In a study of MIBC patients, it was found that a delay in treatment of longer than 10 weeks is associated with poor CSS and overall survival (OS) outcomes¹¹. These results suggest that even though the delayed times in the current study were shorter than the stage progression times in the literature, due to the limited surgical capacity during the COVID-19 pandemic, prolonging the time from diagnosis to surgery even more than stated in the available data may result in poor survival outcomes in BC patients.

The EAU Guidelines Office Rapid Reaction Group has published a guideline that evaluates disease priorities to adapt EAU recommendations for the COVID-19 pandemic⁴. In the present study, it was planned to repeat the initial cystoscopy at the end of the 3rd month in all patients and patients without follow-up were defined as those who were not admitted for cystoscopy control within the first 6 months. The rate of follow-up was 68.2% and 80.8% in the COVIDBC group and Pre-COVIDBC group, respectively ($p = 0.03$). The 3rd month control after TURBT is an important prognostic indicator for recurrence and progression¹². Not implementing this may prevent the prediction of recurrence and progression during follow-up visits and may cause poor oncological outcomes by leading to delayed early diagnosis and treatment.

The diagnosis of BC is usually made after the examination of patients presenting with gross hematuria (GH) or microscopic hematuria. GH as the presenting symptom in newly diagnosed BC patients has been found to be associated with higher pathological stage¹³. In the present study, the rate of presenting with GH in the COVIDBC and Pre-COVIDBC groups was 82.8% and 70.1%, respectively, with a significantly higher rate detected during COVID-19 pandemic ($p = 0.04$). This was supported by the significantly higher pathological stages. Obstructive nephropathy (ON) is a common cause of acute kidney insufficiency (AKI), accounting for 5-10% of overall AKI cases, and up to 22% in an older population^{14,15}. In cases where AKI is associated with malignancy, ON-induced AKI is seen in nearly 10% of cases¹⁶ with higher mortality

than that seen in patients without ON¹⁷. In the present study, data on ON were investigated and a significant difference was detected between the COVIDBC and Pre-COVIDBC groups in terms of the degree of hydronephrosis ($p = 0.04$). These data suggest that the prevalence of ON may have increased in the diagnosis of primary BC during the pandemic period and higher morbidity and mortality rates may have been due to AKI. Although the rates of GH and ON substantially increased during the COVID-19 pandemic, no difference was determined in terms of presenting hemoglobin and creatinine values ($p = 0.7$ for both).

The most important limitations of the present study were the short follow-up period to standardize the factors that influence tumor recurrence and progression, and the retrospective evaluation of patients diagnosed before the COVID-19 pandemic. A larger population with longer follow-up is required to prove whether the pandemic had additional adverse effects on survival outcomes. Multicentric studies are needed to increase the sample size and obtain more conclusive results. However, during the pandemic, it was not possible to conduct a multicentric study, since only certain centers performed the surgery and follow-up of urological oncology cases and our center was a COVID-19 reference center.

Conclusions

The results of this study demonstrated that the number of newly diagnosed primary BC patients decreased during the COVID-19 pandemic compared to before the pandemic. BC patients diagnosed during the pandemic were mostly at higher stages (T2) and higher risk in NMIBC patients. The increase in muscle invasive (T2) BC and high-risk NMIBC patients can be considered to have increased subsequent morbidity and mortality rates. The recurrence and progression scores and time to surgery from diagnosis also substantially increased. Therefore, the importance of the early surgical intervention should be emphasized and care must be taken not to delay the treatment period. There is also a need for more awareness of alternative treatments for patients who do not accept or are not suitable for early cystectomy. Symptom duration on presentation was significantly longer, and there was a considerable increase in the prevalence of GH and obstructive nephropathy on presentation. During the pandemic, the rate of follow-up significantly decreased among BC patients. The transformation of health-care services and increased attention of the population to

avoid disease exposure during the pandemic might have led to the decrease in hospital presentations and prolonged time to surgery from diagnosis.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest

Authors declared no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- Kutikov A, Weinberg DS, Edelman MJ, Horwitz EM, Uzzo RG, Fisher RI. A war on two fronts: cancer care in the time of COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;172:756-8.
- Heldwein FL, Loeb S, Wroclawski ML, Sridhar AN, Carneiro A, Lima FS, et al. A systematic review on guidelines and recommendations for urology standard of care during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol Focus.* 2020;6:1070-85.
- Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravas S, Babjuk M, et al. European association of urology guidelines office rapid reaction group: an organisation-wide collaborative effort to adapt the European association of urology guidelines recommendations to the Coronavirus disease 2019 era. *Eur Urol.* 2020;78:21-8.
- De Vincentiis L, Carr RA, Mariani MP, Ferrara G. Cancer diagnostic rates during the 2020 'lockdown', due to COVID-19 pandemic, compared with the 2018-2019: an audit study from cellular pathology. *J Clin Pathol.* 2021;74:187-9.
- UICC International Union Against Cancer. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumors.* 8th ed. New York: Wiley-Blackwell and UICC; 2017. p. 263.
- Cambier S, Sylvester RJ, Collette L, Gontero P, Brausi MA, van Andel G, et al. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non-muscle-invasive stage Ta-T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1-3 years of maintenance *Bacillus Calmette-Guérin.* *Eur Urol.* 2016;69:60-9.
- Malkowicz SB, van Poppel H, Mickisch G, Pansadoro V, Thüroff J, Soloway MS, et al. Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Urology.* 2007;69(1 Suppl):3-16.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49:466-5; discussion 475-7.
- Jäger W, Thomas C, Haag S, Hampel C, Salzer A, Thüroff JW, et al. Early vs delayed radical cystectomy for 'high-risk' carcinoma not invading bladder muscle: delay of cystectomy reduces cancer-specific survival. *BJU Int.* 2011;108(8 Pt 2):E284-8.
- Boeri L, Soligo M, Frank I, Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson M, et al. Delaying radical cystectomy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is associated with adverse survival outcomes. *Eur Urol Oncol.* 2019;2:390-6.
- Holmang S, Johansson SL. Stage Ta-T1 bladder cancer: the relationship between findings at first followup cystoscopy and subsequent recurrence and progression. *J Urol.* 2002;167:1634-7.
- Ramirez D, Gupta A, Canter D, Harrow B, Dobbs RW, Kucherov V, et al. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer. *BJU Int.* 2016;117:783-6.
- Chávez-Iñiguez JS, Navarro-Gallardo GJ, Medina-González R, Alcantar-Vallín L, García-García G. Acute kidney injury caused by obstructive nephropathy. *Int J Nephrol.* 2020;2020:8846622.
- Akposso K, Hertig A, Couprie R, Flahaut A, Alberti C, Karras GA, et al. Acute renal failure in patients over 80 years old: 25-years' experience. *Intensive Care Med.* 2000;26:400-6.
- Cohen EP, Krzesinski JM, Launay-Vacher V, Sprangers B. *Onco-nephrology: Core Curriculum 2015.* Am J Kidney Dis. 2015;66:869-83.
- Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol.* 2006;24:4003-10.

Does perivascular fibrin glue application have a preventive effect for the endothelial damage on saphenous vein graft? An experimental model

¿La aplicación de pegamento de fibrina perivascular tiene un efecto preventivo del daño endotelial en el injerto de vena safena? Un modelo experimental

Serdar Badem^{1*}, Nail Kahraman¹, Ezgi Isil-Turhan², Temmuz Taner¹, Deniz Demir¹, Didem Melis-Oztas³, and Murat Ugurlucan⁴

¹Department of Cardiovascular Surgery, Bursa City Hospital, Surgeon, Bursa; ²Department of Pathology, Bursa City Hospital, Bursa; ³Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Education and Research Hospital; ⁴Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Medipol University Faculty of Medicine, Turkey

Abstract

Background. The effect of tissue adhesives on coronary grafts in cardiac surgery is a controversial issue. **Objective.** The aim of this study is to investigate the effect of fibrin glue (FG) applied around the saphenous vein grafts (SVG) in preventing cellular damage resulting from intraluminal pressure increase. **Methods.** Twenty volunteer patients were included in this ex vivo study. The SVGs remained after coronary artery bypass grafting were connected to the arterial line of the cardiopulmonary bypass circuit. The grafts were divided into two segments and one segment received perivascular FG applied whereas the other part was used plain. SVGs were kept in circulation at 120 mmHg pressure 250 mL/min flow rate for 60 min. The tissues were sent for histopathological examination to determine the endothelial damage. **Results.** Endothelial damage was more pronounced in the control group when compared with the FG group. In the FG group, no damage was seen in 13 samples and no Type 3 endothelial damage was observed whereas Type 1 injury was detected in seven specimens, Type 2 injury was observed in seven specimens, and Type 3 injury was detected in two specimens in the control group. **Conclusion.** Perivascular application of FG on the SVG showed a protective effect against endothelial damage resulting from increased intraluminal pressure.

Keywords: Fibrin glue. Saphenous vein graft. Endothelial damage.

Resumen

Antecedentes. El efecto de los adhesivos tisulares sobre los injertos coronarios en cirugía cardíaca es un tema controvertido. **Objetivo.** Investigar el efecto del pegamento de fibrina aplicado alrededor de los injertos de vena safena para prevenir el daño celular resultante del aumento de la presión intraluminal. **Método.** En este estudio ex vivo fueron incluidos 20 pacientes voluntarios. Los injertos de vena safena que quedaron después del injerto de derivación de la arteria coronaria se conectaron a la línea arterial del circuito de derivación cardiopulmonar. Los injertos se dividieron en dos segmentos y a uno de ellos se le aplicó pegamento de fibrina perivascular, mientras que la otra parte se usó sola. Los injertos de vena safena se mantuvieron en circulación a una presión de 120 mmHg y una velocidad de flujo de 250 ml/min durante 60 minutos. Los tejidos se enviaron para examen histopatológico para determinar el daño endotelial. **Resultados.** El daño endotelial fue más pronunciado en el grupo de control

*Correspondence:

Serdar Badem
E-mail: serdarbadem@hotmail.com

Date of reception: 01-03-2022
Date of acceptance: 24-07-2022
DOI: 10.24875/CIRU.22000142

Cir Cir. 2023;91(2):212-217
Contents available at PubMed
www.cirugiyacirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

que en el grupo de pegamento de fibrina. Se observó lesión de tipo 2 en siete muestras del grupo de pegamento de fibrina y lesión de tipo 3 en dos muestras del grupo de control. **Conclusiones.** La aplicación perivascular de pegamento de fibrina en los injertos de vena safena mostró un efecto protector contra el daño endotelial resultante del aumento de la presión intraluminal.

Palabras clave: Pegamento de fibrina. Injerto de vena safena. Daño endotelial.

Introduction

Coronary artery bypass grafting is performed worldwide for the relief of angina symptoms and long survival in the presence of coronary artery disease. Although there are attempts to develop technical and medical procedures to increase graft patency, new studies are still needed. Saphenous veins are frequently used as grafts due to the insufficient number of arterial grafts. Graft patency rates depend on many factors and are affected by the patient's risk factors, high arterial pressure, and surgical techniques. The overall angiographic patency rates for arteries were 95.7%, 90.1%, and 92.2% on early, 1-year, and 5-year angiograms, respectively, in a study. The angiographic patency rates of saphenous vein grafts (SVG) were 93.1%, 85.6%, and 91.3% on early, 1-year, and 5-year angiograms, respectively, in the same study¹. Many factors such as endothelial damage, intimal hyperplasia and intraluminal thrombus are among the causes of early SVG failure². Minimizing SVG damage will significantly reduce patients' mortality and morbidity rates.

The SVGs are prone to pulsatile arterial pressure related damage in the post-operative period. Permanent injury occurs especially in the endothelial layer and an inflammatory process begins. Uncontrolled proliferation and cell migration in endothelial cells, hyperplasia in vascular smooth muscle cells and formation of myofibroblasts result in neointimal hyperplasia^{3,4}. Therefore, SVG occlusion starts and patency is shortened. To prevent damage due to intraluminal arterial pressure in vein grafts; there are studies in the literature regarding perivenous support, tissue adhesives, and various medical treatments³⁻⁶.

The aim of this study is to investigate the effect of perivascular application of fibrin glue (FG), which is used as a tissue adhesive, against endothelial damage and intimal thickening in SVG.

Material and methods

This *ex vivo* study was conducted following approval from the Local Ethics Committee (Bursa City Hospital

Ethics Committee, Date: 16/06/2021, No: 2021-11/4). In this study, 20 excess SVG from patients who underwent coronary artery surgery at our institution were used. Average length of 4 cm excess SVG were divided into two segments. Perivascular FG was applied to one segment and was included in the treatment group. The other saphenous vein was not treated with FG and was included in the control group. A total of 40 SVGs were studied, from 20 subjects in each group.

The intraluminal pressure was provided with the cardiopulmonary bypass machine which was used during coronary artery bypass grafting in each patient. The experiment began after the patient was transferred from the operating room after CABG surgery. Appropriate cannulae were connected to both ends of the SVG. An arterial line was connected to one end of the saphenous vein and a venous line was connected to the other end, and an arterial system model was created with a cardiopulmonary bypass machine (Fig. 1). A manometer was connected to the venous line to record the pressure within the SVG. FG was sprayed on the outer surface of one of the SVGs and left to dry for 3 min. The other SVG did not receive any treatment. This arterial system model was exposed to blood flow for 60 min with a mean pressure of 120 mmHg. After the experiment, the materials were collected for histopathological examination.

The patients who received emergency operation, whom underwent off-pump surgery, had insufficient excess saphenous vein graft, had hematologic and oncologic comorbidities, and were not volunteered were excluded from the study.

Histopathological examination

The extracted grafts were kept in 10% buffered formaldehyde solution for 24 h. After tissue sampling and routine tissue follow-up procedures, 5 µm-thick sections were taken from the samples fixed in the formalin of the material and embedded in paraffin, and stained with hematoxylin-eosin (H&E). Preparations stained with H&E were examined and the preparations that best represented vessel morphology were selected. In

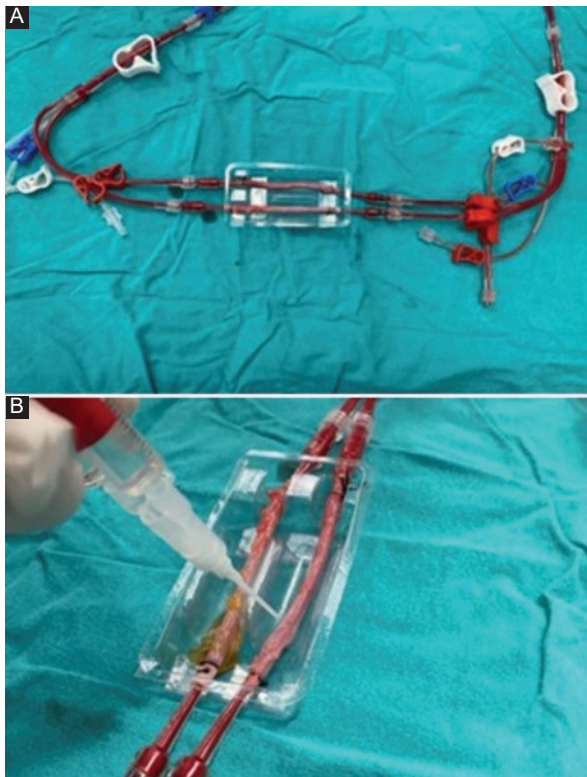


Figure 1. A: setting up the experimental setup and creating an arterial model with saphenous veins. **B:** perivascular fibrin glue applied to one of the saphenous vein grafts, prepared from the same patient, for the purpose of external support.

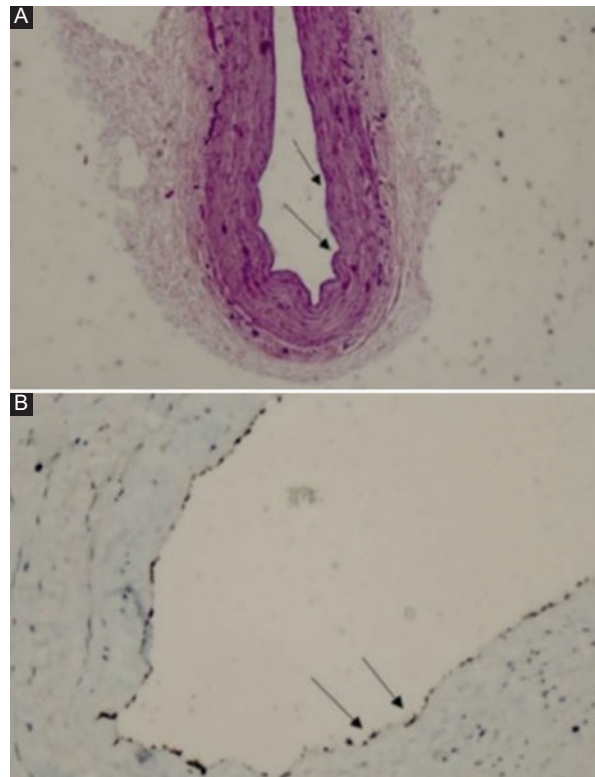


Figure 2. A: all endothelial cells are in contact with each other, no separation between layers (H&E, $\times 4$). **B:** endothelial layer shows all-round labeling with CD31 (CD31 immunohistochemistry, $\times 10$).

the immunohistochemical study, endothelial markers CD31 (clone EP78) and CD34 (clone QBend-10) dyes were used. Immunohistochemical staining was done with an automatic stainer (Ventana BenchMark Ultra) according to the protocols recommended by the instructions of use of the manufacturers.

The histomorphological classification of endothelial damage was made according to the classification made by Ip et al. as follows⁷.

No damage: All endothelial cells are interconnected. There is no change in cell sizes, no separation between layers (Fig. 2).

- Type 1 damage: Endothelial cell integrity is preserved and all the cells are in contact with each other, but a decrease in the diameter of the endothelial cells is observed. There are slight separations in the intima and/or media layers of the vessel (Fig. 3).
- Type 2 damage: The connections between endothelial cells are broken in places and there is loss of endothelial cells in places. There are more distinct separations in the intima and/or media layers of the vessel (Fig. 4).

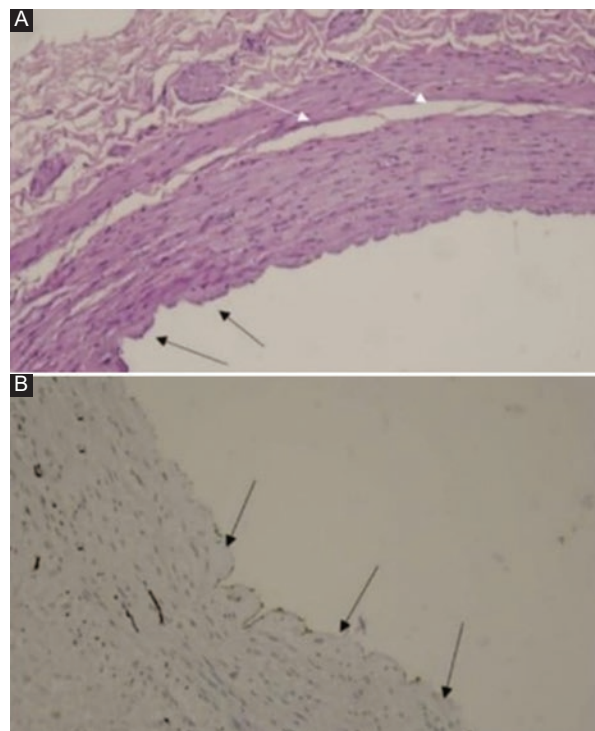


Figure 3. A: slight loss of endothelial cells (black arrows) and slight separation in the tunica media (white arrows) (H&E, $\times 4$). **B:** local endothelial cell losses are observed between CD31-marked endothelial cells (black arrows) (CD31 immunohistochemistry, $\times 20$).

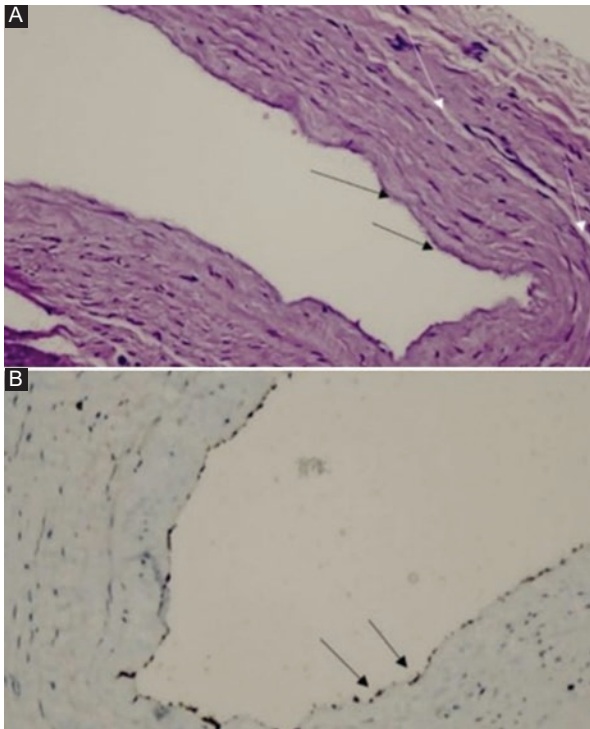


Figure 4. A: there are local losses (black arrows) in endothelial cells and significant separation in the media layer (H&E, $\times 10$). **B:** endothelial cells labeled with CD34 and areas of loss of endothelial cells not labeled with CD34 are seen (black arrows) (CD34 immunohistochemistry, $\times 10$).

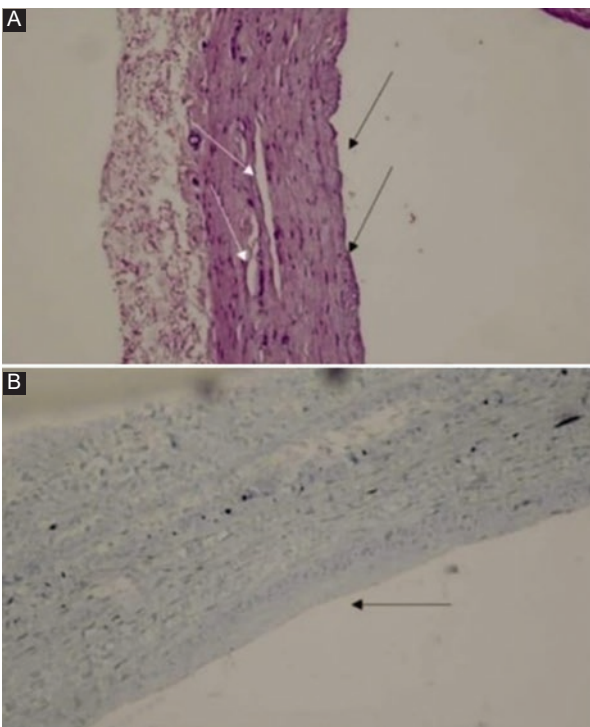


Figure 5. A: significant loss of endothelial cells (black arrows) and stratification (white arrows) (H&E, $\times 10$). **B:** no labeling of the endothelium with CD31 (black arrow) (CD31 immunohistochemistry, $\times 10$).

- Type 3 damage: The endothelial cell layer is lost. There are significant separations in the intima and/or media layer of the vessel (Fig. 5).

Statistical analysis

Data were categorical and calculated using IBM SPSS Statistics v.25. The Chi-square method was used to analyze two independent categorical data. Pearson Chi-square method was used for analysis if the expected count below 20% of the cells was < 5 . Fisher's Exact Test was used when over 20% of the cells' expected count was < 5 . Continuity correction was used when the expected value over 20% of the cells was between 5 and 25, and Pearson Chi-square were used if the expected value over 20% of the cells was > 25 . $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results

According to the endothelial injury classification, no significant injury was observed in four specimens, Type 1 injury was detected in seven specimens, Type 2 injury was observed in seven specimens, and Type 3 injury was detected in two specimens in the control group. In the FG treatment group, endothelial damage was not observed in 13 samples, Type 1 damage was observed in five samples and Type 2 damage was observed in two samples. No Type 3 endothelial damage was observed in the FG treatment group.

There was no significant change in saphenous vein diameter in the group treated with FG. Endothelial damage secondary to intraluminal pressure developed less. The increase in SVG diameter and endothelial damage due to severe distension in the SVG occurred in the control group compared to the treatment group. While no serious damage was observed in the histopathological examination of SVG taken from the FG treatment group, severe endothelial damage and tunica media defects were observed in the control group. Endothelial damage was significantly less in the FG treatment group, as demonstrated in the evaluation of results between groups (Table 1).

Discussion

Coronary artery bypass grafting continues to be an important surgical treatment to increase the quality and duration of life in patients with coronary artery disease affecting more than one vessel. Long-term

Table 1. Distribution of saphenous vein injury in the groups as per classification

Vascular damage class	Group 1 (FG) (n = 20)	Group 2 (control) (n = 20)	p value
No injury n (%)	13 (65)	4 (20)	0.004
Type 1 endothelial damage n (%)	5 (25)	7 (35)	0.490
Type 2 endothelial damage n (%)	2 (10)	7 (35)	0.127
Type 3 endothelial damage n (%)	0 (0)	2 (10)	0.487

success is determined by graft success. Neointimal hyperplasia may develop in a short time, especially in venous grafts, and early occlusions may occur.

In this study, which was carried out by creating an *ex vivo* model; human SVG was used. This study shows that perivenous support with FG and exposed to arterial pressure can reduce endothelial damage in SVG.

FG was used as a topical surgical adhesive. It consists of human fibrinogen and bovine thrombin activated with calcium chloride. It is an agent that can be absorbed without the development of foreign body reaction and extensive fibrosis by increasing wound healing as well as its hemorrhage-stopping effect⁸.

Fibrin and fibrin degradation products are chemotactic agents on vascular tissue. FG applied around the venous graft increases smooth muscle and fibroblastoid cell migration. In this way, it promotes outward remodeling or adhesion formation between the vessel and the underlying tissue. An intact endothelial layer prevents thrombus formation within the vessel and thus limits the migration of smooth muscle cells into the intima. Besides external vascular support, the protection of the endothelial layer and its modulating effect on smooth muscle cell migration may further reduce the stimulus for intimal hyperplasia⁹. Due to the stretching of the SVG wall due to increased intraluminal pressure, phosphorylation of p38 mitogen-activated protein kinase is induced and has been shown to cause apoptosis¹⁰.

Therefore, as a result of mechanical stress, it causes destruction of alpha actin filament in venous smooth muscle cells¹¹. Loss of endothelial integrity due to mechanical stress causes activation of coagulation factors and endothelial growth factors, resulting in platelet aggregation¹². Venous smooth muscle cells differentiate. Matrix metalloprotease activity is increased, leading to increased expression of cytoskeleton-associated proteins that promote migration and proliferation of smooth muscle cells¹³.

The protective effect of FG backing on human SVG segments is comparable to our previous findings of

perivenous cyanoacrylate adhesive backing. We have shown that perivenous cyanoacrylate adhesive support provides external support to the graft without any chemotactic effect in SVGs and provides primary protection of the graft against damage from excessive stress¹⁴.

Stooker et al. performed a similar study on the saphenous vein under lower intraluminal pressure (60 mmHg) and explained that by providing adequate external vein support with FG, they prevented excessive stretching and prevented endothelial damage at low pressures¹⁵. The difference of our study from this study is; We demonstrated the protective effect of FG against changes in SVG under 120 mmHg pressure. The results of our study are shown in table 1 in detail. Ip et al. divided coronary artery endothelial injury into three types⁷.

Endothelial damage was defined as: Type 1 injury: normal morphology despite functional changes in the endothelial layer; Type 2 injury: endothelial layer detachment, local peeling, and preservation of the inner elastic lamina and medial layer despite intimal damage; and Type 3 damage: peeling of the endothelial layer followed by the formation of lower endothelial tissue and intimal and medial damage in the corresponding classification. He reported that especially Type 3 injury may result in stenosis and occlusion in the coronary artery. No Type 3 endothelial injury was observed in our FG treatment group (Table 1).

Okazaki et al. classified endothelial injury into five stages¹⁶. The classification includes Stage 1: normal morphology; Stages 2 and 3: minor or diffuse adhesion of blood cells (corresponding to Type 1 injury); Stage 4: rare isolated separation in endothelial cells (corresponding to Type 2 injury); and Stage 5: generalized lack of endothelial cells (corresponding to Type 3 injury). In particular, development of Type 3 (Stage 5) injury and widespread formation of a sub-endothelial layer will lead to platelet aggregation and the formation of thrombus as a result of contact between blood components and this layer. This will

trigger smooth muscle proliferation and migration with mitogen factors; hence, this may result in early or late stenosis or occlusion in the anastomosis area.

When endothelial damage was classified in our study; while no significant injury was observed in four specimens in the control group, Type 1 injury was detected in seven specimens, Type 2 injury in seven specimens, and Type 3 injury in two specimens. In the FG treatment group, endothelial damage was not observed in thirteen samples, while Type 1 damage was observed in five samples and Type 2 damage was observed in two samples. No Type 3 endothelial damage was observed in the FG treatment group. As shown in the evaluation of the results between groups, endothelial damage was found to be significantly less in the FG group (Table 1).

In this study, we showed that the application of FG on the perivenous SVG provides extravascular support and also prevents endothelial damage due to increased intraluminal pressure and mechanical stress.

Limitations of the study

Our study has some limitations. The major limitation of our study is the lack of long-term results. Another limitation is that it is conducted with a small number of samples.

Conclusion

Perivascular application of fibrinogen glue on the saphenous vein showed a protective effect against endothelial damage secondary to high intraluminal pressure. External vein graft support with FG may provide adequate protection against SVG injury in the early period and may promote remodeling of the vein graft in line with arterial wall properties.

In this study, FG application showed that it provided external support to the graft without any chemotactic effect and provided primary protection of the graft against endothelial damage caused by high pressure. For this reason, we believe that graft patency rates will be better thanks to the effect of preventing the endothelial damage caused by mechanical and chemical means, as well as the hemorrhage-stopping effect of FG. However, more *in vivo* studies are needed to investigate the effects on the graft in the long-term.

Funding

The authors declare that they have not received funding for this study.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Sohn SH, Kim SH, Hwang HY, Kim KB. Mid-term outcomes and angiographic patency of redo coronary artery bypass grafting: a comparison between off-pump and on-pump surgery. *J Chest Surg.* 2021;54:106-16.
2. Kouzi-Koliakos K, Kanellaki-Kyparissi M, Marinov G, Knyazhev V, Tsali E, Batziros C, et al. Prebypass histological and ultrastructural evaluation of the long saphenous vein as a predictor of early graft failure. *Cardiovasc Pathol.* 2006;15:336-46.
3. Wan S, Arifi AA, Chan MC, Yip JH, Ng CS, Chow LT, et al. Differential, time-dependent effects of perivenous application of fibrin glue on medial thickening in porcine saphenous vein grafts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;29:742-6.
4. Angelini GD, Lloyd C, Bush R, Johnson J, Newby AC. An external, oversized, porous polyester stent reduces vein graft neointima formation, cholesterol concentration, and vascular cell adhesion molecule 1 expression in cholesterol-fed pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:950-6.
5. Stoker W, Niessen HW, Baidoshvili A, Wildevuur WR, Van Hinsbergh VW, Fritz J, et al. Perivenous support reduces early changes in human vein grafts: studies in whole blood perfused human vein segments. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:290-7.
6. Wan S, Yim AP, Johnson JL, Shukla N, Angelini GD, Smith FC, et al. The endothelin 1A receptor antagonist BSF 302146 is a potent inhibitor of neointimal and medial thickening in porcine saphenous vein-carotid artery interposition grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127:1317-22.
7. Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH, et al. Syndromes of accelerated atherosclerosis: role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:1667-87.
8. Brennan M. Fibrin glue. *Blood Rev.* 1991;5:240-4.
9. Nomura H, Naito M, Iguchi A, Thompson WD, Smith EB. Fibrin gel induces the migration of smooth muscle cells from rabbit aortic explants. *Thromb Haemost.* 1999;82:1347-52.
10. Cornelissen J, Armstrong J, Holt CM. Mechanical stretch induces phosphorylation of p38-MAPK and apoptosis in human saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:451-6.
11. Goldman J, Zhong L, Liu SQ. Degradation of alpha-actin filaments in venous smooth muscle cells in response to mechanical stretch. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1839-47.
12. Reid MA. Factors controlling smooth-muscle cell proliferation. *Arch Pathol Lab Med.* 1992;116:1276-80.
13. Johnson JL, van Eys GJ, Angelini GD, George SJ. Injury induces dedifferentiation of smooth muscle cells and increased matrix-degrading metalloproteinase activity in human saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1146-51.
14. Kahraman N, Yumun G, Gücü A, Özsin KK, Taner T, Ener E, et al. Administration of perivascular cyanoacrylate for the prevention of cellular damage in saphenous vein grafts: an experimental model. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27:159-63.
15. Stoker W, Niessen HW, Wildevuur WR, van Hinsbergh VW, Fritz J, Jansen EK, et al. Perivenous application of fibrin glue reduces early injury to the human saphenous vein graft wall in an *ex vivo* model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:212-7.
16. Okazaki Y, Takarabe K, Murayama J, Suenaga E, Furukawa K, Rikitake K, et al. Coronary endothelial damage during off-pump CABG related to coronary-clamping and gas insufflation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:834-9.

Polipectomía transgástrica laparoscópica en pólipos gástricos gigantes no susceptibles de manejo endoscópico: nueva técnica quirúrgica y serie de casos

Transgastric laparoscopic polypectomy in giant gastric polyps not susceptible of endoscopic management: novel surgical technique and case series

Felipe Cabrera^{1,2}, Felipe Bernal^{1,2}, Ricardo Villarrea^{2,3}, Jean Pulido^{2*}, Mauricio Pedraza², Sebastian Sánchez⁴, Laura T Padilla-Pinzon² y María A. Pineda²

¹Departamento de Cirugía General, Los Cobos Medical Center, Universidad El Bosque; ²Departamento de Cirugía General, Universidad El Bosque;

³Departamento de Cirugía Gastrointestinal, Cobos Medical Center, Universidad El Bosque; ⁴Departamento de Cirugía General, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia

Resumen

Antecedentes. La identificación de pólipos gástricos de manera incidental en endoscopias de vías digestivas altas ha aumentado su incidencia, que varía entre el 0.5% y el 23%. El 10% de estos pólipos presentan síntomas y el 40% son hiperplásicos. Nos permitimos proponer una técnica laparoscópica para el manejo de los pólipos hiperplásicos gigantes asociados a síndrome pilórico no susceptibles de resección endoscópica. **Método.** Serie de pacientes llevados a polipectomía transgástrica laparoscópica por hallazgo de pólipos gástricos gigantes asociados a síndrome pilórico, en Bogotá, Colombia, de enero de 2015 a diciembre de 2018. **Resultados.** Un total de siete pacientes, el 85% de sexo femenino, con edad promedio de 51 años, ingresaron por síndrome pilórico y fueron llevados a manejo laparoscópico, con un tiempo quirúrgico promedio de 42 minutos, sangrado intraoperatorio de 7-8 cc, tolerancia a la vía oral a las 24 horas, no conversión, sin mortalidad. **Conclusiones.** La polipectomía transgástrica para el manejo de pólipos gástricos gigantes benignos que no pueden ser resecados por vía endoscópica resulta ser un método factible, con una baja tasa de complicaciones y sin mortalidad.

Palabras clave: Pólipo hiperplásico. Polipectomía. Disección submucosa endoscópica.

Abstract

Background. The identification of gastric polyps incidentally in endoscopies of the upper digestive tract has increased its incidence, varying between 0.5% and 23%. 10% of these polyps have symptoms, 40% are hyperplastic. We allow ourselves to propose a laparoscopic technique for the management of giant hyperplastic polyps associated with a pyloric syndrome, not susceptible to endoscopic resection. **Method.** A series of patients approached by laparoscopic transgastric polypectomy due to the giant gastric polyps associated with pyloric syndrome, in Bogotá, Colombia, from January 2015 to December 2018. **Results.** Seven patients, 85% female, with an average age of 51 years, who were admitted for pyloric syndrome and were taken to laparoscopic management, with an average surgical time of 42 min, intraoperative bleeding 7-8 cc, tolerance to the oral route 24 hours, no conversion, without mortality. **Conclusions.** Transgastric polypectomy for the management of benign giant gastric polyps that cannot be resected endoscopically turns out to be a feasible method, with a low rate of complications and without mortality.

Keywords: Hyperplastic polyp. Polypectomy. Endoscopy submucosa dissection.

*Correspondencia:

Jean Pulido-Segura
E-mail: japs1493@gmail.com

Fecha de recepción: 03-09-2021

Fecha de aceptación: 12-10-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000689

Cir Cir. 2023;91(2):218-224

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los pólipos gástricos son lesiones epiteliales que protruyen hacia el lumen gástrico y requieren estudio anatomopatológico para determinar su origen mucoso o submucoso. El amplio uso y la disponibilidad de la endoscopia de vías digestivas altas ha facilitado la detección de estas lesiones, variando de un 0.5% a un 23% y con una prevalencia del 0.8% al 2.4% en la población general. Sin embargo, solo un 10% son sintomáticos, de los cuales el 14% al 40% son pólipos hiperplásicos asociados a infección por *Helicobacter pylori*^{1,2}.

Estos hallazgos se presentan de manera incidental en pacientes que consultan por síntomas gastrointestinales múltiples. Al momento de su visualización endoscópica se plantea el diagnóstico diferencial con tumores neuroendocrinos o de tejido pancreático ectópico, y dado su potencial maligno se hace mandatoria su adecuada caracterización. Además, pueden estar asociados con algunos síndromes hereditarios, como la polipomatosis familiar hereditaria y el síndrome de Peutz-Jeghers²⁻⁴.

Dentro de este grupo de patologías se encuentran los pólipos gástricos hiperplásicos, con indicación de resección cuando superan los 10 mm, en presencia de algún grado de displasia en la patología sin importar su tamaño o en caso de complicaciones. Se han descrito múltiples maneras de resección cuando son gigantes y no es posible rodearlos con el asa de polipectomía; sin embargo, en lesiones por encima de 3 cm es difícil obtener una resección en bloque, por lo cual nos permitimos proponer una técnica quirúrgica mínimamente invasiva para el manejo de los pólipos hiperplásicos gigantes, que se asocian a síndrome pilórico, no susceptibles de resección endoscópica, mostrando nuestra experiencia con la polipectomía transgástrica laparoscópica^{5,6}.

Método

Estudio retrospectivo de serie de casos entre enero de 2015 y diciembre de 2018 en nuestra institución. Se incluyeron siete pacientes con diagnóstico de pólipos gigantes no susceptibles de manejo endoscópico que fueron llevados a abordaje laparoscópico. Las variables sociodemográficas y clínicas se resumen en la tabla 1.

Se evaluaron variables sociodemográficas, como edad, sexo, comorbilidad, puntuación ASA (American Society of Anesthesiologists), índice de masa corporal,

Tabla 1. Variables sociodemográficas de los pacientes (n = 7)

Características	
Edad, promedio (rango)	51 (45-57)
Sexo (H: M)	1:6
Comorbilidad (n)	Hipertensión arterial (5) Hipotiroidismo (6) Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 (2) Falla cardíaca compensada (1)
Puntuación ASA (n)	I (5) II (2)
IMC promedio	23

ASA: American Society of Anesthesiologists; IMC: índice de masa corporal.

causa de consulta a urgencias; variables preoperatorias, como el grosor del pedículo, la susceptibilidad de resección endoscópica y la patología por biopsia; y variables quirúrgicas, como el tiempo intraoperatorio, las complicaciones tempranas y tardías (sangrado, infecciones intraabdominales, fístulas), la necesidad de conversión a cirugía abierta, la necesidad de unidad de cuidado intensivo, el tiempo de estancia hospitalaria, la necesidad de reintervención y la mortalidad. En el seguimiento se evaluaron la recidiva del pólipo hiperplásico, la estenosis y la necesidad de reintervención. Se realizó seguimiento clínico y endoscópico durante un mínimo de 6 a 12 meses. Todos los pacientes se sometieron a una evaluación multidisciplinaria prequirúrgica por parte de los departamentos de gastroenterología y cirugía.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de cada institución e implementado de conformidad con las disposiciones de la Declaración de Helsinki y las directrices de buenas prácticas clínicas. Todos los pacientes tenían el correo electrónico y el número de teléfono celular del cirujano, para garantizar un seguimiento estricto y no perder la continuidad de la vigilancia clínica.

Técnica quirúrgica

PREPARACIÓN DEL PACIENTE

La evaluación prequirúrgica incluyó revisión del estado hemodinámico y sistémico, descartando focos infecciosos y otras causas extragástricas que pudieran ocasionar la sintomatología, mediante tomografía computarizada. Según los hallazgos se realizó la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas de

los pacientes y se instauraron profilaxis antibiótica y trombotoprofilaxis farmacológica y mecánica.

Todos los pacientes fueron valorados prequirúrgicamente por un equipo multidisciplinario compuesto por gastroenterología y cirugía general. Se realizó endoscopia de vías digestivas altas con al menos seis biopsias al pólipo y al menos cuatro a la mucosa gástrica, colonoscopia total, ultrasonografía endoscópica gástrica y tomografía computarizada de abdomen contrastada, descartando malignidad.

Según los hallazgos se proponía a los pacientes ser llevados a polipectomía transgástrica laparoscópica para realizar la resección en bloque del pólipo hiperplásico, evitando la realización de una antrectomía más gastroyeyunostomía en Y de Roux. Los pacientes y sus familias fueron informados del riesgo de la cirugía, de la posible necesidad de trócares adicionales o de conversión a cirugía abierta, y del riesgo de mortalidad.

POLIPECTOMÍA TRANSGÁSTRICA LAPAROSCÓPICA

Bajo anestesia general, el paciente es colocado en posición de litotomía con sujeción mecánica para facilitar su inclinación máxima con rotación lateral de la mesa de operación.

El cirujano se coloca en posición francesa en medio de las piernas del paciente y el primer ayudante se coloca a la derecha del cirujano. La instrumentadora se coloca a la derecha del primer ayudante. La creación de neumoperitoneo se realiza con técnica abierta de Hasson a nivel umbilical. Se introduce un puerto de 12 mm, se inicia un flujo de 40 l/min y manteniendo una presión de 14 mmHg se avanza un laparoscopio de 30°. Bajo visión directa se colocan tres puertos: uno de 5 mm en el flanco derecho, uno de 12 mm en el flanco izquierdo y uno de 5 mm en el hipocondrio derecho. Se realiza una gastrotomía anterior a nivel de la unión corporoantral con bisturí ultrasónico Harmonic® (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA) (Fig. 1) con el fin de identificar el pólipo (Fig. 2), el cual se fija con pinzas Grasper (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA) y se evierte elevándolo hacia el peritoneo parietal con el fin de mostrar la base del pedículo del pólipo (Fig. 3). Con un margen de 10 mm de la base en la mucosa gástrica se realiza una polipectomía con una sutura laparoscópica cortante tipo vascular de color arena (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA) (Fig. 4), se revisa la hemostasia (Fig. 5) y se realiza el cierre de la gastrotomía anterior con puntos simples

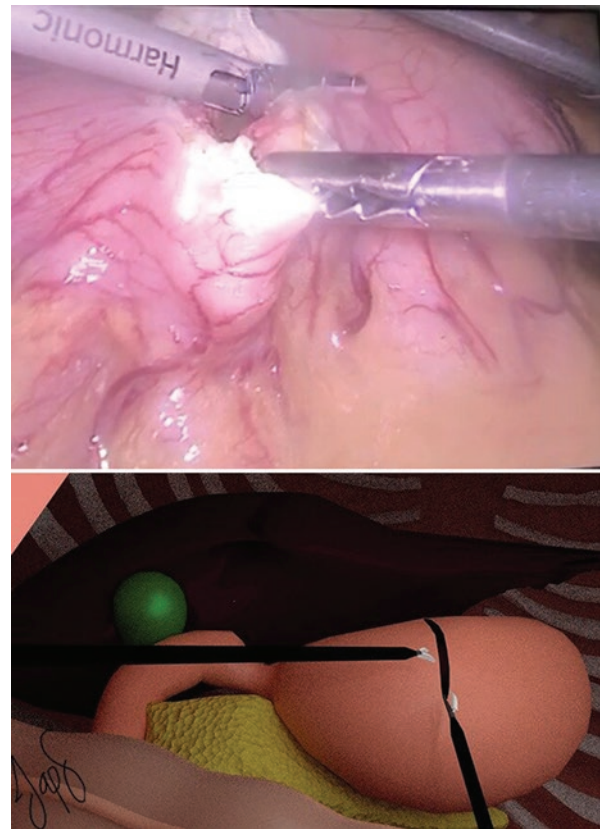


Figura 1. Realización de la gastrotomía anterior a nivel de la unión corporoantral.

continuos seromusculares mucomucosos de PDS 4-0 (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA), con endonudos laparoscópicos (Fig. 6). Se extrae la pieza quirúrgica en una endobolsa a través de una ampliación del puerto umbilical. Se aspira la cavidad. Se retiran los puertos bajo visión directa, se extrae el neumoperitoneo y se cierra la aponeurosis con puntos simples de PDS 0 (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA) en los dos puertos de 12 mm, y se cierra la piel con puntos intradérmicos de Prolene 3-0 (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA).

Resultados

Durante un periodo de 4 años, siete pacientes (seis mujeres y un hombre), con un promedio de edad de 51 años, asistieron al servicio de urgencias por sintomatología de dolor abdominal, náuseas y emesis. Seis pacientes presentaban sangrado gastrointestinal alto confirmado por endoscopia de vías digestivas altas, con hallazgo de pólipo benigno gástrico gigante sintomático por síndrome pilórico no candidato a manejo

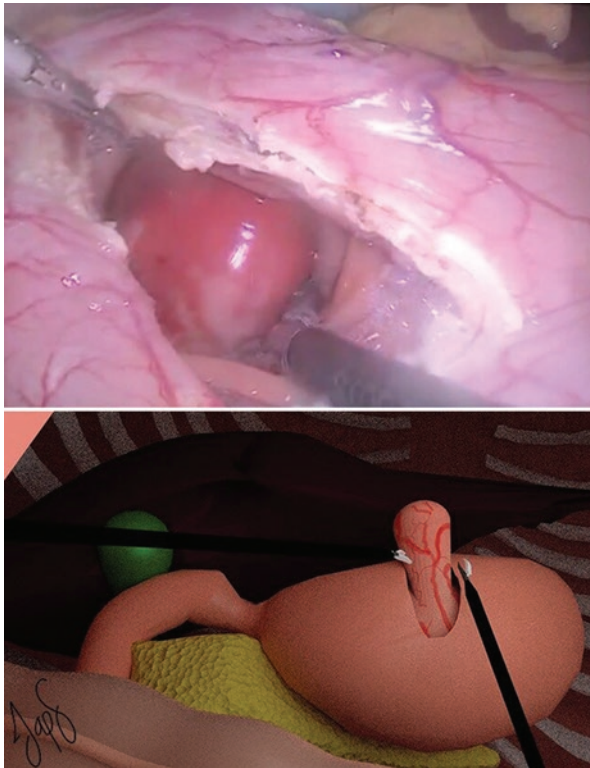


Figura 2. Visión laparoscópica directa del pólipo hiperplásico gigante a través de la gastrotomía anterior.

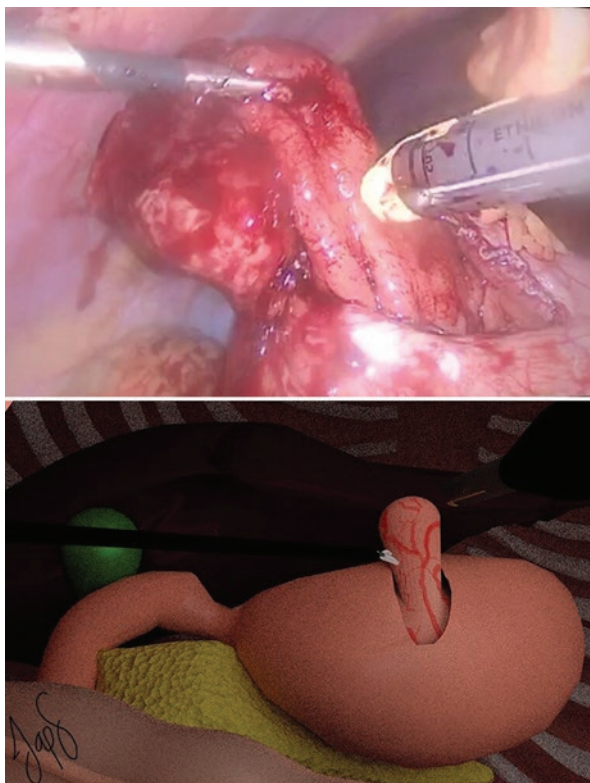


Figura 3. Eversión laparoscópica del pólipo hiperplásico gigante a través de la gastrotomía anterior.

endoscópico, por lo que fueron llevados a manejo laparoscópico.

Dentro de los hallazgos prequirúrgicos, todos los pacientes tuvieron pólipo gigante gástrico a nivel del antro, con un promedio de tamaño de 6.6 cm (6.2-7.1 cm) y un grosor del pedículo en promedio de 4.4 cm (4-4.9 cm). Todos los pacientes tuvieron hallazgo de *H. pylori*, por lo que se les inició manejo erradicador por parte del servicio de gastroenterología.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 42 min (37-46 min), con sangrado intraoperatorio inferior 10 cc. En todos los casos se logró hacer la resección en bloque con bordes negativos. No se diagnosticaron fugas posoperatorias y se instauró la tolerancia a la vía oral a las 24 horas con inicio de dieta líquida y posterior progresión.

Durante el año de seguimiento, los pacientes fueron llevados a un mínimo de dos endoscopias de vías digestivas altas, sin hallazgos particulares ni requerimiento de intervenciones.

Discusión

Los pólipos hiperplásicos son el segundo tipo más frecuente de pólipo del epitelio gástrico. En zonas endémicas para *H. pylori*, como la nuestra, pueden alcanzar hasta un 75% de los pólipos gástricos. Son originados en las células epiteliales del estómago y se caracterizan por una apariencia pediculada o sésil en la endoscopia, principalmente a nivel del antro; sin embargo, macroscópicamente no se pueden diferenciar de otros tipos de pólipos, por lo cual es importante realizar la confirmación histológica debido al potencial de malignidad que presentan este tipo de lesiones, con el fin de descartar displasia y hacer un diagnóstico^{1,7,8}.

Los síntomas más frecuentes asociados a este tipo de pólipos gigantes son sangrado gastrointestinal, anemia y obstrucción distal intermitente secundaria a prolapso del pólipo hacia el píloro, como se evidencia en nuestro estudio^{1,2,7,8}.

Las lesiones menores de 5 mm se manejan únicamente con biopsia, usando fórceps endoscópicos estándar, ya que el diagnóstico histológico se alcanza en más del 97% de los casos. Para lesiones mayores de 10 mm, las cuales en los pólipos hiperplásicos son más del 30%, la posibilidad de pasar por alto un foco de displasia o un carcinoma *in situ* es alta, con un estimado de transformación maligna presentando metaplasia intestinal focal del 5% al 37%, del 2% al 20% con displasia focal y hasta del 2% al 6% con

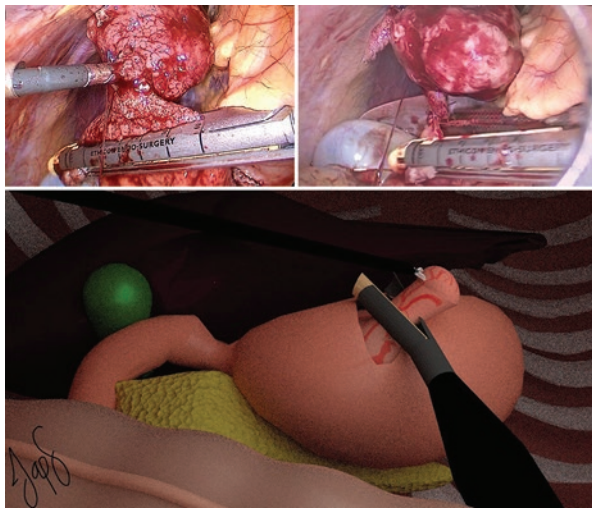


Figura 4. Polipectomía transgástrica laparoscópica del pólipo hiperplásico gigante con una sutura laparoscópica cortante de tipo vascular de color arena (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA).

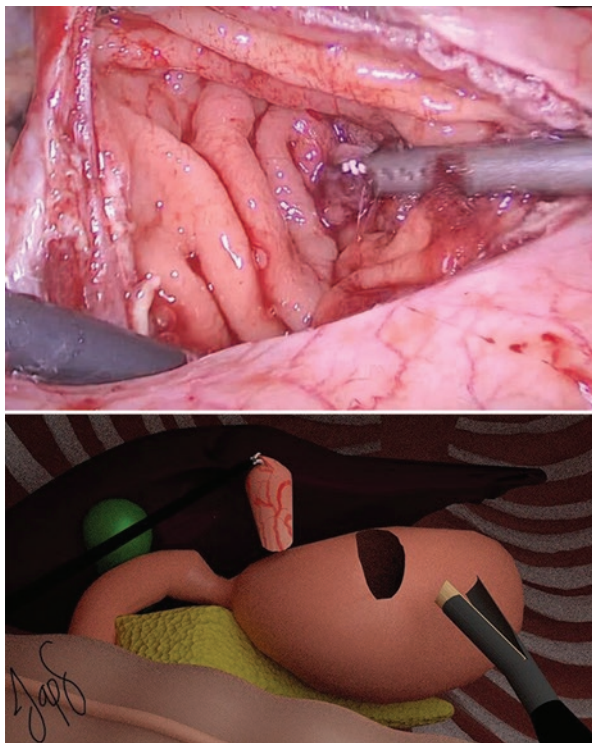


Figura 5. Revisión de la hemostasia en la línea de sutura sobre la mucosa gástrica.

adenocarcinoma ya instaurado, por lo cual se recomienda la realización de una polipectomía completa asociada a biopsias aleatorias de la mucosa gástrica para descartar otras lesiones preneoplásicas sincrónicas, las cuales se pueden presentar hasta en un

7.1% de los casos. Además, se debe administrar manejo erradicador para *H. pylori* ante una infección activa, como se hizo en nuestros pacientes, tal como demostraron Nam et al.⁹ en su estudio de cohortes, en el que *H. pylori* se asoció a un aumento en el desarrollo de pólipos hiperplásicos y su erradicación favoreció 11.7 veces más la ausencia de nuevos pólipos en comparación con los sujetos controles^{9,10}.

Las lesiones sintomáticas, las mayores de 10 mm y las que presentan displasia o cáncer deben ser llevadas a resección con asa de polipectomía. Asimismo, las lesiones de gran tamaño, como las reportadas en nuestro estudio, requieren disección submucosa endoscópica para poder completar una resección en bloque, con una baja tasa de recurrencia reportada del 0% al 3%; sin embargo, el porcentaje de resección incompleta es del 2.2% al 26.3%¹¹⁻¹³.

También se ha reportado el uso de disección submucosa endoscópica para resecar lesiones recidivantes o residuales. Este procedimiento es difícil de realizar debido a la importante fibrosis y a la formación de úlcera cicatricial. Así lo demuestran Bae et al. en 16 pacientes llevados a disección submucosa endoscópica secundaria con un porcentaje de resección curativa del 93.8%, igual que Oka et al. con un éxito del 93.3% en completar una resección en bloque con disección submucosa endoscópica secundaria para lesiones residuales o recurrentes posterior a una mucosectomía endoscópica^{14,15,16,17}.

En pacientes con lesiones mayores de 3 cm disminuye la posibilidad de poder realizar una resección en bloque por disección submucosa endoscópica de un 96% a un 83%, como reportan Larghi y Waxman¹⁸, así como Pimentel-Nunes et al.¹⁴ en 2015 en las guías europeas de endoscopia gastrointestinal.

Los resultados obtenidos con la polipectomía transgástrica laparoscópica son similares a los de la disección submucosa endoscópica o incluso superiores, en términos de tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria. En el estudio de Jung et al.¹⁵ con 1623 pacientes que fueron llevados a disección submucosa endoscópica, 28 requirieron una segunda disección submucosa endoscópica, con un tiempo quirúrgico promedio de 55.1 min para el primer procedimiento y de 78.2 min para la disección submucosa endoscópica secundaria, y un sangrado de 1 a 15 cc. En nuestro estudio, el tiempo quirúrgico promedio fue de 42 min y el sangrado fue inferior a 10 cc. En cuanto a complicaciones postoperatorias, Jung et al.¹⁵ tuvieron un 3.8%, dado principalmente por perforación en 37 pacientes, a diferencia de nuestro procedimiento, con un 0% de morbilidad. La

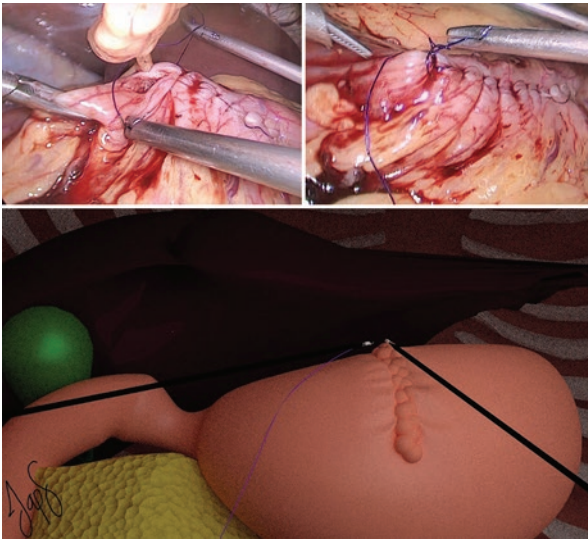


Figura 6. Cierre de la gastrotomía anterior con puntos simples continuos seromusculares mucomucosos de PDS 4-0 (Ethicon, Inc., Cincinnati, OH, USA) con endonudos laparoscópicos.

resección en bloque la lograron en el 98.7% de los pacientes y la curación en el 86.87%; porcentajes similares a los nuestros. En cuanto a la estancia hospitalaria promedio, la literatura reporta en promedio 3.5 días, mayor que la nuestra, que fue de 1 día¹³⁻¹⁸.

Posterior a la realización de una resección en bloque es importante realizar un seguimiento endoscópico, especialmente si se identifica displasia o carcinoma *in situ* en el pólipo mismo o en la mucosa gástrica. En pólipos mayores de 10 mm, cada 6 a 12 meses se debería realizar una colonoscopia total, ya que diversos estudios han reportado un aumento de tres veces la posibilidad de presentar adenomas colorrectales sincrónicos en pacientes con pólipos hiperplásicos gástricos, y en caso de presentar múltiples pólipos se debe descartar un síndrome polipósico hereditario, como se hizo en nuestro estudio¹⁹⁻²¹.

Conclusiones

La polipectomía transgástrica laparoscópica es una técnica factible para la resección de pólipos hiperplásicos gigantes con malignidad y displasia descartada que no puedan ser llevados a manejo endoscópico. El procedimiento podría disminuir el requerimiento de antrectomía con gastroyeyunostomía en Y de Roux con efectos directos sobre la morbilidad y la mortalidad en los pacientes. Sin embargo, se requieren más estudios que permitan replicar estos resultados.

Financiamiento

Los autores declaran que no recibieron recursos externos para la realización de este documento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Cheesman A, Greenwald D, Shah S. Current management of benign epithelial gastric polyps. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017; 15:676-90.
2. Borch K, Skarsgard J, Franzen L, Mardh S, Rehfeld JF. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. *Dig Dis Sci.* 2003;48:1292-7.
3. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy.* 1994;26:659-65.
4. Al-Haddad M, Ward EM, Bouras EP, Raimondo M. Hyperplastic polyps of the gastric antrum in patients with gastrointestinal blood loss. *Dig Dis Sci.* 2007;52:105-9.
5. Abraham SC, Singh VK, Yardley JH, Wu TT. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:500-7.
6. Markowski AR, Markowska A, Guzinska-Ustymowicz K. Pathophysiological and clinical aspects of gastric hyperplastic polyps. *World J Gastroenterol.* 2016;22:8883-91.
7. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Suzuki S, Shimoi K, Horiuchi T, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1998;129:712-5.
8. Ljubici N, Bani M, Kujundzi M, Anti Z, Vrkjan M, Kovacevi I, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* infection on the course of adenomatous and hyperplastic gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:727-30.
9. Ji F, Wang ZW, Ning JW, Wang QY, Chen JY, Li YM. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: a randomized, controlled trial. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1770-3.
10. Nam SY, Park BJ, Ryu KH, Nam JH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on the fate of gastric polyps. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:449-54.
11. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a metaanalysis. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6:555-63.
12. Yoon SB, Park JM, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Lee BI, et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:1176-83.
13. Kim SY, Sung JK, Moon HS, Kim KS, Jung IS, Yoon BY, et al. Is endoscopic mucosal resection a sufficient treatment for low-grade gastric epithelial dysplasia? *Gut Liver.* 2012;6:446-51.
14. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2015; 47:829-54.

15. Jung DH, Youn YH, Kim JH, Park JJ, Park H. Secondary endoscopic submucosal dissection for locally recurrent or incompletely resected gastric neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3776-85.
16. Bae SY, Jang TH, Min BH, Lee JH, Rhee PL, Rhee JC, et al. Early additional endoscopic submucosal dissection in patients with positive lateral resection margins after initial endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:432-6.
17. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kanao H, et al. Endoscopic submucosal dissection for residual/local recurrence of early gastric cancer after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy.* 2006;38:996-1000.
18. Larghi A, Waxman I. State of the art on endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2007;17:441-69.
19. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012; 44:74-94.
20. Islam RS, Patel NC, Lam-Himlin D, Nguyen CC. Gastric polyps: a review of clinical, endoscopic, and histopathologic features and management decisions. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;9:640-51.
21. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology.* 2010;139:1927-33.

The effect of the endotracheal tube cuff shape on post-operative sore throat in surgeries longer than 120 min in supine position

Efecto de la forma del manguito del tubo endotraqueal en el dolor de garganta posoperatorio en cirugías de más de 120 minutos en posición supina

Busra Ozhan-Akdemir, Ahmet Besir*, Ali Akdogan, Ersagun Tugcugil, and Sedat Saylan

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

Abstract

Background. This study aimed at comparing the effects of cylindrical- and conical-cuff endotracheal tubes (ETTs) inflated with saline on cuff pressures, post-operative sore throat, and post-operative analgesic consumption in surgeries taking longer than 120 min. **Objective.** This study aimed at comparing the effects of cylindrical- and conical-cuff endotracheal tubes (ETTs) inflated with saline on cuff pressures, post-operative sore throat, and post-operative analgesic consumption in surgeries taking longer than 120 min. **Methods.** The study was performed on a total of 100 patients, aged 18-65 years, in the ASA I-III risk group, with cylindrical cuff (Group C, n = 50) and conical cuff (Group T, n = 50) ETT patients. Cuff pressure values of all patients were recorded. **Results.** The cuff pressure values at all measurement times and maximum cuff pressure value were significantly lower in Group T than in Group C ($p < 0.05$). In the post-operative 24-h period, sore throat and total analgesic consumption were significantly lower in Group T than in Group C ($p < 0.05$). **Conclusion.** conical cuff ETTs prevent the increase in intraoperative cuff pressures, reduce the incidence of post-operative sore throat, and accordingly reduce post-operative analgesic consumption compared to cylindrical cuff ETTs.

Keywords: Conical-cuff endotracheal tube. Cylindrical-cuff endotracheal tube. Postoperative sore throat. Cuff pressure.

Resumen

Antecedentes. El objetivo de este estudio fue comparar los efectos de los tubos endotraqueales (ETT) de manguito cilíndrico y cónico inflados con solución salina sobre las presiones del manguito, el dolor de garganta postoperatorio y el consumo de analgésicos postoperatorios en cirugías de más de 120 min de duración. **Objetivo.** Comparar los efectos de los tubos endotraqueales de manguito cilíndrico y cónico inflados con solución salina sobre las presiones del manguito, el dolor de garganta posoperatorio y el consumo de analgésicos posoperatorios en cirugías de más de 120 minutos de duración. **Método.** El estudio se realizó en 100 pacientes con edades entre 18 y 65 años, con riesgo ASA I-III, con tubo endotraqueal de manguito cilíndrico (grupo C, n = 50) o manguito cónico (grupo T, n = 50). **Resultados.** Los valores de presión del manguito en todos los tiempos de medición y el valor máximo de presión del manguito fueron significativamente más bajos en el grupo T que en el grupo C ($p < 0.05$). En el período de 24 horas del posoperatorio, el dolor de garganta y el consumo total de analgésicos fueron significativamente menores en el grupo T que en el grupo C ($p < 0.05$). **Conclusiones.** Los tubos endotraqueales de manguito cónico

*Correspondence:

Ahmet Besir

E-mail: ahmetbesir61@gmail.com

Date of reception: 11-03-2022

Date of acceptance: 20-07-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000169

Cir Cir. 2023;91(2):225-232

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

previenen el aumento de las presiones intraoperatorias del manguito, reducen la incidencia de dolor de garganta posoperatorio y, en consecuencia, disminuyen el consumo de analgésicos posoperatorios en comparación con los de manguito cilíndrico.

Palabras clave: *Tubo endotraqueal de manguito cónico. Tubo endotraqueal de manguito cilíndrico. Dolor de garganta posoperatorio. Presión del manguito.*

Introduction

Endotracheal tubes (ETTs) are frequently used to ensure and maintain airway safety in patients undergoing general anesthesia. The cuffs of ETTs allow for positive pressure ventilation by preventing the leak of liquid and gas between the tracheal wall and the tube and the aspiration of the stomach content into the lungs and the environmental pollution caused by the release of the used medical gases to the outer environment¹.

Patients may develop life-threatening respiratory complications ranging from a postoperative sore throat (POST), hoarseness, swallowing difficulty, cough, and throat dryness to tracheal necrosis after intubation². Among these complications, the incidence of sore throat after general anesthesia varies from 21% to 65%³. Although the exact cause of POST, which leads to poor anesthesia experience by negatively affecting patient comfort, is unknown, it is thought to be due to irritation and inflammation mechanically caused by the cuff part of the ETT on the tracheal wall. Therefore, it is extremely important to keep the ETT cuff pressure at 20-30 cm H₂O to prevent cuff-related complications in an intubated patient^{4,5}. Environmental factors such as intra-cuff pressure, intraoperative high airway pressure, and use of nitrous oxide, patient-related factors such as differences in tracheal size and tracheal position of the cuff, personal factors such as laparoscopic surgery and patient positions, especially Trendelenburg position, and differences in the shape and diameter of the cuff may be effective in complications^{6,7}.

Pharmacological, non-pharmacological, or various methods have been used to reduce the side effects associated with mucosal irritation caused by ETT insertion⁸⁻¹¹. Complications such as sore throat and hoarseness can be frequently seen in traditionally used cylindrical ETTs with high-volume and low-pressure cuffs due to both the large surface area and the easy diffusion of medical gases into the cuff, resulting in excessive swelling of the cuff and therefore high pressures on the tracheal wall¹². This is especially important in cases where long-term use of ETT is

required. In recent years, conical-cuff tubes have been used, unlike traditional ETTs. Compared to traditional cuffs, conical-cuff ETTs can reduce POST and hoarseness because of smaller cuff diameter and cuff-trachea contact area¹³.

The primary aim of this study was to compare the cuff pressures of cylindrical- and conical-cuff ETTs inflated with a saline, the frequency, and severity of POST complications in the post-operative 24 h period in surgeries lasting longer than 120 min. The secondary aim was to compare the effects on post-operative analgesic consumption of the groups.

We hypothesized that conical-cuff ETTs would result in a reduction in the incidence of POST and potentially less analgesic consumption in surgeries longer than 120 min.

Materials and methods

This prospective and clinical study was conducted in the operating room of anesthesiology and reanimation between October 2020 and July 2021 after obtaining approval for the study from the Local Ethics Committee (no. 2020/299). The study included 104 patients aged 18-65 years in the ASA I-III risk group, with an expected operative time longer than 120 min in the supine position, who were scheduled for surgery by the urology, obstetrics and plastic, reconstructive, and esthetic surgery in the operating room of our hospital. All patients were informed about the purpose of the study and their written and verbal consent was obtained for participation in the study. Two patients with deformed cuff valves and unreliable cuff pressure measurements and two patients with an operative time shorter than 120 min were excluded and the study was conducted on a total of 100 patients.

Those with neurological and psychiatric disorders, severe cardiovascular and respiratory diseases, those who had an upper respiratory tract infection in the past 10 days and who were receiving treatment, morbidly obese individuals, those with known allergies to anesthetic agents, alcohol or drug addiction, a history of bronchospasm, head-and-neck surgery, laparoscopic surgery, excessive Trendelenburg position,

unanticipated difficult airway or difficult intubation and tracheostomy, an estimated operative time shorter than 120 min, a history of malignant hyperthermia, and a cuff pressure of over 40 mmHg during the follow-up periods were excluded from the study.

All patients in both groups received 0.15 mg/kg midazolam for premedication 15 min before the induction of anesthesia in the operating room. After patients were transferred to the operating table, they were monitored with electrocardiography, heart rate (HR), non-invasive mean arterial pressure (MAP), peripheral oxygen saturation (SpO₂), end-tidal CO₂ (EtCO₂), (Spacelabs Healthcare, Snoqualmie, WA, USA), and bispectral index (BIS) (Aspect Medical Systems, Norwood, MA, USA).

After 3 min of preoxygenation with 100% oxygen, 1 µg/kg fentanyl, 1 mg/kg lidocaine, 2-3 mg/kg propofol, and 0.6 mg/kg rocuronium were administered for anesthesia induction. Following sufficient time for muscle relaxation, ETT was inserted when the BIS value decreased below 60 (Macintosh 3 or 4 blades). Before the ETT insertion procedure, cuff leak was checked, and straight tubes with an internal diameter of 8.0-8.5 mm were used for male patients and 7-7.5 mm for female patients. After endotracheal intubation, the cuffs of the ETTs of the patients included in the study were monitored with the help of a "cuff manometer" (VBM, Medizintechnik GmbH, Germany), by setting to 25 cm H₂O. Using the sealed envelope method, patients were divided into two groups: patients with cylindrical-cuff ETTs inflated with saline (Group C, n = 50) and patients with conical or tapered-cuff ETTs inflated with saline (Group T, n = 50) (with the aid of a computer). Following a successful ETT insertion, the patients were ventilated with a tidal volume of 6-8 mL/kg, a frequency of 10-12/min, and EtCO₂ of 32-35 mmHg. In both groups, anesthesia was maintained with a 50/50%

O₂/air mixture and a 2-3% sevoflurane gas mixture. An infusion of 0.5-2 mcg/kg/min remifentanyl was administered as an analgesic for the maintenance of anesthesia. Intraoperative anesthesia depth was set to be between 40 and 60 BIS. When BIS was > 60 in the absence of tachycardia and hypertension, the sevoflurane concentration was titrated to a maximum of 3% by 1% increments. Muscle relaxants, hypnotic, and analgesic drugs were administered when necessary. HR, SpO₂, MAP, BIS value, EtCO₂, inspired oxygen value, airway pressure, and cuff pressure of all patients were recorded at baseline, during and after intubation at 20-min intervals, and just before extubation.

All patients were extubated when their respiratory depth and rate were sufficient and cardiovascular findings were stable after removal of oropharyngeal secretions. Patients were transferred from the operating room to the post-anesthesia care unit (PACU) when they achieved sufficient muscle strength (response to commands of raising their head and moving their limbs), with sufficient airway stability. Patients with an Aldrete score ≥ 9 were transferred to the ward from the PACU. In addition, post-operative sore throat with and without swallowing were evaluated with the Numerical Rating Scale (NRS) scoring system in both groups that were followed up at post-operative 2, 6, and 24 h throughout the 24-h period. Contramal 50 mg IV was administered to those with an NRS > 3 in the PACU and ward. The amount of additional analgesic use during this period was recorded.

Statistical analysis of data

IBM SPSS 23.0 statistical software package was used for the analysis of the data. Descriptive statistics of analyzed results were presented as numbers, percentages for categorical variables, and as mean, standard deviation, and quartiles for numerical variables.

The normality of variables was checked with the Kolmogorov–Smirnov test. In the comparison of the mean values of the measurement variables between the groups, the t-test was used for normally distributed variables, and the Mann–Whitney U test was used for non-normally distributed variables. The Chi-square test was used for the comparison of categorical data. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

The reliability of the power analysis using the mean and standard deviation values of the groups for sore throat, which is the main hypothesis of the study, showed that sore throat during swallowing at 2 and 6 h would provide a power of 100% and sore throat during swallowing at 24 h would provide a power of 99.98% by including a total of 100 patients with cylindrical- and conical-cuff ETTs (50 patients for each group).

Results

The demographic, clinical characteristics, intraoperative hemodynamic data, and type of surgery of the patients are shown in Table 1 ($p > 0.05$). The cuff pressure and maximum cuff pressure values at all measurement points after intubation and just before extubation at the end of the operation were significantly lower in Group T than in Group C ($p < 0.05$) (Fig. 1). The change of

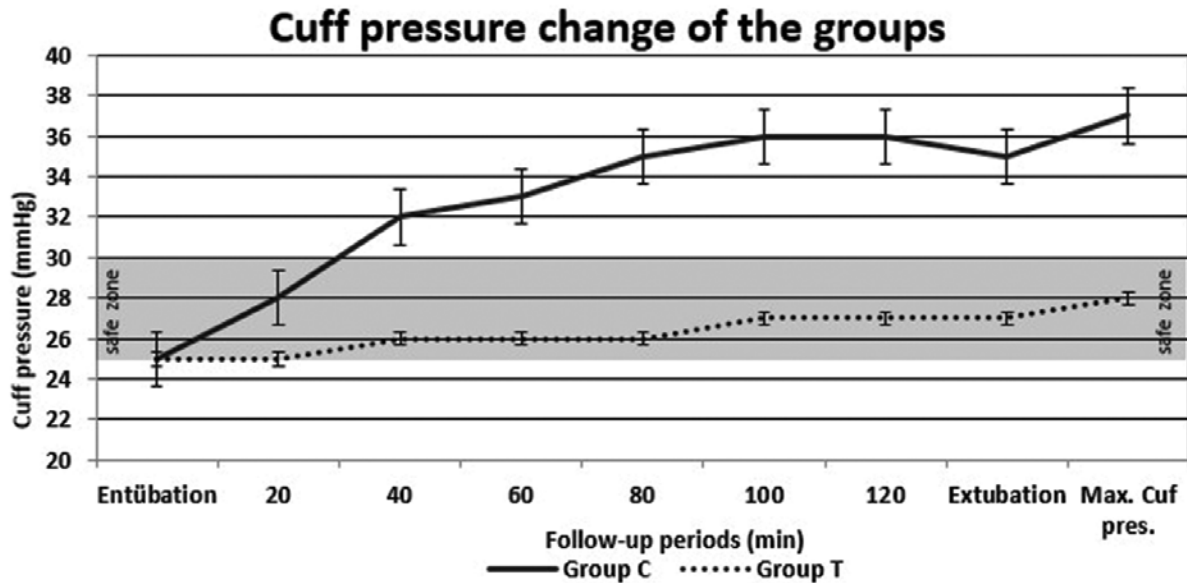


Figure 1. Cuff pressure change.

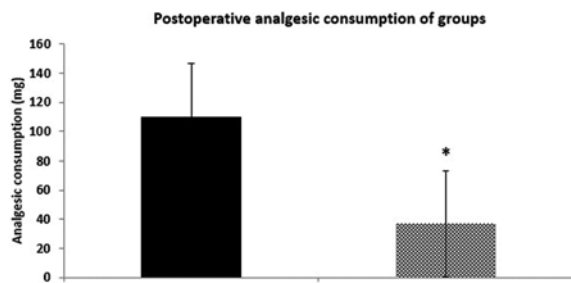


Figure 2. Postoperative analgesic consumption of groups.

post-operative sore throat is shown in Table 2. Post-operative 2-h, 6-h, and 24-h sore throat with and without swallowing were significantly lower in Group T than in Group C ($p < 0.05$). The post-operative 24-h total analgesic consumption was significantly lower in Group T than in Group C ($p < 0.05$) (Fig. 2).

Discussion

The present study demonstrated that intraoperative cuff pressures were lower, and postoperative sore throat and analgesic consumption were lower in patients who used conical-cuff ETTs inflated with saline in surgeries lasting longer than 120 min in the supine position compared to those with cylindrical-cuff ETTs.

Table 1. Demographic, hemodynamic, and clinical characteristic

	Group C (n = 50)	Group T (n = 50)	p
Demographic data			
Age (year)	49.2 ± 13.3	43.7 ± 15.6	0.097
Gender (female/male)	31/19	34/16	0.685
BMI (kg.m ⁻²)	26.9 ± 3.3	26.2 ± 3.1	0.281
ASA (I/II/III)	14/12/4	13/14/3	0.511
Intraoperative data			
Operation time (min)	147.5 ± 33.3	153.8 ± 32.8	0.405
Endotracheal intubation time (min)	147.7 ± 33.6	159.2 ± 33.3	0.06
Hemodynamic data			
HR (beat/min)	61.01 ± 10.6	60.09 ± 15.42	0.386
MAP (mmHg)	66.4 ± 7.2	65.1 ± 5.9	0.514
Type of surgery			
General surgery	30	34	
Gynecologic surgery	12	9	
Plastic surgery	8	7	

Values are means (standard deviation) or number of patients (n).
Group C: cylindrical-shaped cuff tubes; Group T: tapered-sahed cuff tubes;
ASA: American Society of Anesthesiologists Classification; BMI, body mass index; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure.

ETT is frequently used in the operating room, intensive care units, and emergency rooms to control the airway and prevent possible complications. Mechanical ventilation can be provided to patients for a long time in intensive care units and some particular surgeries. The cuff parts of ETTs are designed to prevent aspiration and allow positive pressure ventilation, provided that adequate cuff pressure is maintained¹⁴. Respiratory

Table 2. Post-operative sore throat change in groups with and without swallowing

	Group C (n = 50)	Group T (n = 50)	p
Sore throat with swallowing at the 2 nd h postoperatively	4.5 (0-7)	3 (1-4)	< 0.001
Sore throat without swallowing at the 2 nd h postoperatively	4 (0-7)	1 (0-4)	< 0.001
Sore throat with swallowing at the 6 th h postoperatively	3 (0-5)	0 (0-3)	< 0.001
Sore throat without swallowing at the 6 th h postoperatively	3 (0-5)	0 (0-3)	< 0.001
Sore throat with swallowing at the 24 th h postoperatively	1 (0-4)	0 (0-2)	< 0.001
Sore throat without swallowing at the 24 th h postoperatively	1 (0-4)	0 (0-2)	< 0.001

Values are medyan (min-max).

Group C: cylindrical-shaped cuff tubes; Group T: tapered-sahed cuff tubes

complications associated with cuffed ETTs used during intubation should also not be overlooked. Both over- and under-inflation of the cuffs are of great importance because of the association with clinically significant complications. The cuff pressure of ETT must exceed the sum of the hydrostatic pressure on the cuff and the negative pressure created during inspiration¹⁵.

Exposure to time-independent cuff pressure combined with high cuff pressures can cause laryngotracheal morbidities in the tracheal mucosa. It is known that tracheal capillary perfusion pressure is between 30 and 44 cmH₂O *in vivo* studies. When the ETT cuff pressure exceeds 30 cm H₂O, the blood supply to local tissue and perfusion of the tracheal mucosal wall and surrounding anatomical structures begin to deteriorate^{16,17}. It has been reported that the blood supply, especially to the anterolateral portion of the trachea, is compromised at pressures exceeding 30 cm H₂O, causing it to become obstructed at pressures exceeding 50 cm H₂O, and the tracheal circulation may completely stop at pressures above 60 cm H₂O¹⁸. Therefore, as a general approach, it is recommended that the ETT cuff pressure be kept between 20 and 25 cmH₂O³.

The incidence of POST resulting from high cuff pressure after endotracheal intubation, which is one of the respiratory complications associated with the deterioration of the integrity of the microcirculation and tracheal mucosa, has been reported to be 30-70%³. There may be damage to any part of the pharynx, larynx, or trachea. The reasons for the increase in ETT cuff pressures include lateral wall pressure, ETT insertion time, patient position, head position, cuff volume, temperature, nitrous oxide use, and other lesser-known factors^{16,19-23}.

Medical gases used in anesthesia procedures including Trendelenburg position, laparoscopic surgery, and

general anesthesia with low flow N₂O, which is frequently used as an analgesic in general anesthesia, can diffuse into ETT cuffs. As a result, an intraoperative increase in ETT cuff pressures can lead to undesirable respiratory complications such as POST and hoarseness, as well as a bad anesthesia experience^{24,25}. Many pharmacological and non-pharmacological studies have been conducted to minimize the intraoperative increase in ETT cuff pressures, to reduce the pressure of the cuff on the trachea, and to prevent POST. Opioid and non-opioid analgesics, local anesthetic agents and adjuvant analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and steroids are among the most frequently used pharmacological agents²⁶. These drugs can be administered systemically, as well as in different forms as a spray, gel around the ETT cuff, intracuff solutions or oral pastil, spray, or mouthwash²⁷. Inflation of ETT cuffs with saline is frequently used to prevent POST in general anesthesia with N₂O and in laparoscopic surgeries, especially in the Trendelenburg position, because it is easy to use, simple, and does not have any difficulty in removing from the cuff^{28,29}.

In anesthesia practice, ETTs with high-volume and low-pressure cuffs are frequently used to reduce ischemic complications of the trachea due to high ETT cuff pressure. However, the greater contact area of cylindrical-cuff ETTs with the trachea may cause an increase in the frequency of POST¹². In recent years, conical cuffs have been used to prevent POST different from traditional cylindrical cuff shapes. With the geometric structure of the conical-cuff tubes, they are designed to minimize air leakage and microaspiration, as well as to create less pressure on the tracheal wall with less contact area on the tracheal mucosa¹³. In addition, the less bulky conical-cuff tubes provide less

contact with the trachea and ease of passage during endotracheal intubation. A model trachea study conducted by Tsuboi et al. by creating a mechanical test lung reported that the intra-cuff pressure of conical ETTs did not increase as rapidly as in cylindrical cuffs during mechanical ventilation using 66% N₂O, with a lower incidence of complications associated with cuff pressures, especially in the post-operative period⁷. A study by Chang et al. on 191 adult patients scheduled for general surgery, urology, orthopedics, and gynecological operations showed that the overall incidence of POST in the postoperative 24-h period was lower in conical-cuff tubes compared to cylindrical-cuff tubes (32% vs. 54%)¹³. In the present study, the intraoperative cuff pressures, maximum cuff pressure, and the frequency of POST in the post-operative 24-h period were found to be significantly lower in conical-cuff tubes than in cylindrical-cuff tubes (52% vs. 69%, respectively). Similar to the study of Chang et al., the present study showed a lower incidence of complications in the group using conical-cuff ETTs. However, we think that the reason for our higher incidence of POST in the conical-cuff ETT group (32% vs. 52%) than this study is due to the longer mean duration for endotracheal intubation in our study (115 ± 37 min vs. 159.2 ± 33.3 min).

A study by Bernhard et al. on humans reported that cuff pressures higher than 50 cm H₂O caused ischemic changes in the tracheal wall within 15 min³⁰. One of the most important conclusions to be drawn from here is how important time is with high ETT pressures. Therefore, it is very important to monitor cuff pressures closely to prevent possible respiratory complications that may be caused by high cuff pressures in long-term surgeries with an endotracheal intubation duration exceeding 2 h under general anesthesia.

In prolonged operations under general anesthesia with an endotracheal intubation duration exceeding 2 h, the frequency of POST increases due to the prolonged contact of the cuff with the tracheal mucosa⁵. To reduce the frequency of POST, especially in long-term surgeries, it would be beneficial to minimize the cuff volume in the trachea and the cuff-trachea contact area due to the greater tracheal mucosa contact of high-volume and low-pressure cylindrical-cuff ETTs. A study by Loeser et al. investigating the effect of ETTs with different cuff designs on POST reported that high-volume cuffs led to a greater incidence of POST as a result of the larger cuff-tracheal contact area¹².

Conical-cuff tubes, on the other hand, have a sealing zone where the outer diameter of the cuff

corresponds to the inner diameter of the trachea when inflated. The sealing area and the lower part of the cuff are not folded in the trachea due to their geometric shape and remain limited to the upper part of the cuff. As a result, the use of ETTs with conical cuffs has been found to potentially reduce POST and hoarseness as a result of the smaller cuff-tracheal contact area¹³.

In an *in vitro* experimental study, Dave MH et al. determined that cylindrical- and conical-cuff ETTs placed in the trachea of different sizes could cause a decrease up to 40% in the areas of contact with the trachea (cross-sectional areas; 530 mm², 314 mm²)³¹. In the present study, the decreased frequency of POST in the group using the tapered-cuff ETTs compared to the cylindrical-cuff ETTs can be explained as the result of this decrease in the contact area of the cuff to the trachea.

There are a limited number of studies in the literature investigating the post-operative respiratory effects of cuff exposure due to endotracheal intubation times longer than 120 min under general anesthesia in the operating room. Souissi et al. showed a decreased frequency of respiratory complications associated with ETTs in the group with ETTs inflated with 160 mg alkalized lidocaine compared to the group with ETTs inflated with saline in surgeries lasting longer than 120 min under general anesthesia without the use of nitrous oxide¹¹. Moreover, Liu et al. showed that among those who were scheduled for elective surgery under general anesthesia and who had an endotracheal intubation duration of 120-180 min, the group with values measured regularly intraoperatively at regular intervals had a decreased frequency of complications associated with endotracheal intubation, such as cough, sore throat, hoarseness, and bloody sputum in the post-operative 24-h period compared to the non-measured group. Besides, it has been reported that the frequency of sore throat increases as the duration of endotracheal intubation is prolonged, even though the cuff is checked at regular intervals⁵. To compare the effects of different cuff shapes on the sore throat in the present clinical study, patients with operative times longer than 120 min (from 125 to 225 min) were included. The reason for this was that the stretch receptors in the tracheal mucosa responsible for the cough reflex would be activated in such a period³². In the limited number of studies investigating the frequency of POST associated with endotracheal intubation in the supine position, especially in long-lasting surgeries, the cuffs

were inflated with pharmacological agents or saline. Apart from this approach, the conical-cuff ETTs, which have been used recently, were used in the present study. Although the cuff pressures in both groups increased over time, the conical-cuff ETT pressures remained within the “safe zone” recommended in the literature, while the cylindrical-cuff ETT pressures increased above 30 cm H₂O. Moreover, the maximum cuff pressures of the groups were found to be lower in the conical-cuff group than in the cylindrical-cuff group, at levels that would not impair tracheal perfusion (28.56 ± 2.79 cm H₂O, 37.18 ± 3.65 cm H₂O, respectively). Therefore, we concluded that the use of tapered-cuff ETTs to reduce the contact of the cuff to the trachea in long-term surgeries may provide more clinical benefits by reducing the incidence of POST.

The physical stress caused by POST can affect the patient's satisfaction, comfort, and activities. The aim of the methods used to prevent this is to reduce the amount of POST and analgesic use and to provide a more comfortable postoperative period³³. The present study also found that the use of conical-cuff tubes decreased the post-operative analgesic consumption, and the desired post-operative comfort was achieved with less POST in the post-operative period.

Limitations

This study has several limitations. First, the tracheal mucosal injury could not be directly assessed, and instead, subjective assessment scores were used for the evaluation of patients' POST after endotracheal intubation. Second, patients were followed up for 24 h postoperatively. Although the frequency and severity of sore throat tend to decrease in the post-operative 24-h period, POST assessment may require longer periods. Finally, anatomical structures such as the upper part of the trachea and its internal diameter differ by geographic region. Since the present study was a single-center study, the results are limited to a specific region. Therefore, there is a need for multicenter studies are needed.

Conclusion

We think that in surgeries lasting longer than 120 min in the supine position, the use of conical-cuff ETTs prevents the increase in intraoperative cuff pressures, reduces the incidence of postoperative sore throat, and accordingly decreases postoperative analgesic consumption compared to cylindrical-cuff ETTs.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflicts of interest

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Aziz MF. Advancing patient safety in airway management. *Anesthesiology*. 2018;128:434-6.
2. Zuccherelli L. Postoperative upper airway problems. *Southern Afr J Anaesth Analg*. 2003;9:12-6.
3. Canbay O, Celebi N, Sahin A, Celiker V, Ozgen S, Aypar U. Ketamine gargle for attenuating postoperative sore throat. *Br J Anaesth*. 2008;100:490-3.
4. Lorente L, Blot S, Rello J. Evidence on measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2007;30:1193-207.
5. Liu J, Zhang X, Gong W, Li S, Wang F, Fu S, et al. Correlations between controlled endotracheal tube cuff pressure and postprocedural complications: a multicenter study. *Anesth Analg*. 2010;111:1133-7.
6. Combes X, Schauvliege F, Peyrouset O, Motamed C, Kirov K, Dhonneur G, et al. Intracuff pressure and tracheal morbidity: influence of filling with saline during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 2001;95:1120-4.
7. Tsuboi S, Miyashita T, Yamaguchi Y, Yamamoto Y, Sakamaki K, Goto T. The TaperGuard™ endotracheal tube intracuff pressure increase is less than that of the Hi-Lo™ tube during nitrous oxide exposure: a model trachea study. *Anesth Analg*. 2013;116:609-12.
8. Fagan C, Frizelle HP, Laffey J, Hannon V, Carey M. The effects of intracuff lidocaine on endotracheal-tube-induced emergence phenomena after general anesthesia. *Anesth Analg*. 2000;91:201-5.
9. Hung NK, Wu CT, Chan SM, Lu CH, Huang YS, Yeh CC, et al. Effect on postoperative sore throat of spraying the endotracheal tube cuff with benzydamine hydrochloride, 10% lidocaine, and 2% lidocaine. *Anesth Analg*. 2010;111:882-6.
10. Shajar MA, Thompson JP, Hall AP, Leslie NA, Fox AJ. Effect of a remifentanyl bolus dose on the cardiovascular response to emergence from anaesthesia and tracheal extubation. *Br J Anaesth*. 1999;83:654-6.
11. Souissi H, Fréchette Y, Murza A, Masse MH, Marsault E, Sarret P, et al. Intracuff 160 mg alkalized lidocaine reduces cough upon emergence from N₂O-free general anesthesia: a randomized controlled trial. *Can J Anaesth*. 2016;63:862-70.
12. Loeser EA, Bennett GM, Orr DL, Stanley TH. Reduction of postoperative sore throat with new endotracheal tube cuffs. *Anesthesiology*. 1980;52:257-9.
13. Chang JE, Kim H, Han SH, Lee JM, Ji S, Hwang JY. Effect of endotracheal tube cuff shape on postoperative sore throat after endotracheal intubation. *Anesth Analg*. 2017;125:1240-5.
14. Sanaie S, Rahmani F, Chokhachian S, Mahmoodpoor A, Panahi JR, Esfanjani RM, et al. Comparison of tracheal tube cuff pressure with two technique: fixed volume and minimal leak test techniques. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11:48-52.

15. Mehta S, Myat HM. The cross-sectional shape and circumference of the human trachea. *Ann R Coll Surg Engl.* 1984;66:356-8.
16. Sultan P, Carvalho B, Rose BO, Cregg R. Endotracheal tube cuff pressure monitoring: a review of the evidence. *J Perioper Pract.* 2011;21:379-86.
17. Seegobin RD, van Hasselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;288:965-8.
18. Sole ML, Su X, Talbert S, Penoyer DA, Kalita S, Jimenez E, et al. Evaluation of an intervention to maintain endotracheal tube cuff pressure within therapeutic range. *Am J Crit Care.* 2011;20:109-17; quiz 118.
19. Hameed AA, Mohamed H, Al-Mansoori M. Acquired tracheoesophageal fistula due to high intracuff pressure. *Ann Thorac Med.* 2008;3:23-5.
20. De Godoy AC, Vieira RJ, De Capitani EM. Endotracheal tube cuff pressure alteration after changes in position in patients under mechanical ventilation. *J Bras Pneumol.* 2008;34:294-7.
21. Brimacombe J, Keller C, Giampalmo M, Sparr HJ, Berry A. Direct measurement of mucosal pressures exerted by cuff and non-cuff portions of tracheal tubes with different cuff volumes and head and neck positions. *Br J Anaesth.* 1999;82:708-11.
22. Atlas GM. A mathematical model of differential tracheal tube cuff pressure: effects of diffusion and temperature. *J Clin Monit Comput.* 2005;19:415-25.
23. Mitchell V, Adams T, Calder I. Choice of cuff inflation medium during nitrous oxide anaesthesia. *Anaesthesia.* 1999;54:32-6.
24. Lizy C, Swinnen W, Labeau S, Poelaert J, Vogelaers D, Vandewoude K, et al. Cuff pressure of endotracheal tubes after changes in body position in critically ill patients treated with mechanical ventilation. *Am J Crit Care.* 2014;23:e1-8.
25. Postaci A, Karabeyoglu I, Erk G, Ayerden T, Sastim H, Barcin S, et al. A comparison of intra cuff pressures in high-flow and low-flow nitrous oxide anesthesia. *Saudi Med J.* 2008;29:1719-22.
26. Narimani M, Mehdi SA, Gholami F, Ansari L, Aryafar M, Shahbazi F. The effect of betamethasone gel and lidocaine jelly applied over tracheal tube cuff on postoperative sore throat, cough, and hoarseness. *J Perianesth Nurs.* 2016;31:298-302.
27. Gulhas N, Canpolat H, Cicek M, Yologlu S, Tugal T, Durmus M, et al. Dexpanthenol pastille and benzydamine hydrochloride spray for the prevention of post-operative sore throat. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:239-43.
28. Beir A, Erdo an G. Comparison between cuff pressures of endotracheal tubes inflated with saline or air in low-flow anesthesia. *Clin Exp Health Sci.* 2018;8:112-7.
29. Geng G, Hu J, Huang S. The effect of endotracheal tube cuff pressure change during gynecological laparoscopic surgery on postoperative sore throat: a control study. *J Clin Monit Comput.* 2015;29:141-4.
30. Bernhard WN, Yost L, Joynes D, Cothalis S, Turndorf H. Intracuff pressures in endotracheal and tracheostomy tubes. Related cuff physical characteristics. *Chest.* 1985;87:720-5.
31. Dave MH, Frotzler A, Spielmann N, Madjdpour C, Weiss M. Effect of tracheal tube cuff shape on fluid leakage across the cuff: an *in vitro* study. *Br J Anaesth.* 2010;105:538-43.
32. Widdicombe JG. Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J.* 1995;8:1193-202.
33. Kumar CM, Seet E, Van Zundert T. Measuring endotracheal tube intracuff pressure: no room for complacency. *J Clin Monit Comput.* 2021;35:3-10.

El papel de los corticoesteroides en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital General de México

The role of corticosteroids in patients hospitalized for COVID-19 at Mexico general Hospital

Leonel Iturbide-Mauricio^{1*}, Jessica Palacios-Vaca¹, Jesús R. Calleja-López², Monserrat Pérez-Navarro³, José A. García-García⁴ y Ana M. Espinosa-García⁵

¹Departamento de Servicio Social, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla de Baz, Estado de México; ²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora; ³Servicio de Nefrología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México; ⁴Dirección de Educación y Capacitación en Salud, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ⁵Departamento de Farmacología Clínica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México. México

Resumen

Objetivo. Comparar la evolución de los pacientes hospitalizados infectados por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento a base de corticoesteroides frente a los pacientes que recibieron la terapia estándar. **Método.** Estudio de tipo retrospectivo, observacional y analítico. Se recolectaron los expedientes clínicos de las diferentes unidades de terapia intensiva y se obtuvieron datos de los pacientes confirmados de COVID-19, mayores de 18 años, que estuvieron hospitalizados. Se dividió la población en dos grupos: pacientes que recibieron tratamiento con corticoesteroides y pacientes que recibieron terapia estándar. **Resultados.** De un total de 1603 pacientes ingresados a hospitalización, 984 (62.9%) fallecieron. El resultado principal fue la identificación mediante razón de momios (odds ratio [OR]: 4.68; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 3.75-5.83; $p = 0.001$) como riesgo para defunción con uso de esteroides sistémicos, así como con uso de ventilación mecánica invasiva (OR: 2.26; IC95%: 1.80-2.82; $p < 0.001$). El sexo masculino fue el más afectado, con 1051 (65.6%) pacientes. La media de edad fue de 56 años (± 14). **Conclusiones.** El uso de corticoesteroides se asoció con mal pronóstico en los pacientes hospitalizados por COVID-19, en comparación con los que recibieron la terapia estándar.

Palabras clave: COVID-19. Mortalidad. Corticoesteroides. Insuficiencia respiratoria aguda.

Abstract

Objective. To compare the evolution of hospitalized patients infected with SARS-CoV-2 who received corticosteroid-based treatment versus patients who received standard therapy. **Method.** Retrospective, observational, and analytical study. Clinical records were collected from the different intensive care units, and data were obtained from confirmed COVID-19 patients over 18 years of age who were hospitalized. The population was divided into two groups: patients who received corticosteroid treatment, and those who received standard therapy. **Results.** A total of 1603 patients were admitted to hospital, and of these 984 (62.9%) were discharged due to death. The main result was the identification by odds ratio (OR: 4.68; 95% confidence interval [95%CI]: 3.75-5.83; $p = 0.001$) as risk for death to the use of systemic steroids, as well as the use of invasive mechanical ventilation (OR: 2.26; 95%CI: 1.80-2.82; $p < 0.001$). The male gender was the most affected with 1051 (65.6%) patients.

*Correspondencia:

Leonel Iturbide-Mauricio
E-mail: leonelmauricio3196@gmail.com

Fecha de recepción: 15-04-2022
Fecha de aceptación: 23-07-2022
DOI: 10.24875/CIRU.22000233

Cir Cir. 2023;91(2):233-239
Contents available at PubMed
www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mean age was 56 years (± 14). **Conclusions.** Corticosteroid use was associated with poor prognosis in patients hospitalized for COVID-19 compared to those receiving standard therapy.

Keywords: COVID-19. Mortality. Corticosteroids. Acute respiratory failure.

Introducción

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es el agente causante de la COVID-19 y surgió en Wuhan, China, a fines de 2019 a partir de una fuente zoonótica. La mayoría de los casos de COVID-19 son asintomáticos o dan como resultado una enfermedad leve^{1,2}. Sin embargo, en un porcentaje sustancial de pacientes se desarrolla una enfermedad respiratoria que requiere atención hospitalaria, y como tales infecciones pueden progresar a una enfermedad crítica con insuficiencia respiratoria hipoxémica que requiere soporte ventilatorio prolongado¹.

En pacientes críticos de COVID-19, los distintos tratamientos con medicamentos como remdesivir, hidroxiquina, lopinavir e interferón tuvieron poco o ningún impacto en la mortalidad, la necesidad de intubación o la estancia hospitalaria³. Los glucocorticoides (GC), incluida la dexametasona, se han utilizado ampliamente como fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores eficaces, y podrían ser beneficiosos para tratar la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2. Varios estudios han mostrado la aplicación de GC en el síndrome respiratorio agudo grave en 2002, el síndrome respiratorio de Oriente Medio en 2012, la influenza grave y la neumonía adquirida en la comunidad^{1,4}.

El estudio RECOVERY¹, un ensayo clínico aleatorizado en el cual participaron más de 6400 pacientes hospitalizados con COVID-19, proporcionó la evidencia del tratamiento con dexametasona a dosis de 6 mg una vez al día durante un máximo de 10 días. La dexametasona logró reducir la mortalidad a 28 días en quienes recibieron asistencia respiratoria, reduciendo la mortalidad hasta un 17%; sin embargo, no se encontró ningún beneficio en los pacientes que no requirieron oxígeno. Los ensayos clínicos publicados han utilizado dosis entre intermedias y altas (prednisona 30 mg de equivalencia al día, dexametasona 125 mg).

Previo a la publicación de este estudio, muchas pautas de tratamiento de la COVID-19 declararon que el uso de GC estaba contraindicado o no recomendado. Sin embargo, la dexametasona está en la lista

de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud y está disponible en todo el mundo a bajo costo. Las pautas emitidas por los responsables médicos en el Reino Unido y por los National Institutes of Health de los Estados Unidos de América se actualizaron recomendando el uso de GC en pacientes hospitalizados con COVID-19^{1,5}. En consecuencia, la dexametasona ahora se considera el estándar de cuidado para los pacientes con COVID-19 grave⁶.

Varios estudios observacionales en España han mostrado una mejor respuesta cuando los GC se dan en ciclos cortos a altas dosis (el equivalente a 300-600 mg de prednisona al día). El beneficio adicional de estas dosis podría deberse a la activación de la vía no genómica de los GC, lo que daría lugar a un efecto antiinflamatorio máximo⁷.

En un estudio, Wang et al.⁸ encontraron que la administración de metilprednisolona pareció no reducir el riesgo de muerte en pacientes con neumonía por COVID-19. Fallecieron 23 de 50 pacientes, lo cual es una tasa de mortalidad bastante alta, casi del 50%. Por lo tanto, en términos de indicación, menor dosis y duración, los autores sugerían que la aplicación de metilprednisolona requiere una mayor investigación⁸.

Las estimaciones han sugerido que hasta el 12% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 han requerido ventilación mecánica invasiva, y la mayoría desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). En el examen histológico pulmonar de pacientes con COVID-19 se ha encontrado daño alveolar difuso con membranas hialinas, características del SDRA. Además, en la COVID-19 es frecuente un estado inflamatorio y esto puede contribuir al fallo multiorgánico en los pacientes. Los GC pueden ejercer un efecto importante en el control de esta respuesta exacerbada⁹.

La respuesta inmunitaria antiviral es crucial para eliminar el virus invasor. Sin embargo, una respuesta inapropiada puede causar un estado hiperinflamatorio sistémico y producir complicaciones como el SDRA y falla orgánica multisistémica. El tratamiento temprano de esta hiperinflamación puede ser importante para reducir la mortalidad en pacientes con COVID-19¹⁰.

Aunque la mayoría de los pacientes infectados permanecerán asintomáticos o desarrollarán síntomas

leves, hasta un 20% pueden presentar una enfermedad grave con neumonía e insuficiencia respiratoria. La administración de oxígeno es la piedra angular del tratamiento de apoyo y se requiere en aproximadamente el 15% de los casos, mientras que la ventilación mecánica invasiva es necesaria hasta en un 5-7% de los casos graves. Dado que la mortalidad en los pacientes con ventilación invasiva puede ser muy alta, detener la progresión de la insuficiencia respiratoria de moderada a grave debería reducir la mortalidad por COVID-19¹¹.

La alta concentración de citocinas/quimiocinas inflamatorias amplifica el daño tisular destructivo a través de la disfunción endotelial y la vasodilatación, lo que permite el reclutamiento de células inmunitarias, en este caso macrófagos y neutrófilos. La fuga vascular y la función de barrera comprometida promueven la endotelitis y el edema pulmonar, lo que limita el intercambio de gases que luego facilita un ambiente hipóxico, lo cual conduce a insuficiencia respiratoria y orgánica. El medio inflamatorio induce a las células endoteliales a regular al alza las moléculas de adhesión de leucocitos, promoviendo así la acumulación de células inmunitarias que también pueden contribuir a la rápida progresión de la insuficiencia respiratoria. La hiperinflamación en el pulmón induce además cambios transcripcionales en los macrófagos y los neutrófilos que perpetúan el daño tisular que finalmente conduce a un daño pulmonar irreversible. La evidencia reciente sugiere que la inflamación sistémica induce secuelas a largo plazo en los tejidos del corazón^{12,13}.

Los GC son tanto antiinflamatorios como inmunosupresores; se unen a los receptores intracelulares para modular la transcripción génica de mediadores proinflamatorios. También inhiben los genes que expresan la enzima ciclooxigenasa 2 para suprimir la síntesis de prostaglandinas, lipoxinas, leucotrienos y tromboxano. Se han utilizado para una amplia gama de afecciones. Los GC sistémicos e inhalados se utilizan para tratar muchos trastornos respiratorios, como el asma bronquial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la neumonitis¹⁴.

El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de GC en los pacientes con COVID-19 hospitalizados en las distintas unidades de cuidados intensivos (UCI) del Hospital General de México. Los registros indican solo el uso de tres GC (dexametasona, hidrocortisona y metilprednisolona), encontrándose que no hay grandes diferencias entre ellos a dosis equivalentes.

Método

Estudio de tipo retrospectivo, observacional y analítico. Se recolectaron los expedientes clínicos de pacientes COVID-19 de las UCI del Hospital General de México; como medida de protección, los expedientes fueron desinfectados mediante esterilización con ozono.

Se obtuvieron los datos clínicos de pacientes mayores de 18 años que fueron hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 con una prueba de qRT-PCR (*quantitative real time polymerase chain reaction*) positiva y que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo del 1 de abril al 31 de diciembre de 2020. Toda la información se registró en una base de datos.

La población estudiada se dividió en dos grupos: pacientes que recibieron GC sistémicos (dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona) y pacientes con terapia estándar, para posteriormente comparar la evolución clínica. En las diferentes UCI, la terapia estándar consistió en medicamentos como anticoagulantes, antibióticos, analgésicos y oxígeno suplementario.

La estadística descriptiva incluyó análisis de frecuencia (porcentajes) para las variables categóricas, y medias y desviación estándar o medianas para las variables continuas. Las comparaciones se determinaron mediante la prueba de ANOVA para las variables continuas y mediante la prueba de χ^2 para las variables categóricas. Todos los valores de p fueron de dos colas, con 0.05 como umbral de significancia estadística.

Resultados

Se incluyeron 1603 expedientes clínicos de pacientes adultos hospitalizados por infección causada por SARS-CoV-2 (Fig. 1), los cuales tuvieron un promedio de edad de 56 años (± 14). En la tabla 1 se muestran las principales variables clínicas de la muestra del estudio, y en la tabla 2 los valores de las principales variables bioquímicas.

En los 1603 expedientes clínicos se documentó que el promedio de hospitalización fue de 12 días (± 11). El rango de días de hospitalización fue de 0 a 109. Es importante señalar que 141 pacientes hospitalizados fallecieron en las primeras 48 horas de su estancia; 68 de ellos en las primeras 24 horas. Fue notorio que, de los 141 fallecidos en las primeras 48 horas, 109 (77%) no recibieron ni una sola dosis de GC.

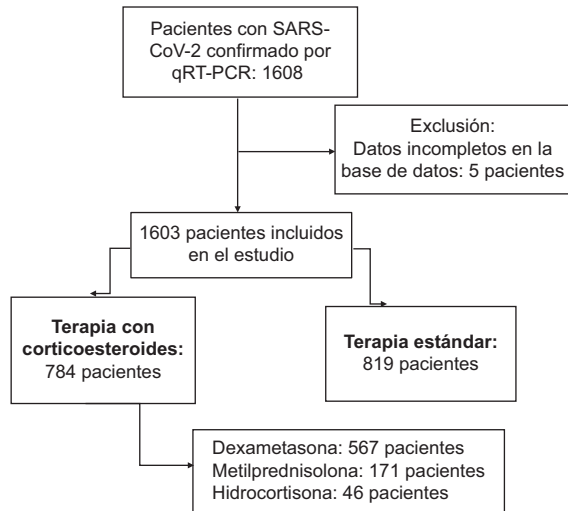


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra el número de pacientes incluidos en cada grupo de estudio.

La principal comorbilidad en los pacientes que recibieron GC incluyó hipertensión arterial (38.2%), diabetes *mellitus* (38.1%) y obesidad (30.4%), mientras que en los pacientes que recibieron la terapia estándar fueron enfermedad renal crónica (52.5%), obesidad (51%) y diabetes *mellitus* (49.3%).

En los expedientes de los 984 pacientes fallecidos se documentó que el 62.9% habían recibido algún GC sistémico. De los 819 pacientes que no recibieron GC sistémicos, 365 (44.6%) fallecieron, frente a 619 (79%) que sí recibieron algún GC (Fig. 2).

En cuanto a la saturación de oxígeno, estimada mediante oximetría de pulso, el promedio fue del 73% (± 17). La fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) que se suministró a los pacientes a su ingreso se documentó que fue en promedio del 26% (± 15) (Fig. 3), señalando que si bien hubo pacientes que no requirieron oxígeno al ingreso, hubo otros que necesitaron intubación endotraqueal inmediata con apoyo mecánico ventilatorio con FiO_2 del 100%.

Al dividir los expedientes clínicos de los 1603 pacientes hospitalizados en los dos grupos (los que recibieron GC sistémicos y los que no) se procedió a realizar un análisis estadístico utilizando una prueba t de Student para grupos independientes; en la tabla 3 se muestran los resultados.

En el análisis de tablas cruzadas se identificó una razón de momios (OR, *odds ratio*) de 4.68 como riesgo para defunción con el uso de GC sistémicos (tabla 4). Se hicieron diversos modelos para el análisis de regresión logística binaria (mejoría/defunción) y se controlaron variables potencialmente confusoras, al evitar

Tabla 1. Principales características clínicas

	Frecuencia (n = 1603)	Porcentaje*
Sexo		
Hombre	1051	66
Mujer	552	34
Uso de corticosteroides		
No se utilizaron	819	51
Dexametasona	567	35
Metilprednisolona	171	11
Hidrocortisona	46	3
Uso de antibacterianos		
Sí	1443	90
No	160	10
Uso de anticoagulantes		
Sí	498	31
No	1105	69
Asistencia mecánica ventilatoria		
No requirieron	1122	70
Requirieron ventilación mecánica invasiva	444	28
Otras condiciones	37	2
Motivo de egreso		
Defunción	984	61
Mejoría	619	39

*Porcentaje redondeado.

Tabla 2. Valores en sangre de parámetros bioquímicos al ingreso al hospital (n = 1603)

	Media \pm DE	Rango
Dímero D	4699 \pm 9031	31-43,968
Leucocitos	11319 \pm 6481	2500-45,000
Neutrófilos	9753 \pm 6076	300-42,500
Linfocitos	1043 \pm 1837	100-35,800
Procalcitonina	2.6 \pm 10.2	0.01-100
Ferritina	1271 \pm 1550	2-9966
Proteína C reactiva ultrasensible	203 \pm 128	1-479

DE: desviación estándar.

que en el modelo no se modificaran abruptamente las OR al introducir nuevas variables en los diferentes modelos. Finalmente, el modelo con mayor parsimonia se obtuvo teniendo como variable única el uso de GC sistémicos, con una OR de 4.68 (intervalo de confianza del 95%:3.75,5.83; $p = 0.0001$). En otros modelos, la edad y los valores de dímero D y de proteína C reactiva mostraron una OR levemente superior a 1, los tres con un valor de $p = 0.0001$.

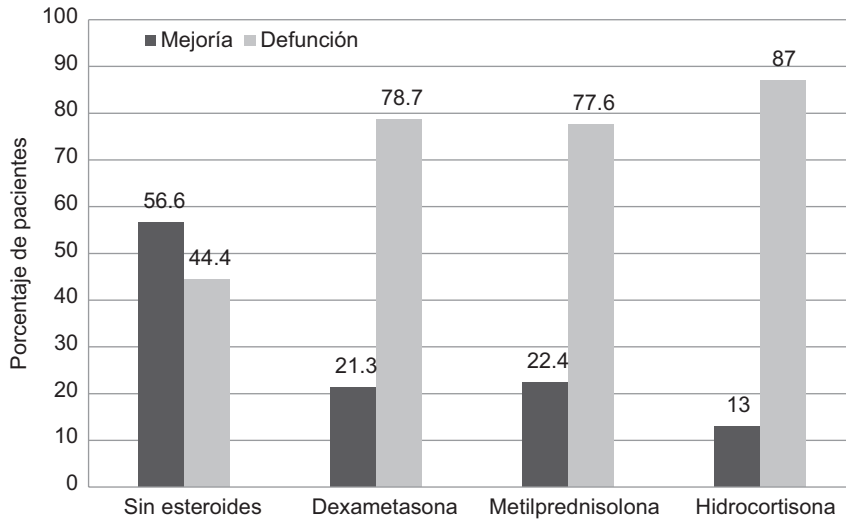


Figura 2. Motivo de egreso y terapias adyuvantes. Porcentaje de egresos por mejoría con los diferentes tratamientos: sin esteroides (n = 454), dexametasona (n = 121), metilprednisolona (n = 38) e hidrocortisona (n = 6). Porcentaje de egresos por defunción sin esteroides (n = 363), con dexametasona (n = 446), con metilprednisolona (n = 132) y con hidrocortisona (n = 40).

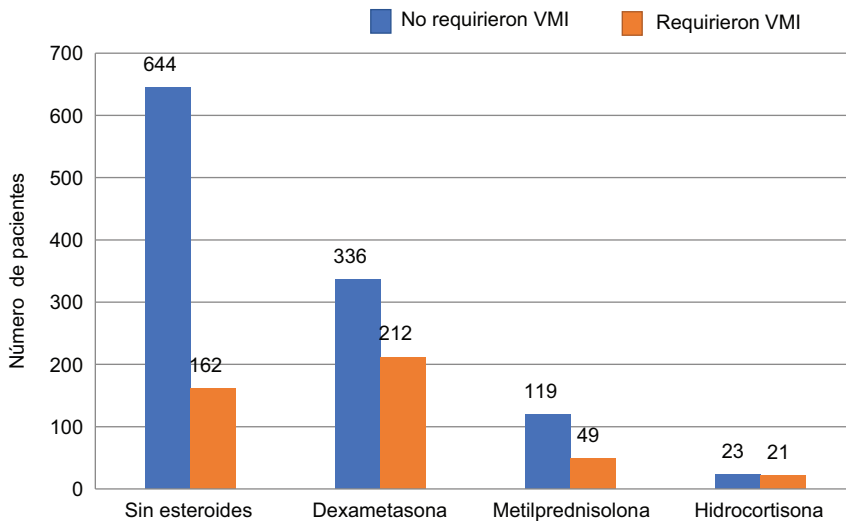


Figura 3. Uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) y de terapias adyuvantes.

Discusión

Durante la pandemia de COVID-19, el tratamiento de estos pacientes fue uno de los principales retos para el personal de salud. En este estudio se revisó el uso de GC en los pacientes con COVID-19 hospitalizados en las UCI del Hospital General de México. Uno de los principales tratamientos utilizados desde el inicio de forma empírica fueron los GC, mostrando beneficios en gran parte de los pacientes en comparación con otros tipos de tratamiento. Sin embargo, fue después de la publicación del estudio RECOVERY que se

mostró que los pacientes con ventilación mecánica invasiva eran los que obtenían el mayor beneficio, y no todos los pacientes infectados por SARS-CoV-2 eran candidatos a este manejo, sino que tenía ciertas indicaciones¹.

Distintas publicaciones en todo el mundo documentaron la evidencia científica de los beneficios de los GC en este tipo de pacientes¹⁵⁻¹⁷; sin embargo, también existen estudios en los que se ha observado un efecto negativo, sobre todo en pacientes con comorbilidad¹⁸⁻²⁰. En el estudio de Provencio et al.²¹ se hace referencia a que el riesgo de muerte fue significativamente

Tabla 3. Comparación entre los grupos de enfermos que recibieron algún tipo de corticoesteroide sistémico y los que no lo recibieron (n = 1603)

	Grupo sin corticoesteroide	Grupo con corticoesteroide	p (IC95%)
Edad, años	53.6	58.1	0.0001 (-6.73 a -2.32)
Días de hospitalización	10.9	13.1	0.010 (-3.89 a -0.54)
Oximetría de pulso	76.2	71.0	0.0001 (2.58 a 7.81)
Dímero D	3,350	5,937	0.0001 (-4023 a -1149)
Leucocitos en sangre	10,112	12,444	0.0001 (-3.30 a -1.36)
Neutrófilos en sangre	8,538	10,884	0.0001 (-3.25 a -1.43)
Proteína C reactiva ultrasensible	188	216	0.031 (-51.99 a -2.53)

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 4. Asociación entre el uso de corticosteroides y el desenlace durante la hospitalización

Terapia con corticosteroides	OR (IC95%)	p
Mortalidad (n = 619)	4.68 (3.75 a 5.83)	< 0.001
Uso de ventilación mecánica invasiva (n = 282)	2.26 (1.8 a 2.82)	< 0.001

IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

mayor en los pacientes que recibieron GC durante la hospitalización, en comparación con aquellos que no lo recibieron (51.3% vs. 25.7%; $p < 0.001$).

En México, la mayor parte de la población que se infectó por el SARS CoV-19 contaba con una o más de las principales enfermedades en comorbilidad: hipertensión arterial, diabetes *mellitus* y obesidad, entre otras²²⁻²⁴.

En nuestro estudio, con 1603 pacientes ingresados a hospitalización por infección por SARS-CoV-2, los GC no mostraron beneficio terapéutico. El análisis del uso de los GC en las UCI mostró una mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria y un mayor uso de ventilación mecánica invasiva. En cuanto a los días de hospitalización, no hubo diferencia significativa entre los pacientes que recibieron GC sistémicos y los que fueron tratados con terapia estándar. El sexo masculino tuvo mayor porcentaje de hospitalización y mayor requerimiento de GC. Dentro del grupo de los GC, el que se asoció a menor mortalidad y menor uso de ventilación mecánica invasiva fue la metilprednisolona. Por el contrario, la hidrocortisona fue el que mostró mal pronóstico, requiriendo mayor ventilación mecánica. Los pacientes que recibieron la terapia estándar (anticoagulantes, antibióticos y oxígeno suplementario)

tuvieron un mayor porcentaje de egresos por mejoría y un menor uso de ventilación mecánica invasiva.

Una de las grandes limitaciones que tiene el presente estudio es que en los expedientes clínicos no se identificaron todas las variables para estratificar la gravedad de la enfermedad desde el punto de vista clínico. Esto nos exige tomar con reservas los resultados que se presentan, ya que el uso de GC sistémicos probablemente se debió a la mayor gravedad de la enfermedad aunado al deterioro clínico de los pacientes que finalmente fallecieron, y no fue la causa ni estuvo asociado al deceso de los enfermos. Interpretarlo de otra forma nos llevaría a tomar como válida una «asociación espuria» o de «causalidad en reversa».

Otro posible sesgo en el análisis estadístico realizado fue la falta de información por expedientes clínicos incompletos; por ejemplo, no todos tenían en sus indicaciones las dosis y la duración del tratamiento con GC. Además, no se logró analizar cada una de las variables que influyeron en el motivo de egreso, como los marcadores inflamatorios, y tampoco se conocía si hubo pacientes con automedicación de GC desde su casa.

Los GC inhalados podrían ser una intervención terapéutica para pacientes con COVID-19, pues en el SDRA han demostrado reducir los niveles de marcadores inflamatorios y también parecen mejorar la fisiología pulmonar^{14,25}. Nosotros consideramos que para mejorar la administración de los distintos GC (dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona) en pacientes con COVID-19 es necesario analizar la presencia de comorbilidad con cada uno de ellos y así tener un mejor manejo clínico de esta enfermedad.

Conclusiones

En los pacientes hospitalizados por COVID-19, el uso de diferentes GC (dexametasona, metilprednisolona o hidrocortisona) se asoció con un mal pronóstico. Los pacientes que recibieron GC durante la hospitalización presentaron mayor mortalidad y requirieron mayor uso de ventilación mecánica invasiva, en comparación con los pacientes que recibieron la terapia estándar.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal de salud del Hospital General de México y al servicio de farmacología clínica por su gran interés y colaboración en este proyecto.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y la publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
2. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis.* 2019;77:ftaa006.
3. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdoal Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 — interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384:497-511.
4. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the

- acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8:267-76.
5. Berlin DA, Gulick RM, Martínez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:2451-60.
 6. Corral-Gudino L, Abadía-Otero J, Gómez-Barquero J. Unresolved questions about the treatment of COVID-19 with corticosteroids. *Med Clin (Barc).* 2020;156:143-4.
 7. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:57
 8. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1307-16.
 9. Monedero P, Gea A, Castro P, Candela-Toha AM, Hernández-Sanz ML, Arruti E, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care.* 2021;25:2.
 10. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, Di Biagio A, Sepulcri C, Russo C, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One.* 2020;15:e0237831.
 11. Østergaard L. SARS-CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9:e14726.
 12. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100-15.
 13. Rafiullah M, Siddiqui K. Uso de corticosteroides en la neumonía viral: experiencia hasta ahora y el avance de la dexametasona en la enfermedad por coronavirus-2019. *Revista de Investigación de Eficacia Comparativa.* 2020;9:1247-54.
 14. Nicolau DV, Bafadhel M. Inhaled corticosteroids in virus pandemics: a treatment for COVID-19? *Lancet Respir Med.* 2020;8:846-7.
 15. López-Medrano F, Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, Carretero O, Lalueza A, Maestro de la Calle G, et al.; Immunomodulation Therapy for COVID-19 Group. Combination therapy with tocilizumab and corticosteroids for aged patients with severe COVID-19 pneumonia: a single-center retrospective study. *Int J Infect Dis.* 2021;105:487-94.
 16. Lafaurie M, Martin-Blondel G, Delobel P, Kamar N, Charpentier S, Sommet A, et al. Impact of previous exposure to systemic corticosteroids on unfavorable outcome in patients hospitalized for COVID-19. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021;22:14.
 17. Toda M, Fujii K, Yoshifuji A, Kondo Y, Itoh K, Sekine K, et al. Clinical efficacy and safety of combination therapy of tocilizumab and steroid pulse therapy for critical COVID-19 in HD patients. *Clin Exp Nephrol.* 2021;26:75-85.
 18. Radovanovic D, Pini S, Franceschi E, Pecis M, Airoidi A, Rizzi M, et al. Characteristics and outcomes in hospitalized COVID-19 patients during the first 28 days of the spring and autumn pandemic waves in Milan: an observational prospective study. *Respir Med.* 2021;178:106323.
 19. Okoye C, Rogani S, Franchi R, Pompili IM, Calabrese AM, Mazzarone T, et al. Pitfalls of early systemic corticosteroids home therapy in older patients with COVID-19 pneumonia. *Geriatrics (Basel).* 2022;7:21.
 20. Akter F, Araf Y, Hosen MJ. Corticosteroids for COVID-19: worth it or not? *Mol Biol Rep.* 2021;49:567-76.
 21. Provencio M, Mazarico Gallego JM, Calles A, Antoñanzas M, Pangua C, Mielgo Rubio X, et al. Lung cancer patients with COVID-19 in Spain: GRAVID study. *Lung Cancer.* 2021;157:109-115.
 22. De Oliveira SM, Martins L, Lupino-Assad AP, Medeiros-Ribeiro AC, de Moraes DA. Severity and mortality of COVID-19 in patients with systemic sclerosis: a Brazilian multicenter study. *Semin Arthritis Rheum.* 2022;55:151987.
 23. Parra-Bracamonte GM, López-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol.* 2022;52:93-8.
 24. Namendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, Rivero-Sigarroa E, Sánchez-Hurtado LA, Gutiérrez-Villaseñor A, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: a multicenter observational study. *Heart Lung.* 2022;50:28-32.
 25. Cárdenas G, Chávez-Canales M, Espinosa AM, Jordán-Ríos A, Anica Malagon D, Márquez Murillo MF, et al. Intranasal dexamethasone: a new clinical trial for the control of inflammation and neuroinflammation in COVID-19 patients. *Trials.* 2022;23:148.

Tratamiento de fracturas en mandíbula atrófica

Fracture treatment in atrophic mandible

Ricardo Cienfuegos

Departamento de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. Las fracturas en mandíbula atrófica han sido tratadas desde con fijación intermaxilar hasta con osteosíntesis. Pueden requerir injertos óseos. La clasificación de Luhr es una guía para orientar el tratamiento. **Objetivo.** Mostrar el tratamiento de fracturas en mandíbula atrófica con placas y tornillos y las posibles indicaciones de uso de injerto óseo en este tipo de fracturas. **Método.** Se presenta una serie de 17 pacientes con mandíbula atrófica fracturada tratada con placas y tornillos, algunas con sistemas no bloqueados y otros bloqueados. En las de clase II and III se aplicó injerto óseo esponjoso para mejorar la capacidad osteogénica. El injerto se tomó del tercio proximal de la tibia, previa evaluación radiológica. **Resultados.** La evolución en general fue satisfactoria. Se inició la vía oral con papillas y los pacientes deambularon a las 24 h de posoperatorio. Se observó consolidación en 17 pacientes. Hubo una defunción por enfermedad vascular cerebral antes de 6 meses. Una paciente tuvo retardo de consolidación diagnosticado al tercer mes, pero no aceptó tratamiento secundario. **Conclusiones.** El tratamiento de las fracturas mandibulares atróficas con placa y tornillos bajo concepto de carga absorbida es un procedimiento confiable. La clasificación de Luhr es útil para orientar la utilización de injerto óseo, buscando mejorar la capacidad osteogénica en la fractura. Este tratamiento permite un pronto reinicio de la vía oral, así como la movilización de los pacientes.

Palabras clave: Fracturas mandibulares. Mandíbula edéntula. Osteosíntesis de fracturas. Injerto de hueso.

Abstract

Background. Fractures of the atrophic mandible have been historically treated in various ways, from intermaxillary fixation to internal fixation, some cases require bone grafts. Besides, the Luhr classification serves as a guide to select the type of treatment. **Objective.** To show the treatment of fractures in atrophic mandible with plates and screws, and the potential indications of bone graft in this type of fractures. **Method.** We presented a serie of 17 patients with atrophic mandible treated with plates and screws, some of them no blocked system and other with locked screws. For patients in luhr classes II and III cancellous bone grafts were used, looking for best osteogenic response, harvesting for the proximal third of the tibia. **Results.** Postoperative progress was generally uneventful. Oral intake with purees was resumed 24 hours after surgery, as well as ambulation. Fracture healing at 6 months was seen in 17 patients. One patient died before the 6-month time point as the result of a stroke. Delayed union was diagnosed 3 months after surgery in another patient, who refused secondary treatment. **Conclusions.** Treatment of fractures in atrophic mandibles with plates and screws is a reliable procedure. Luhr classification provide useful guidance regarding the use of bone grafts for best osteogenic response in the fracture. This treatment allows a quick restart of the feeding by mouth and movilization of the patients.

Keywords: Mandibular fractures. Edentulous jaw. Fracture osteosynthesis. Bone grafting

Correspondencia:

Ricardo Cienfuegos

E-mail: rcienfuegos@usa.net

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 27-03-2021

Fecha de aceptación: 05-08-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000281

Cir Cir. 2023;91(2):240-246

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

El tratamiento de las fracturas en mandíbula atrófica ha constituido un reto. La pérdida dental, el grado de pérdida de altura mandibular (generalmente asociada a la del maxilar), así como la mala calidad ósea y alteraciones en la circulación local, son aspectos que se traducen en trastornos de consolidación.

El aumento en la expectativa de vida, aunado a un bajo nivel socioeconómico, limita la posibilidad de rehabilitación oral con implantes como un coadyuvante para disminuir la pérdida ósea.

Históricamente se han tratado las fracturas en mandíbulas atróficas utilizando fijación intermaxilar, férulas de Gunning, alambrado local asociado a injertos costales, bioimplantes, etc.^{1,2}. En las décadas de 1970 y 1980 se cambió el enfoque del tratamiento, utilizando placas de compresión dinámica³, y posteriormente placas no compresivas con tornillos bicorticales (Prein, 1993) con injerto óseo autólogo. En 1996, Luhr publicó la utilización de placas de compresión dinámica y la clasificación de atrofia mandibular de acuerdo a la altura⁴: clase I = 16-20 mm, clase II = 11-15 mm y clase III ≤ 10 mm (Figs. 1 a 3). A finales de la década de 1990 se recomendaron sistemas bloqueados o cerrojados ante los problemas de estabilidad y para preservar la biología ósea¹.

Método

Se revisaron retrospectivamente los expedientes de pacientes con fracturas faciales tratados en el Hospital de Traumatología y Ortopedia Lomas Verdes, del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre enero de 2008 y diciembre de 2017. En este lapso se trataron quirúrgicamente 2549 pacientes con fracturas faciales, de los que 834 presentaron fracturas mandibulares como lesión única o asociada a otras fracturas faciales, encontrándose 19 casos con fracturas de mandíbulas atróficas. De los 19 casos con fracturas en mandíbula atrófica (12 hombres y 7 mujeres), las edades variaron entre 43 y 85 años (promedio: 65.3 años). Para este estudio se eliminaron dos pacientes que, aunque tenían mandíbula atrófica, presentaron fractura subcondílea mandibular, uno como lesión única y el otro asociada a fractura de maxilar y órbitas.

Como mecanismo de producción se encontraron 14 caídas, cuatro accidentes automovilísticos y una caída de bicicleta.

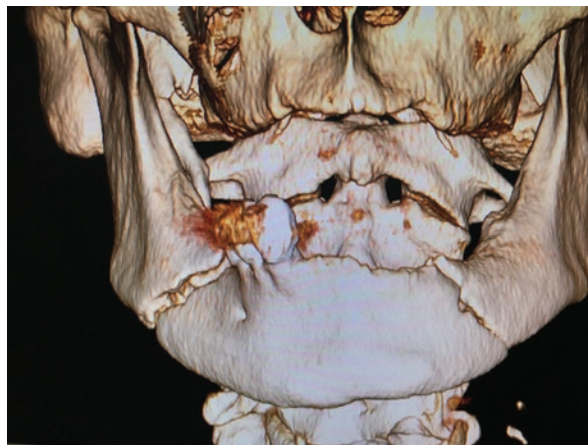


Figura 1. Mandíbula con atrofia de clase I (16-20 mm) y fractura bilateral de cuerpo.

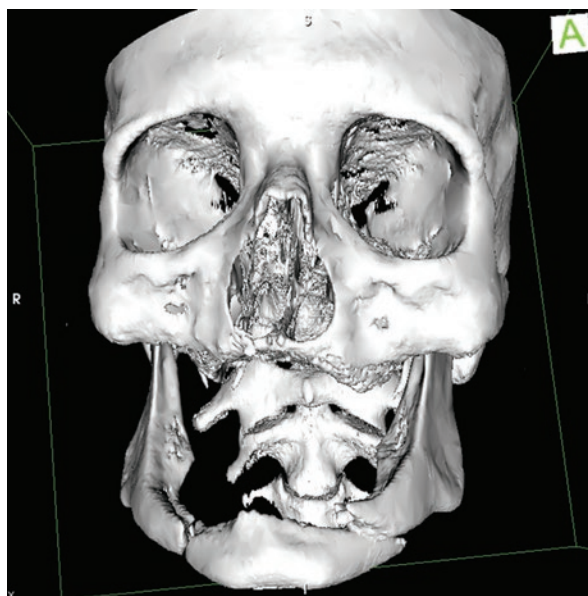


Figura 2. Mandíbula con atrofia de clase II (11-15 mm) y fractura bilateral de cuerpo.

En la tabla 1 se resumen las características de los 17 pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

Los 17 pacientes fueron tratados con osteosíntesis mediante placas y tornillos. El estudio de tomografía computarizada (TC) de cortes finos (1 mm) mostró en el preoperatorio la altura mandibular en el sitio de la fractura y la deficiencia de hueso esponjoso en los bordes de la fractura, orientando sobre si utilizar

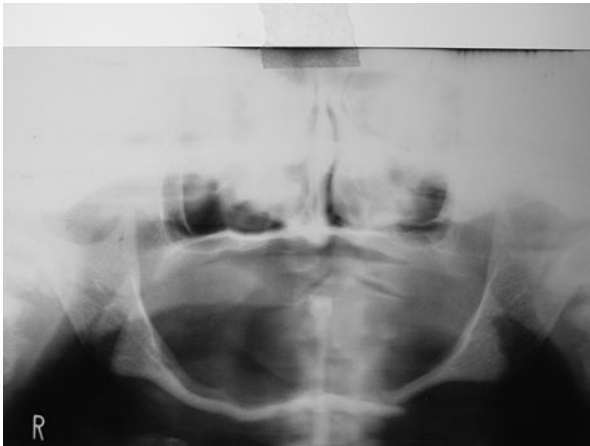


Figura 3. Mandíbula con atrofia de clase III (≤ 10 mm) y fractura unilateral de cuerpo.

injerto óseo. Los injertos óseos, que tienen como finalidad mejorar la respuesta osteogénica en el lugar de la fractura, se tomaron del tercio proximal de la tibia para disminuir la morbilidad del área donadora que tiene la cresta iliaca. Los pacientes a quienes se aplicó injerto óseo presentaban atrofias de clase II y III de la clasificación de Luhr.

Se utilizó acceso extraoral en los pacientes tratados con placa universal de fracturas (tornillos 2.4) por la precisión en el amoldado de la placa y la simplificación de la fractura mediante una pequeña placa y tornillos 2.0 en el borde basal (para reducción anatómica de la fractura). En los pacientes tratados con sistemas bloqueados 2.0 sin injerto, las fracturas mandibulares fueron tratadas por vía intraoral (Fig. 4) por las libertades del amoldado de este tipo de placas; las subcondíleas fueron tratadas por acceso retromandibular (Fig. 5) para osteosíntesis con placas y tornillos. En caso de utilizar injerto óseo, aun con placas cerrojadas, el acceso extraoral (Fig. 6) se decidió con idea de disminuir las posibilidades de contaminación del injerto.

Los sistemas bloqueados con tornillos 2.4 se aplicaron por vía extraoral. Las osteosíntesis fueron colocadas con tres o cuatro tornillos a cada lado de la fractura (Fig. 7); en los casos con fracturas bilaterales con una sola placa, se colocaron el mismo número de tornillos en ambos ángulos-rama y otros tantos en el mentón (Fig. 8).

Se administraron analgésico (paracetamol, 1 g/8 h por vía intravenosa) y antimicrobiano (clindamicina, 300 mg/8 h por vía oral, 5 días). A los de acceso intraoral se les indicó colutorio de clorhexidina sin

alcohol cuatro veces al día durante 3 semanas. A los pacientes tratados con acceso extraoral, además de realizar una cuidadosa hemostasia, se les colocó un drenaje con succión durante 36 h, debajo del platisma. En los tratados por fracturas del cóndilo se dejó por el mismo lapso un drenaje tipo Penrose.

La evolución posoperatoria de los pacientes fue favorable. Se reinició la vía oral unas horas después de la intervención. La movilización fuera de la cama y la deambulación, incluidos los pacientes a quienes se tomó injerto óseo, se iniciaron la mañana siguiente del procedimiento quirúrgico, sin complicaciones y con mínimo dolor. La cicatrización de los accesos tanto intra- como extraorales no presentó complicaciones; no se observaron hematomas ni seromas. En todos los pacientes se realizó estudio de imagenología 24 h después de la intervención.

Los pacientes fueron egresados del hospital 48 h posterior a su intervención. Fueron evaluados en consulta al cumplir 1 y 2 semanas de posoperatorio y posteriormente a 1, 3 y 6 meses de evolución posoperatoria. Se realizaron controles de imagenología en las visitas de 3 y 6 meses. De los 17 pacientes se encontró una mujer de 73 años, hipertensa, con tabaquismo de larga evolución y atrofia de clase I, que mostró retardo de consolidación en la evaluación de los 3 meses. Se le planteó la posibilidad de una intervención para aplicación de injerto óseo, pero la familia no aceptó el tratamiento. Una paciente de 86 años, con atrofia clase I y un tumor benigno adyacente a la fractura, falleció por un accidente vascular cerebral aproximadamente 2.5 meses después del tratamiento quirúrgico. El resto de los pacientes evolucionaron con consolidación de las fracturas.

Discusión

Las fracturas en mandíbulas atróficas históricamente han sido de difícil solución. Desde hace unos 30 años, la forma más común y con mejores resultados es la aplicación de placas y tornillos, y actualmente los sistemas bloqueados constituyen la primera opción. En la mandíbula atrófica se consideran como factores que disminuyen las posibilidades de consolidación la baja superficie de contacto, el pobre aporte vascular, la calidad ósea disminuida y la morbilidad de los pacientes⁵⁻⁸.

Al incrementarse la expectativa de vida, será cada vez más común la población mayor de 65 años; se calcula que en los Estados Unidos de América, para el año 2050, habrá cerca de 85 millones de habitantes

Tabla 1. Resumen de las características de los 17 pacientes, las fracturas, las lesiones asociadas y el tratamiento realizado

Edad (años)	Sexo	Clase	Sínfisis	Parasínfisis	Cuerpo	Ángulo	Cóndilo	Acceso	Implante
60	M	I			Derecha			Intraoral	2.4 Placa universal
64	F	I			Izquierda			Extraoral	2.4 Placa universal
49	M	I			Derecha		Subcondílea Izquierda	Extraoral	2.0 Bloqueada
43	M	li	Sí		Derecha		Bilateral Articular	Intraoral	2.0 Bloqueada
73	M	I			Izquierda	Derecha		Intraoral	2.0 Bloqueada
79	F	lii			Izquierda			Extraoral	2.0 Bloqueada Injerto
63	M	I				Izquierda	Subcondílea Derecha	Intraoral Extraoral	2.0 Bloqueada
84	M	li			Bilateral		Subcondílea Izquierda	Extraoral Extraoral	2.0 Bloqueada Injerto
52	M	I	Sí				Subcondílea Bilateral	Intraoral Extraoral	2.0 Bloqueada
86	F	I			Derecha Tumor			Intraoral	2.0 Bloqueada
74	M	li			Bilateral			Extraoral	2.0 Bloqueada Injerto
55	M	I		Izquierda		Derecha		Intraoral	2.0 Bloqueada
58	F	I		Izquierda	Derecha			Extraoral	2.4 Bloqueada
69	M	li			Derecha			Extraoral	2.4 Bloqueada
85	F	I	Sí		Derecha			Intraoral	2-2.0 Bloqueada
73	M	I			Bilateral			Intraoral	2.0 (2) Bloqueada
65	M	I	Sí		Derecha	Izquierda	Subcondílea Derecha	Intraoral Extraoral	2.0 Bloqueada



Figura 4. Acceso intraoral para realizar osteosíntesis de fractura de cuerpo mandibular.

mayores de 65 años, con la posibilidad de mayor frecuencia de que presenten mandíbula y maxilar atróficos. En esta serie, la mayor parte de las fracturas fueron producidas por caídas, situación común en pacientes viejos, coincidente con publicaciones previas^{6,7}.

Utilizar la clasificación de Luhr es útil, ya que puede servir como guía para determinar el tipo de material y la posible necesidad de injerto óseo, aunada al uso de TC preoperatoria.

Algunos tópicos de discusión en el momento actual son la utilización de sistemas bloqueados con tornillos mono- o bicorticales, debido a la estabilidad angular de estos dispositivos de fijación, que requiere

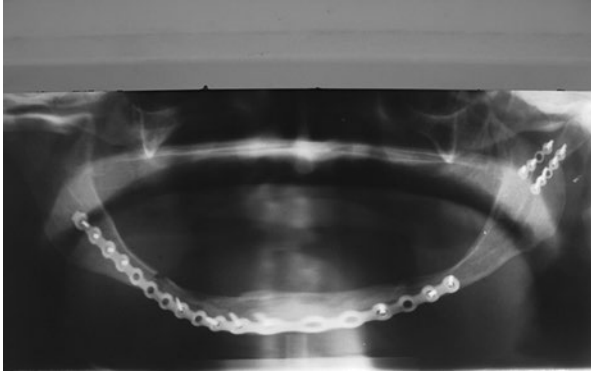


Figura 5. Fractura de cuerpo mandibular asociada a fractura subcondílea.



Figura 6. Acceso extraoral para tratar una fractura bilateral de cuerpo mandibular. Ambas fracturas simplificadas con placas y tornillos cortos en el borde basal previo a la osteosíntesis con placa bloqueada y aplicación de injerto óseo.

una menor dependencia del anclaje entre los tornillos y el hueso, haciendo no descabellada la aplicación de tornillos monocorticales.

Respecto al acceso quirúrgico, se debe considerar la reducción de la fractura, situación que puede presentar dificultades según su localización y trazo, la presencia de fracturas bilaterales (cuerpo), el desplazamiento debido a la tracción muscular local y la carencia de órganos dentarios para lograr restituir la oclusión dentaria, así como la necesidad de aplicar injerto óseo. En casos de atrofia es de enorme utilidad lograr la reducción anatómica mediante la aplicación de placas pequeñas y tornillos cortos transoperatoriamente (6 mm de longitud y 2 mm de diámetro) en el borde basal para simplificar la fractura, a través de un acceso extraoral transcervical (alineado en los pliegues del cuello), más caudal, en comparación con el tradicional submandibular, y realizando

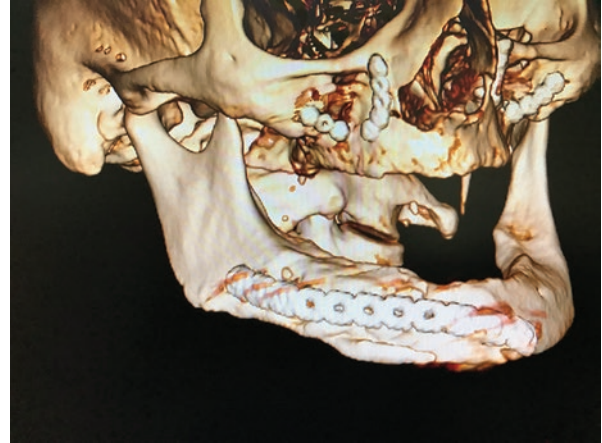


Figura 7. Fractura unilateral de cuerpo mandibular tratada con placa universal de fractura. Nótese la aplicación de tres tornillos en cada segmento.

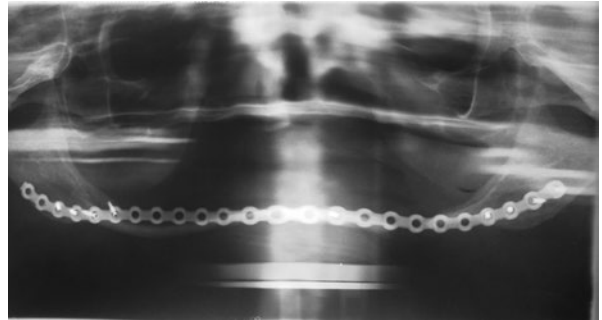


Figura 8. Fractura bilateral de cuerpo mandibular tratada con una sola placa cerrojada, con cuatro tornillos en cada extremo y dos tornillos en la zona anterior mandibular.

la disección inicial por debajo del platismo. De esta forma se tienen menores posibilidades de afección a las ramas caudales del nervio facial; además, es un plano de disección identificable sin contratiempo y de baja morbilidad, con ventajas estéticas al disimularse entre los pliegues del cuello, y disminuye notoriamente la fibrosis.

Ante la necesidad de aplicación de injerto óseo para mejorar la calidad del proceso de consolidación debe considerarse el uso de TC preoperatoria para evaluar la densidad ósea mandibular en los extremos de la fractura. Debe buscarse intencionalmente como parte de la planificación preoperatoria la presencia de hueso esponjoso en los extremos de la fractura^{4,8,9,10}. Otro aspecto a considerar, es la posibilidad de que la disección de la mandíbula para la aplicación de la placa se haga sub- o supraperióstica. Quienes argumentan la ventaja de colocar las placas sobre el

periostio señalan que no se disminuye más el aporte vascular mandibular y, por lo tanto, se presentarán con menor frecuencia trastornos de consolidación. La aplicación de material de osteosíntesis subperióstico, respetando las inserciones del periostio y obviamente las musculares sobre la superficie lingual mandibular, es suficiente para no alterar la vascularidad y como consecuencia el proceso de consolidación por la desperiostización de la superficie vestibular mandibular. Sin embargo, no se debe menospreciar la estabilidad mecánica que se obtiene al realizar osteosíntesis mandibular, como un efecto benéfico para mejorar el proceso de consolidación. Se ha publicado la posibilidad de aplicar la osteosíntesis en el borde basal mandibular^{6,9} con la finalidad de que tenga menor interferencia con la adaptación protésica, mejor cubierta de los tejidos blandos sobre la placa y menores posibilidades de dehiscencia del acceso quirúrgico, en caso de acceso intraoral.

Conclusiones

Las fracturas en mandíbulas edéntulas en este momento son poco frecuentes en nuestro medio, pero hay que considerar que tendrán un incremento gradual acorde al envejecimiento poblacional, con malos hábitos de higiene oral, tabaquismo y bajo nivel económico que lleven a una rehabilitación dental inadecuada.

En caso de presentarse este tipo de fracturas, la evidencia muestra que su pronóstico es mejor cuando reciben tratamiento quirúrgico mediante reducción abierta y osteosíntesis con placas y tornillos, en comparación con tratamientos cerrados o alambrados. De las diversas técnicas de osteosíntesis, consideramos que la opción que brinda mayor posibilidad de una buena consolidación la constituyen los sistemas bloqueados, incluso con perfiles de 2 a 2.5 mm de grosor y con tornillos de 2 mm de diámetro. Es conveniente utilizar placas largas, que se coloquen con un efecto de puenteo sobre el cuerpo mandibular, considerando que es el sitio más frecuente de fractura en la mandíbula atrófica, anclando cuatro tornillos en cada extremo, es decir, ángulo-rama y sínfisis-parasínfisis, que son las dos áreas de la mandíbula que conservan mejor calidad ósea. En caso de fracturas bilaterales de cuerpo, la osteosíntesis debe ser realizada con una sola placa que abarque ambos ángulos y la zona del mentón, para que de esta forma se tenga una estabilidad mecánica suficiente para favorecer el proceso de consolidación; no sobra decir que los tornillos deben estar colocados en las zona ángulo-rama y otros

en el mentón, idealmente en número de cuatro o por lo menos tres en cada segmento.

La utilización de injerto óseo debe considerarse en atrofiadas de clase II y III, en las cuales la superficie de contacto es pequeña y las condiciones circulatorias no son las mejores, así como en caso de disminución de esponjosa en los extremos de la fractura, detectada en TC de cortes finos.

Respecto al área donadora, la toma de injerto esponjoso del tercio proximal de la tibia tiene menor morbilidad que en la cresta ilíaca; el paciente presenta habitualmente menor dolor en el posoperatorio. Es indispensable una evaluación radiográfica preoperatoria de la tibia para no hacer la toma en una zona con mala calidad ósea, y también hay que tener la precaución de no tomar el injerto muy cercano a la meseta tibial para evitar fracturas por estrés.

Los accesos quirúrgicos son otro punto a considerar. Se utilizará el acceso extraoral en caso de fracturas bilaterales y fracturas que requieran simplificación transoperatoria con placas pequeñas y tornillos cortos. Este acceso brinda una excelente visión y facilita el procedimiento quirúrgico, aunado a que evita la posible contaminación del injerto óseo aplicado por vía intraoral. El acceso intraoral es útil en caso de fracturas unilaterales, poco complejas en su morfología, que no requieran simplificación ni injerto óseo. Podemos sugerir la utilidad en estos casos al contar con plantillas de aluminio para preparar el amoldado de la placa que se utilizará, evitando de esta forma la fatiga del material de osteosíntesis por manipulación excesiva al hacer el amoldado.

Finalmente, debemos considerar que el tratamiento temprano de las fracturas mandibulares atróficas brinda beneficios para el paciente con comorbilidad, ya que permite alimentarlo prontamente, facilita la movilización y la deambulacion prontas, y evita hospitalizaciones prolongadas, disminuyendo el deterioro de estos pacientes que implica un aumento en los costos de atención.

Consideramos que el futuro es alentador y podrán utilizarse recursos que faciliten el tratamiento de estas lesiones, mejoren su pronóstico y disminuyan la morbilidad de los procedimientos de reconstrucción mediante recursos como la proteína ósea morfogenética, la planificación virtual y el uso de sistemas bloqueados, estos siguiendo el tipo de osteosíntesis de carga absorbida¹⁰⁻¹³.

Financiamiento

El autor manifiesta no haber recibido financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor manifiesta no tener conflicto de intereses para la realización de este trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Castro-Núñez J, Cunningham LL, Van Sickels JE. A historical perspective with current opinion on the management of atrophic mandibular fractures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124:e276-82.
2. Buchbinder D. Treatment of fractures of the edentulous mandible, 1943 to 1993. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51:1174-80.
3. Spiessl B, editor. Closed fractures. En: Internal fixation of the mandible. Berlin-Heidelberg, Germany: Springer-Verlag; 1989. p. 208-40.
4. Luhr HG, Reidick T, Merten HA. Results of treatment of fractures of the atrophic edentulous mandible by compression plating: a retrospective evaluation of 84 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1996;54:250-4.
5. Flores-Hidalgo A, Altay MA, Atencio IC, Manlove AE, Schneider KM, Baur DA, et al. Management of fractures of the atrophic mandible: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119:619-27.
6. Madsen MJ, Haug RH, Christensen BS, Aldridge E. Management of atrophic mandible fractures. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2009;21:175-83.
7. Liu FC, Halsey JN, Oleck NC, Lee ES, Granick MS. Facial fractures as a result of falls in the elderly: concomitant injuries and management strategies. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 2019;12:45-53.
8. Ellis III E, Price C. Treatment protocol for fractures of the atrophic mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:421-35.
9. Van Sickels JE, Cunningham LL. Management of atrophic mandible fractures: are bone grafts necessary? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:1392-5.
10. Castro-Núñez J, Cunningham LL, Van Sickels JE. Atrophic mandible fractures: are bone grafts necessary? An update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75:2391-8.
11. Batbayar EO, Bos RRM, van Minnen B. A treatment protocol for fractures of the edentulous mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76:2151-60.
12. Maloney KD, Rutner T. Virtual planning and hardware fabrication prior to open reduction and internal fixation of atrophic edentulous mandible fractures. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 2019;12:156-62.
13. Van der Kolk-Bender CA, Koudstaal MJ, Wolvius EB. Treatment of severely atrophic edentulous mandible fractures: load-bearing or load sharing? *Cranio-maxillofac Trauma Reconstruction Open.* 2018;2:e55-e60

Behind COVID-19 pandemic backstage: anxiety and healthcare workers

Detrás del backstage de la pandemia de COVID-19: ansiedad y trabajadores de la salud

Selman Kızılkaya^{1*} and Altuğ Çağatay²

¹Department of Health Management, Dicle University, Faculty of Economics and Administrative Sciences, Diyarbakır; ²Department of Office Management and Executive Assistance, Gaziosmanpaşa University, Vocational School of Health Care, Tokat. Turkey

Abstract

Background. COVID-19 disease causes serious anxiety in healthcare workers. **Objective.** This study was carried out to determine the relationship between the anxiety level of epidemic diseases and occupational satisfaction. **Method.** The “Disease Anxiety Scale,” which consists of four subgroups and a total of 18 questions, and the “Vocational Satisfaction Scale,” which consists of two subgroups and 20 questions, were utilized to investigate the relationship between epidemic disease anxiety and occupational satisfaction. The statistical analysis was performed using the SPSS 26.0 program. **Results.** A total of 395 nurses were included in the study. The mean age of the participants was 33, and 63% were women. About 35.4% of the participants had deaths due to the COVID-19 pandemic in their family or close environment. It was determined that 83% of the nurses have a pandemic disease anxiety. Occupational satisfaction and epidemic anxiety level ($p = 0.005$, $r = 0.560$), pandemic ($p = 0.01$, $r = 0.525$), economic ($p = 0.001$, $r = -0.473$), quarantine ($p = 0.003$, $r = -0.503$), and social life ($p = 0.003$, $r = -0.507$) were found to be negatively correlated. There was no significant difference between job satisfaction ($t = 0.286$, $p = 0.08$) and epidemic anxiety ($t = 1.312$, $p = 0.06$) in terms of gender. **Conclusion.** Most health-care professionals experience serious anxiety, especially during the pandemic period.

Keywords: Pandemic. Anxiety. Health. Health Workers.

Resumen

Antecedentes. La enfermedad de COVID-19 causa ansiedad grave en los trabajadores de la salud. **Objetivo.** Determinar la relación entre el nivel de ansiedad de las enfermedades durante la epidemia de COVID-19 y la satisfacción laboral. **Método.** Se utilizaron la Escala de Ansiedad por Enfermedad, que consta de cuatro subgrupos y un total de 18 preguntas, y la Escala de Satisfacción Vocacional, que consta de dos subgrupos y 20 preguntas, para investigar la relación entre la ansiedad por enfermedad epidémica y la satisfacción laboral. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 26.0. **Resultados.** La edad media de los participantes fue de 33 años y el 63% eran mujeres. El 35.4% de los participantes tuvieron muertes a causa de la pandemia de COVID-19 en su familia o entorno cercano. Se determinó que el 83% de los profesionales de enfermería tienen ansiedad por enfermedad pandémica. Se encontraron correlacionados negativamente nivel de satisfacción laboral y ansiedad epidémica ($p = 0.005$, $r = 0.560$), pandemia ($p = 0.01$, $r = 0.525$), económica ($p = 0.001$, $r = -0.473$), cuarentena ($p = 0.003$, $r = -0.503$) y vida social ($p = 0.003$, $r = -0.507$). No hubo diferencia significativa entre la satisfacción laboral ($t = 0.286$, $p = 0.08$) y la ansiedad epidémica ($t = 1.312$, $p = 0.06$) en cuanto al sexo. **Conclusiones.** La mayoría de los profesionales de la salud experimentan una ansiedad grave, en especial durante el período de pandemia.

Palabras clave: Pandemia. Ansiedad. Salud. Trabajadores de la salud.

*Correspondence:

Selman Kızılkaya
E-mail: Selman.kizilkaya@dicle.edu.tr

Date of reception: 18-08-2022
Date of acceptance: 12-10-2022
DOI: 10.24875/CIRU.22000418

Cir Cir. 2023;91(2):247-252
Contents available at PubMed
www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The SARS-CoV-2 virus, which is the source of COVID-19, was first identified in Wuhan, China, in 2019. However, due to the virus's high capacity for transmission, 6 months later, the disease was largely widespread¹. In May 2020, the World Health Organization (2020) called attention to the mental health impact of the global novel coronavirus (COVID-19) outbreak that continues to spread in many parts of the world². The pandemic, in which we have been suffering since 2020 due to the SARS-CoV-2 coronavirus disease (COVID-19), has left its mark on our lives and changed our behaviors, perceptions, and environment³. According to the World Health Organization (WHO), as of August 15, 2022, 588,757,628 confirmed cases and 6,433,749 deaths have been reported globally⁴. Recent large-scale research has demonstrated that diverse public health initiatives are momentarily related to improved COVID-19 pandemic control⁵. However, the potential psychological and mental health effects of the COVID-19 pandemic should also be regarded carefully in addition to physical health⁶. Mental health gets considerably fewer employees for planning and resources, despite earlier research suggesting that the psychological effects of a catastrophic disaster had a wider and longer effect on people compared to physical injuries⁶. Therefore, the aim of this research is to reveal the anxiety status of healthcare workers during the COVID-19 pandemic.

Materials and methods

In this study, the survey method was preferred at the point of data collection. The questionnaires were delivered to the participants. "Epidemic disease Anxiety Scale" and "Vocational Satisfaction Scale" were applied face-to-face to the nurses who accepted to participate in our study, between January 2022 and June 2022. In the questionnaire, there are statements that reveal the level of pandemic disease anxiety and professional satisfaction, as well as descriptive personal characteristics of the participants.

The "Epidemic Disease Anxiety Scale" was developed by Sayar et al. and consists of a total of 18 statements. The statements in the scale were structured as a 5-point Likert scale, ranging from "1: Not at all suitable for me to 5: Completely suitable for me." The scale is "epidemic," (1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7th statements); "economic" (phrases 8 and 9); "quarantine"

(phrases 10, 11, 12, and 13); and "social life" (14, 15, 16, 17, and 18 statements)⁷. The expressions in the first dimension include the anxiety of the person about the epidemic diseases and the reflections of this anxiety in life. The second dimension, the economic dimension, expresses the economic concerns experienced by the person during the epidemic period. The third dimension, quarantine, expresses the anxiety of the person arising from the inability to maintain his usual social life and the uncertainty he experiences when he cannot go out during the epidemic period. The social life dimension refers to the concerns regarding the provision of vital needs in the event of an epidemic and the difficulties that may be experienced in social areas accordingly. The highest score that can be obtained from the entire scale is 90 and the lowest score is 18. A high score indicates that it is associated with high epidemic disease anxiety.

If the total score obtained from the scale is in the range of 18-32, "no anxiety," in the range of 33-46 "low anxious," in the range of 47-61 "moderately anxious," in the range of 62-75 "highly anxious," and in the range of 76-90 "very highly anxious." As a result of the reliability analysis of the scale, the internal consistency coefficient was determined as 0.90⁷. In our study, the internal consistency coefficient (Cronbach's alpha) was determined as 0.96.

There are a total of 20 statements in the "Vocational Satisfaction Scale" developed by Kuzgun et al. in 1999 (8). For these statements, the participants were allowed to answer between always (5), often (4), sometimes (3), rarely (2), and never (1). The minimum score that can be obtained from the scale is 20, and the maximum score is 100. When the scores obtained are high, it is considered that the individual's professional satisfaction is high. Items 4, 9, 10, 11, 14, and 19 are negative items and scored in reverse. As a result of the factor analysis of the scale, eligibility for qualifications (1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 14, 15, 17, 18, and 19) and willingness to improve (5, 7, 11, 12, 13, 16, and 20) have been determined to consist of two sub-dimensions. As a result of the reliability analysis of the scale, the internal consistency coefficient was determined as 0.90⁸. In this study, the internal consistency coefficient was determined as 0.94.

Exploratory factor analysis was first applied for scale construct validity. The relationship between criterion validity and the sub-dimensions of the scale was examined by calculating the correlation coefficient of the Pearson product of moments. The reliability coefficient of the scale was determined by the

Cronbach alpha value. SPSS 26.0 statistical program was used to calculate the exploratory factor analysis, the Cronbach alpha internal consistency coefficient, and the correlation coefficient of the Pearson product of moments.

Results

All of the participants in our study were nurses. In this study, which included 395 nurses, the mean age was 33.4 years (standard error mean = 2.6). It is seen that 62.8% of the nurses are female and 37.2% are male. About 58% of them are married and 42% are single and 35.4% of them had deaths from COVID-19 in their family or close environment. It was determined that 23.5% had 0-4 years, 36.7% had 5-9 years, 31.6% had 10-14 years, 8.1% had 15 years, or more professional experience (Table 1).

It was determined that 17% of the nurses did not have an epidemic disease anxiety. However, 33.4% of the nurses were less anxious; 32.4% of them were moderately anxious; 13.2% of them were highly anxious; and finally, 4.1% of them were found to have a very high level of anxiety (Table 2).

To see if there is any difference between job satisfaction and epidemic anxiety in terms of if there are people who died from COVID-19 in the family or close environment, an independent t-test was performed. Results of the independent t-test indicated that there was no significant difference between job satisfaction ($p = 0.08$) and eligibility for qualifications ($p = 0.13$). It has been determined that there is a significant difference between the score of desire to improve in the profession ($p = 0.04$), outbreak score ($p = 0.02$), and epidemic anxiety total score ($p = 0.02$) (Table 3).

To see if there is any difference between job satisfaction and epidemic anxiety in terms of professional working time, one-way ANOVA was performed. Results of one-way ANOVA indicated that there was no significant difference between job satisfaction ($F = 0.864$, $p = 0.06$) and epidemic anxiety ($F = 0.142$, $p = 0.18$) and professional working time.

To see if there is any difference between job satisfaction and epidemic anxiety and in terms of marital status and gender, an independent t-test was performed. Results of the independent t-test indicated that there was no significant difference between job satisfaction ($t = -0.791$, $p = 0.12$) and epidemic anxiety ($t = -0.477$, $p = 0.09$) and marital status. There was no significant difference between job satisfaction

Table 1. Demographic data

Characteristics	Mean	SD
Age	33.4	6.7
Professional experience	8.6	9.2
	n	%
Gender		
Female	248	62.8
Male	147	37.2
Marital status		
Married	229	58
Single	166	42
Deaths from COVID-19 in their family or close environment		
Yes	140	35.4
No	255	64.6
Professional experience		
0-4 year	93	23.5
5-9 year	145	36.7
10-14 year	125	31.6
>15 year	32	8.1

Table 2. Epidemic anxiety status

Anxiety levels	n	%
No anxious	67	17
Less anxious	132	33.4
Moderately anxious	128	32.4
Highly anxious	52	13.2
Very high anxious	16	4.1
Total	395	100

($t = 0.286$, $p = 0.08$) and epidemic anxiety ($t = 1.312$, $p = 0.06$) in terms of gender.

Correlation analysis was applied to determine the relationship between occupational satisfaction and epidemic anxiety level. Occupational satisfaction and epidemic anxiety level ($r = -0.560$, $p = 0.005$), epidemic ($r = 0.525$, $p = 0.01$), economic ($r = -0.473$, $p = 0.001$), quarantine ($r = -0.503$, $p = 0.003$), and social life ($r = -0.507$, $p = 0.003$) were found to be negatively correlated. Conformity to qualifications and epidemic disease anxiety level ($r = -0.600$, $p = 0.001$), epidemic ($r = 0.550$, $p = 0.004$), economic ($r = -0.505$, $p = 0.001$), quarantine ($r = -0.545$, $p = 0.001$), and social life ($r = -0.555$, $p = 0.004$) were found to be negatively correlated. Epidemic anxiety level with the

Table 3. Comparison of results of epidemic anxiety and occupational satisfaction by the status of those who died in the family or close environment due to COVID-19

Dimensions	Are there people who died from COVID-19 in the family or close environment?	n	Mean	Standard deviation	t	p
Job satisfaction total score	Yes	140	78.29	17.096	1.761	0.08
	No	255	75.11	17.267		
Eligibility for qualifications	Yes	140	50.93	12.313	1.503	0.13
	No	255	49.03	11.869		
Desire to improve in the profession	Yes	140	27.36	5.504	2.053	0.04
	No	255	26.08	6.187		
Epidemic anxiety total score	Yes	140	43.11	15.609	-2.327	0.02
	No	255	47.17	17.083		
Outbreak	Yes	140	15.66	6.054	-2.411	0.02
	No	255	17.28	6.553		
Economic	Yes	140	4.83	2.115	-1.837	0.07
	No	255	5.25	2.254		
Quarantine	Yes	140	9.92	3.969	-1.925	0.06
	No	255	10.76	4.208		
Social life	Yes	140	12.70	5.427	-2.012	0.05
	No	255	13.88	5.646		

desire to develop ($r = -0.406$, $p = 0.001$), epidemic ($r = 0.407$, $p = 0.001$), economic ($r = -0.347$, $p = 0.006$), quarantine ($r = -0.354$, $p = 0.001$), and social life ($r = -0.344$, $p < .005$) were found to be negatively correlated (Table 4).

Discussion

With the current workload created by the virus around the world, HCWs have a high risk of infection during the diagnosis, treatment, and care of COVID-19 patients^{9,10}. Professional satisfaction, it involves the satisfaction of the employee with the job, which takes place when the requirements of the profession and the demands of the employee overlap¹¹. Low professional satisfaction may result in nurses not being cared for, not having a sense of belonging, not seeing themselves as a part of the team, and not being rewarded, which may negatively affect their performance^{12,13}.

Zhang et al. conducted a survey in 2020 with 1357 nurses from 10 hospitals in China, the country where the COVID-19 disease first emerged¹⁴. Nearly half of the participants (46%) were nurses. Most sharing

(36%) had more than 9 years of work experience¹⁴. In another cross-sectional research involving 261, (72% female) frontline nurses from the Philippines were included in the study. The mean age was 30 years, and the mean year in the nursing profession was 8.32 years¹⁵. The present study was conducted among 395 nurses. The average age of the participants was 33 years, the average work experience was 8.6 years, and 62% of them were female.

Several studies have shown a high prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms, anxiety, fear, depression, and frustration in emergency professionals involved in the 2002-2004 SARS epidemic¹⁶. The most common symptoms included recurrent and intrusive thoughts about events experienced during patient care, difficulties falling asleep, memory and concentration, hypervigilance and hyperarousal, outbursts of anger, loss of motivation to work, mood dysregulations, avoidant behaviors toward activities and workplaces, alcohol or drug abuse, numbness, isolation, and psychological detachment¹⁶. The COVID-19 pandemic and the difficulties it brings with it, such as the workload intensity, worsening of

Table 4. Results of correlation analysis of the relationship between epidemic anxiety and occupational satisfaction

Dimensions	Mean	Standard deviation	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Job satisfaction total score (1)	76.24	17.253	-								
Eligibility for qualifications (2)	49.70	12.047	0.979**	-							
Desire to improve in the profession (3)	26.53	5.978	0.913**	0.811**	-						
Epidemic anxiety total score (4)	47.73	1.669	-0.560**	-0.600**	-0.406**	-					
Outbreak (5)	16.71	6.420	-0.525**	-0.550**	-0.407**	0.898**	-				
Economic (6)	5.10	2.213	-0.473**	-0.505**	-0.347**	0.856**	0.720**	-			
Quarantine (7)	10.46	4.139	-0.503**	-0.545**	-0.354**	0.924**	0.727**	0.765**	-		
Social life (8)	13.46	5.591	-0.507**	-0.555**	-0.344**	0.927**	0.706**	0.762**	0.879**	-	
Gender (9)	33.43	6.744	-0.183**	-0.160**	-0.205**	0.160**	0.174**	0.125*	0.154**	0.112*	-

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). *Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

working conditions, increase in working hours, and intensity of night shifts, also reduce the satisfaction of healthcare workers with their profession¹⁷. In a study conducted in China, the presence of psychopathology was evaluated in 1257 health workers exposed to COVID-19. A sizeable proportion of participants reported symptoms of depression (50%), anxiety (45%), insomnia (34%), and distress (72%). Nurses, women, frontline healthcare workers, and those working in Wuhan showed higher severity on all measures of mental health symptoms than other healthcare workers¹⁸. In a study by Pérez-Cano et al., 630 participants completed a questionnaire with an average age of 26.77 and 10.30 standard deviation. According to the survey, depression, and anxiety affected more than 40% of the participants, while stress affected < 30%. Of the subjects who experienced anxiety, 18.6% also had moderate-to-very severe depression or stress¹³. In our study, anxiety was detected in 83% of the participants and the total epidemic anxiety score was 47.7 (see: range for moderate anxiety: 47-61). We found a negative correlation between total epidemic anxiety score and total job satisfaction score ($p = 0.05$, $r = -0.560$).

According to Taylor and Asmundson, some health anxiety is a helpful reaction to physical disorders. Anxiety levels that are considered normal ensure that the appropriate steps are taken to either avoid or treat sickness. Health anxiety, however, may become an issue if it is persistent, overwhelming, or much bigger than the seriousness of the threat to one's health¹⁹. Compared to others who had no such experience,

health-care personnel who were quarantined and worked in SARS units or had family or friends who had the disease experienced much higher levels of anxiety, depression, frustration, terror, and post-traumatic stress²⁰. In our study, we also tested to see if there is any difference between job satisfaction and epidemic anxiety in terms of if there are people who died from COVID-19 in the family or close environment. Our study indicated that there was no significant difference between job satisfaction and eligibility for qualifications. It has been determined that there is a significant difference between the score of desire to improve in the profession, outbreak score, and epidemic anxiety total score. Accordingly, we found higher levels of epidemic anxiety scores in health-care personnel that had family or friends who had the disease experienced compared to others who had no such experience.

Doctors in Germany reported significant levels of depressive and anxious symptoms²¹, and medical and nursing professionals in Hong Kong were found to be susceptible to burnout, anxiety, and mental tiredness²². In addition, health-care professionals from other disciplines, such as surgeons and anesthesiologists, are also affected psychologically by the crisis. These professionals include frontline respiratory and intensive care doctors and nurses. Sadly, there have also been instances of suicides as a result of the mounting psychological pressure and a great fear of death that health-care professionals are experiencing; this is especially concerning considering the fact that doctors already have a higher suicide risk than the general population²³.

Conclusions

This study found that during the COVID-19 pandemic, there was a significant frequency of moderate anxiety among health-care personnel. The need for appropriate support is crucial. More research on the measures that are most successful in reducing these risks would help the response.

Funding

The authors declare that they have not received funding.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. Right to privacy and informed consent. The authors have obtained approval from the Ethics Committee for analysis and publication of routinely acquired clinical data and informed consent was not required for this retrospective observational study.

References

1. Santos-López G, Cortés-Hernández P, Vallejo-Ruiz V, Reyes-Leyva J. SARS-CoV-2: basic concepts, origin and treatment advances. *Gac Med Mex.* 2021;157:84-9.
2. Bernardo A, Mendoza NB, Simon PD, Cunanan A, Dizon J, Tarroja M, et al. Coronavirus Pandemic Anxiety Scale (CPAS-11): development and initial validation. *Curr Psychol.* 2022;41:5703-11.
3. Nicolini H. Depression and anxiety during COVID-19 pandemic. *Cir Cir.* 2020;88:542-7.
4. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://covid19.who.int> [Last accessed on 2022 Aug 16].
5. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan. *JAMA.* 2020;323:1915-23.
6. Allsopp K, Brewin CR, Barrett A, Williams R, Hind D, Chitsabesan P. Responding to mental health needs after terror attacks. *BMJ.* 2019;366:14828.
7. Sayar GH, Ünübol H, Tutgun-Ünal A, Tarhan N. Salgın hastalık kaygı ölçe i: geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. *Psikiyatr Güncel Yakla.* 2020;12(Suppl 1):382-97.
8. Kuzgun Y, Aydemir-Sevim S, Hamamcı Z. Mesleki Doyum Ölçe i'nin geli tirilmesi. *Türk Psikolojik Danı ma ve Rehberlik Dergisi.* 1999;2:14-8.
9. ahin HH, Ba Y, enel E. Analysis of cytokine and COVID-19 associated cytokine storm researches in scientific literature: a bibliometric study. *Injector.* 2022;1:2-15.
10. Baber A. The effect of the COVID-19 pandemic on the psychological state of healthcare workers around the world: a review. *Injector.* 2022;1:16-30.
11. Galindo-Vázquez O, Ramírez-Orozco M, Costas-Muñiz R, Mendoza-Contreras LA, Calderillo-Ruiz G, Meneses-García A. Symptoms of anxiety, depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population. *Gac Med Mex.* 2020;156:298-305.
12. Toudert D. Towards a predictive model for prevention of the risk of COVID-19 infection. *Gac Med Mex.* 2021;157:231-6.
13. Pérez-Cano HJ, Moreno-Murguía MB, Morales-López O, Crow-Buchanan O, English JA, Lozano-Alcázar J, et al. Anxiety, depression, and stress in response to the coronavirus disease-19 pandemic. *Cir Cir.* 2020;88:562-8.
14. Zhang M, Zhou M, Tang F, Wang Y, Nie H, Zhang L, et al. Knowledge, attitude, and practice regarding COVID-19 among healthcare workers in Henan, China. *J Hosp Infect.* 2020;105:183-7.
15. Labrague LJ, de Los Santos J. Fear of COVID-19, psychological distress, work satisfaction and turnover intention among frontline nurses. *J Nurs Manag.* 2021;29:395-403.
16. Conversano C, Marchi L, Miniati M. Psychological distress among healthcare professionals involved in the Covid-19 emergency: vulnerability and resilience factors. *Clin Neuropsychiatry.* 2020;17:94-6.
17. Demir Y, Mermutluo lu Ç. Leptospirosis accompanying COVID-19: a case report. *J Clin Tri Exp Invest.* 2022;1:60-3.
18. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e203976.
19. Taylor S, Asmundson GJ. Treating health anxiety: a cognitivebehavioral approach. 1st ed. New York: The Guilford Press; 2004.
20. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *Lancet Psychiatry.* 2020;7:228-9.
21. Bohlken J, Schömig F, Lemke MR, Pumberger M, Riedel-Heller SG. COVID-19 pandemic: stress experience of healthcare workers-a short current review. *Psychiatr Prax.* 2020;47:190-7.
22. Cheung T, Fong TK, Bressington D. COVID-19 under the SARS cloud: mental health nursing during the pandemic in Hong Kong. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2020;28:115-7.
23. Montemurro N. The emotional impact of COVID-19: from medical staff to common people. *Brain Behav Immun.* 2020;87:23-4.

Resultados de traqueostomías realizadas en pacientes COVID-19 positivos en el Hospital Central del Estado Chihuahua, México

Outcomes of tracheostomies performed in COVID-19 positive patients at Hospital Central del Estado Chihuahua, Mexico

Irving A. Aponte-De la Rosa¹, Ma. Isabel Saad-Manzanera², Jesús Solís-Valdez²,
Luis B. Enríquez-Sánchez^{1*}, Margarita A. Fabela-Lozano¹ y Javier A. Guevara-López¹

¹Departamento de Cirugía General, Hospital Central del Estado de Chihuahua; ²Departamento de Investigación, Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, México

Resumen

Objetivo. Realizar una descripción de las características clínicas, los factores asociados y el desenlace de las traqueostomías realizadas en pacientes con COVID-19. **Método.** Estudio retrospectivo observacional de 14 pacientes a quienes se realizó traqueostomía. Diez de ellos se encontraban diagnosticados con COVID-19, confirmada con prueba RT-PCR de exudado nasofaríngeo y hallazgos tomográficos compatibles. **Resultados.** De los 10 pacientes, cinco fueron dados de alta y cinco fallecieron. La edad promedio de los pacientes que fallecieron fue de 66.6 años, y la de los que fueron dados de alta fue de 60.4 años. De los parámetros ventilatorios, se tomó como corte una $FiO_2 \leq 40\%$ y una $PEEP \leq 8$; entre los pacientes dados de alta, cuatro cumplían con ambos criterios. En cambio, de los pacientes que fallecieron, ninguno los cumplió. En estos últimos se documentó un promedio de APACHE II de 16.4 y un SOFA de 7.4, mientras que en los pacientes dados de alta se observó un promedio de 12.6 y 4.6, respectivamente. **Conclusiones.** La traqueostomía realizada en pacientes con criterios específicos, como parámetros ventilatorios bajos, edad o puntuación baja en las escalas de gravedad, pueden llegar a tener mejor pronóstico.

Palabras clave: Traqueostomía. COVID-19. Pronóstico. PEEP. Oxígeno. APACHE.

Abstract

Objective. Provide a description of clinical characteristics, associated factors and outcome of tracheostomies performed in COVID-19 patients. **Method.** Observational prospective study of 14 patients who underwent tracheostomy. 10 of them were diagnosed with COVID 19, confirmed with RT-PCR test of nasopharyngeal exudate and compatible tomographic findings. **Results.** Of the 10 patients, five were discharged and five died. The average age of patients who died was 66.6 years; of those who were discharged, it was 60.4 years. Ventilatory parameters cut was taken as $FiO_2 \leq 40\%$ and $PEEP \leq 8$; of the patients discharged, four met both criteria. On the other hand, of the patients who died, neither met both. Of the latter, an average of APACHE II of 16.4 and SOFA 7.4 were documented, while in discharged patients an average of 12.6 and 4.6 were

*Correspondencia:

Luis B. Enríquez-Sánchez
E-mail: investigacionhcu@gmail.com

Fecha de recepción: 03-12-2020

Fecha de aceptación: 07-01-2022

DOI: 10.24875/CIRU.20001342

Cir Cir. 2023;91(2):253-261

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

observed, respectively. **Conclusions.** Tracheostomy performed in patients with specific criteria, such as low ventilatory parameters, age, or low score in severity scales, may have a better prognosis.

Keywords: Tracheostomy. COVID-19. Prognosis. PEEP. Oxygen. APACHE.

Introducción

Durante la actual pandemia de COVID-19, la falla aguda respiratoria en pacientes hospitalizados ha ido en aumento. Se reporta que el 5-15% de los pacientes con COVID-19 presentan enfermedad grave y necesidad de ventilación mecánica¹⁻⁶, y estos llegan a tener hasta un 50% de mortalidad⁷. Es por esto que la traqueostomía cobra importancia, ya que se realiza con la intención de ayudar al paciente a tolerar el retiro de la ventilación mecánica, disminuyendo la resistencia, el espacio muerto y las secreciones, además de que mejora su movilidad, comodidad e higiene bucal^{1,4,7-11}.

Aún no existe un consenso sobre la realización de traqueostomías, ya que en diferentes estudios^{12,13} se ponen en discusión: 1) el tiempo para realizarse posterior a la intubación, en el que se ha considerado una ventana de 10 a 21 días¹⁴⁻¹⁷, tomando en cuenta que la carga viral disminuye a los 10 días de inicio de los síntomas¹⁸; 2) las características clínicas de los pacientes, como la comorbilidad asociada; 3) el pronóstico¹⁹; 4) el riesgo-beneficio^{7,8}, 5) el sitio para el procedimiento; y 6) la técnica recomendada: abierta, con las diferentes medidas de protección para disminuir al máximo la aerosolización viral⁹, o percutánea, la cual depende principalmente del presupuesto actual del sistema de salud².

La traqueostomía es un procedimiento quirúrgico realizado con frecuencia en nuestro ámbito, indicado en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) que se encuentren en ventilación mecánica^{3,8}. La principal utilidad se encuentra en la prevención del daño laríngeo producido por una intubación prolongada, así como la disminución de la duración de la ventilación mecánica y la estadía en la UCI, minimizando el riesgo de presentar infección intrahospitalaria^{2,19}. En cuanto a las indicaciones para traqueostomía, se utilizan los criterios usados generalmente en pacientes con otras patologías antes de la pandemia: periodo largo con ventilación mecánica (> 14 días)^{8,9} y disminución de complicaciones de esta (p. ej., estenosis subglótica), obstrucción de vía aérea como edema laríngeo, extubación no exitosa, exceso de secreciones o una mezcla de las anteriores^{1,15}. También se

debe considerar la capacidad de ventiladores disponibles, los recursos de UCI y equipo de protección para personal de salud^{2-4,15,16}, pues los hospitales se pueden encontrar con escasez de material y personal⁹. Por otro lado, se han tomado como contraindicaciones la voluntad anticipada que rechace el procedimiento, la situación de final de vida, el shock séptico no controlado, la disfunción multiorgánica y el alto riesgo de muerte^{2,9}.

Nuestra institución es una de las sedes destinadas a la atención exclusiva de pacientes con COVID-19, por lo que se estableció un protocolo prequirúrgico, transquirúrgico y posquirúrgico basado en la experiencia de países con mayor cantidad de traqueostomías²⁰⁻²², con la finalidad de estandarizar las indicaciones y disminuir el riesgo de contagio para cirujanos y personal quirúrgico.

El enfoque principal de este artículo es describir la utilidad de las traqueostomías en pacientes con COVID-19 en nuestro hospital y su pronóstico relacionado con la comorbilidad, el patrón respiratorio y el tiempo de intubación. Así mismo, busca establecer un protocolo para la realización del procedimiento de manera sistemática y específico para pacientes con COVID-19, ya que actualmente no existe un consenso en nuestro país. A la vez, ofrece una perspectiva sobre el éxito y las complicaciones del procedimiento en población mexicana, hablando únicamente de traqueostomías abiertas, ya que en nuestro medio hospitalario no se cuenta con el recurso económico y tecnológico para llevar a cabo traqueostomías percutáneas.

Como objetivo secundario, se describe si hubo complicaciones por la técnica usada y la tasa de infección entre personal quirúrgico con el protocolo establecido.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo observacional de 14 pacientes bajo ventilación mecánica, a los cuales se les realizó traqueostomía abierta entre el 27 de abril y el 11 de septiembre de 2020 en el Hospital Central del Estado Chihuahua. De los 14 pacientes, 10 se encontraban con diagnóstico de COVID-19 confirmado con un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa

inversa (RT-PCR) de exudado nasofaríngeo o con hallazgos de imágenes compatibles por tomografía computarizada (TC) de tórax.

Se formó un equipo de cirujanos y anestesiólogos experimentados para realizar los procedimientos quirúrgicos, se creó un protocolo específico y se dio entrenamiento al equipo quirúrgico con el fin de reducir la exposición y limitar la transmisión del virus a los trabajadores de salud.

Para la recolección de la información se revisaron los expedientes electrónicos de los pacientes que se encontraron con traqueostomía y diagnóstico de COVID-19, resultados de imagen y laboratorio. Las características de base que se recolectaron fueron sexo, edad, antecedentes de importancia, fechas de ingreso, intubación, cirugía y egreso o defunción en su defecto, escalas APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*), y parámetros ventilatorios antes de cirugía (presión positiva al final de la espiración [PEEP] y fracción inspirada de oxígeno [FiO₂]). Dichas escalas y parámetros ventilatorios fueron elegidos para este análisis debido a su disponibilidad, así como su comparabilidad con otros estudios similares en todo el mundo.

Todas las traqueostomías fueron cirugías electivas. Para fines del estudio, nos referiremos a buen pronóstico en caso de alta hospitalaria y a mal pronóstico en caso de fallecimiento. Se analizaron la técnica quirúrgica utilizada y las complicaciones de esta, además del seguimiento de casos sintomáticos entre el personal involucrado.

Indicaciones

Se realizó la traqueostomía luego de que el equipo valorara a los pacientes acorde a las siguientes indicaciones (Tabla 1): intubación prolongada de 20 días como mínimo, paciente hemodinámicamente estable (presión arterial media > 70 mmHg, independiente de aminas vasoactivas), sin falla orgánica múltiple, material quirúrgico y tiempo en el quirófano disponible, y consentimiento informado debidamente llenado por parte de un familiar responsable.

Técnica y procedimiento

Para los procedimientos quirúrgicos se llevaron a cabo etapas:

Tabla 1. Indicaciones para la traqueostomía

- Prueba RT-PCR de COVID-19 realizada con resultado negativo.
 - Intubación prolongada (más de 20 días).
 - Paciente hemodinámicamente estable (presión arterial media > 70 mmHg independiente de aminas vasoactivas).
 - Sin falla orgánica múltiple.
 - Cánula 7-8 con globo y tiempo quirúrgico disponible.
- Consentimiento para el procedimiento.

Tabla 2. Lista de comprobaciones para el procedimiento quirúrgico

- 1 Verificar con el anestesiólogo si el paciente está adecuadamente anestesiado
- 2 El paciente tiene la posición de Rossiere y los brazos juntos en los costados
- 3 Verificar que el equipo esté listo, junto con el personal de enfermería, para dar entrada al cirujano y al ayudante. Verificar solución de hipoclorito y compresas en el campo
- 4 ¿El cirujano y el ayudante están adecuadamente vestidos y con los guantes bien colocados?
- 5 Notificar por parte del cirujano cuando estén colocados los campos y las sábanas quirúrgicas
- 6 ¿Se encuentra la cánula de traqueostomía lista, probada, con la jeringa colocada y ocluida la salida, así como una de reemplazo a la mano?
- 7 ¿Notifica el cirujano que va a iniciar la cirugía?
- 8 Notificación por el cirujano de que ya tiene la tráquea expuesta y lista para ser abierta
- 9 Dar por terminada la preoxigenación por anestesia
- 10 ¿Está el paciente relajado?
- 11 ¿Está suspendida la ventilación?
- 12 ¿Se abre la tráquea?
- 13 ¿Se colocó la nueva cánula con insuflación de globo?
- 14 ¿Se encuentran el circuito conectado y la compresa de hipoclorito sobre el campo?
- 15 Iniciar ventilación por anestesiología
- 16 Otorgar compresa con hipoclorito al cirujano y al ayudante
- 17 Notificación de finalización del procedimiento y salida del cirujano y del ayudante de la sala

La lista será enunciada por el circulante en quirófano presente cuando el paciente sea sometido a traqueostomía. En caso de que el procedimiento no siga este orden, se deberá poner un alto por seguridad del equipo quirúrgico y notificar al encargado del quirófano en ese momento.

- Preparación del equipo: se tomó en cuenta una lista (Tabla 2) para el procedimiento y el equipo de protección personal (nivel 3), adaptado a los

insumos presentes en nuestro hospital (Tabla 3), con la intención de continuar con las recomendaciones mundiales de protección personal para COVID-19. Aunado a esto, para la sala de operaciones se tomaron en cuenta la presión negativa necesaria y los filtros virales óptimos. Para el procedimiento quirúrgico se utilizó charola de traqueostomía abierta con separadores medianos y electrocauterio. Las cánulas de traqueostomía utilizadas fueron de tamaño 7-8, todas con balón, de marcas aleatorias dependiendo de insumos.

- Preparación del personal médico: se seleccionó un grupo de cirujanos, anestesiólogos y personal de enfermería especializado en traqueostomías, previamente entrenados e informados del protocolo quirúrgico por contingencia (Tabla 4).
- Realización de la intervención: los procedimientos se realizaron en una sala de quirófano con un protocolo COVID intrahospitalario que incluye personal mínimo indispensable en sala quirúrgica con equipo de protección personal (nivel 3), agregándole bata y guantes estériles para el personal quirúrgico, incluido el personal circulante, así como personal específico para la movilización de pacientes, quien coloca al paciente en decúbito dorsal e hiperextensión de cuello.
- Técnica quirúrgica: se realiza asepsia convencional y previo inicio de cirugía se verifica la funcionalidad de la cánula de traqueostomía. Se realiza una incisión vertical de 2-3 cm por encima de manubrio esternal, se disecciona por planos hasta localizar los anillos traqueales y en este momento se da la indicación al servicio de anestesiología de realizar preoxigenación previo a colocar al paciente en apnea. Una vez realizado esto, el cirujano abre la tráquea entre los anillos II y III, y coloca la cánula de traqueostomía con inmediato llenado del globo de cánula. Se realiza limpieza de guantes, bata y campo con compresas impregnadas en solución de cloro al 10%, y una vez estando el campo quirúrgico cubierto con dicha compresa, se reinicia la ventilación mecánica.

5) Verificación del paciente: se verifica la curva capnográfica, se fija la cánula a la piel, se retiran los campos, salen los cirujanos y el paciente es movilizado por personal específico.

En todo momento se verifica el *check-list* por personal de enfermería circulante interno; este se lleva a cabo en voz alta por parte de todo el equipo quirúrgico, con el fin de minimizar errores técnicos que afecten la seguridad del personal (Tabla 2).

Tabla 3. Equipo de protección usado en el procedimiento quirúrgico

- Traje Tyvek
- Bata desechable no estéril
- Bata desechable estéril
- 2 pares guantes de nitrilo no estériles
- 1 par de guantes de látex estériles
- Mascarilla N95
- *Googles*
- Careta protectora
- Botas no estériles
- Gorros no estériles

Tabla 4. Personal que participó en los procedimientos

- Cirujano general/cirujano principal
- Cirujano general/primer ayudante
- Anestesiólogo/anestesiólogo principal
- Enfermera registrada/instrumentista
- Enfermera registrada/circulante interno
- Enfermero registrado/circulante externo

Seguimiento

Se dio seguimiento extrahospitalario por vía telefónica a los pacientes dados de alta por 14 días, tomando como dato clínico la disnea o la necesidad de oxígeno suplementario posterior a la decanulación.

Para el personal de salud involucrado en los procedimientos se dio seguimiento a sintomatología de fiebre, tos, disnea y dolor torácico para descartar un probable contagio; no se realizaron RT-PCR ni TC ya que no se presentaron síntomas en ningún miembro del equipo involucrado.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales, se han seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes según la Ley General de Salud, y se cuenta con la autorización por parte del comité de ética de la institución para el uso, el análisis y el reporte de la información obtenida.

Tabla 5. Demografía y características clínicas de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad	APACHE II previo a cirugía	SOFA previo a cirugía	FiO ₂ previo a cirugía	PEEP previo a cirugía	Días de intubación hasta traqueostomía	Comorbilidad	Días desde traqueostomía hasta egreso o defunción	Desenlace
1	Femenino	51	13	4	40	8	23	Ninguna	32	Alta
2	Femenino	53	10	6	35	5	19	Neumonía bacteriana agregada (agente no reconocido)	26	Alta
3	Masculino	67	23	10	65	10	22	Neumonía bacteriana agregada por <i>K. pneumoniae</i>	2	Finado
4	Femenino	60	16	4	55	6	23	HAS, DM2, obesidad, evento vascular cerebral isquémico, edema cerebral	28	Alta
5	Masculino	80	15	9	60	7	21	HAS, cardiopatía isquémica crónica	1	Finado
6	Masculino	60	11	4	30	4	19	HAS, DM2, cardiopatía isquémica crónica	20	Alta
7	Femenino	78	13	5	35	6	20	HAS, DM2, cardiopatía isquémica crónica, trastorno depresivo mayor	30	Alta
8	Masculino	74	18	5	45	6	20	Ninguna	2	Finado
9	Masculino	48	14	6	65	7	36	HAS, DM2	22	Finado
10	Masculino	64	12	7	65	12	18	DM2, obesidad, neumonía bacteriana agregada por <i>A. baumannii</i>	1	Finado

APACHE II: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; HAS: hipertensión arterial sistémica; PEEP: presión positiva al final de la inspiración; SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*).

Resultados

En el periodo en que se realizó el estudio tuvimos 14 pacientes, de los cuales solo 10 tenían resultado positivo para COVID-19 con prueba RT-PCR y TC de tórax sugerente de daño pulmonar secundario a la enfermedad, por lo cual descartamos cuatro. A todos los pacientes se les realizó traqueostomía electiva con técnica abierta.

La demografía y las características clínicas se detallan en la tabla 5.

Los pacientes tuvieron una media de edad de 63.5 años (desviación estándar [DE]: 10.66). Fallecieron cinco con una edad media de 66.6 años (DE: 10.83), todos varones, y el resto fueron dados de alta, con una edad media de 60.4 años (DE: 9.52), de los cuales cuatro eran mujeres y uno varón. De estos últimos, tres se encontraban diagnosticados con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, dos de ellos con cardiopatía isquémica crónica, uno con trastorno depresivo mayor, uno con evento vascular cerebral isquémico y edema cerebral y otro

con neumonía bacteriana agregada (cuyo agente no fue identificado); solo uno de estos se encontraba sin ninguna comorbilidad diagnosticada.

Por otro lado, de los cinco pacientes que fallecieron, dos tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica, dos de cardiopatía isquémica crónica, dos de neumonía agregada (uno con *Klebsiella pneumoniae* y el otro con *Acinetobacter baumannii*), uno de diabetes mellitus tipo 2, uno de obesidad y finalmente uno más que no tenía ninguna comorbilidad ni patología agregada.

Todos los pacientes fueron manejados con intubación y ventilación mecánica antes de proceder a la traqueostomía. De los pacientes que fueron dados de alta, dos fueron intubados el mismo día de su ingreso, dos de ellos al tener 1 día intrahospitalario y otro 32 días después de su ingreso. Por otro lado, de los pacientes que fallecieron, tres fueron intubados el mismo día de su ingreso, uno al día siguiente y otro al segundo día de su estancia intrahospitalaria.

Se calcularon los días que transcurrieron entre el día de la intubación y la traqueostomía; en los pacientes que se dieron de alta pasaron en promedio

20.8 días (DE: 1.83) desde el día de la intubación hasta el día de la traqueostomía. Por otra parte, en los pacientes que fallecieron el promedio fue de 23.4 días (DE: 1.83).

Dentro de los parámetros ventilatorios FiO_2 y PEEP que encontramos en nuestra muestra, tomando como corte $\leq 40\%$ y ≤ 8 , respectivamente (por ser valores mínimos de ventilación), se encontró que cuatro de los pacientes que fueron dados de alta cumplieron con ambos parámetros de corte, con un promedio de FiO_2 del 35% (DE: 3.5) y de PEEP de 5.75 (DE: 1.5). En cambio, de los pacientes que fallecieron ninguno cumplió con ambos parámetros y solo tres de ellos cumplían con PEEP ≤ 8 .

Al observar los resultados de las escalas APACHE II y SOFA de los pacientes 24 horas antes de la cirugía encontramos un promedio de 12.6 (DE: 2.05) y 4.6 (DE: 0.8), respectivamente, en los pacientes que fueron dados de alta, y en los pacientes fallecidos de 16.4 (DE: 3.8) y 7.4 (DE: 1.85), respectivamente.

Con respecto al tiempo que transcurrió entre el día de la traqueostomía y el día que los pacientes fueron dados de alta, el promedio fue de 27.2 días (DE: 4.11). Igualmente se calculó el tiempo entre el día de la traqueostomía y el día de defunción de los pacientes, que fue de 5.6 días (DE: 8.21).

En cuanto al procedimiento quirúrgico, ningún paciente presentó infección de herida, sangrado postoperatorio, neumotórax ni fístula traqueoesofágica. Todas las cirugías se hicieron en sala de quirófano y ningún trabajador del equipo mencionado en la tabla 2 presentó síntomas de COVID-19 a los 14 días de haber participado en las cirugías. En estas se trató de reducir al máximo el personal dentro de la sala. Estuvieron presentes, como mucho, cinco personas al mismo tiempo: un anestesiólogo, dos cirujanos, un enfermero instrumentista y un circulante interno.

Discusión

La pandemia de COVID-19 ha presentado diferentes retos a toda el área de salud. En cuanto a la realización de traqueostomías, se presentaron dificultades en relación con las indicaciones para realizar el procedimiento y en cuanto a la selección de pacientes con COVID-19 y bajo ventilación mecánica prolongada, ya que actualmente no hay predictores de buen o mal pronóstico ligados a la realización o no del procedimiento. Sin embargo, se sabe que los pacientes ingresados en la UCI que ameritaron ventilación mecánica han presentado una mortalidad elevada, de

alrededor del 70-80%³, aunado a que el procedimiento es considerado un generador de aerosoles, por lo que se ha tomado en cuenta no solo el riesgo-beneficio del paciente, sino también la exposición del equipo quirúrgico.

Hasta hoy no existen guías estandarizadas para el procedimiento de traqueostomía en pacientes con COVID-19, pero sí se han publicado diversos artículos que dan recomendaciones de criterios para el beneficio del paciente, técnicas, materiales y equipos de protección, además del tiempo mínimo necesario para la disminución de la carga viral del paciente y con esto reducir la exposición de los trabajadores de salud.

Nuestro hospital no ha sido la excepción para este tipo de retos. Se han creado protocolos y estrategias buscando el mayor beneficio a los pacientes y se han hecho varias observaciones en cuanto a los resultados. Este es el primer artículo que ofrece información con recomendaciones basado en la experiencia del propio personal de la institución.

El tiempo desde el inicio de los síntomas para realizar la traqueostomía ha sido controversial, pues se debe tomar en cuenta el beneficio máximo para el paciente y el momento en que el paciente sea menos contagioso. Se han publicado estudios en los que se identifica una disminución de la transmisión viral luego de 8 días del inicio de los síntomas¹⁸, y se recomienda que la traqueostomía se lleve a cabo en pacientes con COVID-19 que cumplan más de 10 días intubados con posibilidad de mejoría clínica^{4,15,20}; algunos mencionan que antes de los 10 días mientras se cumplan ciertos criterios^{10,23}. En nuestro estudio, todos los pacientes cumplían con más de 18 días de ser intubados y, por lo tanto, con más de 10 días de evolución clínica, por lo que el riesgo de transmitir la enfermedad al personal de salud fue menor.

Asimismo, se ha observado que en los pacientes con traqueostomía llega a reirarse la cánula con éxito en un 52%; en nuestro estudio, aunque la muestra fue muy pequeña, se observó el mismo porcentaje ($\approx 50\%$).

Desde el punto de vista del tiempo transcurrido desde la intubación hasta la realización de la traqueostomía, se ha observado que pacientes seleccionados a quienes se realizaba la traqueostomía antes de los 21 días llegaban a tener mejor pronóstico; sin embargo, esto debe seguir estudiándose ya que pueden existir varios factores que alterarían el resultado²¹. En nuestro estudio los resultados coinciden: los pacientes que se dieron de alta tienen un promedio

menor de días de intubación hasta la traqueostomía que los que fallecieron, aunque se comparte la idea de que varios factores pudieran afectar el desenlace, pues Ferri et al.⁸ mencionan que no se observó mejor pronóstico en los pacientes con menor duración de la intubación. Aun así, existen estudios^{14,24-28} que apoyan el argumento de que el paciente tiene una recuperación más rápida si se realiza la traqueostomía antes del día 21. Esto también se cumple en nuestro estudio, ya que el 60% de los pacientes a quienes se realizó la traqueostomía antes del día 21 sobrevivieron, contra el 40% de sobrevida en los que se realizó después de este plazo.

En otros aspectos relacionados con el manejo de la ventilación, diversos estudios utilizaron como criterios para la traqueostomía tener ajustes mínimos de ventilación, con $FiO_2 \leq 40\%$ y $PEEP \leq 8$, 24 horas antes de la cirugía, teniendo como resultado que los pacientes que cumplían con estos tenían un mejor pronóstico^{3,29}. En nuestro estudio, cuatro de los cinco pacientes que fueron dados de alta cumplieron con estos criterios, y de los pacientes que fallecieron ninguno los cumplía. Aun siendo pequeña nuestra muestra para obtener algún resultado estadísticamente significativo, es importante este dato, pues los pacientes que cumplieron con ambos criterios fueron los que tuvieron mejor pronóstico, y llega a ser clínicamente relevante.

En otros estudios se menciona que tomar en cuenta resultados de puntuaciones críticas podría ayudar a identificar a pacientes COVID-19 demasiado enfermos como para poder beneficiarse de algún procedimiento intervencionista adicional²⁷. En nuestro estudio se consideraron las puntuaciones APACHE II y SOFA 24 horas antes de la cirugía, y se observó que los pacientes con una puntuación APACHE II ≤ 13 y SOFA ≤ 6 fueron los que llegaron a ser dados de alta, a excepción de un paciente que cumplía con la puntuación de SOFA, pero tenía un APACHE II de 16 y fue dado de alta; los demás pacientes, que no cumplían con estos dos puntos de corte, fallecieron. Sería interesante conseguir una muestra más significativa para poder revelar si estos criterios pudieran llegar a ser significativos.

Por otra parte, se ha mencionado que la comorbilidad no tiene buen pronóstico, sin importar el tiempo de intubación o de traqueostomía. Se recomienda seleccionar a los pacientes con menos comorbilidad para mejorar el pronóstico²⁶. En nuestra muestra se obtuvieron buenos y malos pronósticos a pesar de tener comorbilidad. Sería importante continuar

estudiando estos casos para ver qué variables fueron las que marcaron la diferencia.

Como ya se mencionó, solo se llevaron a cabo traqueostomías abiertas, pues el hospital no cuenta con equipos e insumos necesarios para la técnica percutánea; por ello no se pueden comparar las técnicas. No obstante, es importante mencionar que ningún paciente presentó complicaciones transoperatorias ni posoperatorias. Asimismo, se ha publicado que siguiendo protocolos y tratando de mantener la tráquea y el ventilador en un circuito cerrado se obtiene la seguridad del personal^{3,19,22,25,29}. Es notorio que, para tener mejores resultados, el cirujano debe elegir la técnica que más se le facilite con los materiales que se encuentren en su institución¹⁵.

Todos los procedimientos se realizaron en sala de quirófano, contando con presión negativa y filtros virales, así como recomiendan diferentes autores^{30,31}, y además se dejó al paciente en un periodo apneico, desde que se abrió la tráquea hasta que se infló el globo, para luego reanudar la ventilación. Algunas de estas recomendaciones se publicaron desde el inicio de la pandemia por experiencia de la de SARS en el año 2003^{17,19,24,32}. Así pues, intentando seguir estas sugerencias, se disminuyó al máximo el personal presente en el procedimiento y se contó con equipo de protección personal necesario (Tabla 3), y al igual que en otros estudios^{21,26,29} no se presentaron contagios sintomáticos entre los trabajadores de salud de nuestra institución. Hay varios reportes en los que se insiste en que, mientras el trabajador use de manera correcta el equipo de protección, la probabilidad de contagio se ve disminuida^{9,11,17,21,22,32-35}.

Finalmente, tres de los cinco pacientes dados de alta se egresaron con traqueostomía funcional; uno se decanuló el día 13 y otro al día 32 posterior a la cirugía. En el seguimiento, luego de ser dados de alta, solo un paciente refirió síntomas leves y se reenvió a hospital para su valoración.

Antes de la conclusión, es importante considerar las limitaciones y las ventajas de este estudio. La mayor limitación es la pequeña muestra ($n = 10$), además de que llevar a cabo un estudio aleatorizado referente a la realización del procedimiento no es posible debido a consideraciones éticas, aunado a la falta de recursos para mantener a todos los pacientes en condiciones óptimas durante periodos de intubación aún más largos, o para realizar traqueotomías más tempranas. Sin embargo, es el primer estudio que se hace en la situación actual de la institución, además de que da pauta a otras investigaciones que puedan aumentar el

tamaño de la muestra, de manera que se obtenga información estadísticamente significativa, tomando en cuenta los criterios que se mencionaron.

Conclusiones

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo observacional se puede concluir que la traqueostomía realizada en pacientes con criterios específicos, como parámetros ventilatorios bajos ($FiO_2 \leq 40\%$ y $PEEP \leq 8$), edad ≤ 60 años o APACHE II ≤ 13 y SOFA ≤ 6 24 horas antes de la cirugía, puede llegar a tener mejor pronóstico. Esto es de vital importancia, pues el objetivo del procedimiento es apoyar al paciente para que tolere el retiro de la ventilación mecánica y así aumentar las posibilidades de sobrevida. Conocer con exactitud los parámetros y los criterios para someter a los pacientes a traqueostomía disminuiría la mortalidad y el riesgo para el paciente y para el equipo involucrado. Es necesario realizar más estudios con una muestra más representativa, de manera que se puedan comparar resultados de diferentes criterios utilizados, como por ejemplo el tiempo de intubación, además de los ya mencionados.

No se puede determinar si se presentaron infecciones entre el personal quirúrgico, ya que no se realizó RT-PCR al personal involucrado; sin embargo, al no haberse identificado ningún contagio, se considera un protocolo preoperatorio y transoperatorio útil y eficaz.

Este primer acercamiento en nuestro medio a la realización de traqueostomías en pacientes con COVID-19 contribuye a la mejora de los protocolos quirúrgicos para traqueostomías en los pacientes con esta enfermedad, para mejorar su sobrevida y la seguridad del personal del sector salud involucrado, aportando tablas con *check-list* que pueden utilizarse como referencia para futuros procedimientos tanto en México como en otros países.

Agradecimientos

Este artículo fue posible gracias al generoso intercambio de experiencias de los cirujanos del departamento de cirugía general del Hospital Central de Chihuahua, quienes han brindado consejos sobre cómo organizar la recolección de datos en los pacientes, además de invertir su tiempo en la revisión crítica del manuscrito en busca de importantes contenidos intelectuales. Los autores agradecen a los médicos y miembros del personal de este hospital que

atendieron a los pacientes con traqueostomía en la pandemia de COVID-19.

Financiamiento

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Chiang S, Aboutanos M, Jawa R, Kaul S, Houg A, Dicker R, et al. Controversies in tracheostomy for patients with COVID-19: the when, where, and how. *Respir Care*. 2020;65:1767-72.
2. Villalonga Vadell R, Martín Delgado M, Avilés-Jurado F, Álvarez Escudero J, Aldecoa Álvarez-Santuyano C, de Haro López C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica, y Unidades Coronarias (SEMICYUC), la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC) y la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SE-DAR) sobre la traqueotomía en pacientes con COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67:504-10.
3. Temple B, Segal M, Singh V, Galvin D, Kerr R, Zingale R. Implementation of a tracheostomy protocol during the COVID-19 pandemic. *Int J Cardiovasc Thorac Surg*. 2020;6:38-43.
4. Mishra P, Jedge P, Kaushik M, Artham P, Kumari S. Our experience of tracheostomy in COVID-19 patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74:1-4.
5. Suárez V, Suárez Quezada M, Oros Ruiz S, Ronquillo De Jesús E. Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp*. 2020;220:463-71.
6. Correction to *Lancet Respir Med* 2020; published online Feb 21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5). *Lancet Respir Med*. 2020;8:e26.
7. Martín-Villares C, Pérez Molina-Ramírez C, Bartolomé-Benito M, Bernal-Sprekelsen M. Outcome of 1890 tracheostomies for critical COVID-19 patients: a national cohort study in Spain. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;278:1605-12.
8. Ferri E, Boscolo Nata F, Pedruzzi B, Campolieti G, Scotto di Clemente F, Baratto F, et al. Indications and timing for tracheostomy in patients with SARS CoV2-related. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:2403-4.
9. Prabhakaran K, Malcom R, Choi J, Chudner A, Moscatello A, Panzica P, et al. Open tracheostomy for COVID-19-positive patients: a method to minimize aerosolization and reduce risk of exposure. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89:265-71.
10. El-Wajeh Y, Varley I, Raithatha A, Glossop A, Smith A, Mohammed-Ali R. Opening Pandora's box: surgical tracheostomy in mechanically ventilated COVID-19 patients. *Br J Anaesth*. 2020;125:e373-5.

11. Zhao C, Viana A, Wang Y, Wei H, Yan A, Capasso R. Otolaryngology during COVID-19: preventive care and precautionary measures. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102508.
12. Hiramatsu M, Nishio N, Ozaki M, Shindo Y, Suzuki K, Yamamoto T, et al. Anesthetic and surgical management of tracheostomy in a patient with COVID-19. *Auris Nasus Larynx.* 2020;47:472-6.
13. Shiba T, Ghazizadeh S, Chhetri D, St John M, Long J. Tracheostomy considerations during the COVID-19 pandemic. *OTO Open.* 2020;4:2473974X20922528.
14. Miles B, Schiff B, Ganly I, Ow T, Cohen E, Genden E, et al. Tracheostomy during SARS-CoV-2 pandemic: recommendations from the New York Head and Neck Society. *Head Neck.* 2020;42:1282-90.
15. McGrath B, Brenner M, Warrillow S, Pandian V, Arora A, Cameron T, et al. Tracheostomy in the COVID-19 era: global and multidisciplinary guidance. *Lancet Respir Med.* 2020;8:717-25.
16. Schultz MJ, Teng MS, Brenner MJ. Timing of tracheostomy for patients with COVID-19 in the ICU-setting precedent in unprecedented times. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146:887-8.
17. Lamb C, Desai N, Angel L, Chaddha U, Sachdeva A, Sethi S, et al. Use of tracheostomy during the COVID-19 pandemic: American College of Chest Physicians/American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology/Association of Interventional Pulmonology Program Directors Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158:1499-514.
18. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2663-6.
19. Zhang X, Huang Q, Niu X, Zhou T, Xie Z, Zhong Y, et al. Safe and effective management of tracheostomy in COVID-19 patients. *Head Neck.* 2020;42:1374-81.
20. David A, Russell M, El-Sayed I, Russell M. Tracheostomy guidelines developed at a large academic medical center during the COVID-19 pandemic. *Head Neck.* 2020;42:1291-6.
21. Chao T, Braslow B, Martin N, Chalian A, Atkins J, Haas A, et al. Tracheostomy in ventilated patients with COVID-19. *Ann Surg.* 2020;272:e30-2.
22. Jacob T, Walker A, Mantelakis A, Gibbins N, Keane O. A framework for open tracheostomy in COVID-19 patients. *Clin Otolaryngol.* 2020;45:649-51.
23. Portugal L, Adams D, Baroody F, Agrawal N. A surgical safety checklist for performing tracheotomy in patients with coronavirus disease 19. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:42-6.
24. Pichi B, Mazzola F, Bonsembiante A, Petrucci G, Zocchi J, Moretto S, et al. CORONA-steps for tracheotomy in COVID-19 patients: a staff-safe method for airway management. *Oral Oncol.* 2020;105:104682.
25. Piccin O, Albertini R, Caliceti U, Cavicchi O, Cioccoloni E, Demattè M, et al. Early experience in tracheostomy and tracheostomy tube management in Covid-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102535.
26. Chao T, Harbison S, Braslow B, Hutchinson C, Rajasekaran K, Go B, et al. Outcomes after tracheostomy in COVID-19 patients. *Ann Surg.* 2020;272:e181-6.
27. Glibbery N, Karamali K, Walker C, Fitzgerald O'Connor I, Fish B, Irune E. Tracheostomy in the coronavirus disease 2019 patient: evaluating feasibility, challenges and early outcomes of the 14-day guidance. *J Laryngol Otol.* 2020;134:688-95.
28. Mattioli F, Fermi M, Ghirelli M, Molteni G, Sgarbi N, Bertellini E, et al. Tracheostomy in the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2133-5.
29. Stubington T, Mallick A, Garas G, Stubington E, Reddy C, Mansuri M. Tracheostomy in COVID-19 patients: optimizing patient selection and identifying prognostic indicators. *Head Neck.* 2020;42:1386-91.
30. Tay J, Khoo M, Loh W. Surgical considerations for tracheostomy during the COVID-19 pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146:517.
31. Heyd C, Desiato V, Nguyen S, O'Rourke A, Clemmens C, Awad M, et al. Tracheostomy protocols during COVID-19 pandemic. *Head Neck.* 2020;42:1297-302.
32. Skoog H, Withrow K, Jeyarajan H, Greene B, Batra H, Cox D, et al. Tracheotomy in the SARS-CoV-2 pandemic. *Head Neck.* 2020;42:1392-6.
33. Sommer D, Engels P, Weitzel E, Khalili S, Corsten M, Tewfik M, et al. Recommendations from the CSO-HNS taskforce on performance of tracheotomy during the COVID-19 pandemic. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49:23.
34. Mecham J, Thomas O, Pirgousis P, Janus J. Utility of tracheostomy in patients with COVID-19 and other special considerations. *Laryngoscope.* 2020;130:2546-9.
35. Botti C, Lusetti F, Castellucci A, Costantini M, Ghidini A. Safe tracheotomy for patients with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102533.

Estado actual del cáncer de páncreas con oligometástasis

Current status of pancreatic cancer with oligometastasis

Óscar Chapa-Azuela¹, María J. Corona-Torres^{1,2}, Edwin A. Ayala-Moreno¹, Paola S. Arroyo-Paredes¹, Eduardo Pérez-Torres¹, Alejandro Rodríguez-Báez¹ y Eduardo E. Montalvo-Javé^{1,2,3*}

¹Servicio de Cirugía General, Clínica de Cirugía Hepatopancreatobiliar, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga; ²Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Servicio de Gastroenterología y Cirugía Gastrointestinal, Hospital Médica Sur. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes. El cáncer pancreático es la séptima causa de muerte en el mundo, siendo el adenocarcinoma ductal del páncreas la neoplasia más frecuente. La mitad de los pacientes que son diagnosticados presentan metástasis al momento del diagnóstico. **Objetivo.** Se realizó una revisión sobre el tratamiento del adenocarcinoma pancreático resecable con enfermedad oligometastásica con el fin de presentar un panorama sobre la evidencia existente. **Método.** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed/Medline, Clinical Key e Index Medicus con términos MESH desde 1993 hasta 2022. **Resultados.** Los pacientes con metástasis hepáticas o pulmonares por adenocarcinoma ductal de páncreas que son sometidos a cirugía y quimioterapia tienen una mayor supervivencia en casos cuidadosamente seleccionados. **Conclusiones.** La evidencia respecto a la cirugía en pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas y oligometástasis es limitada y se necesitan ensayos controlados aleatorizados adicionales para ambos escenarios, así como criterios bien establecidos que ayuden a la selección de los pacientes que pueden recibir este tipo de tratamiento.

Palabras clave: Adenocarcinoma de páncreas. Cáncer de páncreas. Metástasis hepáticas. Metástasis pulmonares. Pancreatoduodenectomía. Oligometástasis.

Abstract

Background. Pancreatic cancer is the seventh leading cause of death worldwide, with ductal adenocarcinoma as the most frequent neoplasm. Half of the patients who are diagnosed have metastases at the time of diagnosis. **Objective.** A review of the treatment of resectable pancreatic adenocarcinoma with oligometastatic disease was carried out in order to present an overview of the existing evidence. **Method.** A bibliographic search was carried in PubMed/Medline, Clinical Key and Index Medicus with MESH terms, from the year 1993 to 2022. **Results.** Patients with liver or lung metastases due to pancreatic ductal adenocarcinoma who undergo surgery and chemotherapy have a longer survival in carefully selected patients. **Conclusions.** The evidence regarding surgery in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and oligometastasis is limited and further randomized controlled trials are needed for both scenarios. As well as established criteria that help the selection of patients who can receive this type of treatment.

Keywords: Pancreatic adenocarcinoma. Pancreatic cancer. Liver metastases. Lung metastases. Pancreatoduodenectomy. Oligometastasis.

*Correspondencia:

Eduardo E. Montalvo-Javé

E-mail: montalvoeduardo@hotmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-07-2022

Fecha de aceptación: 30-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000364

Cir Cir. 2023;91(2):262-267

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

El adenocarcinoma ductal del páncreas (ACDP) representa más del 85% de las neoplasias malignas pancreáticas^{1,2}. La tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente un 2-10%³⁻⁸, con una mediana de supervivencia global de menos de 12 meses, dependiendo del estadio⁹. Se estima que al momento del diagnóstico hasta un 50% de los pacientes ya presentan metástasis^{6,7}, y el sitio más frecuente es el hígado, seguido del pulmón¹⁰.

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer de páncreas¹. Este trabajo presenta una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas localmente resecable con enfermedad oligometastásica con el objeto de presentar un panorama sobre la evidencia existente.

Método

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el cáncer de páncreas, sus metástasis a distancia en hígado y pulmón, así como el impacto que tiene el tratamiento quirúrgico y no quirúrgico en la supervivencia de los pacientes. A través de PubMed/Medline, Clinical Key e Index Medicus, con términos MESH, se hizo una búsqueda de estudios publicados en inglés y español de 1993 a 2022. Se incluyeron artículos de revisión sistemática, estadísticas epidemiológicas, guías de práctica clínica, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, estudios de casos y controles, reportes de caso y estudios observacionales. Se emplearon las siguientes palabras clave: adenocarcinoma de páncreas, cáncer de páncreas, metástasis hepáticas, metástasis pulmonares, pancreatoduodenectomía, neoplasias pancreáticas y oligometástasis.

Resultados

Se incluyeron en total 37 artículos: 4 ensayos clínicos aleatorizados, 1 guía de práctica clínica, 5 metaanálisis, 3 estudios de casos y controles, 3 reportes de caso, 2 análisis estadísticos y 19 artículos de revisión. Los estudios seleccionados anteriores al año 2016 se emplearon para el contexto histórico. Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de todos los estudios incluidos y se logró la síntesis de los resultados mediante una revisión narrativa.

La enfermedad oncológica oligometastásica define un estado intermedio entre una etapa tumoral localmente resecable y la presencia de una enfermedad metastásica a distancia en un solo órgano¹¹. Puede definirse como la presencia de menos cinco metástasis en un solo órgano, y todos los sitios metastásicos deben ser tratables de forma segura^{12,13}.

El manejo quirúrgico de las metástasis hepáticas en otros tipos de tumores (cáncer colorrectal, carcinoma neuroendocrino) ha mostrado buenos resultados en la supervivencia a 5 años, logrando que la resección de las metástasis, además de ser un procedimiento seguro, mejore el pronóstico de los pacientes¹⁴⁻¹⁶. En los últimos años, nueva evidencia respecto al tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas ha mostrado resultados útiles en ciertos pacientes. Sin embargo, aún existen controversias para el manejo de los pacientes con ACDP y oligometástasis.

Kandel et al.¹⁷ reportaron una mayor supervivencia y mejores resultados en un grupo de pacientes con ACDP que presentaban oligometástasis (a pulmón o hígado) y fueron tratados de forma multimodal con quimioterapia neoadyuvante, resección metastásica o ablación por radiofrecuencia y resección del tumor primario, con una supervivencia a 2 años del 62%. Comparativamente, aquellos pacientes con resección del tumor primario sin metástasis tuvieron una supervivencia a 2 años del 44% y aquellos con metástasis que únicamente recibieron quimioterapia mostraron una supervivencia a 2 años de tan solo 7%. Mostraron una media de supervivencia global de 2.7 años el grupo tratado de forma multimodal, y de 0.9 años aquellos pacientes con metástasis que solo recibieron quimioterapia.

Existen pocos estudios que demuestren la seguridad de la resección de lesiones metastásicas hepáticas por ACDP. La serie con mayor número de casos (85 pacientes), de Hackert et al.¹⁸, reportó pacientes que fueron sometidos a resección sincrónica (72.9%), resección metacrónica (22.4%) con un rango de 18.4 meses tras la cirugía del tumor primario y 4 pacientes (4.7%) que tuvieron resección de metástasis hepáticas durante una exploración inicial, seguida de quimioterapia y resección del tumor primario¹⁸. En los casos de resección sincrónica se reportaron una morbilidad del 45% y una mortalidad del 2.9% a 30 días. En cuanto a la resección en dos tiempos, se reportó menor morbilidad (21.7%), pero una mayor mortalidad del 4.3% a 30 días. Posterior a la cirugía, el 74% de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante.

Respecto a la sobrevida, se encontró que tras la resección de metástasis hepáticas la mediana de sobrevida fue de 12.3 meses, con una sobrevida a 5 años del 8.1%, sin encontrar diferencia significativa en la sobrevida entre la resección sincrónica y la metacrónica.

De la misma forma, Tachezy et al.¹⁹ reportaron 69 pacientes con ACDP metastásico a hígado a quienes se les realizó resección sincrónica del tumor primario y metástasis hepáticas, y se compararon con el mismo número de pacientes a los que solamente se les realizó cirugía paliativa sin resección del tumor primario. En cuanto a la morbilidad, en el grupo de pacientes sometidos a resección fue del 68% y la del grupo control fue del 48% ($p = 0.025$). Los pacientes con resección del tumor primario y de las metástasis tuvieron una sobrevida de casi el doble en comparación con el grupo control, 14.5 vs. 7.5 meses ($p < 0.001$), y una sobrevida a 5 años de 5.8% vs. 0%.

Zanini et al.²⁰ describieron los resultados de 15 pacientes con metástasis hepáticas aisladas sincrónicas o metacrónicas de cáncer de páncreas que fueron sometidos a resección hepática. Se realizó pancreatoduodenectomía en 10 casos (67%), pancreatectomía total en 3 casos (20%) y pancreatectomía izquierda en 2 casos (13%), así como una hepatectomía derecha, una bisegmentectomía y 13 resecciones en cuña. Después de la resección, todos los pacientes recibieron quimioterapia. De estos pacientes, 11 fueron sometidos a resección del tumor primario y metástasis hepáticas sincrónicas, y a 4 pacientes se les practicó resección del tumor primario, seguida de resección de las metástasis hepáticas metacrónicas en otro tiempo. La mediana de sobrevida global fue significativamente mayor en los pacientes con metástasis metacrónicas que en aquellos con metástasis sincrónicas (11.4 vs. 8.3 meses; $p = 0.038$).

Dünschede et al.²¹ compararon en un grupo de pacientes la resección sincrónica/metacrónica de las metástasis hepáticas frente a la quimioterapia neoadyuvante con gemcitabina sin intervención quirúrgica, con el objetivo de evaluar la sobrevida y el intervalo libre de enfermedad. Incluyeron 23 pacientes de un grupo de 193 (excluyendo aquellos con datos de enfermedad locorregional avanzada y metástasis que no fueran hepáticas), de los que 14 tenían metástasis hepáticas sincrónicas y 9 metástasis metacrónicas. De estos, 13 pacientes (4 por metástasis metacrónicas y 9 por metástasis sincrónicas) fueron sometidos a resección quirúrgica del tumor primario más hepatectomía parcial, y 10 fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante.

No se encontró diferencia significativa en la sobrevida de los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas en comparación con los tratados con neoadyuvancia (8 vs. 11 meses). Sin embargo, en los pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas la media de sobrevida desde la detección de las metástasis aumentó después de la resección quirúrgica en comparación con aquellos en manejo solo con quimioterapia (31 vs. 11 meses), demostrando que la resección podría ofrecer una sobrevida prolongada y un intervalo libre de recurrencia en pacientes seleccionados.

Un reporte italiano sugirió el uso de quimioterapia neoadyuvante para mejorar los resultados en la sobrevida al practicar la cirugía en el ACDP con metástasis hepáticas. Crippa et al.²² analizaron 127 pacientes que recibieron diferentes esquemas de quimioterapia, observando un aumento en la sobrevida y una reducción de las metástasis hepáticas. Posterior a la quimioterapia se reestadió y de acuerdo a sus criterios se seleccionaron solo 11 pacientes para resección pancreática tras una media de 12 meses desde el diagnóstico inicial, de los cuales tres se sometieron a resección sincrónica de las metástasis hepáticas y el resto a pancreatoduodenectomía con preservación del píloro. La media de sobrevida global se reporta de 11 meses en toda la cohorte (127 pacientes), con una media de sobrevida de 14 meses en 56 pacientes que tuvieron una respuesta parcial o completa tras la quimioterapia. Sin embargo, la sobrevida de los 11 pacientes sometidos a cirugía fue de 39 meses, frente a 11 meses en los 116 pacientes restantes ($p < 0.0001$).

Otro estudio que demuestra buenos resultados en la sobrevida con el uso de neoadyuvancia hace referencia de igual manera a la reestadificación. En este estudio, Frigerio et al.²³ reportaron 24 pacientes con metástasis hepáticas por ACDP a quienes se administró quimioterapia neoadyuvante con distintos esquemas, mostrando una respuesta favorable. Dichos pacientes, al ser reestadificados, se sometieron a una resección quirúrgica del tumor primario y de las metástasis. Encontraron una sobrevida global de 56 meses y una sobrevida libre de enfermedad de 27 meses desde el diagnóstico y de 13 meses desde la cirugía. Estos resultados indican que en los pacientes que se benefician de la quimioterapia puede haber un incremento de la sobrevida al implementar la resección quirúrgica.

Los pacientes con metástasis pulmonares tienen una mejor sobrevida global, comparados con aquellos que tienen metástasis hepática o peritoneal aislada.

Un estudio retrospectivo de casos y controles comparó metástasis por ACDP «solo en pulmón» y «solo en hígado», y se observaron diferencias importantes en el grupo de «solo pulmón» con respecto al de «solo hígado» en los siguientes parámetros: predominio femenino (73% vs. 43%; $p < 0.01$), más casos metacrónicos (59% vs. 11%; $p < 0.0001$), menos nódulos por paciente y menor expresión de marcadores tumorales. Reportaron una mediana de supervivencia general de 20.8 meses y 9.1 meses, respectivamente, y una mediana de supervivencia libre de progresión de 11 meses vs. 3.5 meses, respectivamente²⁴.

Se han encontrado mejores tasas de supervivencia en los pacientes tratados mediante resección quirúrgica de metástasis pulmonares en comparación con los tratados con quimioterapia dirigida a metástasis u observación^{25,26}. Los raros casos de metástasis solitarias de cáncer de páncreas en el pulmón pueden curarse con una resección agresiva, pero los criterios para la selección quirúrgica aún no están claros.

En un estudio realizado por Oweira et al.²⁷ se evaluó la supervivencia global según se realizara o no cirugía del tumor primario en pacientes con metástasis aisladas de hígado, pulmón y ganglios distantes. Se evidenció un mejor pronóstico en los pacientes con metástasis ganglionares distantes o pulmonares aisladas que en aquellos con metástasis hepáticas aisladas ($p < 0.0001$).

Yasukawa et al.²⁸ evaluaron 12 pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares por ACDP, de los cuales seis recibieron quimioterapia neoadyuvante. En 11 pacientes el tumor primario fue completamente resecado y recibieron quimioterapia adyuvante. Sin embargo, uno recibió quimioterapia hasta la remisión completa. No hubo recurrencia en los 12 pacientes hasta la identificación de las metástasis pulmonares. Tras la resección pulmonar, la media de supervivencia fue de 47 meses, con una supervivencia global a 3 y 5 años del 62.3% y el 31.2%, respectivamente.

Discusión

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias con mayor mortalidad en el mundo. Su diagnóstico temprano significa un reto para los médicos, ya que presenta síntomas muy inespecíficos y cuando se sospecha una tumoración pancreática generalmente se encuentra en estadios avanzados.

En su estadificación, la importancia de la búsqueda de lesiones metastásicas radica en su alta prevalencia y su asociación con un peor pronóstico. La National

Comprehensive Cancer Network y la Sociedad Española de Oncología Médica sugieren realizar una tomografía computada a todos los pacientes, y en algunos casos una tomografía por emisión de positrones en pacientes con indicadores de alto riesgo de enfermedad metastásica: enfermedad limítrofe reseccable, elevación del CA 19.9 por arriba de 176.66^{29,30}, tumores de gran tamaño, adenopatías regionales y pacientes muy sintomáticos³¹. Tiene utilidad en la caracterización de las lesiones, la estadificación de la enfermedad, la detección de metástasis distantes, la planificación prequirúrgica y previa a la radioterapia, y la monitorización de la respuesta metabólica evaluando diferentes tipos de tratamiento y posibles recurrencias^{29,32,33}, ya que combina la detección metabólica con información anatómica²⁹.

Los estudios de imagen son de gran importancia porque permiten una detección precisa de la ubicación y la extensión del tumor, facilitando así una planificación detallada del tratamiento individualizado de cada paciente³⁴.

Es importante tener en cuenta que uno de cada dos pacientes presenta metástasis al momento del diagnóstico, y el tratamiento de este grupo aún genera controversia entre los cirujanos.

Debido a las mejoras en las terapias locorregionales y sistémicas (neoadyuvancia), algunos pacientes con cáncer pancreático *borderline* pueden ser sometidos a una resección exitosa, como aquellos con un estado funcional según la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) de 0 o 1, asociándose con una mayor probabilidad de resección tumoral sin necesidad de resecciones vasculares arteriales. En combinación con terapia adyuvante, resulta un tratamiento potencialmente curativo para pacientes con ACDP^{35,36}.

Sin embargo, el papel de la cirugía en el ACDP con oligometástasis ha sido poco estudiado y la mayoría de sus reportes son estudios retrospectivos, que suelen ser insuficientes por el pequeño tamaño de muestra y el seguimiento poco estrecho. Por ello, no existe evidencia contundente respecto a su implementación.

El estudio aleatorizado PREOPANC³⁷ comparó pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía y terapia adyuvante, mostrando buenos resultados en la supervivencia a 5 años. Así, aunque la resección quirúrgica pueda ser controversial, cada día toma más adeptos. Este tipo de estudios sientan buenos precedentes para la realización de protocolos aleatorizados que nos brinden información más certera y sustentada.

Los estudios descritos en este trabajo respecto a las metástasis hepáticas por ACDP sugieren que la resección del tumor primario más hepatectomía es un procedimiento seguro y eficaz si se practica en pacientes cuidadosamente seleccionados de acuerdo al contexto específico de cada uno. Si bien muchos de los estudios reportan pacientes en condiciones similares con un cuadro clínico estable, no existe un consenso respecto a qué variables específicas puede hacer elegible a un paciente para recibir este tipo de tratamiento. Sin embargo, muestran resultados favorables en los pacientes que presentan metástasis pulmonares y metástasis metacrónicas comparados con aquellos que presentan metástasis hepáticas y metástasis sincrónicas.

La detección temprana de enfermedad a distancia, la reseccabilidad local del tumor, con una adecuada estadificación y planeaciones prequirúrgicas, permitirán un mejor resultado tras una resección quirúrgica. Lo anterior favorecido por las mejoras sustanciales en las técnicas quirúrgicas, el manejo pre-, peri- y posoperatorio, y los regímenes quimioterapéuticos.

Conclusiones

En el cáncer de páncreas, como se ha manifestado en esta revisión, se plantea que debido al avance en el manejo perioperatorio, la cirugía de la neoplasia principal y de las metástasis puede ser una opción para su tratamiento, considerándose una oportunidad de sobrevivida a largo plazo. Sin embargo, la evidencia es limitada y se necesitan estudios controlados aleatorizados, prospectivos y con mayor número de pacientes para establecer criterios de selección y tratamiento.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Michalski CW, Erkan M, Hüser N, Müller MW, Hartel M, Friess H, et al. Resection of primary pancreatic cancer and liver metastasis: a systematic review. *Dig Surg.* 2008;25:473-80.
2. Fonseca J. Cáncer de páncreas. *Rev Med Sinergia.* 2017;2:3-6.
3. Hernández J. Cáncer de páncreas. *Rev Gastroenterol Mex.* 2015;80(Supl 1):91-2.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:7-33.
6. Crippa S, Cirocchi R, Weiss M, Partelli S, Reni M, Wolfgang C, et al. A systematic review of surgical resection of liver-only synchronous metastases from pancreatic cancer in the era of multiagent chemotherapy. *Updates Surg.* 2020;72:39-45.
7. Wei M, Shi S, Hua J, Xu J, Yu X. Simultaneous resection of the primary tumour and liver metastases after conversion chemotherapy versus standard therapy in pancreatic cancer with liver oligometastasis: protocol of a multicentre, prospective, randomised phase III control trial (CSPAC-1). *BMJ Open.* 2019;9:e033452.
8. Sohal D, Kennedy E, Khorana A, Copur M, Crane C, Garrido I, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:2545-56.
9. Filippini DM, Grassi E, Palloni A, Carloni R, Casadei R, Ricci C, et al. Searching for novel multimodal treatments in oligometastatic pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2020;20:271.
10. Li H, Zhao X, Ning S. Incidence and prognosis of patients with pulmonary metastases at diagnosis of primary extrapulmonary malignancy: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2020;38:15.
11. Gebauer F, Damanakis A, Bruns C. [Oligometastasis in pancreatic cancer: current state of knowledge and spectrum of locally therapy]. *Chirurg.* 2018;89:510-5.
12. Voss N, Izbicki JR, Nentwich MF. Oligometastases in pancreatic cancer (synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis). *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3:373-7.
13. Lievens Y, Guckenberger M, Gómez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I, et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020;148:157-66.
14. Lee RC, Kanhere H, Trochslers M, Broadbridge V, Maddern G, Price TJ. Pancreatic, periampullary and biliary cancer with liver metastases: should we consider resection in selected cases? *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10:211-20.
15. Zizzo M, Galeone C, Braglia L, Ugoletti L, Siciliani A, Nachira D, et al. Long-term outcomes after surgical resection for synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. *Digestion.* 2020;101:144-55.
16. Li Y, Bi X, Zhao J, Huang Z, Zhou J, Li Z, et al. Simultaneous hepatic resection benefits patients with synchronous colorectal cancer liver metastases. *Chin J Cancer Res.* 2016;28:528-35.
17. Kandel P, Wallace MB, Stauffer J, Bolan C, Raimondo M, Woodward TA, et al. Survival of patients with oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma treated with combined modality treatment including surgical resection: a pilot study. *J Pancreat Cancer.* 2018;4:88-94.
18. Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, et al. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2016;43:358-63.
19. Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, et al. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery.* 2016;160:136-44.
20. Zanini N, Lombardi R, Masetti M, Giordano M, Landolfo G, Jovine E. Surgery for isolated liver metastases from pancreatic cancer. *Updates Surg.* 2015;67:19-25.
21. Dünschede F, Will L, von Langsdorf C, Möhler M, Galle PR, Otto G, et al. Treatment of metachronous and simultaneous liver metastases of pancreatic cancer. *Eur Surg Res.* 2010;44:209-13.
22. Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, et al. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1533-9.

23. Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, et al. Downstaging in stage IV pancreatic cancer: a new population eligible for surgery? *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2397-403.
24. Decoster C, Gilabert M, Autret A, Turrini O, Oziel-Taieb S, Poizat F, et al. Heterogeneity of metastatic pancreatic adenocarcinoma: lung metastasis show better prognosis than liver metastasis — a case control study. *Oncotarget.* 2016;7:45649-55.
25. Miyasaka M, Noji T, Ohtaka K, Chiba R, Sato S, Shoji Y, et al. Long-term survival after repeated resection of metachronous lung metastases from stage IA pancreatic adenocarcinoma. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11:53-61.
26. Kitasato Y, Nakayama M, Akasu G, Yoshitomi M, Mikagi K, Maruyama Y, et al. Metastatic pulmonary adenocarcinoma 13 years after curative resection for pancreatic cancer: report of a case and review of Japanese literature. *JOP.* 2012;13:296-300.
27. Oweira H, Petrusch U, Helbling D, Schmidt J, Mannhart M, Mehrabi A, et al. Prognostic value of site-specific metastases in pancreatic adenocarcinoma: a surveillance epidemiology and end results database analysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23:1872-80.
28. Yasukawa M, Kawaguchi T, Kawai N, Tojo T, Taniguchi S. Surgical treatment for pulmonary metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma: study of 12 cases. *Anticancer Res.* 2017;37:5573-6.
29. Yi Wang X, Yang F, Jin C, Liang Fu D. Utility of PET/CT in diagnosis, staging, assessment of resectability and metabolic response of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:15580-9.
30. Xu P, Wang XD, Qian JJ, Li ZN, Yao L, Xu A. The prognostic evaluation of CA19-9, D-dimer and TNFAIP3/A20 in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Medicine (Balt.).* 2021;100:e24651.
31. Montejó GI, Ángel RL, Sarriá OTL, Martínez MME, Ros MLH. Staging pancreatic carcinoma by computed tomography. *Radiologia.* 2018;60:10-23.
32. Priyanka J, Bijan B. PET/CT for pancreatic malignancy: potential and pitfalls. *J Nucl Med Technol.* 2015;43:92-7.
33. Dibble EH, Karantanis D, Mercier G, Peller PJ. PET/CT of cancer patients: part 1, pancreatic neoplasms. *Am J Roentgenol.* 2012;199:952-67.
34. Denecke T, Grieser C, Neuhaus P, Bahra M. Radiologic resectability assessment in pancreatic cancer. *Rofo.* 2014;186:23-9.
35. Javed A, Wright M, Siddique A, Blair A, Ding D, Burkhart R, et al. Outcome of patients with borderline resectable pancreatic cancer in the contemporary era of neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2019;23:112-21.
36. Tummers WS, Groen JV, Sibinga BG, Farina-Sarasqueta A, Morreau J, Putter H, et al. Impact of resection margin status on recurrence and survival in pancreatic cancer surgery. *Br J Surg.* 2019;106:1055-65.
37. Versteijne E, van Dam JL, Besselink MG, Groot Koerkamp B, Homs MYV, Wilmink JW, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial. *J Clin Oncol.* 2022;40:3348-51.

Importancia del genoma y de la proteína espiga del SARS-CoV-2 en la inmunopatogénesis de la COVID-19 y en la eficacia de las vacunas

Importance of the SARS-CoV-2 genome and spike protein in the immunopathogenesis of COVID-19 and in the efficacy of vaccines

Silvia Jiménez-Morales¹, Carlos J. Pérez-Amado¹, Isela Montúfar-Robles², José M. Frago³, Iván S. Aranda-Urbe⁴, David A. Ramos-Puga², Ángel E. Martínez-Flores² y Julián Ramírez-Bello^{5*}

¹Laboratorio de Genómica del Cáncer, Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México; ²Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México, Ciudad de México; ³Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ⁴Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma del Estado de Quintana Roo, Quintana Roo; ⁵Departamento de Endocrinología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México. México

Resumen

Los coronavirus (CoV) causan enfermedades respiratorias y entéricas leves, graves o críticas, pudiendo ocasionar la muerte del paciente. Debido a la alta conectividad entre naciones y a la transmisión, actualmente la COVID-19 representa un verdadero problema de salud pública en todo el mundo. El CoV-2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) apareció a finales de diciembre de 2019 en Wuhan, China, y en marzo de 2020 la COVID-19 fue declarada pandemia. En esta revisión se describen las características del genoma y de la proteína espiga del SARS-CoV-2, su papel en la inmunopatogénesis de la COVID-19, la tormenta de citocinas, la actividad citotóxica inducida por células T y la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 mediada por células B, así como la eficacia de algunas vacunas, tomando en cuenta las mutaciones presentes en la proteína espiga.

Palabras clave: SARS-CoV-2. ACE2. COVID-19. Mutaciones. Respuesta inmunitaria. Vacunas.

Abstract

Coronavirus (CoV) infections cause respiratory and enteric diseases with clinical manifestations ranging from faint to severe, even lead to death of patients. High connectivity between nations and infectivity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), represent a global health problem as the coronavirus disease 19 (COVID-19). This CoV-2 that cause SARS, which appeared in Wuhan, China, in December 2019 originated COVID-19 and declared as pandemic a few months posterior its appearance. In this review, the genomic and spike protein characteristics of SARS-CoV-2, the role of SARS-CoV-2 in the COVID-19 pathogenesis, cytokine storm, the role of cytotoxic T and B cells against SARS-CoV-2, as well as the vaccines efficacy (taking into account mutations in the spike protein) are described.

Keywords: SARS-CoV-2. ACE2. COVID-19. Mutations. Immune response. Vaccines

*Correspondencia:

Julián Ramírez-Bello

E-mail: dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-11-2022

Fecha de aceptación: 19-11-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000547

Cir Cir. 2023;91(2):268-276

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*), causada por el coronavirus (CoV) 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), fue reportada en diciembre de 2019 en Wuhan, capital de Hubei, China¹, y declarada pandemia en marzo de 2020. Hasta el 17 de noviembre de 2022 se han reportado 632,953,782 infectados y 6,593,715 muertes en todo el mundo². El primer CoV humano, identificado en 1965 y tomado en imagen por microscopía electrónica en 1967, se asoció con síntomas leves como resfriado común³; desde entonces hasta ahora, siete de ellos infectan a los humanos, siendo el SARS-CoV reportado en China en 2002, el del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV, *Middle East respiratory syndrome*) identificado en 2012 en Arabia Saudita, y el SARS-CoV-2 los más patogénicos⁴. Recientes estudios han ayudado a conocer al virus y el papel que desempeña en la COVID-19; sin embargo, nuevas mutaciones han generado variantes de preocupación (VOC, *variants of concern*) que muestran mayor capacidad de transmisión y evasión de la respuesta inmunitaria⁵. El objetivo de esta revisión es describir el papel del genoma y de la proteína espiga (S, del inglés *spike*) del SARS-CoV-2 en la COVID-19, en la tormenta de citocinas, en la actividad de las células T y B, en la evasión del sistema inmunitario y en la eficacia de algunas vacunas tomando en cuenta las mutaciones en la proteína S.

Origen del SARS-CoV-2

Algunos CoV (familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y género *Betacoronavirus*) han adquirido, a través del tiempo, la capacidad de infectar humanos¹. Los HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 causan resfriados comunes o enfermedades respiratorias leves, en comparación con SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, los cuales pueden producir infecciones pulmonares, neumonía, dificultad respiratoria y potencialmente la muerte del paciente^{1,3-5}. El MERS-CoV y el SARS-CoV-2 comparten una secuencia nucleotídica idéntica al CoV del murciélago *Taphozous perforatus*^{1,5}, que junto con el pangolín han sido propuestos como intermediarios de transmisión e infección hacia el humano¹. Su origen podría tener tres escenarios: 1) el ancestro viral se

incubó por décadas en los murciélagos acumulando mutaciones que promovieron la transmisión, 2) un ancestro poco virulento permaneció latente hasta que adquirió nuevas mutaciones aumentando su virulencia, o 3) el SARS-CoV-2 permaneció circulante en un hospedero intermediario hasta la transmisión a los humanos^{1,4,5}.

Genoma

El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un RNA de cadena sencilla y de sentido positivo, con 29,881 pares de bases, se organiza en 14 marcos abiertos de lectura (ORF, *open read frame*), codificando 4 proteínas estructurales, 16 no estructurales (NSP, *non-structural proteins*) y 9 accesorias, involucradas en la infección y la liberación viral^{6,7}. Sus ORF están flanqueados por regiones no traducidas en los extremos 5' y 3'; el primero es adyacente a una secuencia líder y el segundo contiene una cola poliadenuilada^{6,7}. Los ORF 1a y 1b constituyen casi dos tercios del genoma y codifican para 16 NSP. El ORF1a (NSPs 1-11) participa en la expresión del genoma viral, codificando dos proteinasas. El ORF1b (NSPs 12-16) produce la polimerasa de RNA-dependiente de RNA (RdRp, *RNA-dependent RNA polymerase*), una helicasa (NSP13), una exonucleasa (NSP14), una endorribonucleasa (NSP15) y una metiltransferasa (NSP16). El resto de los ORF producen las proteínas S, E, M y N y 9 accesorias (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9b y 9c) (Fig. 1)^{6,7}. Durante la replicación del genoma se generan mutaciones con una tasa estimada de 2.9 a 3.7×10^{-6} /nt/ciclo. El gen S muta 4-5 veces más que el resto del genoma⁵⁻⁷. La RdRp parece no tener efecto en la corrección y la eliminación de mutaciones^{5,6}.

Proteínas estructurales

La proteína N, la más abundante en el SARS-CoV-2, cuenta con un dominio amino y carboxilo terminal (NTD y CTD, *N-terminal domain* y *C-terminal domain*, respectivamente), se une al RNA viral y ayuda en la entrada y en las interacciones celulares después de la fusión viral⁶. La proteína E tiene un NTD, un dominio hidrófobo y un CTD, con un peso de 8-12 kDa, y está involucrada en el ensamblaje y la liberación del virus: las viroporinas⁶. La proteína M proporciona la morfología al virión y participa en el andamiaje y el ensamblaje⁸. La proteína S, encargada de reconocer y unirse con el receptor humano

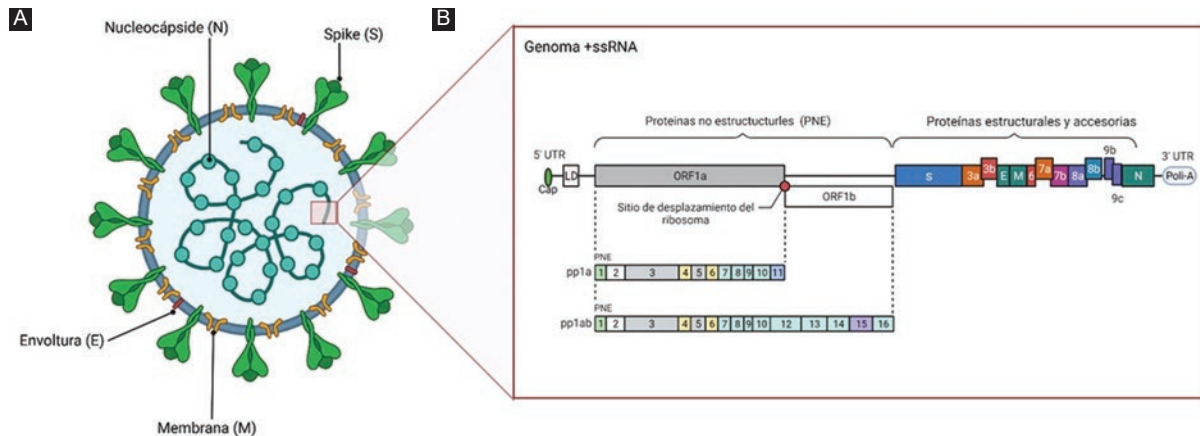


Figura 1. Estructura y organización genómica del SARS-CoV-2. **A:** se esquematizan las proteínas estructurales S, M, E y N, que forman al SARS-CoV-2. **B:** se representa la estructura del genoma del virus. El RNA monocatenario de sentido positivo (+ssRNA) se divide en marcos abiertos de lectura (ORF, open reading frame) que codifican para proteínas no estructurales (PNE), proteínas estructurales y accesorias. Las PNE se codifican por ORF1a y ORF1b mediante un mecanismo de desplazamiento del ribosoma (ribosomal frameshift mechanism) en el gen 1b que da lugar a las poliproteínas pp1a y pp1ab, las cuales son posteriormente procesadas por proteasas virales para producir 16 proteínas. LD: secuencia líder (leader sequence); PP1: poliproteína 1 (polyprotein 1); UTR: región no traducida (untranslated region).

ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*), cuenta con 1273 aminoácidos (aa) (con un peso de 180-200 kDa) divididos en las subunidades 1 (S1) y 2 (S2), y en el NTD, un dominio transmembrana y con un NTD, y su forma activa es un trímero^{6,7}. La S1 (1-685 aa) contiene el péptido señal (1-13 aa), el NTD (14-305 aa), el RBD (319-541 aa) y los subdominios SD1 y SD2. El RBD es blanco de neutralización por anticuerpos que bloquean la interacción con ACE2. La S2 (686-1273 aa) contiene el péptido de fusión (788-806), el HR1 (*heptapeptide repeat sequence 1*) (912-984 aa), el HR2 (1163-1213 aa), el dominio TM (1213-1237 aa) y el dominio CT (1237-1273 aa), y posee aa de anclaje y fusión con la membrana celular del hospedero⁷.

Proteína S, ACE2 y proteasas

En la infección por SARS-CoV-2, diversas proteasas escinden la proteína S a través de dos sitios: el de furina, localizado entre la S1 y S2, y el S2', localizado en la S2 y reconocido por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2, *transmembrane serine protease 2*) (Fig. 2 A), la catepsina L (CTSL, *cathepsin L*) (Fig. 2 A) y la elastasa de neutrófilos^{9,10}. La escisión por furina promueve la entrada del SARS-CoV-2 (Fig. 2) al inducir su fusión con la membrana hospedera, TMPRSS2 escinde la proteína S en la superficie celular e induce su unión con la célula humana (Fig. 2). CTSL lo hace en el endosoma/endolisosoma tardío (Fig. 2)⁹.

La interacción de las proteínas S/ACE2 induce cambios en la S2, exponiendo el sitio de escisión S2'; así, la endocitosis libera el péptido de fusión e inicia la formación del poro y la infección en las células humanas¹⁰⁻¹². ACE2, expresado en las vías aéreas inferiores, el epitelio bronquial superior y nasal, el intestino delgado, el músculo cardíaco, etc., introduce el SARS-CoV-2 en las células pudiendo afectar estos órganos^{6,7,11}. El genoma viral en la célula debe traducirse en los ribosomas para producir partículas virales, y así, replicado su genoma y traducidas sus proteínas, se translocarán al retículo endoplásmico rugoso y al complejo de Golgi, donde se ensamblará.

Inmunidad innata y tormenta de citocinas

El SARS-CoV-2 y sus variantes generan diferentes signos y síntomas en 3 a 14 días, causando dolor de cabeza, pecho y cuerpo, fiebre, dificultad para respirar, fatiga, tos seca, pérdida del sentido del gusto, etc. Aproximadamente el 20% de los pacientes desarrollan COVID-19 grave o crítica, como lesiones respiratorias, choque séptico y muerte¹¹. La respuesta inmunitaria comienza cuando el SARS-CoV-2 entra a la célula; dependiendo de diferentes circunstancias puede evadir, atenuar o inducir el ataque inmunitario innato, pudiendo activar vías de señalización inflamatorias, incluyendo la del factor nuclear kappa B (involucrada en la producción de citocinas proinflamatorias) y la de JAK/STAT (involucrada en la transcripción de

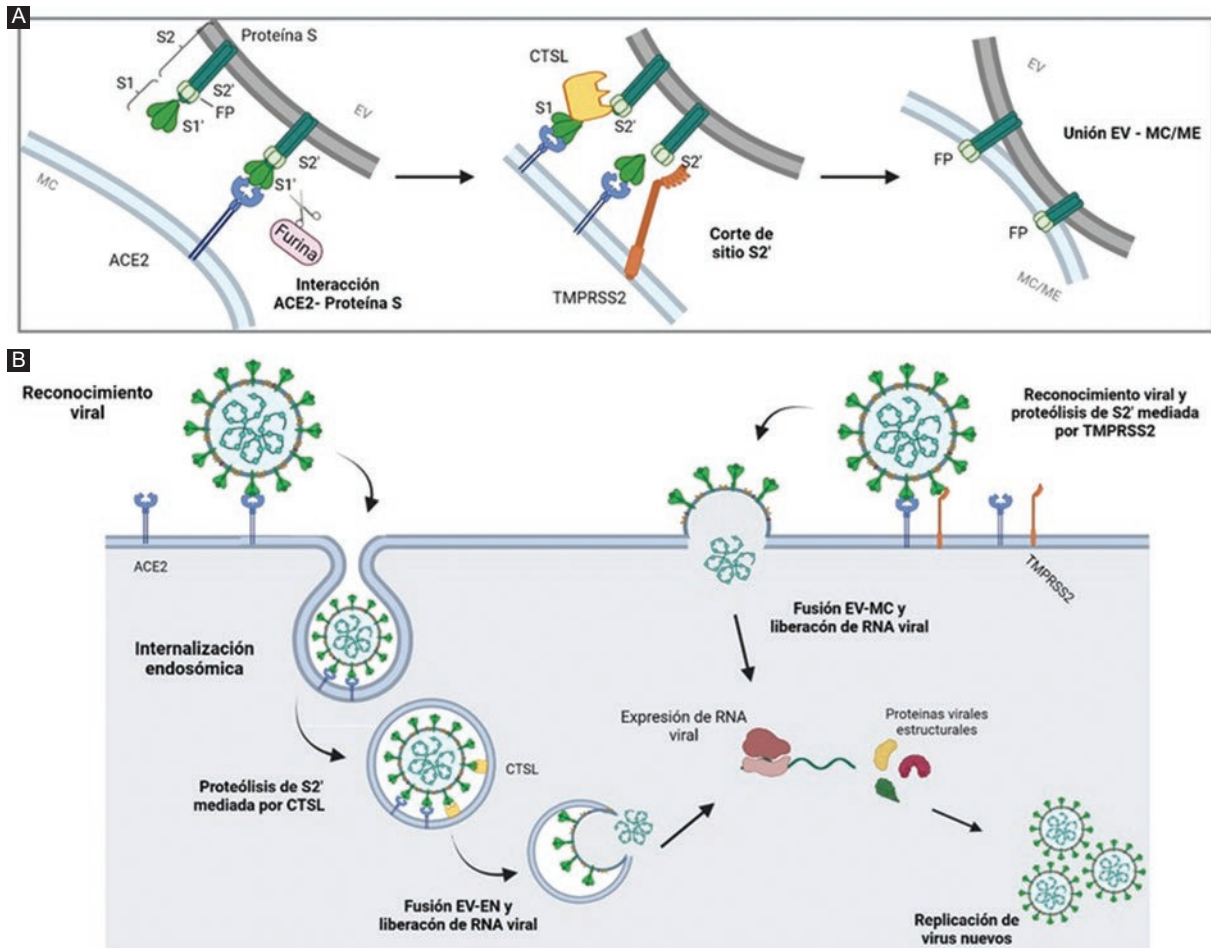


Figura 2. Mecanismos de reconocimiento e internalización celular de SARS-CoV-2. **A:** el reconocimiento viral está mediado por la interacción de la subunidad S1 de la proteína viral S y su receptor humano; la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, angiotensin-converting enzyme 2) en la célula hospedera. La unión ACE2-proteína S induce el corte proteolítico en S1' mediada por furina y expone el sitio de corte S2', favoreciendo el reconocimiento de proteasas (TMPRSS2, CTSL). La escisión deja descubierto el péptido de fusión (FP) de la proteína S, la cual se une a la MC o la ME promoviendo la fusión membranal. **B:** la internalización del SARS-CoV-2 puede ser por vía del reconocimiento S1-ACE2 que promueve la formación de endosomas (izquierda), donde la catepsina L (CTSL, cathepsin L) corta el sitio S2' dando lugar a la fusión de la envoltura viral con la membrana endosomal. Si en la superficie celular se encuentra expresada la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2, transmembrane serine protease 2), la envoltura viral y la membrana celular se fusionan, liberando el RNA viral en el citoplasma (derecha). El RNA viral es replicado y expresado en el citoplasma, donde eventualmente se realiza el ensamblaje de nuevos virus. CM: membrana celular (cell membrane); EV: envoltura viral (viral envelope); FP: péptido de fusión (fusion peptide); ME: membrana endosómica (endosomal membrane); EN: envoltura nuclear.

genes estimulados por interferón), entre otras¹³. Las células epiteliales de las vías aéreas, al ser infectadas, liberan virus e infectan otras células. En esta etapa, los macrófagos derivados de monocitos o las células dendríticas activan un mecanismo de defensa de eliminación viral, produciendo una respuesta inmunitaria mediada por citocinas, quimiocinas, etc.^{13,14}; sin embargo, algunos pacientes liberan descontroladamente citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento, etc., generando una tormenta de citocinas asociada con fiebre y mialgias en casos leves o con hiperinflamación, neumonía,

dificultad respiratoria aguda, alteraciones cardiovasculares y fallo multiorgánico en casos críticos^{13,14}. El factor de necrosis tumoral, el interferón, el factor de crecimiento estimulante de colonias granulocíticas, el factor transformante beta y el factor de crecimiento de hepatocitos son determinantes en el «síndrome de liberación de citocinas» durante la COVID-19. Altos niveles de interferón se relacionan con dolor de cabeza, escalofríos, mareos y fiebre¹⁴. Los neutrófilos, los macrófagos, los linfocitos, las células endoteliales y epiteliales, los fibroblastos, etc., a través de diferentes citocinas pueden generar

cicatrización de los pulmones y la muerte del paciente con COVID-19¹⁴.

Inmunidad adaptativa, linfocitos T y B

Los linfocitos T citotóxicos (CTL, *cytotoxic T lymphocytes*) eliminan células infectadas por virus. Se ha observado que los pacientes con COVID-19 que contaron con CTL y que respondieron a péptidos virales mostraron mejores resultados clínicos¹⁵, mientras que los que mostraron disminución significativa de estas células tuvieron una enfermedad más grave¹⁶. Los CTL reconocen péptidos antigénicos de las proteínas S, M o N, lo que sugiere que este tipo de inmunidad tiene igual o mayor relevancia que la de anticuerpos¹⁵. Se ha observado una activación robusta de los CTL en los 10-12 días después de la administración de la primera vacunación¹⁵. Alteraciones de los CTL, como una baja expresión de la proteína perforina, están asociadas a una forma grave de COVID-19¹⁷.

Los linfocitos B representan la respuesta inmunitaria adaptativa de mayor importancia en la protección contra el SARS-CoV-2, dado que producen anticuerpos específicos contra una secuencia de aa del RBD inducidos por las vacunas o por la infección natural; sin embargo, variaciones en los aa ocasionadas por mutaciones hacen que los anticuerpos no identifiquen con la misma exactitud las diferentes variantes de SARS-CoV-2, disminuyendo su efecto neutralizante¹⁸. Los linfocitos B generan memoria y, así, una segunda infección podría pasar inadvertida dado que los anticuerpos protegerán al individuo durante algunos meses, pero si el RBD tiene diferencias en la secuencia de aa respecto a la cepa o variante que previamente lo infectó, o si la vacuna fue diseñada para cierta cepa o variante, entonces la protección disminuirá. Los anticuerpos IgM, IgG e IgA contra el SARS-CoV-2 lo neutralizarán y erradicarán^{19,20}. Títulos altos de IgG están asociados con un retraso en la depuración de SARS-CoV-2 y con una COVID-19 grave. El tiempo de protección mediada por anticuerpos en sujetos asintomáticos y en pacientes con COVID-19 moderada oscila entre 3 y 6 meses, con una declinación gradual²¹.

Mutaciones en las VOC y efectos biológicos

El gen S, principal blanco de mutaciones, presentó durante los primeros meses (marzo 2020) de la pandemia en Gran Bretaña la mutación D614G (ácido aspártico por glicina) (Fig. 3), y 2 meses después fue común en

Europa y en diversas partes del mundo. D614G aumentó la capacidad de infección y la carga viral^{22,23}. En septiembre de 2020 se identificó la variante alfa (linaje B.1.1.7) en Gran Bretaña (primera VOC), con 9 mutaciones en la proteína S respecto a la cepa original (Fig. 3). La mutación N501Y en el RBD (asparagina por tirosina) generó una mayor transmisión viral y afinidad para ACE2, así como una menor unión con anticuerpos neutralizantes (Tabla 1)²³. Un mes después se reportó la variante beta o sudafricana (linaje B.1.351), con 10 mutaciones en la proteína S (Fig. 3) en comparación con la cepa original, de las cuales tres fueron localizadas en el RBD: la N501Y, la K417N (lisina por asparagina) y la E484K (ácido glutámico por lisina) (Tabla 1), aumentando la unión con ACE2, la transmisibilidad y la capacidad de evasión a la neutralización por anticuerpos monoclonales²⁴. En diciembre de 2020 apareció la variante gamma o brasileña (linaje B.1.1.248), con 10 mutaciones en la proteína S (Fig. 3) en comparación con la cepa original, presentó a E484K y N501Y y la K417T (lisina por treonina) en el RBD, aumentando la unión con ACE2, la transmisión y el escape a la neutralización por anticuerpos monoclonales²⁵. La variante delta (linaje B.1.617), con 9 mutaciones en la proteína S (Fig. 3), apareció en octubre de 2020 en la India²⁶. Su RBD presentó las mutaciones T478K (treonina por lisina) y L452R (leucina por arginina), mientras que la P681R (prolina por arginina) generó un sitio de escisión para furina. La variante delta fue excepcionalmente infecciosa y mostró una reducción de la neutralización por anticuerpos en las personas vacunadas. La mutación L452R aumentó la estabilidad de la proteína S, la infección y la replicación viral²⁷. La variante ómicron (linaje B.1.1.529), con más de 30 mutaciones en la proteína S (Fig. 3), fue identificada en noviembre de 2021 en Sudáfrica²⁸ y hasta la segunda semana de noviembre de 2022 presentó los linajes BA.1, BA.2, BA.3, BA.4, BA.5, BQ.1 y BQ.1.1 (Tabla 1)²⁹. Más de 15 mutaciones fueron reportadas en su RBD (Tabla 1)^{30,31}, contribuyendo a una menor afinidad de la unión de anticuerpos y una mayor evasión al sistema inmunitario, con más riesgo de reinfección, etc.^{30,31}. Los linajes BA.2.12.1 y BA.4/BA.5 aumentaron su capacidad de evasión inmunitaria contra anticuerpos neutralizantes comparados con BA.2³¹. En la tabla 1 se muestran las mutaciones de las VOC.

Mutaciones en el RBD y eficacia de las vacunas

Las vacunas generan anticuerpos específicos, y el cambio de aa contribuye a la evasión del sistema inmunitario y la reducción de su afinidad para unirse con

Tabla 1. Variantes de preocupación, mutaciones en la proteína espiga del SARS-CoV-2 y efecto biológico

Variante	Mutaciones en la proteína espiga					Efectos ^{ref.}
	NTD	RBD	Sitio de furina	Otras	Mutaciones relevantes	
(B.1)				D614G		Aumenta la densidad de la proteína S y la tasa de infección ^{22,23}
Alfa (B.1.1.7)	Δ 69-70 Δ 144	N501Y	P681H	A570D, D614G, T716I S982A D1118H	N501Y	10 veces más afín a ACE2 que la cepa original, aumenta la transmisibilidad y la carga viral, y tiene un efecto mínimo en el escape del sistema inmunitario ^{23,30}
Beta (B.1.351)	L18F D80A Δ211 D215G Δ241-243	K417N E484K N501Y		D614G, A701V	E484K	Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario ^{23,24,30}
Gamma (P.1)	L18F T20N P26S D138Y D164G R190S	K417T E484K N501Y		D614G H655Y T1027I	K417T	Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario ^{23,25,30}
Delta (B.1.617.2)	T19R Δ156-157 R158G	L452R T478K	P681R	D614G D950N	L452R	Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario, aumento en la escisión en S1/S ^{26,27,30}
Ómicron (B.1.1.529)	A67V Δ69-70 T95I G142D Δ143-145 L212I Δ211	G339D S371L S373P S375F K417N N440K G446S S477N T478K E484A Q493R G496A Q498R N501Y Y505H		T547K D614G H655Y N679K N764K D769Y N856K Q954H N969K	N501Y E484A	Aumenta la afinidad de unión por ACE ²⁸⁻³¹ Reduce la neutralización del fármaco bamlanivimab ²⁸⁻³¹
Ómicron BA.1/ B.1.1.529.1	A67V Δ69-70 T95I Δ143-145 Δ211 L212I +214EPE	G339D S371L S373P S375F K417K N440K G446S S477N T478K E484A Q493R G496S Q498R N501Y Y505H	P681H	T547K D614G H655Y N679K N764K D796Y N856K Q954H N969K L981F		Aumenta la transmisibilidad, efecto moderado en el escape de anticuerpos y en la evasión del sistema inmunitario ²⁸⁻³¹
Ómicron BA.2/ B.1.1.529.2	T19I Δ24-26 A27S G142D V213G	G339D S371F S373P S375F T376A D405N R408S K417N N440K S477N T478K E484A Q493R Q498R	P681H	D614G H655Y N679K N764K D796Y Q954H N969K		Aumenta la transmisibilidad respecto a BA.1 en un 30% y presenta un mejor escape de anticuerpos y mayor evasión del sistema inmunitario ²⁸⁻³¹

(Continúa)

Tabla 1. Variantes de preocupación, mutaciones en la proteína espiga del SARS-CoV-2 y efecto biológico (continuación)

Variante	Mutaciones en la proteína espiga				Efectos ^{ref.}
	NTD	RBD	Sitio de furina	Otras Mutaciones relevantes	
Ómicron BA.3/ B.1.1.529.3		N501Y Y505H			Aumenta la transmisibilidad, presenta un mejor escape de anticuerpos y mayor evasión del sistema inmunitario ²⁸⁻³¹
	A67V	G339D	P681H	D614G	
	Δ69-70	S371L/F		H655Y	
	T95I	S373P		N679K	
	G142D	S375F		N764K	
	Δ143-145	D405N		D796Y	
	Δ211	K417N		Q954H	
	L212I	N440K		N969K	
	+214EPE	G446S			
		S477N			
		T478K			
	E484A				
	Q493R				
	Q498R				
	N501Y				
	Y505H				
Ómicron BA.4/ B.1.1.529.4	T19I	G339D	P681H	D614G	Aumenta la transmisibilidad, la evasión del sistema inmunitario y el escape de anticuerpos en comparación con BA.2 en individuos vacunados o que fueron infectados por BA. ²⁸⁻³¹
	Δ24-26	S371F		H655Y	
	A27S	S373P		N679K	
	Δ69-70	S375F		N764K	
	G142D	T376A		D796Y	
	V213G	D405N		Q954H	
		R408S		N969K	
		K417N			
		N440K			
		L452R			
		S477N			
	T478K				
	E484A				
	F486V				
	Q498R				
	N501Y				
	Y505H				
Ómicron BA.5/ B.1.1.529.5	T19I	G339D	P681H	D614G	Aumenta la transmisibilidad, la evasión del sistema inmunitario y el escape de anticuerpos en comparación con BA.2 en individuos vacunados o que fueron infectados por BA. ²⁸⁻³¹
	Δ24-26	S371F		H655Y	
	A27S	S373P		N679K	
	Δ69-70	S375F		N764K	
	G142D	T376A		D796Y	
	V213G	D405N		Q954H	
		R408S		N969K	
		K417N			
		N440K			
		L452R			
		S477N			
	T478K				
	E484A				
	F486V				
	Q498R				
	N501Y				
	Y505H				

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2 (*angiotensin-converting enzyme 2*); NTD: dominio N-terminal (*N-terminal domain*); RBD: dominio de unión al receptor (*receptor binding domain*).

anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2¹⁸⁻²⁰. Las vacunas elaboradas con una secuencia de aa de la cepa original no generan anticuerpos específicos contra las VOC, por lo que su eficacia disminuye. La

vacuna de Pfizer-BioNTech presentó una eficacia del 95% contra la cepa original y del 89.5% y el 75% para alfa y beta, respectivamente, al día 14 después de la segunda dosis. La protección para ingresar de manera

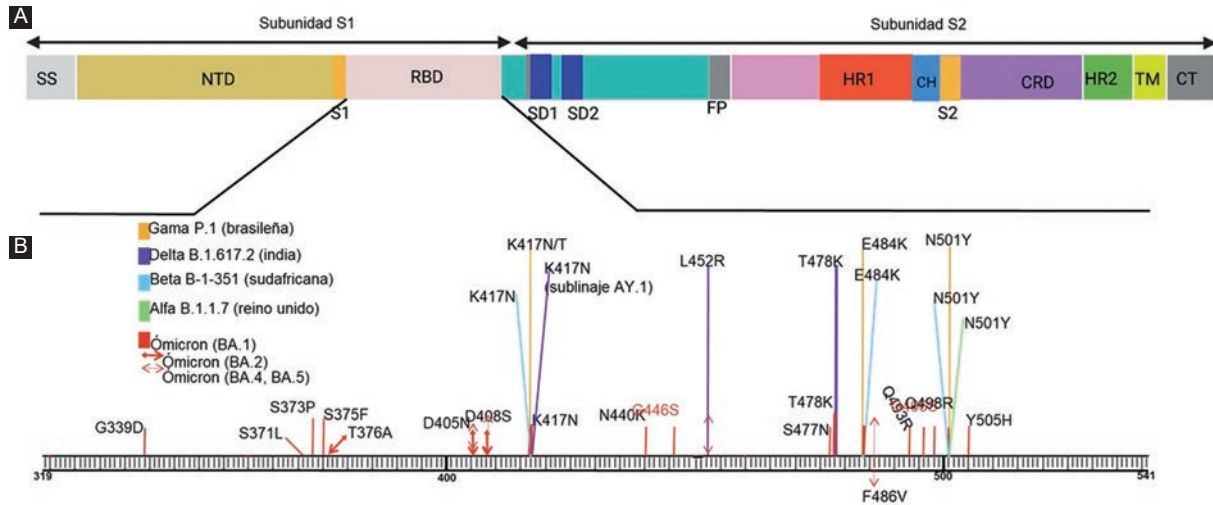


Figura 3. Mutaciones identificadas en las variantes de preocupación (VOC, variant of concern). **A:** estructura de la proteína S (spike). **B:** mutaciones localizadas en el dominio de unión al receptor (RBD, receptor binding domain) de las VOC alfa, beta, gamma, delta y ómicron. Se indica el cambio de aminoácidos en cada mutación y su posición en la proteína. Letra en rojo indica las mutaciones en ómicron, letra en mostaza muestra las mutaciones en gamma, letra color violeta muestra las mutaciones en delta, letra en azul muestra las mutaciones en beta y letra en verde indica las mutaciones en alfa. CH: hélice central (central helix); CRD: dominio de conexión (conector domain); CT: cola citoplasmática (cytoplasmic tail); FP: péptido de fusión (fusion peptide); HR1: región heptada 1 (heptad repeated 1); HR2: región heptada 2 (heptad repeated 2); NTD: dominio amino-terminal (N-terminal domain); S1: subunidad 1 (subunit 1); S2: subunidad 2 (subunit 2); SD1: subdominio 1 (subdomain 1); SD2: subdominio 2 (subdomain 2); SS: secuencia señal (signal sequence); TM: dominio transmembrana (transmembrane domain).

grave o crítica a los hospitales fue del 97.5%³². Para la variante delta, la eficacia fue del 59% después de 14 días de la primera dosis, del 66% en los días 21-27 después de la primera dosis y del 90% en los días 7-21 después de la segunda dosis. Contra los síntomas de COVID-19 la eficacia fue del 57% en los días 14-20 después de la primera dosis, del 82% en los días 21-27 después de la primera dosis y del 93% en los días 7-21 después de la segunda dosis³³. La eficacia contra la variante ómicron (41%) fue muy reducida con dos dosis, pero con la tercera dosis aumentó para la admisión hospitalaria al 85% a los 3 meses y disminuyó al 55% después de ese periodo³³. La eficacia de la vacuna AztraZeneca (ChAdOx1-S) después de dos dosis para las variantes alfa y delta fue del 74.5% y del 67.0%, respectivamente³⁴, con una eficacia reducida contra la enfermedad sintomática por ómicron con dos dosis³⁴. Finalmente, nuevas investigaciones han mostrado un aumento en la protección contra las diferentes VOC si el individuo recibe distintas vacunas o la combinación de ellas³⁵.

Conclusiones

La pandemia por SARS-CoV-2 representa actualmente un verdadero problema de salud en todo el mundo. Hasta hoy no se ha logrado detener la

transmisión debido a la gran cantidad de mutaciones presentes en el RBD, las cuales confieren al virus mayor capacidad de transmisión, evasión del sistema inmunitario, disminución de la neutralización de los anticuerpos, etc. Los estudios recientes muestran que las personas infectadas previamente con una variante o subvariante tendrán una alta probabilidad de reinfectarse con otras variantes, lo que indica la relevancia de la generación de nuevas vacunas y la inmunización total de la población mundial.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los investigadores que arduamente generan conocimiento relacionado con el SARS-CoV-2 y la COVID-19.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Al-Awwal N, Dweik F, Mahdi S, El-Dweik M, Anderson SH. A Review of SARS-CoV-2 disease (COVID-19): pandemic in our time. *Pathogens*. 2022;11:368.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Situation by Region, Country, Territory & Area. Disponible en: <https://covid19.who.int/table>
- Mahase E. Covid-19: coronavirus was first described in The BMJ in 1965. *BMJ*. 2020;369:m1547.
- Abdelghany TM, Ganash M, Bakri MM, Qanash H, Al-Rajhi AMH, Elhusieny NI. SARS-CoV-2, the other face to SARS-CoV and MERS-CoV: future predictions. *Biomed J*. 2021;44:86-93.
- Voskarides K. SARS-CoV-2: tracing the origin, tracking the evolution. *BMC Med Genomics*. 2022;15:62.
- Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19:685-700.
- Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;41:1141-9.
- Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, Bhella D, Baksh MF, Connelly S, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol*. 2011;174:11-22.
- Vargas-Alarcón G, Posadas-Sánchez R, Ramírez-Bello J. Variability in genes related to SARS-CoV-2 entry into host cells (ACE2, TMPRSS2, TMPRSS11A, ELANE, and CTSL) and its potential use in association studies. *Life Sci*. 2020;260:118313.
- Peacock TP, Goldhill DH, Zhou J, Baillon L, Frise R, Swann OC, et al. The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets. *Nat Microbiol*. 2021;6:899-909.
- Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23:3-20.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13.
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39:529-39.
- Darif D, Hammi I, Kihel A, El Idrissi Saik I, Guessous F, Akarid K. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: what goes wrong? *Microb Pathog*. 2021;153:104799.
- Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23:186-93.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620-9.
- Cunningham L, Kimber I, Basketter D, Simmonds P, McSweeney S, Tziotziou C, et al. Perforin, COVID-19 and a possible pathogenic auto-inflammatory feedback loop. *Scand J Immunol*. 2021;94:e13102.
- Zheng J, Deng Y, Zhao Z, Mao B, Lu M, Lin Y, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cell Mol Immunol*. 2022;19:150-7.
- Zeng W, Ma H, Ding C, Yang Y, Sun Y, Huang X, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients reveals highly potent neutralizing IgA. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:35.
- Batra M, Tian R, Zhang C, Clarence E, Sacher CS, Miranda JN, et al. Role of IgG against N-protein of SARS-CoV2 in COVID19 clinical outcomes. *Sci Rep*. 2021;11:3455.
- Castro Dopico X, Ols S, Loré K, Karlsson Hedestam GB. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J Intern Med*. 2022;291:32-50.
- Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020;182:812-27.e19.
- Du Z, Wang L, Yang B, Ali ST, Tsang TK, Shan S, et al. Risk for international importations of variant SARS-CoV-2 originating in the United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2021;27:1527-9.
- Tang JW, Toovey OTR, Harvey KN, Hui DDS. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *J Infect*. 2021;82:e8-e10.
- Banho CA, Sacchetto L, Campos GRF, Bittar C, Possebon FS, Ullmann LS, et al. Impact of SARS-CoV-2 Gamma lineage introduction and COVID-19 vaccination on the epidemiological landscape of a Brazilian city. *Commun Med (Lond)*. 2022;2:41.
- Dhawan M, Sharma A, Priyanka, Thakur N, Rajkhowa TK, Choudhary OP. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: mutations, impact, challenges and possible solutions. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;4:2068883.
- Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596:276-80.
- Chekol Abebe E, Tiruneh G/Medhin M, Behaile T/Mariam A, Asmamaw Dejenie T, Mengie Ayele T, Tadele Admasu F, et al. Mutational pattern, impacts and potential preventive strategies of omicron SARS-CoV-2 variant infection. *Infect Drug Resist*. 2022;15:1871-87.
- Santa Clara Country Public Health. Panel de control de las variantes de COVID-19. <https://covid19.sccgov.org/covid-19-variant-dashboard-spanish>
- Liu H, Wei P, Kappler JW, Marrack P, Zhang G. SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest receptor binding domain mutations and virus infectivity. *Front Immunol*. 2022;13:825256.
- Hachmann NP, Miller J, Collier AY, Ventura JD, Yu J, Rowe M, et al. Neutralization escape by SARS-CoV-2 omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *N Engl J Med*. 2022;387:86-8.
- Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA; National Study Group for COVID-19 Vaccination. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med*. 2021;385:187-9.
- Tartof SY, Slezak JM, Puzniak L, Hong V, Xie F, Ackerson BK, et al. Durability of BNT162b2 vaccine against hospital and emergency department admissions due to the omicron and delta variants in a large health system in the USA: a test-negative case-control study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:689-99.
- López Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Theillwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *N Engl J Med*. 2021;385:585-94.
- Mahase E. Covid-19: mix and match booster vaccination approach offers best protection, study reports. *BMJ*. 2022;377:o1052.

Importancia y uso de guías para reportar los principales tipos de estudio en investigación médica

Importance and use of guidelines to report main types of studies in medical research

Marlene I. Fragoso-Mendoza¹, Rocío Dávila-Mendoza² y Geovani López-Ortiz^{2*}

¹Departamento Clínico de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 43, Instituto Mexicano del Seguro Social; ²Subdivisión de Medicina Familiar, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México

Resumen

La atención médica debe estar sustentada en investigaciones que cumplan principios confiables, válidos, éticos y reproducibles; sin embargo, una parte importante de las investigaciones realizadas en el campo médico son reportadas de manera inadecuada debido a que omiten información de trascendencia cuando son publicadas, lo cual disminuye su impacto y la posibilidad de que otros investigadores puedan evaluarlas de manera crítica y objetiva, comprometiendo con ello su aplicación dentro de la práctica médica. En un esfuerzo por atenuar este problema se han desarrollado guías cuya finalidad es incrementar la calidad metodológica, la transparencia, la validez y la fiabilidad de los reportes de investigación. No obstante su importancia, la incorporación de estas guías en diversas revistas, así como su conocimiento y utilización por una parte importante de la comunidad médica, son limitados. Dado este contexto, el objetivo del presente artículo es sintetizar las principales guías que existen para reportar investigaciones en medicina.

Palabras clave: Guías. Redacción médica. Calidad de la investigación. Artículo de revista. Educación médica.

Abstract

Medical care must be supported by research that meets reliable, valid, ethical, and reproducible principles. However, an essential fraction of research carried out in the medical field is inadequately reported due to omitting relevant information when it is published. This reduces their impact and the possibility that other researchers can realize critical appraisal, thereby compromising their application within medical practice. Because of this, guidelines have been developed to reduce this problem; their purpose is to increase research reports' methodological quality, transparency, validity, and reliability. Despite their importance, incorporating these guidelines in various journals and the knowledge and use by a significant part of the medical community is limited. In this context, this article aims to synthesize the main guidelines for reporting research in medicine.

Keywords: Guidelines. Medical writing. Research quality. Journal article. Medical education.

*Correspondencia:

Geovani López-Ortiz

E-mail: geovani.lorz@fmposgrado.unam.mx

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-02-2022

Fecha de aceptación: 02-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000122

Cir Cir. 2023;91(2):277-283

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

Introducción

La atención médica de calidad debe sustentarse en el conocimiento obtenido mediante investigaciones de calidad, por lo que estas tienen que cumplir con principios éticos, confiables, válidos, transparentes y reproducibles¹⁻⁴.

Desde hace años se ha señalado que la atención médica puede verse comprometida debido a fallas metodológicas evitables en diversos tipos de estudios, los cuales conducen a un «desperdicio de la investigación»⁵. Asimismo, la poca preparación académica en investigación médica y su difusión^{6,7}, la ausencia de preguntas de investigación de relevancia como las enmarcadas en los criterios FINER (Factibilidad, Interés, Novedad, Ética y Relevancia)⁸, los problemas con análisis estadísticos limitados o inadecuados, y la presencia de sesgos, limitan el impacto de la investigación desarrollada en esta área de conocimiento^{1,9}. Por tal motivo se han desarrollado iniciativas, como la declaración REWARD (*REduce research Waste And Reward Diligence*) de *The Lancet*, cuyo propósito es reconocer prioridades adecuadas de investigación, a través de diseños de estudios y análisis sólidos y accesibles cuyos informes sean exhaustivos y útiles¹⁰.

En este contexto, el informe inadecuado de investigaciones médicas y la identificación de debilidades de la práctica clínica estándar y su impacto en la atención al paciente llevó al desarrollo de la medicina basada en evidencia¹¹, la cual utiliza el método científico para organizar y aplicar la mejor evidencia actual. Usualmente la medicina basada en evidencia estratifica esta en seis niveles de acuerdo al tipo de estudio, donde los metaanálisis de múltiples estudios aleatorizados poseen el mayor grado de evidencia (IA), seguidos de los ensayos clínicos aleatorizados con una adecuada validez interna (estudios libres de errores metodológicos) y externa (resultados generalizables y aplicables a los pacientes) (IB), los ensayos clínicos no aleatorizados (IIA), los estudios de cohortes y de casos y controles (IIB), los estudios transversales (III) y la opinión de expertos (IV)¹².

A pesar de los esfuerzos por sistematizar el nivel de evidencia en el campo médico y establecer mayores recomendaciones de acuerdo con el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*)¹³⁻¹⁵, muchos artículos publicados relacionados con los diferentes tipos de estudio carecen de información metodológica de trascendencia, control de sesgos, sistematización de la información consultada o estructura adecuada, u omiten o sobreestiman

resultados. Esto puede significar una pérdida de tiempo, dinero y recursos enorme para las instituciones y el personal involucrado en el fortalecimiento, la financiación y la realización de investigaciones, e imposibilita la aplicación de nuevos hallazgos dentro de la práctica médica^{5,16-18}. En este contexto es que surge la Red Equator (*Enhancing the Quality and Transparency of Health Research*), la cual es una iniciativa internacional en la que se enlistan guías que emiten sugerencias para mejorar el diseño, la transparencia, la validez y la fiabilidad en la generación y la difusión de publicaciones de investigaciones en el área médica¹⁹. Paralelo a ello, el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) establece una serie de recomendaciones para mejorar la práctica y los estándares éticos en la realización y la presentación de investigaciones, entre las que destacan la adhesión y el seguimiento a guías para el reporte de estudios, lo cual permite una evaluación adecuada de estos por parte de editores, árbitros, lectores e investigadores²⁰.

Aunque el surgimiento de algunas guías para reportar estudios tiene décadas de vigencia, hasta la fecha existe un porcentaje importante de revistas médicas que no señalan la aplicación y la utilidad de adherirse a dichas guías a su audiencia y potenciales autores²¹. Los estudios centrados en determinar el conocimiento sobre estas han reportado que menos de la mitad de los autores conocen su existencia^{22,23}; de ahí la pertinencia de su promoción y fortalecimiento. Debido a lo antes mencionado, el objetivo del presente escrito es sintetizar las principales guías que existen para reportar el resultado de investigaciones en el campo médico, así como sus características.

Guías para reportar revisiones sistemáticas y metaanálisis

Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son importantes en la atención a la salud; a partir de ellos pueden desarrollarse guías de práctica clínica y se pueden tomar decisiones para establecer criterios diagnósticos, tratamientos o criterios pronósticos, entre otros. Paralelo a ello, cuentan con la mayor fuerza de recomendación de acuerdo con la jerarquía de evidencia científica para su aplicación en la práctica médica²⁴. No obstante su importancia, una parte sustancial de las revisiones y de los metaanálisis se realizan sin cumplir criterios científicos que permitan identificar fortalezas y debilidades en su desarrollo; esto llevó a proponer el uso de guías para reportar este tipo de investigaciones²⁵.

Guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)

Los orígenes de la guía PRISMA se dieron en 1996 a través de la iniciativa QUORUM (*Quality of Reports of Meta-analyses*), y en 2005 adquirió su nombre actual. Su objetivo es incrementar la calidad del contenido de los informes de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Desde los inicios de esta guía se han realizado diversas modificaciones; la guía vigente es la PRISMA 2020, por lo que se recomienda que las versiones anteriores ya no se utilicen para reportar este tipo de estudios²⁴.

La guía PRISMA 2020 consta de 27 ítems enfocados a establecer aspectos clave de las revisiones sistemáticas y metaanálisis a lo largo de diferentes secciones (resumen, introducción, métodos, resultados y discusión), entre los que destacan objetivos, criterios de selección, fuentes y estrategias de búsqueda, selección de los estudios, control de sesgos, certeza de la evidencia y limitaciones de la misma, fuentes de financiamiento y posibles conflictos de intereses, entre otros. Esta guía también señala la necesidad de utilizar un diagrama de flujo que ilustre las diferentes fases involucradas en la revisión sistemática o el metaanálisis. Una de las nuevas incorporaciones de esta guía es el uso de una lista de verificación para resúmenes estructurados, así como una lista de verificación ampliada que detalla las recomendaciones en la publicación de cada ítem²⁴.

Guía MOOSE (Meta-analyses Of Observational Studies in Epidemiology)

Si bien los metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados tienen el mayor grado de evidencia científica, la implementación y el desarrollo de dichos ensayos son poco viables para una parte importante de la comunidad médica. Se ha señalado que cerca del 70% de las revisiones sistemáticas se realizan a partir de estudios observacionales, ya que este tipo de diseños son los más comunes en el área médica²⁶. Dado este escenario, en el año 2000 se publicó la guía MOOSE para incrementar la calidad de los informes de metaanálisis de estudios observacionales en epidemiología. No obstante su importancia, se ha reportado que menos del 5% de los metaanálisis de estudios observacionales realizados entre 2017 y 2019 se ciñen a esta guía, y de ahí la importancia de su promoción y conocimiento en el campo médico²⁶.

La guía MOOSE contiene 35 ítems organizados en diferentes apartados: antecedentes (6 ítems), estrategias de búsqueda (10 ítems), métodos (8 ítems), resultados (4 ítems), discusión (3 ítems) y conclusiones (4 ítems). Cada uno de esos apartados con sus respectivos ítems deben certificarse a partir de una lista de verificación^{26,27}.

Guías para reportar ensayos clínicos controlados aleatorizados

Los ensayos clínicos controlados aleatorizados son una herramienta importante para tomar decisiones clínicas y se consideran el método de referencia para evaluar intervenciones, debido a su habilidad para minimizar o evitar sesgos. Sin embargo, para que dichos ensayos sean realmente de utilidad necesitan cubrir una serie de requisitos relacionados con las limitaciones del ensayo, las fuentes de sesgo potencial, las debilidades metodológicas y la validez externa^{28,29}.

Guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)

La guía CONSORT está dirigida a reportar ensayos clínicos controlados aleatorizados, se creó en 1996 y se encuentra en constante cambio y adecuaciones (su última actualización fue en 2010). Se compone de 25 ítems y un diagrama de flujo cuyo propósito es informar cómo se puede fortalecer el informe de dichos ensayos para así conocer su grado de validez interna y externa²⁹.

Los 25 ítems se relacionan con el diseño, la realización, el análisis y la interpretación del ensayo clínico aleatorizado a lo largo de las siguientes secciones: título y resumen, introducción, métodos, resultados, discusión y otra información de relevancia, como registro y aprobación del ensayo, y financiamiento. El diagrama de flujo ilustra la incorporación de acuerdo a los criterios de selección de los participantes, la asignación de grupos de intervención, el seguimiento de los participantes y el análisis de los resultados obtenidos³⁰.

Guía SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials)

Los protocolos de los ensayos clínicos definirán la aproximación sobre la cual se implementarán, ejecutarán y reportarán los ensayos clínicos; sin embargo, existe una heterogeneidad en cuanto al diseño de

estudio, el alcance, los planes de difusión y la evaluación de daños, entre otros. Ello puede acarrear una serie de consecuencias negativas para los participantes, como la presencia de efectos adversos; asimismo, la falta de estructura y de pautas adecuadas que cubran de manera pertinente el alcance de los ensayos puede impedir su correcta realización³¹.

La guía SPIRIT, publicada en 2013, tiene como objetivo mejorar la integridad y la transparencia de los protocolos de ensayos clínicos. Contiene 33 ítems en los que se incluyen información administrativa (título, registro, versión del protocolo, financiamiento, roles y responsabilidades), introducción, métodos (participantes, intervenciones y resultados, asignación de las intervenciones, recolección de datos, manejo y análisis de los datos), consideraciones éticas, planes de los investigadores y del patrocinador para comunicar los resultados, y apéndices. Además, se recomienda realizar un diagrama que represente un cronograma general, donde se establezcan los tiempos para reclutar y realizar intervenciones y evaluaciones^{31,32}.

Guías para reportar estudios observacionales

La mayor cantidad de artículos reportados en el campo médico corresponden a investigaciones observacionales, y por tal motivo la incorporación de guías que conduzcan el reporte de dichos artículos es indispensable para homologar la presentación de resultados³³.

Guía STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology)

La guía STROBE, publicada en 2007, provee sugerencias para informar estudios observacionales. Está orientada a reportar estudios transversales, de casos y controles, y de cohortes, y ayuda a facilitar el reporte de los objetivos, los métodos, los resultados y las conclusiones del estudio³³⁻³⁵.

Se compone de una lista de verificación de 22 ítems, de los cuales 18 son comunes y cuatro proporcionan información específica para cada diseño de estudio (ítems 6 y 12 relacionados con metodología y 14 y 15 concernientes a resultados). Los ítems están organizados en los apartados de título y resumen, introducción, metodología, resultados y discusión. Las pautas STROBE sirven para presentar un informe

estructurado y adecuado que permita comprender y realizar una evaluación crítica del estudio^{33,34}.

Guía para reportar informes de casos

Los informes de casos ofrecen evidencia que puede ser útil para la investigación clínica, las guías de práctica clínica y la educación médica. Los informes de casos pueden ser más consistentes y completos cuando son redactados bajo ciertas pautas de notificación y presentación, y los autores se comprometen a seguirlas³⁶.

Guía CARE 2013 (CAse REport)

El uso de la guía CARE permite mejorar la precisión, la transparencia, la utilidad y la calidad de los informes de casos³⁶⁻³⁸. Esta guía, que fue publicada en 2013, contiene 13 ítems que abarcan las secciones de título, palabras clave, resumen, introducción, información del paciente, hallazgos clínicos, cronología, evaluación diagnóstica, intervención terapéutica, seguimiento y resultados, discusión, perspectiva del paciente y consentimiento informado³⁶.

También se ha desarrollado un diagrama de flujo que permite que la información relacionada con la evaluación inicial del paciente, la intervención terapéutica, el seguimiento y la evaluación de los resultados se reporte de manera sistemática³⁷.

Guías para reportar investigación cualitativa

La investigación cualitativa es imprescindible cuando se quieren analizar y comprender experiencias, fenómenos y contextos que atañen a los individuos y que pueden impactar de manera directa en su salud^{39,40}.

La investigación cualitativa estudia cómo los individuos construyen la realidad dentro de su contexto natural, y proporciona conocimientos profundos y una comprensión de los problemas que los afectan⁴¹.

Guía SRQR (Standard for Reporting Qualitative Research)

La guía SRQR, publicada en 2014, contiene 21 ítems, los cuales se consideran esenciales para mejorar el contenido y la transparencia de los informes de investigaciones cualitativas. Los ítems cubren los diferentes

apartados: título y resumen, introducción (formulación del problema y propósito o pregunta de investigación), métodos (enfoque cualitativo y paradigma de investigación, características del investigador, contexto, estrategia de muestreo, consideraciones éticas, métodos e instrumentos para la recolección de datos, unidades de estudio, procesamiento y análisis de datos, técnicas para mejorar la confiabilidad), resultados/hallazgos (síntesis e interpretación y enlaces a datos empíricos), discusión (integración, implicaciones, transferibilidad y contribuciones al campo, limitaciones) y otra información (conflictos de intereses y financiamiento)⁴².

Recopilación de datos en la investigación cualitativa

En la investigación cualitativa, dos de los métodos de recopilación de datos más comunes son las entrevistas y las discusiones de grupos focales, pero debido a la variabilidad sobre cómo son reportadas estas investigaciones se requieren elementos comunes que guíen su desarrollo, a fin de obtener información de relevancia que pueda ser evaluada de manera crítica y objetiva⁴³.

Guía COREQ (Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research)

La guía COREQ comprende una lista de verificación de informes para entrevistas a profundidad y grupos focales, con el fin de promover informes completos y transparentes, además de mejorar el rigor, la exhaustividad y la credibilidad de estos dos métodos de recopilación de datos. La lista de verificación contiene 32 ítems con una descripción para cada criterio y está formada por tres dominios: equipo de investigación y reflexividad, diseño del estudio, y análisis y hallazgos⁴⁴.

El dominio equipo de investigación y reflexividad incluye características personales y relación con los participantes. El dominio diseño del estudio incluye marco teórico, selección de participantes, escenario y recopilación de datos. Finalmente, el dominio análisis y hallazgos incluye el estudio de los datos, el rol de los participantes y el análisis de los temas⁴⁴.

El uso de la guía COREQ es exclusivo para entrevistas y grupos focales, por lo que no aplica su uso para otros diseños cualitativos (series de casos, etnografía o investigación narrativa), mientras que la guía SRQR tiene un enfoque más flexible y puede ser

utilizada en cualquier diseño de estudio cualitativo, incluidos grupos focales y entrevistas⁴⁵.

En la figura 1 se muestra una síntesis sobre los diferentes tipos de trabajos y las guías para su adecuado reporte.

Discusión

Se ha señalado que las presiones académicas y curriculares por publicar propician el desarrollo de investigaciones con fallas graves debido a un uso inadecuado de la metodología científica y su difusión, ocasionando con ello el reporte de estudios deficientes o inútiles², falsos¹⁶, crisis de reproducibilidad⁴⁶ y falta de fiabilidad en los resultados publicados⁴⁷. A pesar de que este problema tiene décadas de ser detectado, dichos aspectos prevalecen en la actualidad⁴⁸. Aunado a lo anterior, las investigaciones realizadas en el campo médico son reportadas de manera inadecuada, ya que omiten información de trascendencia al momento de ser publicadas, lo cual disminuye la posibilidad de evaluar críticamente y replicar los resultados obtenidos, así como de incorporar dichos hallazgos dentro de la práctica médica^{4,49-51}. Ante ello, han existido diversas iniciativas internacionales para atenuar esta problemática, como el transparentar la divulgación de ensayos clínicos a través de ClinicalTrials.Gov⁵², la declaración de transparencia de la publicación promovida por el *British Medical Journal*⁵³, la declaración de la Organización Mundial de la Salud sobre la divulgación pública de los resultados de los ensayos clínicos⁵⁴, así como la Colaboración Cochrane, la cual sirve de guía para revisiones sistemáticas de intervenciones para minimizar sesgos y con ello promover la toma de decisiones basadas en la evidencia⁵⁵. Por ello, la adhesión a las guías aquí sintetizadas resulta relevante, dada la cantidad de potenciales sesgos que pueden originarse por reportes inadecuados⁵⁶.

Además de la utilidad de adherirse a las guías señaladas, actualmente existen diversas iniciativas y organizaciones para mejorar su reproducibilidad y transparencia, como la declaración REWARD (*REduce research Waste And Reward Diligence*) y el Center for Open Science (COS), así como la Declaración de San Francisco sobre la evaluación de la investigación. Algunas de ellas se han enfocado al reporte de sesgos, como AllTrials, Equator y TranspariMed, así como a la mejora de los procesos estadísticos y metodológicos a través de Open Science Framework y el consorcio EVBRES (EVIDence-Based RESearch)⁵⁷.

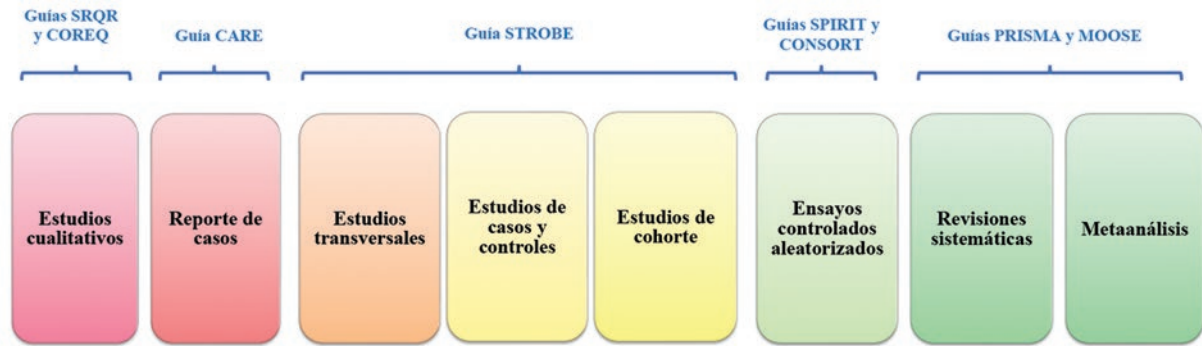


Figura 1. Uso de guías para reportar los principales tipos de estudios en investigación médica.

Por otra parte, se ha señalado que la formación en investigación médica, como en medicina clínica, se basa en gran medida en un modelo de aprendizaje⁵⁷, y por ello se ha insistido en que las universidades enfatizen, desde sus programas de estudio, la importancia de la educación en investigación y no solo se centren en la parte asistencial; no hacerlo puede traer como consecuencia el abordaje de problemas clínicos con un conocimiento basado en la evidencia deficiente o ausente, así como grandes carencias al momento de interpretarla⁵⁸, por lo que atender esta problemática y conocer diversos aspectos involucrados en el proceso de investigación —como el conocimiento de las guías aquí sintetizadas— debería de ser uno de los puntos centrales de la formación médica.

Conclusiones

Actualmente, la calidad, en cuanto al reporte de los diferentes tipos de estudios que conforman la investigación médica, a pesar de existir pautas para su adecuada notificación, sigue siendo inadecuada. Se ha señalado que, a menos que las investigaciones estén adecuadamente reportadas, el tiempo y los recursos invertidos en ellas serán infructuosos. Por tal motivo, es fundamental que más revistas médicas incorporen en sus instrucciones para los autores el uso de estas guías a fin de que los lectores y autores se familiaricen con las mismas y las incorporen al momento de reportar sus investigaciones. Asimismo, es importante que el conocimiento de estas guías se promueva desde los currículos escolares de medicina, con el objetivo de propiciar un mayor entendimiento sobre cómo deben ser reportados y analizados,

desde una perspectiva crítica y estructurada, los diferentes tipos de estudios en el campo médico.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Goldacre B, Heneghan C. How medicine is broken, and how we can fix it. *BMJ*. 2015;350:h3397.
- Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ*. 1994;308:283-4.
- Cheraghi-Sohi S, Perry M, Wallace E, Wallis KA, Geraghty AW, Joling KJ, et al. A future in primary care research: a view from the middle. *Br J Gen Pract*. 2018;68:440-1.
- Morton SC, Costlow MR, Graff JS, Dubois RW. Standards and guidelines for observational studies: quality is in the eye of the beholder. *J Clin Epidemiol*. 2016;71:3-10.
- Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet*. 2009;374:86-9.
- Hernández-Vargas A, Pérez-Manjarrez FE, Mendiola-Pastrana IR, López-Ortiz E, López-Ortiz G. Most common mistakes when writing medical original articles. *Gac Med Mex*. 2020;155:591-6.

7. Mendiola Pastrana IR, Hernández AV, Pérez Manjarrez FE, López EO, Romero-Henríquez LF, López-Ortiz G. Peer-review and rejection causes in submitting original medical manuscripts. *J Contin Educ Health Prof.* 2020;40:182-6.
8. Fandino W. Formulating a good research question: pearls and pitfalls. *Indian J Anaesth.* 2019;63:611.
9. Ioannidis JPA, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet.* 2014;383:166-75.
10. The Lancet Campaigns: Efficiency I Statement. (Consultado el 04-05-2022.) Disponible en: <https://www.thelancet.com/campaigns/efficiency/statement>
11. Sur R, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian J Urol.* 2011;27:487.
12. Tenny S, Varacallo M. Evidence based medicine. En: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.* (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470182/>
13. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE System: classification of quality of evidence and strength of recommendation. *Cir Esp Engl Ed.* 2014;92:82-8.
14. Cabrera PA, Pardo R. Review of evidence based clinical practice guidelines developed in Latin America and Caribbean during the last decade: an analysis of the methods for grading quality of evidence and topic prioritization. *Glob Health.* 2019;15:14.
15. What is GRADE? I BMJ Best Practice. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/what-is-grade/>
16. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005;2:e124.
17. Simerá I, Moher D, Hoey J, Schulz KF, Altman DG. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:35-53.
18. Simerá I. Writing a research article that is "fit for purpose": EQUATOR Network and reporting guidelines. *Ann Intern Med.* 2009;151:JC2.
19. The EQUATOR Network I Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://www.equator-network.org/>
20. ICMJE Recommendations. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>
21. Catalá-López F, Ridaó M, Bernal-Delgado E, Moher D, Repullo JR. Apoyo a las guías de publicación para estudios de evaluación económica por parte de las revistas biomédicas españolas. *Gac Sanit.* 2019;33:255-8.
22. Sahni P, Aggarwal R, editors. Reporting and publishing research in the biomedical sciences: revised edition. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
23. Glujovsky D, Villanueva E, Ludovic R, Murasaki R. Adherencia a las guías de informe sobre investigaciones en revistas biomédicas en América Latina y el Caribe. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;36:232-237.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
26. Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. *JAMA Surg.* 2021;156:787.
27. Stroup DF. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. A proposal for reporting. *JAMA.* 2000;283:2008.
28. Falcí SGM, Marques LS. CONSORT: when and how to use it. *Dent Press J Orthod.* 2015;20:13-5.
29. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010;340:c869.
30. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth.* 2019;13:27.
31. Chan AW, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ.* 2013;346:e7586.
32. Guidance for Clinical Trial Protocols. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://www.spirit-statement.org/>
33. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology.* 2007;18:805-35.
34. Ghaferi AA, Schwartz TA, Pawlik TM. STROBE reporting guidelines for observational studies. *JAMA Surg.* 2021;156:577.
35. Field N, Cohen T, Struelens MJ, Palm D, Cookson B, Glynn JR, et al. Strengthening the Reporting of Molecular Epidemiology for Infectious Diseases (STROME-ID): an extension of the STROBE statement. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:341-52.
36. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol.* 2017;89:218-35.
37. CAREFlow Diagram updated. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://www.equator-network.org/wp-content/uploads/2013/09/CARE-FlowDiagram-updated-2019.pdf>
38. CARE Case Report Guidelines. CARE Case Report Guidelines. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://www.care-statement.org>
39. Korstjens I, Moser A. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 4: Trustworthiness and publishing. *Eur J Gen Pract.* 2018;24:120-4.
40. Cleland JA. The qualitative orientation in medical education research. *Korean J Med Educ.* 2017;29:61-71.
41. Moser A, Korstjens I. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 1: Introduction. *Eur J Gen Pract.* 2017;23:271-3.
42. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med.* 2014;89:1245-51.
43. Korstjens I, Moser A. Series: Practical guidance to qualitative research. Part 2: Context, research questions and designs. *Eur J Gen Pract.* 2017;23:274-9.
44. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007;19:349-57.
45. Dosssett LA, Kaji AH, Cochran A. SRQR and COREQ reporting guidelines for qualitative studies. *JAMA Surg.* 2021;156:875.
46. An G. The crisis of reproducibility, the denominator problem and the scientific role of multi-scale modeling. *Bull Math Biol.* 2018;80:3071-80.
47. Ioannidis JPA. How to make more published research true. *PLoS Med.* 2014;11:e1001747.
48. Caulley L, Catalá-López F, Whelan J, Khoury M, Ferraro J, Cheng W, et al. Reporting guidelines of health research studies are frequently used inappropriately. *J Clin Epidemiol.* 2020;122:87-94.
49. Ioannidis JPA. Why most clinical research is not useful. *PLoS Med.* 2016;13:e1002049.
50. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandembroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:344-9.
51. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
52. History, Policies, and Laws - ClinicalTrials.gov. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history>
53. Altman DG, Moher D. Declaration of transparency for each research article. *BMJ.* 2013;347:f4796.
54. WHO Statement on public disclosure of clinical trial results. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://www.who.int/news/item/09-04-2015-japan-primary-registries-network>
55. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. (Consultado el 02-05-2022.) Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
56. Catalá-López F, Hutton B, Page MJ, Vieta E, Tabarés-Seisdedos R, Moher D. Declaración de transparencia: un paso hacia la presentación completa de artículos de investigación. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2016;9:63-4.
57. Bradley SH, DeVito NJ, Lloyd KE, Richards GC, Rombey T, Wayant C, et al. Reducing bias and improving transparency in medical research: a critical overview of the problems, progress and suggested next steps. *J R Soc Med.* 2020;113:433-43.
58. Meador KJ. Decline of clinical research in academic medical centers. *Neurology.* 2015;85:1171-6.

Íleo biliar recurrente, una causa infrecuente de oclusión intestinal. Presentación de un caso clínico

Gallstone ileus, a rare cause of intestinal occlusion. A case report

Jesús G. Valencia-Martínez*, Donovan Reynoso-Saldaña, Ricardo Reynoso-González,
David Estrada-Hernández, Mariana Ángeles-Santillán y Viridiana Aja-Sixto

Servicio de Cirugía General, Hospital Regional Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Edo. de México, México

Resumen

El íleo biliar recurrente tiene una frecuencia del 2-8.2% y una mortalidad del 12-20%, que se presenta de forma secundaria a un cálculo biliar entérico o colecístico. Varón que cursa con diagnóstico de oclusión intestinal secundaria a íleo biliar y fístula colecistoduodenal. Se realiza enterotomía y cierre en dos planos con colocación de drenaje. Dos meses después, el paciente presenta un cuadro clínico de oclusión intestinal, por lo que se inicia manejo médico y se realiza la correspondiente tomografía computarizada abdominal, encontrando una imagen sugestiva de íleo biliar recurrente, con manejo por laparotomía.

Palabras clave: Oclusión intestinal. Íleo biliar. Fístula colecistoduodenal.

Abstract

Recurrent gallstone ileus has a recurrence of 2-8.2% with a mortality of 12-20%, secondary to an enteric or cholecystic gallstone. A male patient with a diagnosis of intestinal occlusion secondary to biliary ileus and cholecystoduodenal fistula, performing enterotomy and closure in two planes with drainage placement. Two months after presenting the clinical of intestinal occlusion, medical management began and an abdominal tomography was performed, finding an image suggestive of recurrent gallstone ileus, treated with laparotomy.

Keywords: Intestinal occlusion. Gallstone ileus. Cholecystoduodenal fistula.

Introducción

El íleo biliar es una rara complicación de la patología biliar que representa del 0.5% al 4% de todas las obstrucciones mecánicas del intestino delgado. Está causado por episodios repetidos de colecistitis a través de una fístula interna entre la vesícula biliar y el duodeno, el estómago o el colon, siendo la causa más frecuente la fístula colecistoduodenal¹.

El diagnóstico temprano del íleo biliar se puede llevar a cabo combinando síntomas clínicos (epigastralgia con náuseas y vómitos) con hallazgos de tomografía computarizada abdominal que demuestren la tríada de Rigler (cálculos ectópicos, obstrucción intestinal y neumobilia)². El manejo quirúrgico es el tratamiento definitivo, y puede ser mediante enterolitotomía, en conjunto con una colecistectomía y la reparación de fístulas (cirugía en una etapa), o por enterolitotomía

*Correspondencia:

Jesús G. Valencia-Martínez

E-mail: dr.valencia_martinez@outlook.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-08-2021

Fecha de aceptación: 07-01-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000678

Cir Cir. 2023;91(2):284-289

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

simple (el procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado). La literatura respalda la enterolitotomía sola como una terapia definitiva para el íleo biliar, ya que se informa que los cálculos retenidos después del tratamiento inicial con enterolitotomía sola permanecerán asintomáticos en el 80-90% de los pacientes³, y además tiene una baja tasa de mortalidad (12%) en comparación con la colecistectomía y la reparación de la fístula (17%); sin embargo, presenta un riesgo de recurrencia⁴.

En general, la tasa de recurrencia del íleo biliar va del 2% al 8.2%, y la tasa de mortalidad del 12% al 20%⁵; siendo esta regularidad la causa secundaria de un cálculo biliar entérico o colecístico no identificado en el momento de la operación inicial⁶. Se ha descrito que el 50% de todas las recurrencias ocurren dentro del primer mes después de la operación inicial, mientras que el resto lo hace dentro de los primeros 2 años, existiendo reportes de hasta 9 años⁷.

El cálculo recurrente se presenta en el íleon con una mayor frecuencia (del 49.5%); también se ha reportado impactación de colon y recto hasta en el 3.8% de los casos⁸. El tamaño promedio de la piedra obstructora es de 3.6 cm, con un rango de 1 a 5-6 cm. La piedra más pequeña reportada que ha causado obstrucción en el intestino delgado fue de 1.5 cm, y en el intestino grueso de 3 cm. El cálculo más grande reportado en la literatura tenía un diámetro de 17.7 cm. A pesar de lo anterior, el tamaño de la piedra parece no tener correlación con el sitio de la obstrucción⁹.

Al momento de la segunda laparotomía por recurrencia del íleo biliar, la obstrucción intestinal se produjo como consecuencia de un solo cálculo en el 89.2% de los casos. También se han reportado dos o más cálculos en el 10.7% de los mismos. Asimismo, en el 42.5% de los casos el sitio de impactación fue distal a la enterolitotomía previa. Por otro lado, en el 22.6% el cálculo impactó en el sitio de la reparación previa, mientras que en el 34.6% el sitio de impactación fue proximal al sitio de la enterolitotomía previa¹⁰.

El íleo biliar recurrente debe considerarse en cualquier paciente con antecedentes de íleo biliar que tenga un segundo episodio de obstrucción del intestino delgado¹¹. A pesar de su tamaño, la exploración abdominal no puede identificar cálculos no obstructores en un número significativo de casos¹². La persistencia de la enfermedad sintomática del tracto biliar después de la operación, o la recurrencia, deben llevar a considerar un segundo procedimiento para la reparación de fístulas y colecistectomía¹³.



Figura 1. Radiografía de abdomen al ingreso que muestra múltiples niveles hidroaéreos sugestivos de oclusión intestinal.

En general, la base para prevenir la recurrencia es realizar esfuerzos meticulosos antes y después de la operación para identificar y eliminar los cálculos ≥ 2 cm, como la realización de ecografía perioperatoria para evidenciar cálculos residuales dentro de la vesícula biliar, y palpar todas las porciones del intestino y la vesícula biliar durante el transoperatorio para garantizar que no haya cálculos retenidos, lo que normalmente evita el problema. La presencia durante el transoperatorio de un cálculo cilíndrico o facetado debe alertar al cirujano sobre la posibilidad de nuevos cálculos¹⁴.

Caso clínico

Varón de 42 años con antecedentes de apendicectomía en 2008 y laparotomía exploradora en mayo de 2014 por oclusión intestinal, realizando liberación de adherencias más apendicectomía.

El paciente acude al servicio de urgencias refiriendo el inicio del padecimiento actual 3 días previos a su ingreso, con presencia de dolor en el epigastrio, de intensidad 6/10, con irradiación en hemicinturón al hipocondrio derecho, acompañado de náusea, vómito de contenido gastroalimentario en múltiples ocasiones e intolerancia a la vía oral. Niega canalización de gases y evacuaciones. A su ingreso presenta presión arterial 100/55 mmHg, frecuencia cardíaca 54 l.p.m., frecuencia respiratoria 19 r.p.m. y temperatura 36 °C. En la exploración física se encuentra abdomen globoso a expensas de panículo adiposo y gas intestinal,

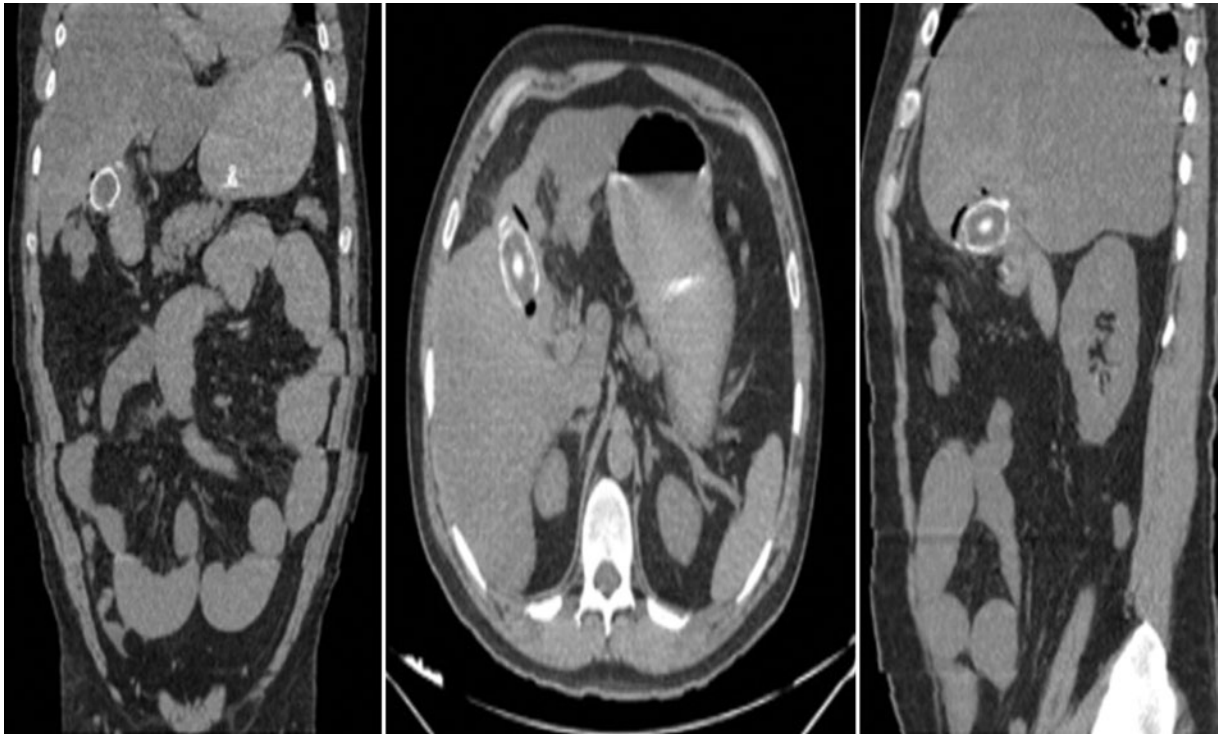


Figura 2. Tomografía computarizada abdominal a las 24 horas de ingreso. Se observa la vesícula biliar con paredes calcificadas, con aparente fístula de la vesícula al duodeno.

blando, depresible, doloroso a la palpación de manera difusa, sin datos de irritación peritoneal. Laboratorios: leucocitos 18,600, neutrófilos 83.3%, linfocitos 8.9%, hemoglobina 18.7 g/dl, hematocrito 60.60%, plaquetas 437,000, tiempo de protrombina 13.2 s, tiempo parcial de tromboplastina 36.6 s, INR (*International Normalized Ratio*) 1.10, Act. (Porcentaje de Actividad) 77.6%, glucosa 206.4 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre 34.5 mg/dl, urea 73.83 mg/dl, creatinina 4.2 mg/dl, sodio 133.5 mEq/l, potasio 4.01 mEq/l, cloro 91.3 mEq/l, calcio 12.2 mg/dl, fósforo 2.2 mg/dl, bilirrubina total 0.8 mg/dl, bilirrubina directa 0.2 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.6 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética 22 UI/l, transaminasa glutámico pirúvica 33 UI/l, albúmina 6.3 g/dl, gammaglutamil transpeptidasa 104 UI/l, fosfatasa alcalina 139 UI/l y lactato deshidrogenasa: 195 UI/l. La radiografía de abdomen a su ingreso muestra múltiples niveles hidroaéreos (Fig. 1).

Se inicia manejo médico con colocación de sonda nasogástrica, control de líquidos, antibioticoterapia intravenosa a base de metronidazol 500 mg/8 h y ceftriaxona 1 g/12 h, antiemético y analgésico. Se revalora el paciente a las 8 horas y ha presentado tres evacuaciones diarreas, sin canalizar gases, con tendencia a la taquicardia, sonda nasogástrica con gasto

de 200 cc de características intestinales; sin embargo, persiste con gastos elevados por sonda nasogástrica, de 1400 cc más 1500 cc de vómito de contenido intestinal. Se realiza tomografía computarizada abdominal a las 24 horas, en la que se observa la vesícula biliar con paredes calcificadas, las cuales presentan solución de continuidad con aparente conexión hacia el duodeno, así como aire libre perivesicular, asas intestinales con adecuado paso del medio de contraste hasta ámpula rectal y escaso gas intraluminal en el intestino delgado. En el mesenterio del intestino delgado se observan cambios de la densidad de la grasa, con una disminución de hasta 50 UH en comparación con el resto de la grasa intraabdominal (Fig. 2).

Ante el estado actual del paciente y con el estudio tomográfico con probable fístula coledocoduodenal, se sospecha íleo biliar y se realiza laparotomía exploradora bajo anestesia general, en la que se encuentran múltiples adherencias firmes y laxas de epiplón a pared e intestino, con líquido de reacción de aproximadamente 100 cc, y lito biliar a 80 cm de la válvula ileocecal, de aproximadamente 3 × 3 cm, con asas de intestino delgado distendidas (Fig. 3). Consecuentemente, se realiza una adherenciólisis interasa de intestino delgado y enterotolitotomía con posterior cierre

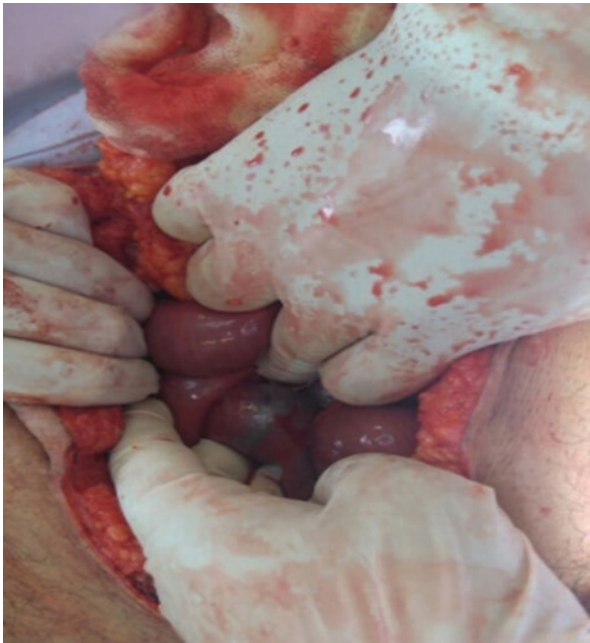


Figura 3. Sitio de oclusión intestinal a 80 cm de la válvula ileocecal.

primario en dos planos, en un tiempo quirúrgico de 1 hora y 40 minutos (Figs. 4 y 5).

Durante las 24 horas posteriores a la cirugía, el paciente presenta mejoría con respecto a la sintomatología clínica, inicia con canalización de gases y evacuaciones, con un manejo de nutrición parenteral parcial, ayuno, analgésicos y antibiótico. El séptimo día posterior al evento quirúrgico se realiza el estudio de tránsito intestinal, en el que se observa el paso hasta el colon y el sigmoides, por lo que se determina iniciar dieta líquida, con adecuada tolerancia, y se progresa paulatinamente. Se retira la sonda nasogástrica y se lleva a cabo el egreso hospitalario en el décimo día después de la cirugía, sin complicaciones.

A pesar de lo anterior, 10 semanas después del primer evento de íleo biliar el paciente acude nuevamente al servicio de urgencias, con inicio del padecimiento actual en los 2 días previos a su ingreso, presentando dolor abdominal de tipo cólico de leve intensidad al inicio que llega a ser incapacitante con una intensidad 9/10. Se acompaña de náuseas y vómito, en múltiples ocasiones de contenido gastro-biliar. Sin canalización de gases en 24 horas y con una última evacuación también 24 horas antes de su ingreso, de características semilíquidas. También presenta hiporexia, astenia, adinamia y ataque al estado general. La presión arterial es de 129/90 mmHg, la frecuencia cardíaca de 140 r.p.m., la frecuencia respiratoria de 20 r.p.m. y la temperatura de 37 °C. El



Figura 4. Enterolitotomía y extracción del lito biliar.



Figura 5. Lito biliar de 3 x 3 cm, causa de la oclusión intestinal.

abdomen se encuentra distendido a expensas de gas intestinal con peristalsis disminuida, doloroso a la palpación de manera difusa, con resistencia muscular voluntaria e involuntaria, timpánico a la percusión en el hemiabdomen superior, sin datos de irritación peritoneal. Los laboratorios al momento de su ingreso muestran leucocitos 13,400, neutrófilos 73.7%, linfocitos 17.2%, hemoglobina 13.20 g/dl, hematocrito 42.10%, plaquetas 340,000, tiempo de protrombina 13.6 s, tiempo parcial de tromboplastina 29.3 s, INR 1.13, Act. (Porcentaje de actividad) 29.3%, glucosa 101.6 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre 15.40 mg/dl,

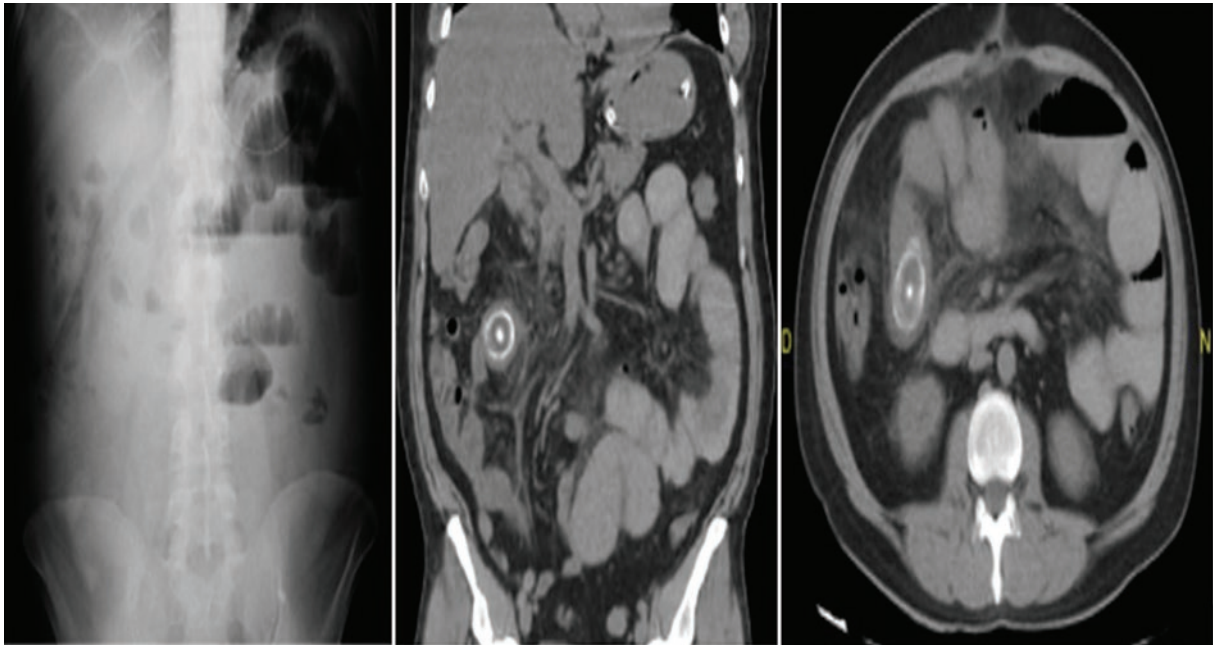


Figura 6. Radiografía de abdomen con presencia de datos de oclusión intestinal y tomografía computarizada abdominal con imagen sugestiva de lito biliar en el intestino delgado.

urea 32.96 mg/dl, creatinina 0.7 mg/dl, sodio 136.1 mEq/l, potasio 3.49 mEq/l, cloro 103.2 mEq/l, calcio 9.2 mg/dl, fósforo 1.8 mg/dl, bilirrubina total 0.5 mg/dl, bilirrubina directa 0.2 mg/dl, bilirrubina indirecta 0.3 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética 14 UI/l, transaminasa glutámico pirúvica 14 UI/l, albúmina 4.1 g/dl, gammaglutamil transpeptidasa 41 UI/l, fosfatasa alcalina 41 UI/l y lactato deshidrogenasa 124 UI/l. Asimismo, la radiografía y la tomografía computarizada de abdomen (Fig. 6) muestran signos de oclusión intestinal, observando en la tomografía una imagen sugestiva de lito en la luz intestinal.

Se inicia el manejo médico a base de ayuno, sonda nasogástrica y control de líquidos, presentando un gasto de 50 cc por la sonda nasogástrica, de características gástricas en 8 horas, por lo que se solicita tiempo quirúrgico con urgencia. Se realiza una laparotomía exploradora en la que se encuentran múltiples adherencias firmes de asa-asa y asa-pared, así como un lito único de 8 x 9 cm en el intestino delgado (sin identificar exactamente el nivel), el cual ocluye el 100% de la luz intestinal. Se realizan la liberación de adherencias, la resección intestinal en el sitio de oclusión y la creación de ileostomía, con un tiempo quirúrgico de 4 horas y 50 minutos.

El paciente tuvo una favorable evolución posquirúrgica temprana, con gastos a través de la ileostomía de más de 800 cc en 24 horas, por lo que se decidió

progresar a dieta blanda, con favorable tolerancia y buena evolución posquirúrgica. Continuó con impregnación antibiótica y su egreso hospitalario tuvo lugar al quinto día del evento quirúrgico.

Con seguimiento en consulta externa, el paciente tuvo una adecuada evolución posquirúrgica, por lo que se decidió programar 4 meses posteriores a la última laparotomía para la restitución del tránsito intestinal. Se realizó entero-enteroanastomosis latero-lateral mecánica a 160 cm del ángulo de Treitz y a 50 cm de la válvula ileocecal. Se mantiene al paciente en ayuno, antibioticoterapia, requerimientos de líquidos, glucosa y electrolitos por soluciones intravenosas, con una adecuada evolución. Comienza con tolerancia a la vía oral, canalización de gases por el recto y evacuaciones 72 horas posteriores a la cirugía. El paciente tiene una evolución posquirúrgica favorable, por lo que se decide su egreso hospitalario con seguimiento por consulta externa, sin complicaciones.

Discusión

En general, la tasa de recurrencia de íleo biliar va del 2% al 8.2%¹⁵, y la tasa de mortalidad es del 12% al 20%¹⁶, que suele presentarse generalmente tras un episodio de colecistitis aguda, sobre todo en pacientes de edad avanzada y mujeres, cursando con abdomen agudo⁷.

En el presente caso nos encontramos ante un paciente de sexo masculino que presentó recurrencia de íleo biliar a las 10 semanas de haber sido operado, y en el que se demuestra la presencia de un segundo cálculo. Se ha informado previamente que la recurrencia de íleo biliar recurrente generalmente ocurre dentro de los 6 meses posteriores a la operación, y el tiempo más rápido registrado ha sido dentro de los primeros 30 días¹⁰; en la literatura existen muy pocos casos de recurrencia más temprana.

Durante la exploración mediante laparotomía se revelaron múltiples adherencias intestinales con separación difícil y exposición poco clara de la vesícula biliar, por lo que una colecistectomía diferida en un lapso de 2 a 6 meses continúa en discusión⁷. En algunos casos favorables, si la colecistectomía parece fácil, se puede asociar la enterotomía de extracción con la condición de efectuar un control radiológico perioperatorio de la vía biliar principal y de suturar transversalmente en uno o dos planos la fístula del borde superior de la primera porción del duodeno, tras reavivar sus bordes y con un drenaje de contacto. Es muy controvertido en la literatura proceder o no con una colecistectomía en presencia de una fístula colecistoduodenal, pero existen datos sustanciales para evitar esta medida debido a su alta morbilidad, aunque no se considera una contraindicación².

Es altamente recomendable que en la primera laparotomía se efectúe una exploración minuciosa para prevenir los cálculos biliares recurrentes; sin embargo, en este caso, aunque se revisó el intestino en la cirugía inicial para detectar la presencia de cálculos adicionales, es probable que el segundo cálculo se encontrara en la vesícula biliar o en el duodeno, dificultando su hallazgo.

Conclusiones

El íleo biliar recurrente es una rara complicación de la patología biliar, con una alta morbilidad cuando ocurre, y debe considerarse en cualquier paciente con antecedente de íleo biliar que tenga un segundo episodio de obstrucción del intestino delgado. La causa del íleo recurrente puede ser secundaria a un cálculo biliar entérico o colecístico no identificado en el momento de la operación inicial, por lo que la exploración minuciosa de todas las porciones intestinales y de la vesícula biliar durante el transoperatorio, acompañado de la realización de ecografía perioperatoria para evidenciar cálculos residuales dentro de la vesícula biliar, son medidas que pueden ayudar a garantizar la seguridad del paciente en la recurrencia de esta patología.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de cirugía general del Hospital Regional Tlalneptlan del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios por el apoyo brindado.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Osagiede O, Pacurari P, Colibaseanu D, Jrebi N. Unusual presentation of recurrent gallstone ileus: a case report and literature review. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019;2019:8907068.
- Jiang H, Jin C, Mo JG, Wang LZ, Ma L, Wang KP. Rare recurrent gallstone ileus: A case report. *World J Clin Cases.* 2020;8:2023-7.
- Jones R, Broman D, Hawkins R, Corless D. Twice recurrent gallstone ileus: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:362.
- Gandamihardja TAK, Kibria SMG. Recurrent gallstone ileus: beware of the faceted stone. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014205795.
- Guttiakonda S, Vaswani KK, Vitellas KM. Recurrent gallstone ileus: a case report. *Emerg Radiol.* 2002;9:110-2.
- Suárez Grau JM, Rubio Chaves C, Alarcón del Agua I, Casado Maestre MD, Tamayo López MJ, Palacios González C, et al. Recidiva de íleo biliar. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:223-5.
- Fiddian RV. Gall-stone ileus recurrences and multiple stones. *Postgrad Med J.* 1959;35:673-6.
- Mir SA. Management and outcome of recurrent gallstone ileus: a systematic review. *World J Gastrointest Surg.* 2015;7:152.
- Hussain Z, Ahmed M, Alexander D, Miller G, Chintapatta S. Recurrent gallstone ileus. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2010;92:4-6.
- Ulreich S, Massi J. Recurrent gallstone ileus. *AJR.* 1979;133:921-3.
- Rabie MA, Sokker A. Cholecystolithotomy, a new approach to reduce recurrent gallstone ileus. *Acute Med Surg.* 2019;6:95-100.
- Aslam J, Patel P, Odogwu S. A case of recurrent gallstone ileus: the fate of the residual gallstone remains unknown. *Case Rep.* 2014;2014:bcr2013203345.
- Iudicello A, Vanstiphout J, Verbelen T. Recurrent gallstone ileus. *Acta Chirurgica Belgica.* 2017;116:184-6.
- Doogue MP, Choong CK, Frizelle FA. Recurrent gallstone ileus: underestimated. *Aust N Z J Surg.* 1998;68:755-6.
- Apollos JR, Guest RV. Recurrent gallstone ileus due to a residual gallstone: a case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2015;13:12-4.
- Vagefi PA, Ferguson CM, Hall JF. Recurrent gallstone ileus: third time is the charm. *Arch Surg.* 2008;143:1118-20.

Quiste paratubárico gigante: reporte de un caso en un hospital público de segundo nivel

Giant paratubal cyst: report of a case in second level public hospital

Edgar S. Salas-Ochoa*, Alfredo López-Rocha y Edilia N. Arce-Sánchez

Servicio de Cirugía General, Hospital General Regional No. 196, Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México

Resumen

Antecedentes. Los quistes paratubáricos gigantes son en su mayoría tumores benignos, con una incidencia del 10%. La tasa de incidencia de neoplasias es del 2 al 3%, incluyendo carcinoma papilar y neoplasias papilares serosas. **Caso clínico.** Mujer de 35 años que comenzó su condición actual 3 años después de un embarazo, con urgencia al orinar, dolor abdominal y sensación de masa abdominal, que fue diagnosticada y protocolizada en un hospital público de segundo nivel del Estado de México, tratada con cirugía abierta y con buena evolución posoperatoria.

Palabras clave: Quistes paratubáricos gigantes. Dolor abdominal. Masa abdominal.

Abstract

Background. Giant paratubal cysts are mostly benign tumors, with an incidence of 10%. The incidence rate of neoplasms is 2% to 3%, including papillary carcinoma and serous papillary neoplasms. **Case report.** A 35-year-old woman who began her current condition 3 years after her pregnancy, with urgency when urinating, abdominal pain and sensation of abdominal mass, who was diagnosed and protocolized in a second public level hospital of the State of Mexico, treated with open surgery, and good postoperative evolution.

Keywords: Giant paratubal cysts. Abdominal pain. Abdominal mass.

Introducción

Los quistes paratubáricos gigantes son en su mayoría tumores benignos, con una incidencia del 10%. La tasa de incidencia de neoplasias es del 2% al 3%, incluyendo carcinoma papilar y neoplasias papilares serosas. Suelen medir entre 1 y 8 cm. Los quistes gigantes son extremadamente raros y su diagnóstico preoperatorio es complicado; se encuentran en el ligamento ancho del útero, entre el ovario y la trompa

de Falopio, muestran un crecimiento lento y progresivo, y surgen de los restos embrionarios^{1,2}.

El curso de la enfermedad comienza con dolor abdominal o aumento en el tamaño del hemiabdomen inferior, complicándose en aproximadamente el 3% de los casos. Estas lesiones se clasifican según su histología en quistes serosos o simples, y según su origen embrionario en quistes mesoteliales (68%), mullerianos (30%) y wolffianos (2%). Se diagnostican con mayor frecuencia entre los 30 y 40 años de edad^{2,3}.

*Correspondencia:

Edgar S. Salas-Ochoa

E-mail: s.edgarochoa@gmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 06-09-2021

Fecha de aceptación: 14-01-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000692

Cir Cir. 2023;91(2):290-293

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

El diagnóstico se realiza con ecografía transabdominal o transvaginal, tomografía computarizada (TC) abdominopélvica y resonancia magnética. Las complicaciones son crecimiento rápido, hemorragia, perforación con hemoperitoneo y torsión. El diagnóstico diferencial incluye apendicitis, hidrosálpinx, hernia encarcelada, embarazo ectópico, quiste mesentérico y linfangioma abdominal.

Caso clínico

Mujer de 35 años, con hipotiroidismo diagnosticado hace 8 años en tratamiento con levotiroxina, adenoma pituitario diagnosticado hace 8 años en tratamiento con cabergolina durante 5 años, alérgica al medio de contraste y a la indometacina. Inicia su padecimiento actual hace 3 años durante el embarazo con diagnóstico de quiste en anexo derecho. Hace 4 meses comienza con urgencia urinaria, dolor abdominal y sensación de masa abdominal. Exploración física: Glasgow 15, abdomen distendido, peristaltismo normal, presencia de masa abdominal en el flanco derecho, bien definida, dolorosa a la palpación. Laboratorios: leucocitos 7 k/ul (miles por litro cúbico), hemoglobina 14 g/dl, plaquetas 328.0 k/ul (miles por litro cúbico), creatinina 0.6 mg/dl, sodio 140 mmol/l, potasio 3.9 mmol/l, examen de orina no patológico. La TC simple (Figs. 1 y 2) reporta lesión hipodensa, septos delgados ocupando la cavidad pélvica y abdominal, depende de la fijación correcta en relación con el cistoadenoma seroso, comprime la vejiga y desplaza las estructuras adyacentes.

Por los resultados de la exploración física y la TC con impresión diagnóstica de cistoadenoma seroso, al tener sospecha de un componente probablemente maligno y acorde a los recursos de hospital de segundo nivel, se optó por un abordaje abierto y se realizó laparotomía exploratoria con salpingooforectomía derecha (Figs. 3 y 4), con sangrado de 50 cc durante el procedimiento, sin complicaciones. Se deja a la paciente en vigilancia, comenzando dieta a las 8 horas, y es egresada sin complicaciones a las 24 horas del procedimiento.

El estudio histopatológico reporta tejido quístico de 17 × 17 × 3 cm, superficie externa lisa de color marrón claro brillante, con líquido transparente en su interior; la superficie interior de la cápsula también de color marrón claro, consistencia suave, superficie lisa y vascularizada; en la pared interna del quiste se encuentra estroma revestido por células epiteliales cilíndricas, sin excrecencias ni pleomorfismo; no se encuentran células neoplásicas malignas en el



Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen y pelvis que muestra un quiste grande (10 × 14 cm) que ocupa la cavidad abdominal.

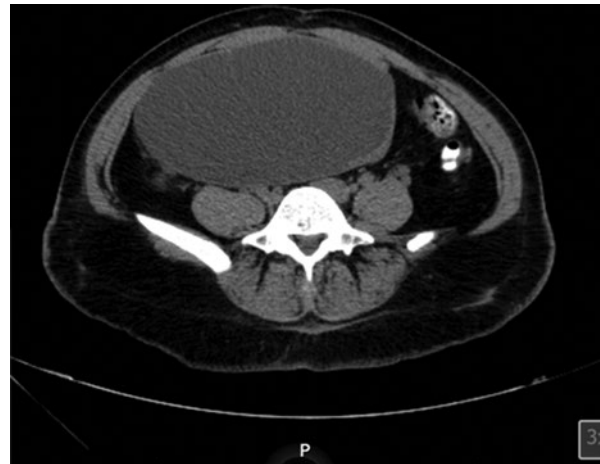


Figura 2. Tomografía computarizada de abdomen y pelvis que muestra una masa quística de contornos definidos y paredes delgadas.

material estudiado. Se integró el diagnóstico de quiste simple parasalpingeo derecho.

Discusión

Los tumores de anexos son una de las causas más comunes de cirugía ginecológica. El 75% se encuentran en el ovario, el 10-17% en las salpinges y solo el 5-10% son paratubáricos. Pueden ser tumores benignos o malignos¹. Dependiendo de su origen embrionario, pueden

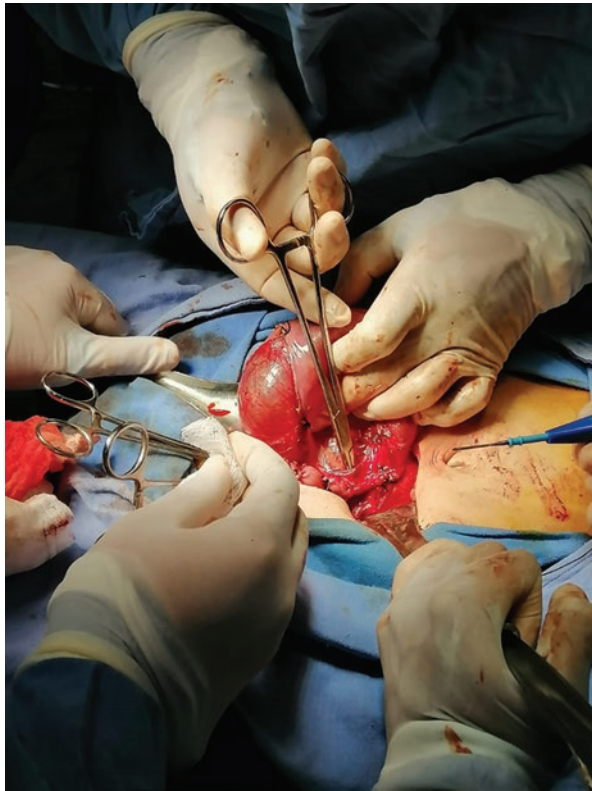


Figura 3. Resección de la masa quística.



Figura 4. Aspecto posoperatorio del quiste gigante.

ser quistes mesoteliales (68%), mullerianos o paramesonérficos (30%), o wolffianos o mesonérficos (2%). Hay pocos casos descritos de tumores gigantes.

Los cistoadenomas son tumores benignos (80%), generalmente pequeños, quistes simples en el ligamento, más a menudo en mujeres fértiles³. Las manifestaciones clínicas son el resultado del crecimiento del quiste (hinchazón y dolor abdominal), torsión, sangrado, infección o perforación del quiste, que causan dolor abdominal agudo^{4,5}. El diagnóstico requiere exploración física y pruebas por imágenes (ecografía, TC y otras). La ecografía es el primer estudio que se realiza, y la tomografía define el tamaño^{6,7}. Siempre es necesaria la extirpación de dichas neoplasias, sin importar el tamaño, por las posibles complicaciones, como riesgo de embarazo ectópico o torsión tubárica, debiéndose realizar una intervención quirúrgica de urgencia. El tratamiento de elección actual es extirpar los quistes por vía laparoscópica, ya que se han demostrado menor morbilidad, menor riesgo de adherencias, reducción del dolor posoperatorio y mejor resultado estético⁸. Siempre y cuando la sospecha de malignidad sea baja, ante la duda de un componente mixto y sospecha de malignidad no se debe elegir una técnica laparoscópica, optando por la vía abierta sin retrasar el diagnóstico y el tratamiento^{1,5}.

Conclusiones

La incidencia del quiste paratubárico gigante se reporta en un 10%, con un riesgo de malignización del 2.9%. El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal y sensación de masa. Los estudios paraclínicos no confirman el diagnóstico; es necesario un diagnóstico posquirúrgico e histopatológico. En el presente reporte de caso se encontró que un procedimiento quirúrgico abierto sigue siendo una opción terapéutica factible cuando se tiene sospecha de malignidad o recursos limitados, evitando retrasar el tratamiento, con adecuada evolución posoperatoria, sin complicaciones y pocos días de estancia hospitalaria.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. García-Puig MA, Ibarri-Jaime AJ, Ortega-León LH, Hernández-González M, Chávez L, Montalvo-Javé EE. Cistoadenoma mucinoso paratubárico gigante. Reporte de un caso. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2014;77:33-6.
2. Cuello M, Merino P, Etcheagaray A, Ortega JP. Distribución de la patología anexial en mujer chilena: experiencia de la Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69:429-40.
3. Torres J, Íñiguez R. Quieste paraovárico gigante en la infancia. Reporte de un caso. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86:117-20.
4. Núñez-Tronconis J, Gómez-Roque G, Perche-Fuenmayor S, Delgado-de Fox M. Quieste gigante de paraovario: reporte de dos casos. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2003;63:161-3.
5. Toufqa Z, Ayouche O, Dafiri R, Chat L. Paratubaire ou annexiel? *Presse Med.* 2019;48:336-9.
6. Mărginean CO, Mărginean C, Melit L, Săsăran V. An incidental diagnosis of a giant paraovarian cyst in a female teenager. *Medicine.* 2018;97:e13406.
7. Samaha M, Woodruff JD. Paratubal cysts: frequency, histogenesis, and associated clinical features. *Obstet Gynecol.* 1985;65:691.
8. Said MR, Bamigboye V. Twisted paraovarian cyst in a young girl. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28:549-50.

Post-COVID-19 in Latin America: a call for research and public policies

Post-COVID-19 en América Latina y el Caribe: un llamado a la investigación y las políticas públicas

Miguel Gallegos^{1,2,3,4*} and Nelson Portillo⁵

¹Faculty of Health Sciences, Universidad Católica del Maule, Maule, Talca, Chile; ²Faculty of Psychology, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Rosario, Argentina; ³Faculty of Psychology, Pontificia Universidade Católica de Minas Gerais, Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil; ⁴Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Instituto Rosario de Investigaciones en Ciencias de la Educación, Santa Fe, Rosario, Argentina; ⁵Centro de Investigación en Neurociencias de Rosario, Facultad de Psicología, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, Rosario, Argentina

Numerous studies have documented a variety of COVID-19 symptoms that persist for quite some time that compromise people's physical and mental health, diminish their ability to work, and affect their quality of life^{1,2}. However, most of these studies have been conducted in Europe, Asia, and the United State. Recent systematic reviews show that very little is known about long COVID-19 in Latin America³⁻⁵.

We suspect the information gap in Latin America and the Caribbean with regard to the collection of epidemiological information about long COVID-19 and what specific actions governments are doing to address it is likely related to the recency of its definition and its translation into diagnosis and practice as well as the limited resources available across already overwhelmed public health systems in the region, among other key reasons. Although the World Health Organization (WHO) offered a specific classification terminology in September 2020 and a clinical definition of the post-COVID-19 condition in October 2021, thus far, the Pan American Health Organization just began addressing these issues in February of 2022. The WHO has defined post-COVID-19 as a condition that:

"Post-COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2

Table 1. Strategic framework for addressing research and public policy post-COVID-19

Recommendations for research and patient follow-up
<p>Start diagnosing post-COVID-19.</p> <p>Adequately assess the number of symptoms and the initial severity of the disease.</p> <p>Differentiate between hospitalized and non-hospitalized patients.</p> <p>Do not use PCR tests as a discharge criterion.</p> <p>The patient's examination should adequately address the current symptomatic status.</p> <p>Consider age, gender, previous health status, and the presence of comorbidities.</p> <p>Inform the patient about the possible manifestations of persistent post-COVID-19.</p> <p>Establish a course of treatment according to the identified symptoms.</p> <p>Provide regular follow-up to patients, preferably by electronic means.</p> <p>Integrate the point of view of patients and/or their families.</p>
Recommendations for establishing public policies
<p>Implement surveillance systems for patients with post-COVID-19.</p> <p>Develop care guidelines for patients with post-COVID-19 involvement.</p> <p>Provide specialized training for healthcare personnel.</p> <p>Organize interprofessional teams to evaluate and address post-COVID-19.</p> <p>Monitor the development of scientific research in the region and beyond.</p> <p>Allocate public funds to conduct research on long COVID-19.</p>

PCR: Polymerase chain reaction

***Correspondence:**

Miguel Gallegos

E-mail: maypsi@yahoo.com.ar

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 05-05-2022

Date of acceptance: 01-06-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000251

Cir Cir. 2023;91(2):294-295

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include fatigue, shortness of breath, and cognitive dysfunction but also others and generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be new-onset following initial recovery from an acute COVID-19 episode or persist from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time. A separate definition may be applicable for children²

To tackle the information gap in Latin America and the Caribbean regarding post-COVID-19, we share some recommendations about research and public policies (Table 1).

Funding

No funding was received.

Conflicts of interest

Authors declare no conflicts of interest.

Ethical responsibilities

Protection of humans and animals. The authors declare that no experiments on humans or animals have been performed for this research.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

1. Moral OR. Post-COVID-19 syndrome: something to think about. *Cir Cir.* 2021;89:848-9.
2. World Health Organization. A Clinical case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-ncov-post_covid-19_condition-clinical_case_definition-2021.1
3. Akbarialabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021;49:1163-86.
4. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, et al. Long COVID through a public health lens: an umbrella review. *Public Health Rev.* 2022;43:1604501.
5. World Health Organization. In the Wake of the Pandemic: Preparing for Long COVID. Available from: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/2021/in-the-wake-of-the-pandemic-preparing-for-long-covid-2021>