



ÓRGANO DE DIFUSIÓN  
CIENTÍFICA DE LA  
ACADEMIA MEXICANA  
DE CIRUGÍA

FUNDADA EN 1933



ISSN: 0009-7411

# CIRUGÍA Y CIRUJANOS

## Contenido

### Artículos originales

- 439 The relationship between results of coronary angiography, Mediterranean-type lifestyle, type D personality, and healthy life expectancy**  
Fusun Afşar, Ahmet Güler, and Habip Yılmaz
- 446 Prevalence, causes, and clinical course of patients with surgical reintervention due to complications during cesarean section**  
Juan G. Vázquez-Rodríguez, Juan Serrano-Rodríguez, Silvia A. Arredondo-Andrade, Fabián G. Chable-Chan, Juan A. García-Bello, and Carlos M. Nájera-Coutiño
- 451 Agreement between incisional and excisional biopsies for hormone receptors and her2 in breast cancer**  
Fernando Candanedo-Gonzalez, Juan C. Cordova-Ramón, Jessica Smeke-Smeke, Wilfredo Valenzuela-Gonzalez, and Armando Gamboa-Dominguez
- 457 Anti-adhesive effect of naturally obtained dicalcium phosphate dihydrate nanoparticles in the rat uterine wound model**  
Begum Kurt, Kerim E. Oksuz, Zeynep D. Sahin-Inan, and Ceylan Hepokur
- 468 Are YouTube videos on smell dysfunction a good source of information for patients seeking a cure for their illness?**  
Sumeyra Doluoglu and Elif K. Celik
- 474 Determination of homeodomain interacting protein kinase 2 polymorphisms rs2058265, rs6464214, and rs7456421 in patients with kidney stone**  
Cavit Ceylan, Omer Gokhan-Doluoglu, Sedat Taştemur, Ibrahim Keleş, Gulay Ceylan, Ahmet Cevdet-Ceylan, Emre Uzun, and Eda Tokat
- 478 Intravenous antibiotic therapy after laparoscopic appendectomy in acute complicated appendicitis: The patient clinical response is the key**  
Andres Mendoza-Zuchini, Laura C. Arce-Polania, and Carlos J. Pérez-Rivera
- 486 Prognostic analysis and outcome of hilar cholangiocarcinoma after radical resection: a retrospective study**  
Ziyang Xu, Zunqiang Zhou, Jiao Guan, Dawei Liu, Xiaodong Li, and Zhengyun Zhang
- 494 Predictivity of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (De Ritis) ratio for detecting bowel necrosis in incarcerated inguinal hernia patients**  
Umit Turan and Ahmet Baris-Dirim
- 501 The effects of health belief model-based intervention on nurses' sterilizing practices when moistening surgical instruments**  
Ruixue Hu, Yanhua Chen, Ting Hu, and Liangying Yi



PERMANYER MÉXICO  
www.permanyer.com

Volumen 91, No. 4, Julio-Agosto 2023

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

# The relationship between results of coronary angiography, Mediterranean-type lifestyle, type D personality, and healthy life expectancy

*Relación entre los resultados de la angiografía coronaria intervencionista, el estilo de vida mediterráneo, los rasgos de personalidad tipo D y la expectativa de vida libre de enfermedad*

Füsun Afşar<sup>1\*</sup>, Ahmet Güler<sup>2</sup>, and Habip Yılmaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Dr. Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Istanbul Başakşehir Çam and Sakura City Hospital, University of Health Sciences; <sup>3</sup>Department of Management, Istanbul 1<sup>st</sup> Region Public Hospitals Presidency. Istanbul, Turkey

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was to determine the relationship between coronary angiography results and Mediterranean-type lifestyle and type D personality. **Methods:** Mediterranean-type lifestyle index and type D personality scale were administered to 230 participants. **Results:** In univariate analysis according to coronary angiography results, a statistically significant effect was determined between the decision for treatment with percutaneous coronary intervention (PCI) and diabetes mellitus, and total and subscale points of Mediterranean lifestyle index, and between the decision for treatment with bypass and body mass index, Mediterranean diet, physical activity, and total points. In multivariate analysis, there was determined to be an effect between the PCI and systolic pressure, and between bypass and body mass index and subscale of physical activity. When disease-free life expectancy was examined, there was seen to be a negative effect of smoking and low Mediterranean diet points for participants with PCI, and of smoking, presence of hypertension, family history, and high type D personal characteristics score for those with bypass decision. **Conclusion:** The evidence-based recommendations for a Mediterranean-type lifestyle stated in cardiovascular disease (CVD) preventative guidelines may have a positive effect on the prevention of CVD, disability-free life, and mortality.

**Keywords:** Coronary angiography. Mediterranean. Lifestyle behaviors. Personality characteristics. Healthy expectancy.

## Resumen

**Objetivo:** Este estudio se llevó a cabo para determinar la relación entre los resultados la angiografía coronaria y el estilo vida mediterráneo y los rasgos personalidad tipo D. **Método:** El índice de estilo de vida de tipo mediterráneo y la escala de personalidad de tipo D se administraron a 230 participantes **Resultados:** Según el resultado angiografía coronaria, subdimensiones intervención coronaria percutánea y diabetes y estilo de vida mediterráneo y puntajes totales en análisis univariante, circunvalación, cuanto a índice masa corporal, dieta estilo mediterráneo, actividad física y puntuación total; en análisis multivariado, se encontró que la intervención coronaria percutánea se asoció con la presión arterial sistólica, circunvalación con el índice masa corporal y subdimensión actividad física. Mirando la esperanza vida libre enfermedades, el tabaquismo y la baja puntuación la dieta tipo mediterránea del participante para el que se tomó la intervención coronaria percutánea, el índice masa corporal bajo, tabaquismo, hipertensión, los antecedentes familiares y los rasgos de personalidad tipo D altos del participante con la circunvalación afectan negativamente la esperanza de vida libre enfermedades. **Conclusión:** Como se indica en las

### \*Correspondence:

Füsun Afşar

E-mail: fusunafsar@maltepe.edu.tr

Date of reception: 31-08-2022

Date of acceptance: 17-04-2023

DOI: 10.24875/CIRU.22000443

Cir Cir. 2023;91(4):439-445

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2023 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/>).

*pautas de prevención enfermedades cardiovasculares, el estilo vida mediterráneo puede tener efectos positivos en la prevención enfermedades cardiovasculares, discapacidad y mortalidad.*

**Palabras clave:** *Angiografía coronaria. Mediterráneo. Estilo de vida. Características de personalidad. Expectativa de vida.*

## Introduction

According to the 2018 global disease burden report, cardiovascular disease (CVD) was the cause of an estimated 17.8 million deaths worldwide in 2017, and this number constituted 31% of all deaths<sup>1</sup>. The development and prognosis of CVD have been strongly associated with nutritional habits and lifestyle. In the globally accepted cardiac health guidelines, a reduction in saturated fats and trans-fatty acids is recommended as an important protective factor, and it has been emphasized that there is a strong relationship between a healthy diet and lifestyle, and a reduction in the incidence of CVD.

Studies in recent years have shown a significant reduction in CVD risk in individuals with a Mediterranean-type diet. The potential effect mechanisms of a Mediterranean-type lifestyle include protection against oxidative stress, inflammation and thrombocyte aggregation, modification of hormones and growth factors, inhibition of nutrient perception pathways with specific amino acid restriction, the intestinal microbiota-mediated production of metabolites that affect metabolic health, and the high beneficial effects on these biomarkers at the start of atherosclerosis<sup>2</sup>. An increase in adherence to a healthy lifestyle determined by combinations of adherence to a Mediterranean diet, physical activity, smoking, and alcohol consumption has been found to be associated with a decrease of > 50% in mortality for all these reasons<sup>3</sup>. A healthy lifestyle has been associated with a 66% risk reduction for CVD, a 60% decrease in stroke, and a 69% decrease in heart failure<sup>4</sup>.

In protective cardiac health guidelines, Mediterranean lifestyle cardiovascular risk factors have also been associated with lower mortality. The personal characteristics and lifestyle of an individual are important determinants of health status. A series of studies have found that type D personality is an independent predictor of cardiac events following percutaneous coronary intervention (PCI). To determine the personality traits of a group of heart patients, the type D personality scale was developed by Denollet, and its validity and reliability were performed in many countries<sup>5,6</sup>. While a Mediterranean lifestyle is a model of healthy living contributing

to health status, there are ongoing studies that type D personal characteristics may be a risk factor in the formation of coronary diseases<sup>7</sup>. Intravascular imaging is the most valuable method to determine the treatment process in detecting lesions and fragility markers in patients presenting with CVD. The aim of this study was to determine the relationship between coronary angiography results and a Mediterranean-type lifestyle and type D personality characteristics.

## Methods

The study was conducted with face-to-face interviews of all the patients who underwent coronary angiography in an A1-level Specialism Training and Research Hospital. It was calculated to be necessary to include 207 patients F-test family used 0.90 power, 0.05 error, 0.25 effect size. Demographic data were recorded and the Mediterranean-type lifestyle index and type D personality scale were applied to all the participants<sup>8</sup>. Mediterranean-type lifestyle index (MEDLIFE) is a 28-item derived index consisting of questions about food consumption (fifteen items), traditional Mediterranean dietary habits (seven items) and physical activity, and rest and social interaction habits (six items). Participants who report that they do not consume the Mediterranean lifestyle index are given 0 points, and participants who do consume 1–points.

Type D personality scale comprises seven items each for the negative affectivity and social inhibition subscales. Examples of the items are “I often feel unhappy” (NA) and “I feel inhibited in social interactions” (SI). The items are rated on a 5-point Likert scale from 0 (*false*) to 4 (*true*)<sup>5,8</sup>.

In the statistical analyses, G\*Power 3.1.9.4, RStudio version 2022.02.1, and IBM SPSS vn. 22.0 software were used. When evaluating the data was used with frequency tables, Shapiro-Wilk test (for normality), differences were with the Kruskal-Wallis H test, Mann-Whitney U-test (with Bonferroni correction), univariate/multivariate logistic regression analysis for risk factors, and effect of age with Cox regression analysis.

A descriptive statistical analysis and univariate/multivariate logistic regression model for risk factors were performed.

**Table 1. Distribution of the demographic data of the patients according the coronary angiography results**

Angio result	Medical treatment		PCI		Bypass		p*
	Mean ± SD	Kurtosis; skewness	Mean ± SD	Kurtosis; skewness	Mean ± SD	Kurtosis; skewness	
Age (years)	57.79 ± 9.59	1.26; -0.35	58.96 ± 11.45	6.95; -1.66	64.61 ± 6.95	-1.12; -0.04	0.0001 <sup>†</sup>
Weight (kg)	80.07 ± 13.7	-0.29; 0.18	83.54 ± 12.44	0.02; 0.17	77.03 ± 12.64	-0.95; -0.25	0.028 <sup>†</sup>
Height (cm)	165.98 ± 9.22	0.55; 0.13	167.83 ± 8.78	-0.46; -0.06	167.21 ± 8.49	0.3; 0.23	0.469
BMI	29.15 ± 5.19	2.24; 1.18	29.74 ± 4.58	1.17; 0.84	27.52 ± 3.84	-0.77; -0.55	0.069
SBP	138.02 ± 16.5	0.69; 0.57	142.14 ± 13.23	-0.09; 0.37	145.41 ± 15.94	-1.4; 0.18	0.025 <sup>†</sup>
DBP	80.94 ± 10.14	-0.15; -0.51	81.01 ± 8.21	-0.25; -0.34	82.56 ± 14.01	-0.96; 0.18	0.764

\*Kruskal-Wallis H test.

†p &lt; 0.05 statistically significant.

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure.

**Table 2. Distribution of the type D personality characteristics and Mediterranean-type lifestyle index according to the coronary angiography results**

Angio result	Medical treatment		PCI		Bypass		p*
	Mean ± SD	Kurtosis; skewness	Mean ± SD	Kurtosis; skewness	Mean ± SD	Kurtosis; skewness	
Consumption of food	11.21 ± 2.82	-0.67; -0.43	9.8 ± 3.29	1.73; -1.13	9.24 ± 2.5	1.18; -0.47	0.0001 <sup>2†</sup>
Diet ability	6.33 ± 1.56	0.55; -1.02	5.3 ± 2.06	-0.65; -0.5	5.93 ± 1.83	0.58; -1.14	0.003 <sup>†</sup>
Physical activity	5.67 ± 1.73	-0.74; -0.34	4.73 ± 2.01	-0.77; -0.25	4.12 ± 2.11	-0.9; -0.44	0.0001 <sup>1,2†</sup>
Total	23.21 ± 5.05	-0.73; -0.23	19.83 ± 5.84	0.58; -0.94	19.29 ± 3.96	0.88; -0.38	0.0001 <sup>1,2†</sup>
D type personality	21.15 ± 8.19	0.78; 0.72	21.63 ± 9.34	-0.31; 0.43	21.08 ± 6.94	0.9; 0.57	0.979

\*Kruskal-Wallis H test.

†p &lt; 0.05 statistically significant.

‡Mann-Whitney U-test.

1: Medical treatment versus PCI.

2: Medical treatment versus bypass.

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure.

## Ethical approval

The study was carried out with the permission of the Health Sciences Hospital Clinical Research Ethics Committee (decision no: KAEK/2022.07.231). Written informed consent was obtained from all the study participants.

## Results

The patients were examined in three different categories according to the coronary angiography results. The treatment decisions were made of medical treatment for 84 (36%) patients, PCI for 71 (31%), and a bypass procedure for 75 (33%).

The mean age of the patients was determined to be 60.37 ± 9.99 years (46-79), body mass index (BMI) was 28.80 ± 4.67 (19.53-46.06), and systolic blood pressure

was 141.70 ± 15.62 (100-188). In all three groups, BMI was in the range of 25-30 (overweight) and systolic blood pressure was > 135 mmHg. A statistically significant difference was determined between the medical treatment and the bypass group in respect of systolic blood pressure (p < 0.0001), and age (p = 0.012) (Table 1).

The bypass group patients were determined to have statistically significantly lower subscale and total points in the MEDLIFE compared to the other groups (p < 0.05). Consumption of food was statistically significantly higher at 11.21 ± 2.82 in the medical treatment group, compared to 9.80 ± 3.29 in the PCI group and 9.24 ± 2.50 in the bypass group (p = 0.006, p < 0.0001) (Table 2).

For the patients consuming Mediterranean-type food, the decision was made for medical treatment as a result of the coronary angiography. The diet ability was recorded as 6.33 ± 1.56 for the medical treatment



**Table 3. The effect of Mediterranean-type lifestyle and type D personality characteristics on the patients in the medical treatment and PCI groups**

Angio medical and PCI	Univariate*				Multivariate†			
	p	Exp (B)	95% C.I. for EXP (B)		p	Exp (B)	95% C.I. for EXP (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.487	(+) 1.011	0.980	1.043	0.544	(+) 0.988	0.950	1.027
BMI	0.454	(+) 1.025	0.961	1.094	0.456	(+) 1.028	0.956	1.106
Systolic BP	0.095	(+) 1.018	0.997	1.041	0.027 <sup>‡</sup>	(+) 1.034	1.004	1.064
Smoking	0.332	(+) 0.834	0.578	1.204	0.978	(+) 1.006	0.649	1.559
Family history	0.129	(+) 0.734	0.493	1.094	0.606	(+) 0.885	0.557	1.407
DM	0.030 <sup>‡</sup>	(+) 0.697	0.504	0.965	0.061	(+) 0.692	0.471	1.017
HT	0.548	(+) 1.103	0.802	1.516	0.084	(+) 1.445	0.951	2.195
Consumption of food	0.006 <sup>‡</sup>	(-) 0.857	0.766	0.957	0.618	(-) 0.961	0.823	1.123
Diet ability	0.001 <sup>‡</sup>	(-) 0.73	0.605	0.879	0.060	(-) 0.796	0.627	1.010
Physical activity	0.003 <sup>‡</sup>	(-) 0.765	0.641	0.913	0.064	(-) 0.802	0.634	1.013
Total	0.0001 <sup>‡</sup>	(-) 0.89	0.834	0.949	-	-	-	-
D type personality	0.732	(+) 1.006	0.970	1.044	0.149	(+) 1.033	0.988	1.080

\*Univariate logistic regression analysis.

†Univariate logistic regression analysis p < 0.05.

‡Statistically significant.

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DM: diabetes mellitus.

group,  $5.93 \pm 1.83$  for the bypass group, and  $5.3 \pm 2.06$  for the PCI group, and there was determined to be a statistically significant difference between the medical treatment and PCI groups ( $p = 0.001$ ). The physical activity subscale points were statistically significantly higher at  $11.21 \pm 2.82$  in the medical treatment group than in the PCI ( $9.80 \pm 3.29$ ) and bypass ( $9.24 \pm 2.50$ ) groups ( $p = 0.006$  and  $p < 0.0001$ , respectively). The total points of the MEDLIFE were determined to be statistically significantly higher in the medical treatment group ( $23.21 \pm 5.05$ ) than in the PCI group ( $21.63 \pm 9.34$ ) and the bypass group ( $21.08 \pm 6.94$ ) ( $p < 0.0001$ ).

The effects of demographic characteristics, MEDLIFE, and type D personality characteristics were investigated in the patients who applied with PCI compared to the patients who received medical treatment, according to the coronary angiography results. As a result of the analysis, it was seen that age, BMI, systolic blood pressure, smoking, family history, diabetes mellitus (DM), and hypertension (HT) increased the decision for PCI, and the statistical significance was determined to be associated with a diagnosis of DM in univariate analysis, and with systolic blood pressure in multivariate analysis ( $p < 0.05$ ). As both the total and subscale points of the MEDLIFE decreased, so

there was an increase in the decision for PCI, and this was determined to show statistical significance in univariate analysis ( $p < 0.05$ ) (Table 3).

The effects of demographic characteristics, MEDLIFE, and type D personality characteristics were investigated in the patients applied with bypass compared to the patients who received medical treatment, according to the coronary angiography results. As a result of the analysis, it was seen that age, systolic blood pressure, smoking, family history, the presence of DM, and HT increased the decision for bypass, and the statistical significance was determined to be associated with age, systolic blood pressure, smoking, family history, and a diagnosis of DM in univariate analysis and with age, smoking, and family history in multivariate analysis ( $p < 0.05$ ). As the BMI and both the total and subscale points of the MEDLIFE decreased, so there was an increase in the decision for bypass, and BMI, Mediterranean-type diet, physical activity, and total points were determined to show statistical significance in univariate analysis, and BMI and the physical activity subscale in multivariate analysis ( $p < 0.05$ ) (Table 4).

Smoking and low Mediterranean-type diet points of the patients in the PCI group had a negative effect on

**Table 4. The effect of Mediterranean-type lifestyle and type D personality characteristics on the patients in the medical treatment and bypass groups**

Angio medical versus bypass	Univariate*				Multivariate†			
	p	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)		p	Exp (B)	95% C.I. for Exp (B)	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Age	0.0001‡	(+) 1.105	1.058	1.155	0.0001‡	(+) 1.139	1.065	1.219
BMI	0.031‡	(-) 0.923	0.858	0.993	0.0001‡	(-) 0.769	0.670	0.884
Systolic BP	0.006‡	(+) 1.028	1.008	1.049	0.068	(+) 1.032	0.998	1.068
Smoking	0.019‡	(+) 0.658	0.464	0.933	0.007‡	(+) 0.496	0.298	0.827
Family history	0.0001‡	(+) 0.47	0.324	0.682	0.028‡	(+) 0.556	0.330	0.938
DM	0.004‡	(+) 0.627	0.454	0.865	0.120	(+) 0.678	0.415	1.107
HT	0.073	(+) 0.738	0.529	1.029	0.277	(+) 0.747	0.442	1.263
Consumption of food	0.0001‡	(-) 0.759	0.667	0.864	0.354	(-) 0.922	0.776	1.095
Diet ability	0.140	(-) 0.869	0.720	1.047	0.901	(-) 1.018	0.767	1.352
Physical activity	0.0001‡	(-) 0.661	0.550	0.794	0.042‡	(-) 0.748	0.565	0.990
Total	0.0001‡	(-) 0.828	0.764	0.897	-	-	-	-
D type personality	0.950	(-) 0.999	0.958	1.041	0.151	(+) 1.043	0.985	1.104

\*Univariate logistic regression analysis.

†Univariate logistic regression analysis  $p < 0.05$ .

‡Statistically significant.

BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DM: diabetes mellitus.

disease-free life expectancy ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1A). Low BMI, smoking, the presence of HT, family history, and high type D personality characteristics points of the patients in the bypass group had a negative effect on disease-free life expectancy ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1B).

## Discussion

The content of the previous randomized controlled studies, systematic examinations, meta-analyses, and observational studies in respect of the primary prevention of CVDs has focused on subjects such as risk evaluation, diet, exercise/physical activity, obesity and weight loss, type 2 DM, blood cholesterol, HT, stopping smoking, and the use of aspirin. At the core of all these issues, it is stated that atherosclerotic cardiovascular diseases can be prevented only if clinicians can provide individuals with healthy lifestyle behaviors with evidence-based recommendations<sup>9</sup>.

The results of the present study showed that the group for whom medical treatment was decided had higher sub-scale and total MEDLIFE points. In a study of 5966 patients showing the relationship between a Mediterranean diet and cardiovascular events, it was shown that adherence

to a Mediterranean diet reduced the risk of CVD independently of risk factors<sup>10</sup>. In a pioneering primary prevention study in Spain, which included patients at high cardiovascular risk, a Mediterranean diet was seen to reduce CVD by 30% compared to a low-fat diet<sup>9</sup>. There are also studies showing the relationship of CVD with physical activity in the Mediterranean lifestyle in addition to the Mediterranean diet as evidence-based lifestyle recommendations stated in the CVD prevention guidelines<sup>11</sup>. In studies in Spain, the combined effect of good adherence to a Mediterranean diet with increased physical activity showed positive effects on mortality<sup>12-14</sup>. In a meta-analysis of 45 studies which evaluated four randomized controlled studies and 32 independent observation groups, a Mediterranean diet was seen to be associated with positive cardiovascular health outcomes<sup>15</sup>.

In the present study of 230 participants, the BMI value was in the range of 25-30 (overweight) and systolic blood pressure was  $> 135$  mmHg. Despite the strong relationship between obesity and the development of CVD in the previous studies, the results obtained from large meta-analyses have shown that patients with CVD and BMI above the normal range generally have a better prognosis<sup>16</sup>. In a prospective

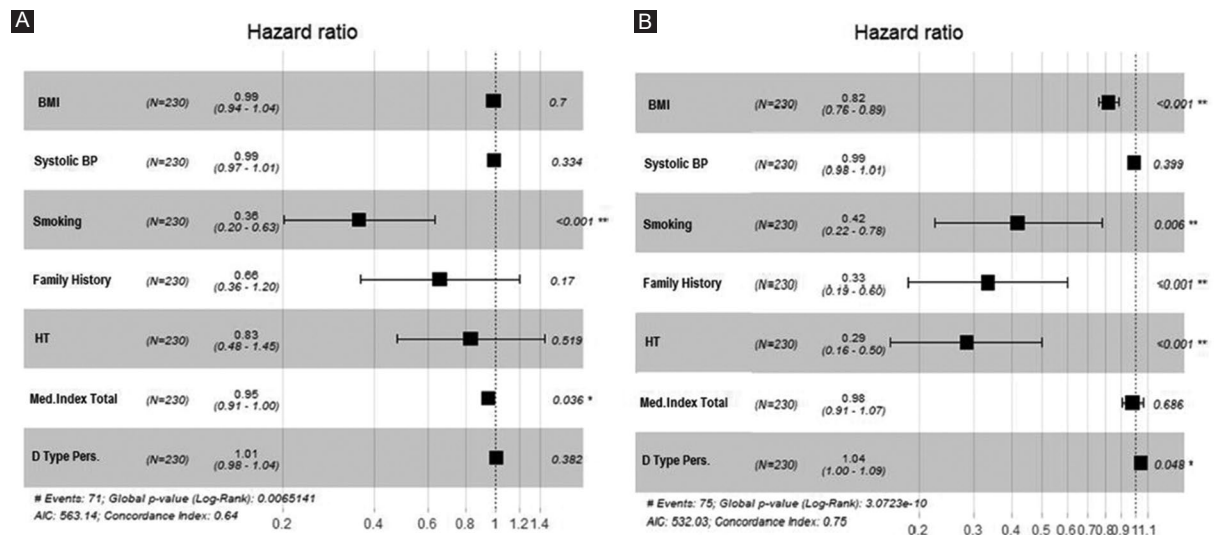


Figure 1. A: disease-free life expectancy in the percutaneous coronary intervention group patients. B: bypass group patients.

study that initially included 717 patients, there was no correlation between BMI and major advanced cardiovascular events in 201 patients in a 3.9-year follow-up period, but the percentage of body fat mass showed an effect<sup>17</sup>. In the present study, the BMI of the bypass group patients was determined to be lower than the values of the other two groups. Life expectancy is especially affected in patients with bypass. Consistent with findings in the literature, the systolic blood pressure was also found to be higher in the bypass group of the present study. In the literature related to systolic blood pressure as one of the risk factors for coronary artery disease, a study with 1457 participants reported that for every 10 mmHg increase in systolic blood pressure, there was a 53% higher risk of atherosclerotic CVD<sup>18</sup>. The analysis at the temporary patient level of seven randomized clinical studies which included 3912 patients from 2004 to 2016, there was seen to be a significant step-by-step relationship of increasing quartiles of systolic blood pressure with survival curves, and cumulative major adverse cardiovascular events<sup>19</sup>. The previous studies have shown a relationship between the Mediterranean lifestyle and BMI and systolic blood pressure. When the effects of BMI and diet quality on mortality have been examined independently, it has been determined that individuals with a normal BMI but low Mediterranean diet points have high mortality compared to those with high Mediterranean diet points and obese or normal BMI values, and obese individuals showed a lower increase in cardiovascular mortality<sup>20</sup>.

There are several studies in the literature showing a relationship between diabetes and CVD risk, and when there are major adverse cardiovascular events, the negative effects have been stated of several factors related to diabetes such as instant blood glucose, fasting blood glucose, and glycosylated hemoglobin A1c<sup>21,22</sup>. Studies in recent years in particular have been directed at determining the effect and prognosis in major adverse CVDs. It is thought that in the evaluation of major adverse cardiovascular events, the TyG index, independently of known cardiovascular risk factors, will predict future major adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome and could be a beneficial marker for risk classification and prognosis in patients with the acute coronary syndrome<sup>23-25</sup>. In the present study, a diagnosis of diabetes and MEDLIFE were seen to have a statistically significant effect, especially on the patients who applied with PCI<sup>26</sup>.

In addition to the known risk factors in patients who underwent bypass in the present study, type D personality characteristics showed a negative effect on disease-free life expectancy. Although there are few studies in the literature with large samples, it has been emphasized that type D personality characteristics are an important part of the psychosocial risk factors that affect coronary artery disease prognosis. In a meta-analysis of 12 studies including 5341 participants, there was seen to be a significant increase in the mortality risk of coronary artery disease patients with type D personality characteristics<sup>27</sup>.

## Conclusion

The results of this study demonstrated a relationship between Mediterranean-type lifestyle, type D personality characteristics, the known risk factors of CVD, and the treatment decision made according to the result of coronary angiography. As an evidence-based lifestyle recommendation stated in the CVDs prevention guidelines, a Mediterranean-type lifestyle may have positive effects on the prevention of CVD, a disability-free life, and mortality. To be able to reach a conclusion about the relationship with type D personality characteristics, there is a need for further studies with larger samples.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

## Funding

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

## 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 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

- Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736-88.
- Foscolou A, Georgousopoulou E, Magriplis E, Naumovski N, Rallidis L, Matalas AL, et al. The mediating role of Mediterranean diet on the association between Lp(a) levels and cardiovascular disease risk: a 10-year follow-up of the ATTICA study. *Clin Biochem*. 2018;60:33-7.
- Bruninx A, Scheenstra B, Dekker A, Maessen J, van 't Hof A, Kietse-laer B, et al. Using clinical prediction models to personalise lifestyle interventions for cardiovascular disease prevention: a systematic literature review. *Prev Med Rep*. 2022;25:101672.
- Barbaresko J, Rienks J, Nothlings U. Lifestyle indices and cardiovascular disease risk: a meta-analysis. *Am J Prev Med*. 2018;55:555-64.
- Denollet J. DS14: standard assessment of negative affectivity, social inhibition, and Type D personality. *Psychosom Med*. 2005;67:89-97.
- Yu XN, Zhang J, Liu X. Application of the Type D Scale (DS14) in Chinese coronary heart disease patients and healthy controls. *J Psychosom Res*. 2008;65:595-601.
- Gao J, Wang L, Liang H, He Y, Zhang S, Wang Y, et al. The association between a combination of healthy lifestyles and the risks of hypertension and dyslipidemia among adults-evidence from the northeast of China. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32:1138-45.
- Sotos-Prieto M, Santos-Beneit G, Bodega P, Pocock S, Mattei J, Peñalvo JL. Validation of a questionnaire to measure overall Mediterranean lifestyle habits for research application: the MEDiterranean LIFEs-tyle index (MEDLIFE). *Nutr Hosp*. 2015;32:1153-63.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019;140:e596-646.
- Amor AJ, Serra-Mir M, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvado J, Fitó M, et al. Prediction of cardiovascular disease by the Framingham-REGICOR equation in the high-risk PREDIMED cohort: impact of the Mediterranean diet across different risk strata. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e004803.
- Echeverría G, Tiboni O, Berkowitz L, Pinto V, Samith B, von Schultzendorff A, et al. Mediterranean lifestyle to promote physical, mental, and environmental health: the case of Chile. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:8482.
- Diolintzi A, Panagiotakos DB, Sidossis LS. From Mediterranean diet to Mediterranean lifestyle: a narrative review. *Public Health Nutr*. 2019;22:2703-13.
- Ruiz-Estigarribia L, Martínez-González MA, Díaz-Gutiérrez J, Gea A, Rico-Campà A, Bes-Rastrollo M. Lifestyle-related factors and total mortality in a Mediterranean prospective cohort. *Am J Prev Med*. 2020;59:e59-67.
- Mata-Fernández A, Hershey MS, Pastrana-Delgado JC, Sotos-Prieto M, Ruiz-Canela M, Kales SN, et al. Mediterranean lifestyle reduces the risk of cardiovascular disease in the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31:1728-37.
- Sotos-Prieto M, Ortolá R, Ruiz-Canela M, Garcia-Esquinas E, Martínez-Gómez D, Lopez-Garcia E, et al. Association between the Mediterranean lifestyle, metabolic syndrome and mortality: a whole-country cohort in Spain. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20:5.
- Martínez-González MA, Gea A, Ruiz-Canela M. The Mediterranean diet and cardiovascular health. *Circ Res*. 2019;124:779-98.
- Xia JY, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Association of body mass index with mortality in cardiovascular disease: new insights into the obesity paradox from multiple perspectives. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29:220-5.
- Medina-Inojosa JR, Somers VK, Thomas RJ, Jean N, Jenkins SM, Gomez-Ibarra MA, et al. Association between adiposity and lean mass with long-term cardiovascular events in patients with coronary artery disease: no paradox. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e007505.
- Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, Psaty BM, Lima JA, Budoff M, et al. Association of normal systolic blood pressure level with cardiovascular disease in the absence of risk factors. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1011-8.
- Clark D 3<sup>rd</sup>, Nicholls SJ, St John J, Elshazly MB, Ahmed HM, Khraishah H, et al. Visit-to-visit blood pressure variability, coronary atheroma progression, and clinical outcomes. *JAMA Cardiol*. 2019;4:437-43.
- Michaelsson K, Baron JA, Byberg L, Hoijer J, Larsson SC, Svennblad B, et al. Combined associations of body mass index and adherence to a Mediterranean-like diet with all-cause and cardiovascular mortality: a cohort study. *PLoS Med*. 2020;17:e1003331.
- Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD009825.
- Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux MC, Coffin-Boutreux C, Coste P, et al. Glycemic variability is a powerful independent predictive factor of midterm major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42:674-81.
- Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, Zhang HY, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:80.
- Ma X, Dong L, Shao Q, Cheng Y, Lv S, Sun Y, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with Type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19:31.
- Vitale M, Masulli M, Calabrese I, Rivellese AA, Bonora E, Signorini S, et al. Impact of a Mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control, and body weight in people with Type 2 diabetes: a real-life study. *Nutrients*. 2018;10:1067.
- Grande G, Romppel M, Barth J. Association between Type D personality and prognosis in patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2012;43:299-310.

# Prevalence, causes, and clinical course of patients with surgical reintervention due to complications during cesarean section

*Prevalencia, causas y curso clínico de pacientes con reintervención quirúrgica debido a complicaciones durante la cesárea*

Juan G. Vázquez-Rodríguez<sup>1\*</sup>, Juan Serrano-Rodríguez<sup>2</sup>, Silvia A. Arredondo-Andrade<sup>1</sup>, Fabián G. Chable-Chan<sup>3</sup>, Juan A. García-Bello<sup>4</sup>, and Carlos M. Nájera-Coutiño<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Intensive Care Unit, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3; <sup>2</sup>Department of Maternal Fetal Medicine, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3; <sup>3</sup>Department of Emergency, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"; <sup>4</sup>Health Research Division, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social. Mexico City, Mexico

## Abstract

**Objective:** The objective of the study is to identify the prevalence, causes, and clinical evolution of patients with surgical reintervention due to complications during cesarean section. **Materials and methods:** The file of the Toco-Surgical Unit of the Gynecological Obstetrics Hospital No. 3 of the National Medical Center "La Raza" Mexican Institute of Social Security was reviewed to know the total number of patients undergoing cesarean section from January to December 2019 and cases with reintervention due to complications during cesarean section were selected. Their general data, the cause of reintervention, stay in the intensive care unit (ICU), hospital stay, and mortality were studied. The data were analyzed with descriptive statistics using the statistical program SPSS version 20. **Results:** It was found that 3371 patients underwent cesarean section, of which 1.60% (54 cases) underwent reoperation for the following reasons: Unpacking 27.79%, obstetric hemorrhage 20.37%, bleeding due to uterine atony 20.37%, hysterotomy commissure hematoma 18.52%, uterine infiltration 3.70%, vascular injury 3.70%, bladder injury 3.70%, and colonic injury 1.85%. The ICU stay was  $3.79 \pm 2.03$  days, hospital stay was  $13.67 \pm 11.16$  days, and mortality was 1.85%. **Conclusion:** The prevalence of reintervention was reduced, bleeding was the main cause, and the clinical evolution was satisfactory with low mortality.

**Keywords:** Cesarean section. Cesarean section complications. Abdominal reoperation. Obstetric intensive care.

## Resumen

**Objetivo:** Identificar la prevalencia, causas y evolución clínica de las pacientes con reintervención quirúrgica por complicaciones durante la cesárea. **Material y métodos:** Se revisó el archivo de la Unidad de Toco-Quirúrgica del Hospital Ginecobstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social para conocer el total de pacientes sometidas a cesárea desde enero hasta diciembre de 2019 y se seleccionaron los casos con reintervención por complicaciones durante la cesárea. Se estudiaron sus datos generales, la causa de reintervención, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), estancia en hospital y la mortalidad. Los datos se analizaron con estadística descriptiva utilizando el programa estadístico SPSS versión 20. **Resultados:** Se encontró que 3371 pacientes fueron sometidas a cesárea de las cuales 1.60% (54 casos) se reintervinieron por las siguientes causas: desempaquetamiento 27.79%, hemorragia obstétrica 20.37%, sangrado

### \*Correspondence:

Juan G. Vázquez-Rodríguez

E-mail: juangustavovazquez@hotmail.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: 26-07-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000261

Cir Cir. 2023;91(4):446-450

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)



por atonía uterina 20.37%, hematoma de la comisura de histerotomía 18.52%, infiltración uterina 3.70%, lesión vascular 3.70%, lesión vesical 3.70% y lesión colónica 1.85%. La estancia en UCI fue  $3.79 \pm 2.03$  días, estancia en hospital  $13.67 \pm 11.16$  días y mortalidad 1.85%. **Conclusión:** La prevalencia de reintervención fue reducida, el sangrado fue la principal causa y la evolución clínica resultó satisfactoria con baja mortalidad.

**Palabras clave:** Cesárea. Complicaciones de la cesárea. Reintervención abdominal. Cuidados intensivos obstétricos.

## Introduction

Surgical resolution of pregnancy through cesarean section is one of the most important advances in contemporary perinatal medicine. Cesarean section has had an extraordinary impact in reducing maternal and perinatal mortality<sup>1</sup>. It is the most frequently performed surgery in the world and is increasing every year. Reports have documented its increase in both developed nations and developing countries<sup>2,3</sup>. Frequencies exceed the 10-15% recommended by the World Health Organization for performing said surgery<sup>4</sup>. The experts have explained that the preference of the method for the convenience of the doctor, surgery at the request of the patient, and pathologies secondary to a first surgery are situations that have been added to the maternal, placental, and fetal indications that are ordinarily taken into account to perform a cesarean section<sup>5</sup>.

With this scenario, it is possible that the number and nature of complications during cesarean section also have some change compared to previous reports, particularly when the cesarean section is repeated one or more times<sup>6</sup>. Possible complications during caesarean section have been known for decades, including bleeding in the layer of the surgical bed, bleeding from the hysterotomy commissures, uterine infiltration, hematomas, accidental damage to arterial or venous vascular structures, injuries to the ureters, urinary bladder, and intestines<sup>7</sup>. Liver rupture during manual revision of the gland and splenic tear are rare or infrequent complications, but they can occur. In any case, all of them can force a subsequent intervention.

Surgical reintervention is a relatively frequent entity that is usually derived from a first surgical procedure that could have been unsatisfactory that detected a problem that was not resolved due to the hemodynamic or ventilatory conditions of the patient, due to post-surgical complications derived from intrinsic factors and/or extrinsic and even due to deficiencies in the surgical technique itself. A new operation constitutes an extra trauma with greater possibilities of imbalance of the patient's homeostatic mechanisms, increased complications and higher mortality<sup>8-10</sup>. In addition, the number of

reinterventions is part of the parameters used to evaluate the quality and efficiency of hospital services<sup>11</sup>. The objective of this research is to identify the prevalence, causes, and clinical course of patients with surgical reintervention due to complications during cesarean section.

## Materials and methods

This is an observational, longitudinal, retrospective, retrolective, and descriptive study in a series of cases. The admission record to the Toco-surgery Unit of the Gynecology-Obstetrics Hospital No. 3 of the National Medical Center "La Raza" of the Mexican Institute of Social Security Mexico City was reviewed to know the total number of patients undergoing cesarean section in the period from January to December 2019. Patients who were reoperated due to complications during cesarean section were selected. Routinely, after their reintervention, all the patients were admitted to the intensive care unit (ICU) for surveillance and were later transferred to a general ward. The files were consulted to document general data, the cause of reinterventions, their clinical course, ICU stay, hospital stay, and mortality. Before conducting the study, authorization was obtained from the local Health Research and Health Research Ethics Committees (Registration R-2019-3504-11). Data were analyzed with descriptive statistical measures (mean, median, standard deviation, and range) using the statistical program SPSS version 20.

## Results

It was found that during the year 2019, the cesarean section was performed on 3371 patients, of which 1.60% (54 cases) underwent a surgical reintervention, which were the subjects of the present study. Their mean age was 32.12 years and parity 3 with a pregnancy of  $35 \pm 3.5$  weeks. The following comorbidities were found: Overweight 64.81% (35 cases), previous pregnancy with placenta previa 44.4% (24 cases), history of severe pre-eclampsia 20.37% (11 cases), type 1 diabetes mellitus 14.81% (8 cases), primary hypothyroidism 7.4% (4 cases), exogenous grade I

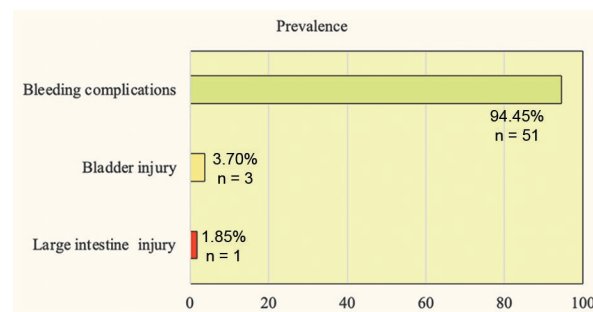
obesity 7.4% (4 cases), previous pregnancy with HELLP syndrome 5.5% (3 cases), uterine myomatosis 3.7% (2 cases), congenital scoliosis 1.85% (1 case), exogenous obesity Grade II 1.85% (1 case), chronic systemic arterial hypertension 1.85% (1 case), and primary antiphospholipid antibody syndrome 1.85% (1 case). It was found that 51.85% of the patients had a previous cesarean section (28 cases) and 18.52% had two previous cesarean sections (10 cases). For 29.63% of the patients, the cesarean section was their first surgery (16 cases).

The indications for cesarean section in the 54 patients studied had the following distribution: Placental alterations 53.70% (29 cases), unreliable fetal status 27.78% (15 cases), and maternal indications 18.52% (10 cases). In no case was the cesarean section performed by the doctor's preference or at the request of the patient. Complications during cesarean section that required reintervention were related to bleeding 94.45% (51 cases) followed by urinary bladder injuries 3.70% (2 cases) and large intestine injury 1.85% (1 case). Figure 1 in turn, the distribution of complications related to bleeding was as follows; Surgical bed bleeding 27.79% (15 cases), obstetric hemorrhage 20.37% (11 cases), persistent bleeding due to uterine atony 20.37% (11 cases), hemorrhage from a hysterotomy commissure 18.52% (10 cases), uterine infiltration 3.70% (2 cases), and bleeding due to accidental injury of a uterine artery 3.70% (2 cases). In all cases, the complications were corrected by performing only one reintervention table 1.

The mean stay in the ICU was  $3.79 \pm 2.03$  days and in the hospital was  $13.67 \pm 11.16$  days. There were no patients transferred to other hospitals. Mortality was 1.85% (1 case), and it was a patient with an urgent cesarean section indicated for severe pre-eclampsia with HELLP syndrome and a bleeding ruptured hepatic hematoma that was managed during surgery with the Pringle maneuver, packing, and closure of the abdominal cavity. This patient had to undergo immediate surgical reintervention due to persistent bleeding that was uncontrollable and progressed to Class IV hypovolemic hemorrhagic shock, cardiorespiratory arrest, and death in the operating room.

## Discussion

3371 women who underwent cesarean section in 2019 were studied. It was found that the prevalence of patients with reintervention due to complications during surgery was 1.60% (54 cases), a very low figure



**Figure 1.** Complications during cesarean section that required reintervention in 54 patients (100%).

compared to data from series from other countries such as Holland 1997<sup>7</sup>, Brazil 2004<sup>12</sup>, Sudan 2014<sup>13</sup>, and India 2016<sup>14</sup>. As can be seen in table 2, the number of cases studied in this investigation is greater than the number of patients in any of the other series. It also highlights that the highest frequency of complications during cesarean section corresponds to the report by Umbeli et al.<sup>13</sup> in patients from Sudan 49.80% and that the lowest frequency was that of our study. The data from this series showed that the main complications that led to reintervention were hemorrhagic, followed by bladder injury and colonic injury with very low percentages. Thus, the causes were not different from the type of intraoperative complications identified in previous reports<sup>7,12-14</sup>.

The stay in the ICU of the 54 patients studied was similar to the average of other patients in the same highly specialized center, but the hospital stay was longer<sup>15</sup>. These data could have been a consequence of the longer post-surgical recovery time in a general ward, but not in the ICU, which imply a rapid recovery from his critical condition. Mortality in our series was very low (1.85%), and it was a patient with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome with massive bleeding due to a ruptured hepatic hematoma, a situation of extreme severity, and poor prognosis in any scenario. In general, the data support the opinion that the clinical course of the patients studied was successful.

Finally, the following comments are pertinent. The data presented here correspond to patients from a highly specialized medical unit that concentrates the most complicated cases of high-risk pregnancy in Mexico City and the central zone of the country and does not necessarily have a general representativeness. The hospital that hosts this research belongs to an institution affiliated with the Mexican health sector (Mexican Institute of Social Security), so in no case was the cesarean

**Table 1. Complications during cesarean section, prevalence, and reintervention in 54 patients**

Complications during cesarean section	Prevalence	Number of cases	Reintervention technique
Bleeding complications	94.45	51	
Of the surgical bed	27.79	15	Unpacking
Obstetric hemorrhage	20.37	11	Local hemostasis
Uterine atony	20.37	11	Hysterectomy
Commissure hemorrhage	18.52	10	Local suture
Uterine infiltration	3.70	2	Hysterectomy
Vascular injury	3.70	2	Uterine artery ligation
Bladder injury	3.70	2	Primary closure
Large intestine injury	1.85	1	Primary closure
Total	100	54	

**Table 2. Historical comparison of the prevalence of complications during cesarean section**

Author, country and year	Cases	Complications	
		Prevalence	Type
Van Ham et al. <sup>7</sup> Holland (1997)	2,647	14.8%	Uterine laceration 10.1% Hemorrhage > 1,000 cc 4% Others 0.7%
Nomura et al. <sup>12</sup> Brazil (2004)	998	13.8%	Extend of hysterorrhaphy 7% Obstetric hemorrhage 6% Uterine atony 0.7% Bladder injury 0.1%
Umbeli et al. <sup>13</sup> Sudan (2014)	470	49.8%	Obstetric hemorrhage 23.1% Extended of hysterorrhaphy 22.7% Intestine injury 2.8% Bladder injury 0.6% Ureteral injury 0.2%
Jain et al. <sup>14</sup> India (2016)	1,349	2.5%	Obstetric hemorrhage 1.3% Extended of hysterorrhaphy 0.9% Uterine infiltration 0.3%
Vázquez et al. <sup>15</sup> México (2019) Current study	3,371	1.60% n 54*	Bleeding from the surgical bed 0.44%, n 15 Obstetric hemorrhage 0.33%, n 11 Uterine atony 0.33%, n 11 Commissure hemorrhage 0.29%, n 10 Uterine infiltration 0.060%, n 2 Accidental arterial injury 0.060%, n 2 Bladder injury 0.060%, n 2 Large intestine injury 0.030%, n 1

\*The data are shown as the percentage and number of cases (n) for each type of complication since they are very small fractions.

section performed due to the doctor's preference for the method or at the request of the patient. In addition, the casuistry corresponds to the year 2019, which represents the last regular year before the COVID-19 pandemic, a disease that changed the routine of humanity,

so the frequency of cesarean sections may possibly be different due to the effect of viral illness such as a maternal factor, due to deterioration of the fetal state, due to the preference of the medical staff, or due to the express request of the patient. Thus, the reports on the

frequency of the cesarean section and its intraoperative complications in times of the COVID-19 pandemic and after it will be relevant because they can show different results.

## Conclusion

The prevalence of reintervention due to complications during cesarean section was 1.60%, the main cause was hemorrhage, and the clinical course was satisfactory with very low mortality.

## Funding

The authors declare that no funding was received from any public or private institutions

## 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.

## Use of artificial intelligence for generating text.

The authors declare that they have not used any type of generative artificial intelligence for the writing of this manuscript, nor for the creation of images, graphics, tables, or their corresponding captions.

## References

1. Antoine C, Young BK. Cesarean section one hundred years 1920-2020: the good, the bad and the ugly. *J Perinat Med.* 2021;49:5-16.
2. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, et al. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Global Health.* 2015;3:e260-70.
3. Hehir MP, Ananth CV, Siddiq Z, Flood K, Friedman AM, D'Alton ME. Cesarean delivery in the United States 2005 through 2014: a population-based analysis using the Robson 10-group classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219:105.e1-11.
4. World Health Organization. WHO Statement on Caesarean Section Rates. Geneva, Switzerland: WHO; 2015. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO\\_RHR\\_15.02\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/161442/WHO_RHR_15.02_eng.pdf)
5. ACOG committee opinion No. 761. Cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol.* 2019;133:e73-7.
6. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1226-32.
7. Van Ham MA, van Dongen PW, Mulder J. Maternal consequences of caesarean section. A retrospective study of intra-operative and postoperative maternal complications of caesarean section during a 10-year period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74:1-6.
8. Ortiz Fernández M, de la Rosa CP, Ponce RC. Riesgo de reintervención quirúrgica abdominal; Estudio de casos y controles. *Rev Esp Med Quir.* 2005;10:25-8.
9. Berghella V. Cesarean Birth: Postoperative Issues; 2015. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/cesarean-birth-postoperative-issues>
10. Pérez-Guerra JA, Vázquez-Hernández M, Ramírez-Moreno R, López-García FR. Reintervenciones abdominales: prevalencia en cirugías electivas y urgencias. *Cir Cir.* 2017;85:109-13.
11. Paneque RE. Indicadores de calidad y eficiencia de los servicios hospitalarios. Una mirada actual. *Rev Cubana Salud Pública.* 2004;30:17-36.
12. Nomura RM, Alves EA, Zugaib M. Maternal complications associated with type of delivery in a university hospital. *Rev Saúde Pública.* 2004;38:9-15.
13. Umbeli T, Salah I, Kunna A, Elmahgoub A, Nasr A, Rabaa A. Maternal and neonatal complications associated with caesarean section in the second stage of labour at Omdurman maternity hospital during 2012-2013. *Merit Res J Med Med Sci.* 2014;2:225-8.
14. Jain M, Patel A. A cross sectional study of rate, indications and complications of primary caesarean section. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2016;5:1814-9.
15. Vázquez-Rodríguez JG, Fernández-Ruiz L, Camacho-Castillo L. Causas, curso, clínico y desenlace de pacientes con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos de un hospital de Ginecología y Obstetricia de la ciudad de México. *Ginecol Obstet Mex* 2022;90:417-26.

# Agreement between incisional and excisional biopsies for hormone receptors and her2 in breast cancer

## Concordancia de biopsia incisional y escisional en receptores hormonales y her2 en cáncer de mama

Fernando Candanedo-Gonzalez<sup>1\*</sup>, Juan C. Cordova-Ramón<sup>2</sup>, Jessica Smeke-Smeke<sup>3</sup>, Wilfredo Valenzuela-Gonzalez<sup>4</sup>, and Armando Gamboa-Dominguez<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Universidad Anahuac, Ciudad de México; <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa; <sup>5</sup>Departamento de Patología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. Mexico

### Abstract

**Introduction:** Breast cancer is the leading cause of cancer mortality in Mexican women. **Objective:** The objective of the study was to identify concordances among core needle biopsy (CNB) and excisional biopsies (EB) regarding diagnosis, hormonal receptors (HR), and human epidermal growth factor receptor 2 (Her2). **Materials and methods:** Core number, demographic data, histological type, and treatment were documented for each sample. Reported HR and Her2 score from both samples were compiled. **Results:** 70 women with both CNB/EB were included. Median age was 58 (36-87) years; initial diagnosis in CNB were invasive ductal 56 (80%), lobular 10 (14%), and mixed 4 (6%) carcinomas. Diagnostic agreement among CNB and EB was of 97%,  $k = 0.65$ . A concordance of 92% ( $k = 0.75$ ), 75% ( $k = 0.26$ ), and 67% ( $k = 0.46$ ) was observed for estrogen receptors, progesterone receptors, and Her2 determinations, and positive predictive values in CNB were 0.96, 0.89, and 0.44, respectively. **Conclusion:** HR and Her2 concordances using manual-immunohistochemistry (IHC) were found within the range of values obtained using automatized-IHC. When compared to tumor heterogeneity, technical/reading errors contribute more to discordances.

**Keywords:** Concordance. Core needle biopsy. Breast cancer. Hormonal receptors. Her2.

### Resumen

**Introduction:** El cáncer de mama es la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres mexicanas. **Objetivo:** Identificar la concordancia entre la biopsia con aguja de corte (BAC) y la biopsia escisional (BE) con respecto al diagnóstico, receptores hormonales (RH) y Her2. **Material y Métodos:** Se registró el número de fragmentos cilíndricos, datos demográficos, tipo histológico y tratamiento. Se recopilaron resultados de RH y Her2. **Resultados:** Se incluyeron 70 mujeres con mediana de edad de 58 años. El diagnóstico inicial en BAC fue carcinoma ductal invasivo 56 (80%), lobular 10 (14%) y mixtos 4 (6%). El acuerdo de diagnóstico entre BAC y BE fue del 97%,  $k = 0.65$ . Se observó una concordancia de 92% ( $k = 0.75$ ), 75% ( $k = 0.26$ ) y 67% ( $k = 0.46$ ) para las determinaciones de receptor de estrógenos (RE), receptor de progesterona (RP) y Her2, y los valores predictivos positivos en BAC fueron 0.96, 0.89 y 0.44, respectivamente. **Conclusión:** Los RH y la concordancia de Her2 mediante inmunohistoquímica (IHC) manual se encuentran dentro del rango de valores obtenidos mediante el uso de IHC automatizada. Los errores técnicos/de lectura contribuyeron más a discordancia que la heterogeneidad tumoral.

**Palabras clave:** Concordancia. Biopsia con aguja gruesa. Cáncer de mama. Receptores hormonales. Her2.

#### \*Correspondence:

Fernando Candanedo-Gonzalez

E-mail: fa\_candanedo@yahoo.com.mx

Date of reception: 28-03-2022

Date of acceptance: 24-08-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000197

Cir Cir. 2023;91(4):451-456

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/>).



## Introduction

Breast cancer is the leading cause of cancer mortality in Mexican women since 2006, accounting for 14% of cancer-related deaths<sup>1</sup>, and yet, scarce information is available on tumor sampling and subcellular determinations<sup>2</sup>. Estrogen receptors (ER) and progesterone receptors (PR) along with c-erbB2 human epidermal growth factor receptor 2 (Her2) and Ki-67 expression are currently used to classify invasive epithelial breast tumors into four clinically relevant categories<sup>3</sup>. Immunohistochemistry (IHC) is the current method to accomplish such measurements, quantifying its nuclear or membrane signals<sup>2,3</sup>. Concern about IHC results compelled its automatization and nowadays to “next generation IHC”<sup>4</sup>. However, for economic reasons in developing countries most laboratories are still doing them manually. How much confidence should be given to measurements in these settings?

The trend for less radical surgeries as a treatment for breast cancer brings the opportunity to use core needle biopsies (CNB) and excisional biopsies (EB) in the same patient and, it offers the chance to bring about concordance studies regarding IHC analyses. Few studies addressing concordance of ER, PR, and Her2 have been published<sup>5-17</sup>. Such studies have shown a good proficiency of CNB for morphologic diagnosis and subcellular studies. Most of the published series are based on automatized protocols of IHC excluding patients submitted to neoadjuvant therapy and showed a concordance rate for ER, PR, and Her2 in core needle biopsies and excisional resections of 62-98%, 69-89%, and 60-98%, respectively<sup>5-17</sup>.

Our aim was to calculate concordances among core needle biopsies and EB regarding histological type, ER, PR, and Her2 in consecutive patients, including those receiving neoadjuvant treatments without a complete pathologic response.

## Materials and methods

### Study population

A search of medical records at the Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutricion Salvador Zubiran was performed and patients with suspicious breast lesions submitted to CNB with subsequent EB, being lump excision, radical mastectomy, or quadrantectomy due to *in situ* or invasive breast carcinoma were retrieved since January 2008 through

December 2012. Medical charts of each patient were reviewed, and clinical information on gender, presentation, and age at diagnosis was recorded. The pathology reports from the diagnostic CNB and EB were reviewed. The data recorded from the CNB were core number, histological type of lesion, and IHC results. Data recorded from the excision were type of excision, tumor type according to the WHO classification, size, and ER, PR, and Her2 results. In both samples, the reported ER, PR, and Her2 score was compiled. The study followed the guidelines of the Declaration of Helsinki and was approved by the institutional review board. Patient identity and its pathological specimens remained anonymous in the context of this study. Cases were grouped as tumors as *in situ* carcinoma (either ductal or lobular), invasive carcinoma (either ductal or lobular), mixed, or other types of invasive carcinoma.

### IHC analyses

In our institution, IHC is done manually and is interpreted according to the college of the American pathologists guidelines. Briefly, deparaffinized 1.5  $\mu\text{m}$  tissue sections on charged slides were submitted to antigen retrieval for 20' in an electric pressure cooker and mounted in cover plates in a plastic rack (Thermo Scientific, Cashire UK). Protein and endogen peroxidase was blocked for 5' and the primary antibody incubated for 45'. After washing with Tris-buffered saline (TBS), two drops of mouse/rabbit immunodetector biotin link was applied for 10' and rinsed with TBS. Finally, two drops of mouse/rabbit immunodetector HRP were used and slides developed with DAB under microscopic (Olympus CH2) observation. Extension of the stain was evaluated in neoplastic cells and classified as 0% or negative, 1-25%, 26-50%, 51-75%, and > 75% as positive and, nuclear staining intensity in a scale from 0 to 3+. Her2 score was obtained according to the American society of clinical oncology guidelines, considering 0/1+ as negative, 3+ as positive, and 2+ equivocal. ER detection was performed with 6F11, RBT11, or 1D5 clones, for PR either 16, RBT22, or PgR636 clones were used. All Her2 assessments were made using HercepTest™, Dako (Glostrup, Denmark), and the manufacturer protocol. Equivocal Her2 results were considered in the analysis only if gene amplification was confirmed or discarded by either chromogenic (CISH) or fluorescent (FISH) *in situ* hybridization.

Disagreement among CNB and EB was considered when a change from noninvasive to invasive carcinoma or vice versa was observed in hematoxylin and eosin sampling or when a change from positive/negative in incisional biopsy turned on negative/positive in excisional resection for hormonal receptors (HR) and Her2 determinations.

### **Statistical analyses**

Descriptive statistics were employed to summarize the characteristics of the study population. Discordant reports led us to review all samples from that patient to ascertain pre analytical, analytical, or post-analytical reasons. Concordance analysis by means of a kappa coefficient test was performed using SPSS 15.0 for Windows. Sensibility, specificity, and predictive values were calculated considering excisional resections as the gold standard. Significance test was two sided.

## **Results**

### ***Clinicopathologic characteristics of the study population***

We recorded 424 surgical specimens from 321 patients, and 70 women with both CNB and surgical excision turn out to be the body of this study. When a patient had more than two breast biopsies, the one obtained closer to CNB sampling was preferred, if complete pathologic response was observed in the final excision, the case was discarded. Median age was 58 (36-87) years. Initial diagnosis of the patients in CNB was invasive ductal 56 (80%), lobular 10 (14%), and mixed 4 (6%) carcinomas; four were *in situ* lesions. Half of the patients had stage I/II disease, and neoadjuvant chemotherapy was received by 38 (54%).

The concordance rate of primary diagnosis of *in situ* or invasive cancer between the core biopsy and the excision specimens was 97%. Nine discordances in morphologic diagnosis were explained by mixed phenotypes of the invasive carcinoma in four EB (two ductal in CNB become lobular in EB; two lobular in CNB become ductal in EB), and because only two *in situ* lesions were observed in CNB, whereas infiltrative carcinoma admixed with the *in situ* lesion was identified in EB or because in 2 CNB of invasive ductal carcinoma, only *in situ* carcinoma was observed in

EB. The one left was a poorly sampled CNB (one tissue fragment) with crushing artifact diagnosed as ductal invasive, which turned out to be invasive lobular carcinoma in the final excision.

### **IHC findings**

Six pairs of samples were excluded from the IHC analysis because the surgical pathology report of CNB (2) and EB (4) did not include ER, PR, or Her2 determinations. In addition, four Her2 misleading samples lacking CISH/FISH amplification procedures were excluded. Thus, concordance analysis was based on 64 patients for HR and in 60 pairs of samples for Her2. A concordance of 92% (kappa 0.75), 75% (kappa 0.26), and 67% (kappa 0.47) was observed for ER, PR, and its two determinations between CNB and EB, and the positive predictive values were 0.96, 0.89, and 0.44, respectively.

ER discordances between CNB and EB in six patients were due to tumor heterogeneity with weak nuclear staining (2 cases), associated with neoadjuvant treatment (1 case), as well as with technical variations in IHC, leading to slides without adequate external controls (2 cases) and misinterpretation of the slide by the original observer (1 case). Discordances with PR were identified in 18 patients and its source attributed to technical and reading mistakes (7 each), neoadjuvant chemotherapy (4 cases), and signal heterogeneity (3 cases); some pairs having more than one factor. Her2 variations were observed in seven patients among CNB and EB. Variations were associated with tumor heterogeneity (3 cases), technical (3 cases), and reading errors (3 cases). Any discordance in diagnosis and HR/Her2 interpretation was more frequent if the number of tissue fragments by CNB sampling was less than three 29/31 (93%) versus 8/39 (21%), ( $p < 0.0001$ ).

Discordances in HR and Her2 determinations were observed in 27 patients; the consequences of these variations were clinically irrelevant in 26 because hormonal treatment was granted using ER or PR results in CNB and Her2 treatment based on a positive result in either core biopsy or excision specimen. Serious implications were observed in one patient (Fig. 1).

## **Discussion**

A concordance series of CNB and excisional resections of malignant breast tumors, -without excluding those submitted to the current neoadjuvant

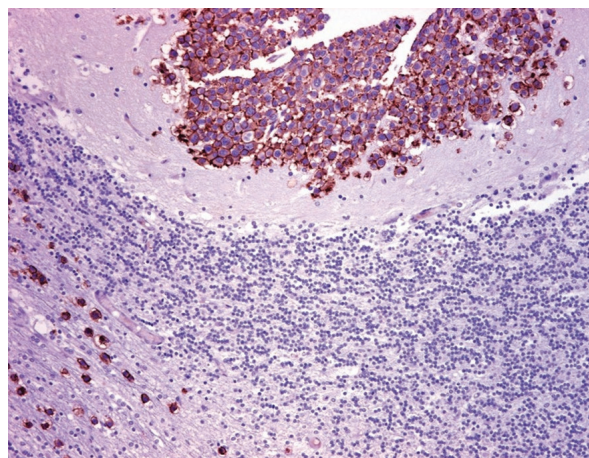
**Table 1. Concordance of core needle and excisional biopsy interpretation of immunohistochemistry performed on infiltrative lesions**

Author	Country	n	IHC method	ER%	PR%	HER2%
Mann GB, et al., 2005 <sup>6</sup>	Australia	100	A	86	83	80
Cahill RA, et al., 2006 <sup>7</sup>	Ireland	95	U	70	72	64
Burge Ch, et al., 2006 <sup>8</sup>	USA	87	A	95	89	96
Usami S, et al. 2007 <sup>9</sup>	Japan	111	A	95	88	88
Wood B, et al., 2007 <sup>10</sup>	Australia	100	U	96	90	87
Sutela A, et al., 2008 <sup>11</sup>	Finland	41	A	83	88	93
Arnedos M, et al., 2009 <sup>12</sup>	UK	336	U	98	85	98
Park SY, et al., 2009 <sup>13</sup>	Korea	104	U	99	97	86
Richer C, et al., 2009 <sup>14</sup>	Germany	164	U	75	75	54
Tamaki K, et al., 2010 <sup>15</sup>	Japan	353	A	93	78	89
Lorgis V, et al., 2011 <sup>16</sup>	France	175	A	84	78	98
Ricci MD, et al., 2012 <sup>17</sup>	Brazil	69	U	95	87	78
Present study	Mexico	64	M	92	75	67

IHC: immunohistochemistry; A: automatic; M: manual; U: unknown.

therapies, accurately reveal the day-to-day surgical pathology practice. None of the published articles<sup>5-16</sup> (Table 1) is based on manual IHC and frequently do not mention the type of clones used. The present series include consecutive cases, even those receiving neoadjuvant therapies without complete pathologic response and, performing the IHC procedures manually. This is a common practice in countries with limited resources.

Factors more frequently associated with discordances among both measurements were sampling and IHC omissions (pre-analytical) and interpretation of the slides (analytical). In contrast with previous studies<sup>5-17</sup>, tumor heterogeneity and neoadjuvant treatments were less related to discrepancies. Some information is available on the impact of tumor sampling in diagnosis and IHC interpretation in CNB. Patients with less than four tissue cores have higher probabilities of inadequate diagnosis/subcellular measurements, than those with more than four<sup>9,13,15,18</sup>. This finding move us to qualify the sampling we receive as adequate ( $\geq 4$  cores) or inadequate ( $< 4$  cores) in our surgical pathology report, to prospectively share possible disagreements in excisional specimens. As we did not find relevant clinical disagreements with HR in both measurements, only a warning was made to our technical staff to select and use in every run adequate positive/



**Figure 1.** A discordant her2 evaluation with cerebellar metastases. Epithelial cells had strong membrane signal and a CNB of the primary lesion read negative. The breast cancer was evaluated before the introduction of the “Seguro Popular.”

negative controls; a frequent omission observed in this review. Since hormonal blocking agents are prescribed using data from ER and PR, none of our tested patients with discordances was excluded of receiving this therapy.

A different picture was observed regarding Her2 with 33% of discordant evaluations in CNB and EB. A reading mistake excluded of specific blocking

agent therapy to a patient in whom we observed the natural history of a Her2 type invasive ductal carcinoma. Reading mistakes, technical omissions, and heterogeneity in IHC expression contribute to Her2 discordances. Although within previous series concordance rates (Table 1)<sup>5-16</sup>, the observed Her2 discordances were too high for current pathology practice. As a consequence, all 1+, 2+, and 3+ Her2 IHC results will be submitted to chromogenic amplification assessments in this facility for the next 12 months, and a blind double check of the slides was advised for all breast samples. Mexico lacks of a national proficiency assessment programs of IHC and pathologist should contrast the IHC results with the morphology of the infiltrative lesion, i.e., consider features suggestive of Her2 discordances the presence of a positive result in a Grade 1 tumor. Recommendations sustained and shared in some previous reports<sup>14,19,20</sup>.

IHC automatization brings more interlaboratory consistency but without statistically significant differences in the estimation of nuclear HR percentage/intensity signal when compared with manual procedures<sup>21</sup>. Besides, the percentage of HR-positive cells assessment is more reliable than intensity signal interpretation, suggesting that combining percentage of positive cells and signal intensity as a score, lack of a practical advantage<sup>22</sup>. Budget availability is considered the main reason for IHC automation, our current cost of a manual slide is less than US 20 dollars, and it will rise more than the double with the marketed closed IHC platforms. We wager here for a model of morphological tests in sound with our pockets, in contrast with other scenarios<sup>23</sup>.

In conclusion, acceptable concordances were observed for diagnosis and HR, but worrisome results were identified for Her2 determination using hand-made IHC protocols. The main sources of disagreements were analytical and poor sampling of suspicious breast lesions with fewer than three core needle biopsies.

## Funding

The authors declare that they have not received funding.

## Conflicts of interest

The 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 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 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

- Palacio-Mejia LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Avila M. Regional differences in breast and cervical cancer mortality in Mexico between 1979-2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51 Suppl 2:s208-19.
- Chávarri-Guerra Y, Villareal-Garza C, Liedke PE, Knaulm F, Mohar A, Finkelstein DM, et al. Breast cancer in Mexico: a challenge to health and the health system. *Lancet Oncol.* 2012;13:e335-43.
- Sørrie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10869-74.
- Taylor CR, Levenson RM. Quantification of immunohistochemistry--issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. *Histopathology.* 2006;49:411-24.
- Di Loreto C, Puglisi F, Rimondi G, Zuiani C, Anania G, Della Mea V, et al. Large core biopsy for diagnostic and prognostic evaluation of invasive breast carcinomas. *Eur J Cancer.* 1996;32A:1693-700.
- Mann GB, Fahey VD, Feleppa F, Buchanan MR. Reliance on hormone receptor assay of surgical specimens may compromise outcome in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5148-54.
- Cahill RA, Walsh D, Landers RJ, Watson RG. Preoperative profiling of symptomatic breast cancer by diagnostic core biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:45-51.
- Burge CH, Chang HR, Apple SK. Do the histologic features and results of breast cancer biomarker studies differ between core biopsy and surgical excision specimens? *Breast.* 2006;15:167-72.
- Usami S, Moriya T, Amari M, Suzuki A, Ishida T, Sasano H, et al. Reliability of prognostic factors in breast carcinoma determined by core needle biopsy. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37:250-5.
- Wood B, Junckerstorff R, Sterrett G, Frost F, Harvey J, Robbins P. A comparison of immunohistochemical staining for oestrogen receptor, progesterone receptor and her2 in breast core biopsies and subsequent excisions. *Pathology.* 2007;39:391-5.
- Sutela A, Vanninen R, Sudah M, Berg M, Kiviniemi V, Rummukainen J, et al. Surgical specimen can be replaced by core samples in assessment of ER, PR and Her2 for invasive breast cancer. *Acta Oncol.* 2008;47:38-46.
- Arnedos M, Nerurkar A, Osin P, A'Hern R, Smith IE, Dowsett M. Discordance between core needle biopsy (CNB) and excisional biopsy (EB) for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) and Her2 status in early breast cancer (EBC). *Ann Oncol.* 2009;20:1948-52.
- Park SY, Kim KS, Lee TG, Park SS, Kim SM, Han W, et al. The accuracy of preoperative core biopsy in determining histologic grade, hormone receptors, and human epidermal growth factor receptor 2 status in invasive breast cancer. *Am J Surg.* 2009;197:266-9.
- Richter-Ehrenstein C, Muller S, Noske A, Schneider A. Diagnostic accuracy and prognostic value of core biopsy in the management of breast cancer: a series of 542 patients. *Int J Surg Pathol.* 2009;17:323-6.
- Tamaki K, Sasano H, Ishida T, Miyashita M, Takeda M, Amari M, et al. Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and Her2 status of breast cancer patients. *Cancer Sci.* 2010;101:2074-9.



16. Lorgis V, Algros MP, Villanueva C, Chaigneau L, Thierry-Vuillemin A, Nguyen T, et al. Discordance in early breast cancer for tumor grade, estrogen receptor, progesterone receptors and her2 status between core needle biopsy and surgical excisional primary tumor. *Breast*. 2011;20:284-7.
17. Ricci MD, Filho CM, Filho HR, Filassi JR, Pinotti JA, Baracat EC. Analysis of the concordance rates between core needle biopsy and surgical excision in patients with breast cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2012;58:532-6.
18. Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, Dershaw DD, Evans WP, Bassett L, et al. Percutaneous core biopsy of the breast: effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166:341-6.
19. Bilous M, Dowsett M, Hanna W, Isola J, Lebeau A, Moreno A, et al. Current perspectives on HER2 testing. A review of national testing guidelines. *Mod Pathol*. 2003;16:173-82.
20. Wolff AC, Hammond EH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:241-56.
21. Regitnig P, Reiner A, Dinges HP, Höfler G, Müller-Holzner E, Lax SF, et al. Quality assurance for detection of estrogen and progesterone receptors by immunohistochemistry in Austrian pathology laboratories. *Virchows Arch*. 2002;441:328-34.
22. Arihiro K, Umemura S, Kurosumi M, Moriya T, Oyama T, Yamashita H, et al. Comparison of evaluations for hormone receptors in breast carcinoma using two manual and three automated immunohistochemical assays. *Am J Clin Pathol*. 2007;127:356-65.
23. Bettigole C. The thousand-dollar Pap smear. *N Engl J Med*. 2013;369:1486-7.



# Anti-adhesive effect of naturally obtained dicalcium phosphate dihydrate nanoparticles in the rat uterine wound model

*Efecto antiadhesivo de nanopartículas de dihidrato de fosfato dicálcico obtenidas naturalmente en el modelo de herida uterina de rata*

Begum Kurt<sup>1\*</sup>, Kerim E. Oksuz<sup>2</sup>, Zeynep D. Sahin-Inan<sup>3</sup>, and Ceylan Hepokur<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University; <sup>2</sup>Department of Metallurgical and Materials Engineering, Sivas Cumhuriyet University; <sup>3</sup>Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University; <sup>4</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, Sivas Cumhuriyet University. Sivas, Turkey

## Abstract

**Objective:** In this study, we aimed to compare the anti-adhesive effects of contractubex and dicalcium phosphate dihydrate (DCPD) particles in rats treated with the uterine horn adhesion model. **Materials and methods:** Newly adult, 60 Wistar albino rats were used as experimental animals. The modified rat uterine horn adhesion model was used to induce intra-abdominal adhesion. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1, vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 1 were studied for biochemical and immunohistochemical examination. **Results:** TNF- $\alpha$  decreased in each group, while it decreased more in G2 and G3 than in G1. IL-1 $\beta$  decreased in each group, while it decreased the most in G3. TGF- $\beta$ 1 and VEGF localization was less in the G2 compared to G1, the least TGF- $\beta$ 1 and VEGF immunolocalization was detected in the G3 and G4. For both antibodies, the least localization among all groups belonged to G3. From day 7 to day 21, the highest TGF- $\beta$ 1 immunolocalization was observed in G1, lesser localization in G2 and lowest in G3. **Conclusion:** DCPD nanoparticles show promise as a clinical antiadhesive agent and should be further evaluated in experimental animal models and human trials.

**Keywords:** Dicalcium phosphate dihydrate. Gynecologic surgery. Nanoparticles. Wistar rats.

## Resumen

**Objetivo:** En este estudio, nuestro objetivo fue comparar los efectos antiadhesivos de las partículas de contractubex (CTX) y fosfato dicálcico dihidratado (DCPD) en ratas tratadas con el modelo de adhesión del cuerno uterino. **Materiales y métodos:** Como animales de experimentación se utilizaron 60 ratas Wistar albinas, recién adultas. Se usó el modelo de adhesión del cuerno uterino de rata modificado para inducir la adhesión intraabdominal. Se estudiaron TNF- $\alpha$ , IL-1, VEGF y TGF- $\beta$ 1 para examen bioquímico e inmunohistoquímico. **Resultados:** el TNF- $\alpha$  disminuyó en cada grupo, mientras que disminuyó más en G2 y G3 que en G1. IL-1 $\beta$  disminuyó en cada grupo, mientras que disminuyó más en G3. La localización de TGF- $\beta$ 1 y VEGF fue menor en G2 en comparación con G1, la menor inmunolocalización de TGF- $\beta$ 1 y VEGF se detectó en G3 y G4. Para ambos anticuerpos, la localización mínima entre todos los grupos pertenecía a G3. Desde el día 7 hasta el día 21, la mayor inmunolocalización de TGF- $\beta$ 1 se observó en G1, menor localización en G2 y menor en G3. **Conclusión:** las nanopartículas de DCPD se muestran prometedoras como agentes antiadhesivos clínicos y deben evaluarse más en modelos animales experimentales y ensayos en humanos.

**Palabras clave:** Fosfato dicálcico dihidratado. Cirugía ginecológica. Nanopartículas. Ratas Wistar.

### \*Correspondence:

Begum Kurt

E-mail: begumkurt@cumhuriyet.edu.tr

Date of reception: 24-02-2023

Date of acceptance: 15-04-2023

DOI: 10.24875/CIRU.23000097

Cir Cir. 2023;91(4):457-467

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2023 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

Adhesions are the results of the inflammatory response to tissue trauma, infection, bleeding, or foreign matter in the peritoneal space<sup>1-3</sup>. There are many studies on the development of barrier materials, hormones and their agonists/antagonists, hyaluronic acid, fibrinolytic agents, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and antioxidants to prevent postoperative adhesion formation<sup>4,5</sup>. The vast majority of them could not enter surgical practice, and a significant part could not gain applicability in our surgical technique because of the high cost<sup>3,4,6</sup>.

CTX gel (Merz Pharma GmbH and Co., Frankfurt, Germany) is applied to reduce inflammation and fibroblast proliferation that occurs in the early stages of wound healing<sup>7,8</sup>. Studies have shown that CTX application causes a decrease in the immunoreactivity of transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), laminin, and fibronectin. It has been shown in previous studies that there is no adhesion, toxic effect or granuloma when applied intra-abdominal<sup>9</sup>. Due to its known antioxidant, anti-inflammatory, and fibroblast-inhibiting effects, it reduces histopathological damage scores when applied to extracutaneous tissues<sup>10</sup>.

DCPD nanopowders calcium phosphate, orthophosphates (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>), metaphosphates or pyrophosphates (P<sub>2</sub>O<sub>7</sub><sup>4-</sup>), and especially hydrogen or hydroxide ions together with calcium ions are mineral groups. In animal and clinical experiments, it has been observed that the in-vivo solubility of biocompatible tissue-healing biomaterials with DCPD as the main phase after crystallization and curing or containing DCPD particles is high. It is completely dissolved in 3-4 months at the latest, and very positive effects on the new tissue formation process in the applied areas have been reported<sup>11,12</sup>. It has been proven by characterization studies that naturally obtained DCPD nanoparticles have the potential to be used as an adhesion inhibitor<sup>13,14</sup>.

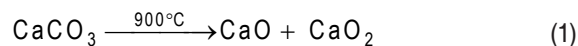
This study aimed to compare the anti-adhesion effects of contractubex (CTX) and dicalcium phosphate dihydrate (DCPD) particles in rats treated with the uterine horn adhesion model, with histological and immunohistochemical tests and biochemical measurements.

## Material and methods

### **Synthesis of nanocrystalline dicalcium phosphate dihydrate from eggshells**

The collected white chicken eggshells were washed with distilled water to remove impurity and then boiled

in distilled water for 60 min to remove the membrane. Cleaned eggshell materials were dried in the oven at 60°C for 24 h. Afterward, they were manually crushed with agate mortar and pestle and calcined at 900°C for two hours with a heating-cooling rate of 5°C/min. The decomposition of eggshell powder (CaCO<sub>3</sub>) to CaO occurs according to the equation (1).



To obtain the purified form of calcium hydroxide Ca(OH)<sub>2</sub>, CaO were ball milled in the stoichiometric amount of distilled water for 6 h.

### **PRECIPITATION PROCESS**

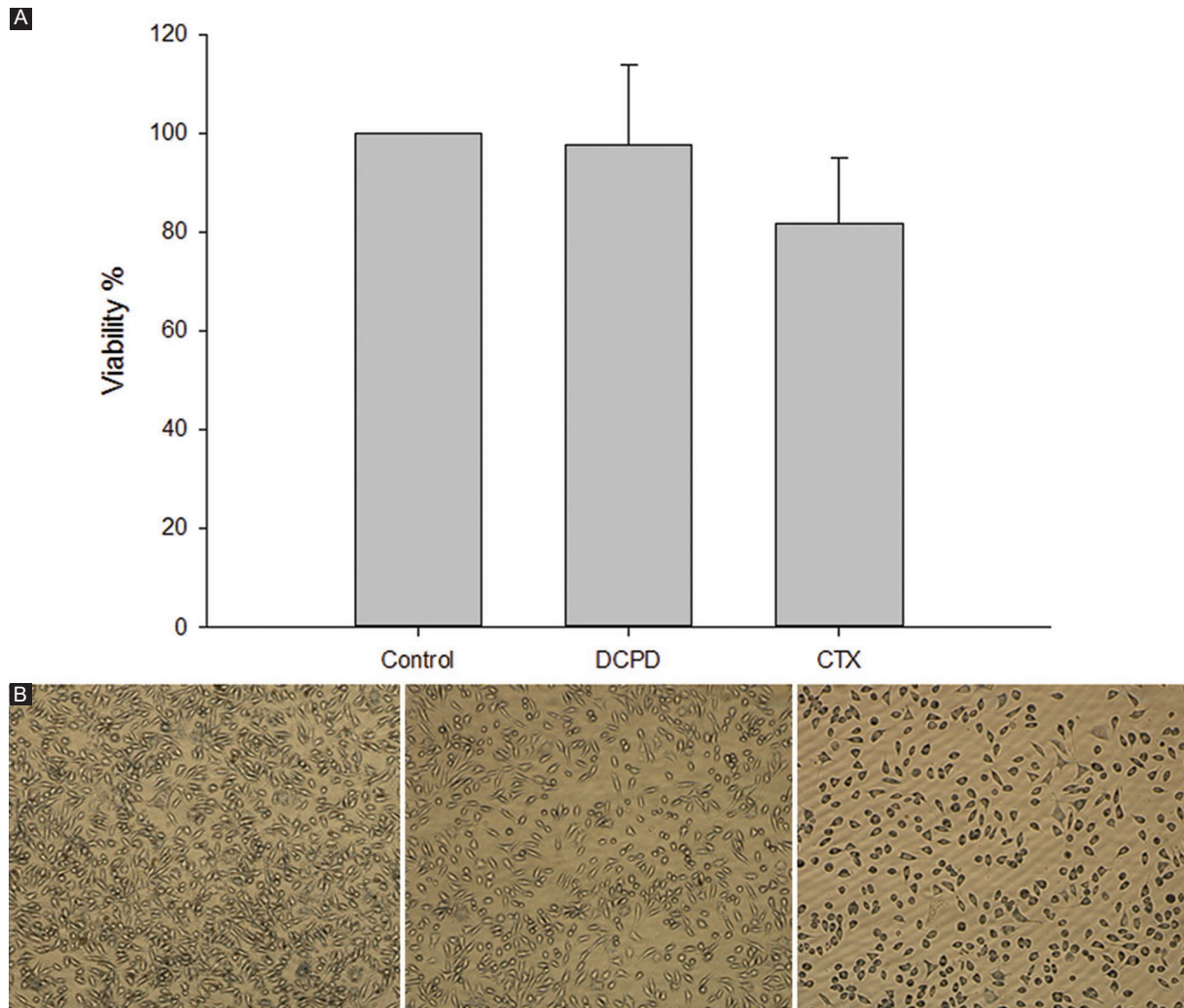
To obtain DCPD crystals was done by direct synthesis in solution. All chemicals were of analytical grade, purchased from Merck, and used as received in the experimental study. A solution (200 mL) containing Ca(OH)<sub>2</sub> (0.5 M) and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.3 M) were prepared with the appropriate dilutions. The 0.5 M Ca(OH)<sub>2</sub> suspension was vigorously stirred at 70°C for one hour, and the H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0.3 M) solution was added dropwise and stirred for about 30 min. The pH of the solution was adjusted to 10 by adding 30% NH<sub>3</sub> solution. After the complete edition of the H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> solution, an additional vigorous stirring was carried out for one hour at 90°C to activate the chemical reaction. The obtained slurry was left at room temperature overnight for the aging process. During aging at room temperature, the DCPD was precipitated. The excess NH<sub>3</sub> solution obtained over the white precipitate powder was removed, and the precipitate powder was washed several times with distilled water to remove the NH<sub>4</sub><sup>+</sup> ions. The residue was dried at 60°C for 48 h. The chemical reaction between Ca(OH)<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> is equation (2)



### **Cell culture**

In this study, L929 (mouse fibroblast cell line) cells were purchased from American Type Culture Collection. The medium used in our research was DMEM containing 10% fetal bovine serum, 1% L-glutamine, and 1% penicillin-streptomycin. L929 cells were cultured in DMEM in an incubator with 5% CO<sub>2</sub> at 37 °C.

Cell culture, tissue and organ cultures are used in in-vitro cytotoxicity tests, the most used systems are cell cultures<sup>15</sup>. The use of L929 or Balb/3T3 mouse fibroblast cell line is recommended for the evaluation of cytotoxicity<sup>16,17</sup>. These cells are cell types that can be found easily, reproduce



**Figure 1. A:** % viability values of DCPD. **B:** cell viability of DCPD and CTX in L929 cells. DCPD: dicalcium phosphate dihydrate; CTX: contractubex.

rapidly and have a homogeneous morphology. With their growth characteristics, they ensure that the experiment can be repeated in cytotoxicity evaluations<sup>18</sup>.

The cytotoxicity of DCPD and CTX were compared in the study. In the study performed at different concentrations, it was observed that both substances were not cytotoxic, and DCPD had a more negligible effect on cell viability when counting cells (Fig. 1A and B).

### **Test animals**

In the study, 60 Wistar albino rats, newly adult, 16 weeks old, unmated, female, 200-220 g, were used as experimental animals<sup>3,19,20</sup>. All experimental procedures applied in this study were examined by Sivas Cumhuriyet University Experimental Animal Research Ethics Committee and approved on 25 December 2020

with the number 469. Minimal numbers of animals were used and every efforts were made to minimize their suffering. Wistar albino rats were chosen because of their robustness and low cost compared to large animals<sup>9</sup>. After the rats were purchased, they were kept for one week to acclimate to the laboratory conditions. Rats were kept as two individuals in a cage with standard animal housing conditions in the laboratory, 12 h of light-darkness, 21°C temperature, 50-60% humidity, and standard pellet rat chow and water<sup>3,5,21,22</sup>.

### **ANIMAL MODEL**

#### **EXPERIMENTAL GROUPS**

G1: Control group, G2: DCPD powder 0.25 g. administration group, G3: DCPD powder 0,5 g. application

group, G4: CTX 1 g application group<sup>23</sup>. A total of 60 rats were randomly divided into four groups. Each group was divided into 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, and 21<sup>st</sup> day groups among themselves. There were 5 rats in subgroups.

The modified rat uterine horn adhesion model to induce intra-abdominal adhesion was chosen because it is a standardized qualitative and quantitative model, mimics reproductive surgery and provides reproducible results and consistent adhesion formation<sup>3,24-26</sup>.

All rats have fasted for 12 h before surgery. Anesthesia was administered through intraperitoneal injection of 10 mg/kg xylazine (Rompun; Bayer, Turkey) and 50 mg/kg ketamine (Ketalar; Parke Davis, Turkey, Istanbul), and spontaneous breathing was achieved. All surgical procedures were performed by the same surgeon. The rats were fixed in the supine position; the midline lower abdomen of each rat was shaved and disinfected with iodine solution. The abdomen was entered with a midline vertical incision of approximately 3 cm in length. Five standard lesions were created with 10 W unipolar cautery on the antimesenteric face of the right uterine horns of the rats. The two layers of abdominal wall were closed with 4/0 prolene sutures after the surgery. Second laparotomy was performed in the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> day groups. Intracardiac blood was taken from the animals according to the groups, and the animals were euthanized by the neck dislocation method.

### **ADHESION SCORING**

Adhesions formed after laparotomy was evaluated macroscopically by two independent researchers unaware of the applications. The mean score of both researchers was used for that rat. Grading of adhesions was evaluated in terms of adhesion prevalence and severity, with scores from 0 to 4<sup>27</sup>. Adhesion prevalence and severity scores for each rat were added to give the respective rat's total adhesion score.

### **Biochemical examination**

After the animals were sacrificed, 5cc of blood was taken into a tube with EDTA by intracardiac route<sup>28,29</sup>. The collected blood was centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes and then separated into the serum. Tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  (Cat No: E0764Ra) and interleukin (IL)-1 (Cat No: E010Ra) from cytokines and vascular endothelial growth factor (VEGF, Cat No: E065Ra) from the growth factor were studied in serum samples

taken following the guide of the kit for the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method.

### **Histopathological studies**

Uterine horns were removed from sacrificed rats and fixed in 10% neutral buffered formalin for 48 hours for histological examination. Tissues washed in tap water were embedded in paraffin blocks after tissue follow-up processes according to standard protocol. 3-5  $\mu$ m sections were taken from paraffin blocks, and routine hematoxylin-eosin (H&E) staining was performed to evaluate the layers of the organ and the healing rates in the wound.

For immunohistochemical evaluation, tissue blocks were re-sectioned, deparaffinized, passed through a decreasing series of ethyl alcohol (100-90-96-80-70%), and washed in buffered phosphate solution (PBS) for 5 min. At the end of the period, the sections were boiled in buffered citrate at pH 6 for 20 min in the microwave for antigen retrieval. Sections cooled at room temperature were washed in PBS for 5 min and kept in a 3% hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) solution prepared with distilled water for 10 min to suppress endogenous peroxidase activity. At the end of the time, the sections were washed with PBS for 3  $\times$  5 min and then kept at room temperature for 20 min by dripping ultra V block (Thermo Scientific, USA) to prevent non-specific binding. With the help of blotting paper, the block solution was removed without washing, and the primary antibodies VEGF (monoclonal antibody, JH121, ThermoFisher, USA) and TGF- $\beta$ 1 (ThermoFisher, USA) were kept in a humid and dark environment for 1.5 h at 36°C.

After the primary antibody application, the sections were washed with PBS for 3  $\times$  5 min, and the first Biotinylated Goat Anti Polyvalent was dripped, washed with PBS, then Streptavidin peroxidase (Thermo Scientific, USA) was dropped and kept in a humid and dark environment at 36°C for 20 min. At the end of the time, the sections were washed with PBS, and chromogen (Thermo Scientific, USA) was dripped onto 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) and waited for 5 min. Colored sections were washed with PBS, treated with Mayer's hematoxylin for 1 min, ground dyed, rewashed, covered with a particular concealer, examined under a microscope, and photographed (Olympus BX51, Japan)<sup>30</sup>.

### **Statistical analyzes**

The mean (standard deviation/standard error) or median (25-75% interquartile range) of the data were



calculated. In the analysis of the data, correlational tests such as ANOVA or Kruskal–Wallis (followed by post hoc tests such as Tukey or Mann–Whitney when significant) and correlation tests were used. A  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The sample size for each group was calculated with the online program “StatsToDo: Sample Size for Measurement Differences Between Unpaired Groups” module. ([http://www.statstodo.com/SSizUnpairedDiff\\_Pgm.php](http://www.statstodo.com/SSizUnpairedDiff_Pgm.php)) power was taken as 80% ( $1-b = 0.80$ ) and 5% significance level ( $\alpha < 0.05$ ) with the desired statistical data.

## Results

### Adhesion scoring

Adhesion was observed most in G1. The results of G3 and G4 were similar but less than G2 (Table 1). It was observed that the amount of adhesion decreased as the DCPD dose increased, and the amount of adhesion was the least compared to the CTX group when high doses were used. It was determined that adhesion decreased within days in both CTX and DCPD groups (Table 2).

### Biochemical examination

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and VEGF levels in intracardiac blood taken from animals were measured by the ELISA method.

TNF- $\alpha$  was found in G1 at 121.8889 ng/mL  $\pm$  13.7400 on day 7, 77.4444 ng/mL  $\pm$  15.7300 on day 14, and 60.7778 ng/mL  $\pm$  15.9300 on day 21. In G3, it was found 93.0000 ng/mL  $\pm$  10.4626 on day 7, 68.0741 ng/mL  $\pm$  20.0890 on day 14, and 53.3704 ng/mL  $\pm$  11.4156 on day 21. While the amount of TNF- $\alpha$  decreased as the number of days increased within the groups, the amount of TNF- $\alpha$  decreased more in G2 and G3 compared to G1 (Fig. 2A).

IL-1 $\beta$  was found in G1 to be 22.5397 ng/mL  $\pm$  0.8900 at day 7, 20.1587 ng/mL  $\pm$  0.8600 at day 14, and 14.9206 ng/mL  $\pm$  0.5590 at day 21, while G3 It was found to be 15.7143 ng/mL  $\pm$  0.7800 on day 7, 11.9841 ng/mL  $\pm$  0.6500 on day 14, and 11.9048 ng/mL  $\pm$  0.7400 on day 21. While the amount of IL-1 $\beta$  decreased as the number of days increased within the groups, the amount of IL-1 $\beta$  decreased even more in G3 compared to the control group (Fig. 2B).

VEGF was found to be 454.000 ng/mL  $\pm$  10.6483 on day 7, 334.6667 ng/mL  $\pm$  15.7380 on day 14, and

**Table 1. Adhesion scoring**

Total adhesion score	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day	21 <sup>st</sup> day
G1	7, 8, 8, 7, 8	6, 7, 7, 6, 7	6, 7, 7, 5, 6
G2	6, 6, 5, 5, 5	5, 5, 4, 3, 3	5, 4, 4, 3, 3
G3	3, 3, 3, 3, 2	3, 2, 3, 3, 2	2, 2, 2, 2, 2
G4	5, 5, 4, 4, 3	5, 5, 4, 3, 3	4, 4, 3, 3, 3

**Table 2. Adhesion score statistics**

Groups	Adhesion			p
	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day	21 <sup>st</sup> day	
G1	8 $\pm$ 1	7 $\pm$ 1	6 $\pm$ 1	<i>0.010<sup>a</sup></i>
G2	5 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1	<i>0.009<sup>b</sup></i>
G3	3 $\pm$ 0	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 0	<i>0.039<sup>c</sup></i>
G4	4 $\pm$ 1	4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 1	<i>0.039<sup>d</sup></i>
p	<i>0.001<sup>e</sup></i>	<i>0.002<sup>f</sup></i>	<i>0.001<sup>g</sup></i>	

In italics: statistically significant.

<sup>a</sup> $p_{7 \text{ day-14 day}} = 0.025$ ;  $p_{7 \text{ day-21 day}} = 0.038$ .

<sup>b</sup> $p_{7 \text{ day-14 day}} = 0.038$ ;  $p_{7 \text{ day-21 day}} = 0.038$ .

<sup>c</sup> $p_{7 \text{ day-21 day}} = 0.046$ .

<sup>d</sup> $p_{7 \text{ day-21 day}} = 0.046$ .

<sup>e</sup> $p_{G1-G2} = 0.007$ ;  $p_{G1-G3} = 0.006$ ;  $p_{G1-G4} = 0.008$ ;  $p_{G2-G3} = 0.006$ ;  $p_{G2-G4} = 0.033$ ;  $p_{G3-G4} = 0.018$ .

<sup>f</sup> $p_{G1-G2} = 0.008$ ;  $p_{G1-G3} = 0.007$ ;  $p_{G1-G4} = 0.008$ ;  $p_{G2-G3} = 0.033$ ;  $p_{G3-G4} = 0.033$ .

<sup>g</sup> $p_{G1-G2} = 0.011$ ;  $p_{G1-G3} = 0.005$ ;  $p_{G1-G4} = 0.008$ ;  $p_{G2-G3} = 0.005$ ;  $p_{G3-G4} = 0.005$ .

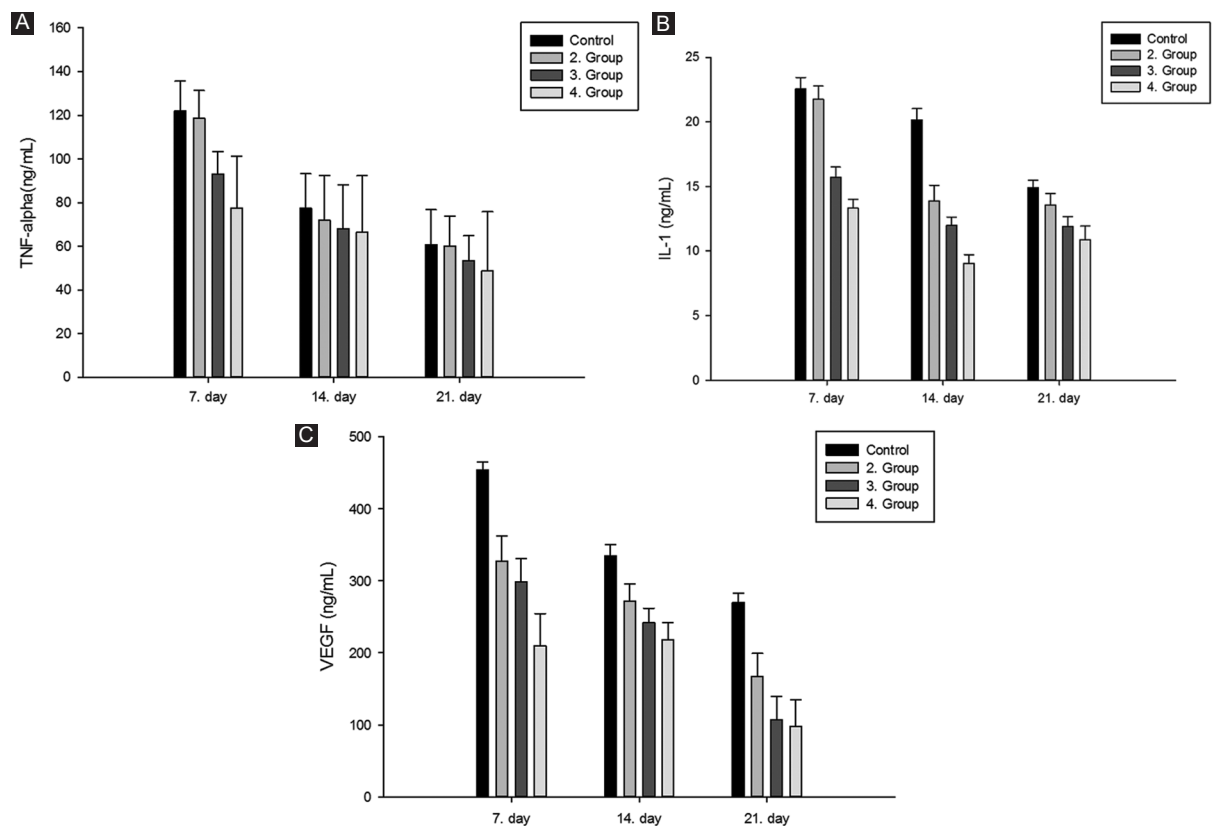
270.0000 ng/mL  $\pm$  12.8469 on day 21 in G1. In G3, it was found to be 298.6667 ng/mL  $\pm$  32.0740 on the 7<sup>th</sup> day, 242.0000 ng/mL  $\pm$  19.6186 on the 14<sup>th</sup> day, and 107.3333 ng/mL  $\pm$  31.6287 on the 21<sup>st</sup> day. The amount of VEGF decreased with days in G2 and G3 more than the other groups (Fig. 2C).

### Histopathological evaluation

For general light microscope evaluation, H&E staining and post-incision healing sites were evaluated for the integrity of the uterine layers and inflammatory cell density. G2 and G3 recovered faster than G4. The integrity of the tissue layer was quickly preserved, with less inflammatory cell density in G3 than G4 in the healing areas. In G4, inflammatory cells were less than in the control group but more than in the experimental groups (Fig. 3).

Immunohistochemical localization evaluation was made by including the perimetrium layer, the adjacent border of the uterus with the peritoneum. Accordingly, TGF- $\beta$ 1 and VEGF localization gradually increased in





**Figure 2. A:** amounts of TNF- $\alpha$  on days 7, 14 and 21 between groups. **B:** amounts of IL-1 $\beta$  between the groups on days 7, 14 and 21. **C:** VEGF amounts on days 7, 14 and 21 between groups. TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor alpha; IL-1 $\beta$ : interleukin-1 $\beta$ ; VEGF: vascular endothelial growth factor.

G1 on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup>, and 21<sup>st</sup> days, and it was evaluated as having the highest localization degree when compared to all groups (Tables 3 and 4).

Although TGF- $\beta$ 1 and VEGF localization were less in the G2 group compared to G1, the least TGF- $\beta$ 1 and VEGF immunolocalization were detected in the G3 and G4 groups. For both antibodies, the least localization among all groups belonged to G3. The highest TGF- $\beta$ 1 immunolocalization was observed from day 7 to day 21 in G1, with less localization in G2 and lowest localization in G3 (Fig. 4).

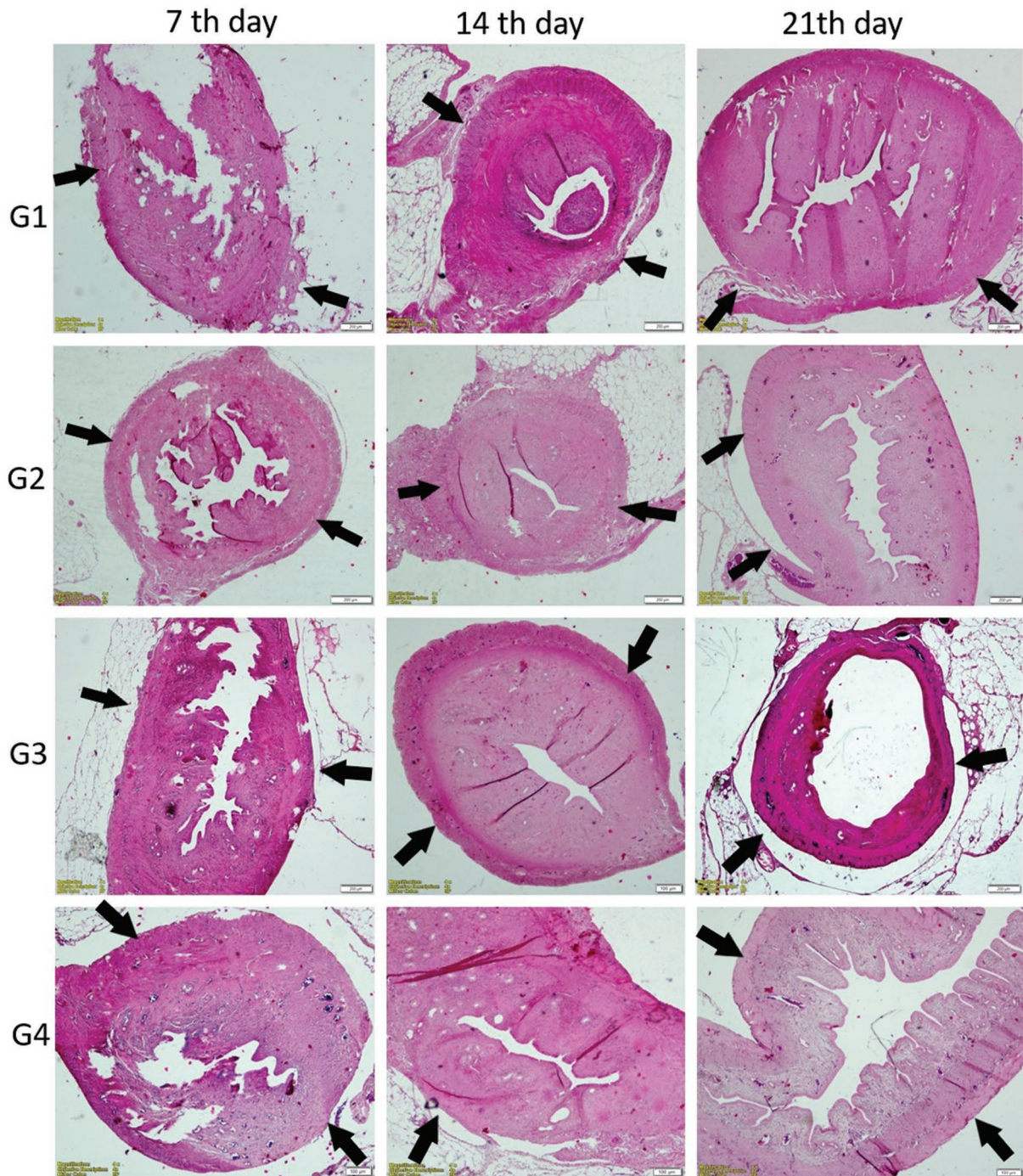
When TGF- $\beta$ 1 immune localization score statistics were compared, on the 14<sup>th</sup> day, the TGF- $\beta$ 1 level was found to be higher between G1 and G3. When G1 and G4 were compared, it was observed that the TGF- $\beta$ 1 level in G1 was higher. TGF- $\beta$ 1 level was higher in G2 than in G3 (Table 3). As DCPD dose increased in G2 and G3, TGF level decreased and the highest decrease was observed in G4 (Table 5).

The highest VEGF immune localization was observed in G1 from day 7 to day 21, with lesser localization in G2 and the lowest localization in G3 (Fig. 5).

As the number of days increased, while the most VEGF immune localization score statistics were in G1 and G2, it was found at least in G3 (Table 6).

## Discussion

Intra-abdominal adhesions resulting from a surgical procedure can cause complications even decades later. Patient symptoms include chronic abdominal pain, infertility, and intestinal obstruction and often cannot be attributed to their cause. Chronic lower abdominal pain severely impairs the quality of life of those affected and is an indication for 30-50% of all laparoscopies and 5% of hysterectomies<sup>31</sup>. With a better understanding of the morbidity and mortality associated with pelvic adhesions, the development of models to help prevent adhesions remains an important research topic. In this context, researches are carried out in which the anti-adhesive properties of various agents applied as nanoparticles are also tested<sup>1,2,5</sup>. Anti-adhesion prophylactic agents should provide an anti-adhesive action that is highly biocompatible and absorbable, protecting

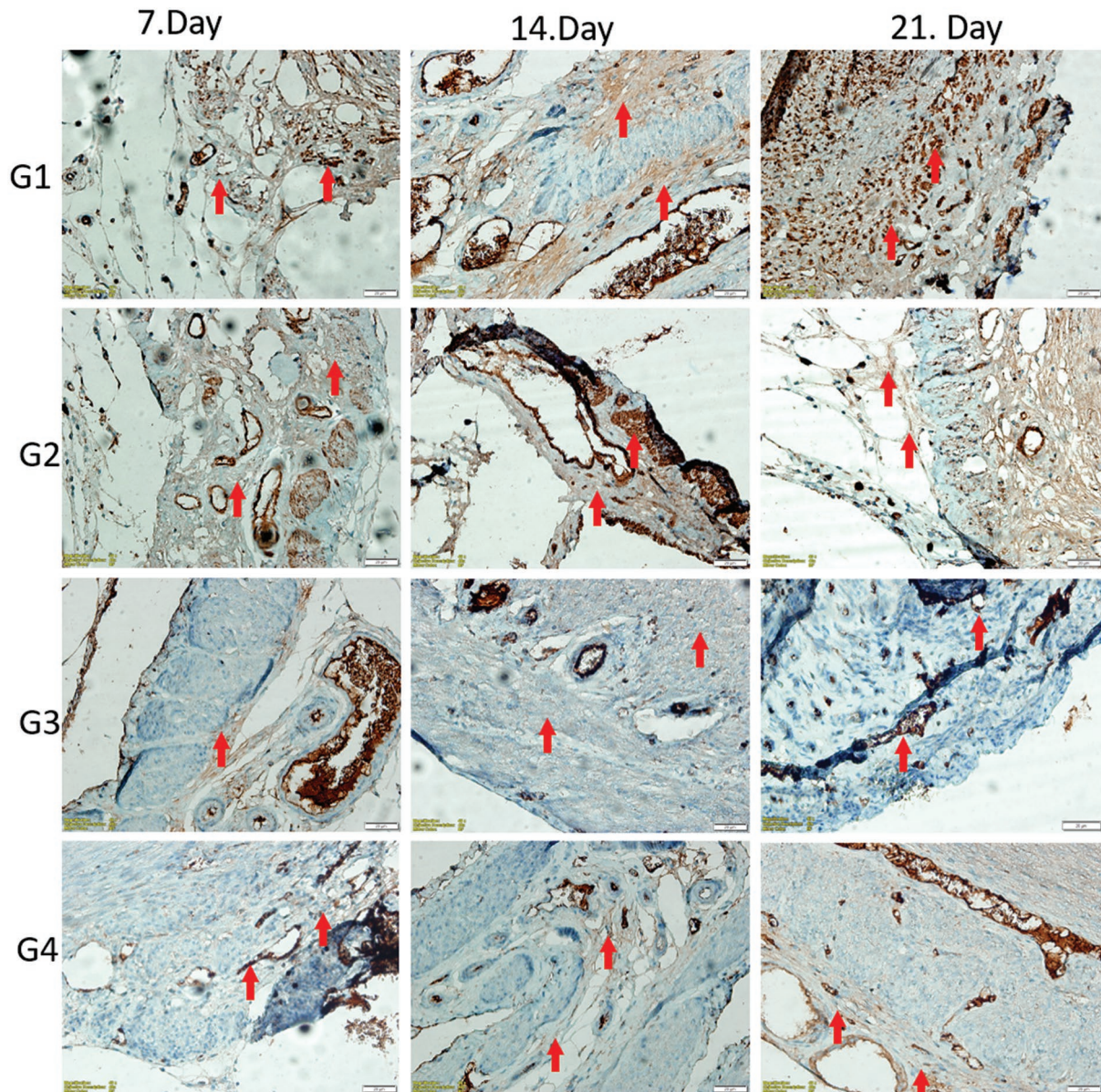


**Figure 3.** In the G1, G2, G3, G4 groups, the general histological image of the adhesion areas of the uterus with the perimetrium layer on days 7, 14 and 21, and the incision area in the perimetrium layer are marked with a black arrow (H&E staining,  $\times 10$  magnification). Due to the rapid recovery, especially in G3, the uterine tissue layers were observed more regularly.

against new and recurrent adhesions, tissue separation, and protection of peritoneal surfaces. Low cost is also of great importance. In our study, we compared the anti-adhesion effect of DCPD nanoparticles with CTX with proven effectiveness.

Postoperative adhesion formation involves three basic processes: 1. inhibition of fibrinolytic and extracellular matrix degradation systems, 2. induction of cytokines production and an inflammatory response involving TGF- $\beta$ , and 3. induction of tissue hypoxia





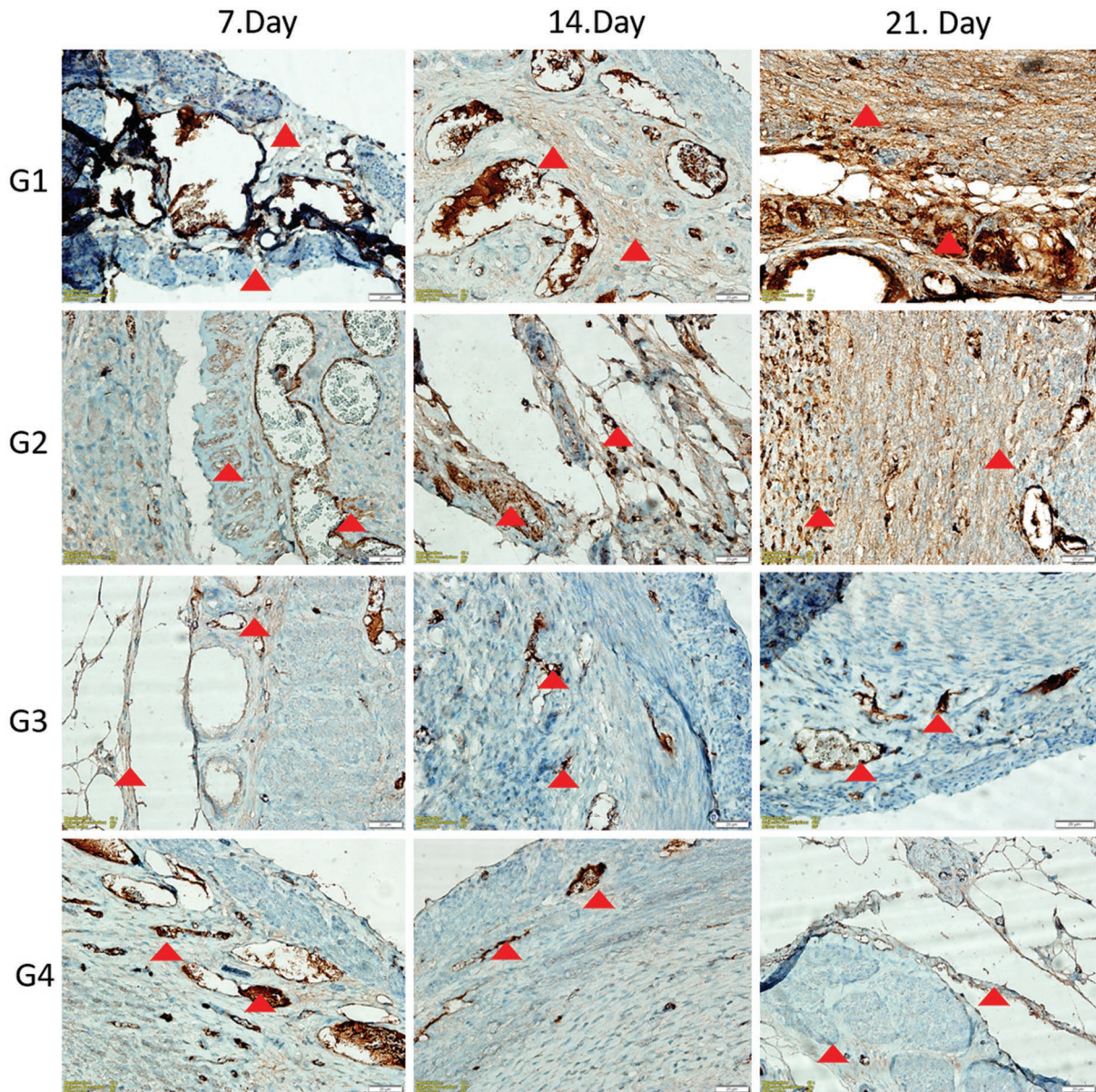
**Figure 4.** In G1, G2, G3, G4 groups, brown areas showing TGF-β1 immune localization on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days of the uterine perimetrium layer and adhesion areas are observed with a red arrow (TGF-β1 antibody, ×40 magnification). It was determined that the highest TGF-β1 immunolocalization was in G1 from day 7 to day 21, lesser localization in G2 and the least localization in G3. TGF-β1: transforming growth factor-beta 1.

leading to increased expression of VEGF<sup>1,32</sup>. Changes in cytokine levels TGF-β and VEGF are critical molecules in pathological tissue fibrosis. TGF β1 has a well-defined role in cell differentiation, angiogenesis, and fibroblast activation. It has been suggested to be the major profibrotic mediator of the process<sup>33</sup>. As the number of days increased, the lowest localization among all groups was seen in G3 for both antibodies. This finding was similar to the adhesion level detected in all groups. The amount of adhesion developed the

most in G1 and G2, and the least in the group G3 and G4. In addition, in the histopathological evaluation of our study G2 and G3 recovered faster than G4. The integrity of the tissue layer was rapidly preserved, and less inflammatory cell density was determined in G3 than G2 in the healing areas. In G4, inflammatory cells were found to be less than in the G1, but more than in G2 and G3.

In the biochemical evaluation, it was determined that the highest decrease in VEGF level was observed





**Figure 5.** In G1, G2, G3, G4 groups, brown areas showing VEGF immune localization on the 7<sup>th</sup>, 14<sup>th</sup> and 21<sup>st</sup> days of the uterine perimetrium and adhesion areas are observed with a red triangle (VEGF antibody, ×40 magnification). It was determined that the highest VEGF immunolocalization was in G1 from day 7 to day 21, lesser localization in G2 and the least localization in G3. VEGF: vascular endothelial growth factor.

**Table 3.** TGF-β1 immune localization scoring

TGF-β1	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day	21 <sup>st</sup> day
G1	1, 1, 1, 1, 2	2, 2, 1, 1, 1	2, 3, 2, 2, 1
G2	1, 2, 1, 1, 2	2, 3, 3, 2, 3	3, 3, 3, 4, 4
G3	2, 2, 2, 2, 1	2, 4, 4, 4, 3	4, 4, 4, 3, 4
G4	1, 1, 3, 2, 2,	2, 3, 3, 3, 3, 1	2, 3, 3, 3, 3

TGF-β1: Transforming growth factor-β 1.

in G4, followed by G3 and G2, respectively. In G3 IL-1 levels showed a significant decrease after the 14<sup>th</sup> day. TNF-α can promote interleukin production from mesenchymal cells. High TNF-α levels in peritoneal fluid and serum correlate with adhesion severity<sup>34</sup>. In our study, it was observed that TNF-α levels decreased as the number of days increased. The decrease in TNF-α levels was greater in G3 than in G1 and G2.

**Table 4. VEGF immune localization scoring**

VEGF	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day	21 <sup>st</sup> day
G1	1, 1, 1, 1, 2	3, 2, 1, 1, 1	2, 2, 1, 1, 1
G2	1, 2, 1, 1, 2	2, 3, 3, 2, 3	2, 3, 2, 2, 2
G3	2, 2, 2, 2, 1	4, 4, 4, 4, 3	2, 3, 3, 3, 4
G4	1, 1, 3, 2, 2	2, 2, 2, 2, 3	2, 2, 1, 3, 3

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

**Table 5. TGF immune localization score statistics**

Groups	TGF			p
	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day	21 <sup>st</sup> day	
G1	3 ± 0	4 ± 1	5 ± 0	<i>0.010<sup>a</sup></i>
G2	3 ± 1	3 ± 0	4 ± 1	0.097
G3	2 ± 1	2 ± 1	1 ± 0	0.368
G4	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 1	0.584
p	0.081	<i>0.005<sup>b</sup></i>	<i>0.001<sup>c</sup></i>	

In italics: statistically significant.

<sup>a</sup> $p_{7\text{ day-}21\text{ day}} = 0.041$ ;  $p_{14\text{ day-}21\text{ day}} = 0.034$ .

<sup>b</sup> $p_{G1-G3} = 0.007$ ;  $p_{G1-G4} = 0.013$ ;  $p_{G2-G3} = 0.016$ .

<sup>c</sup> $p_{G1-G2} = 0.016$ ;  $p_{G1-G3} = 0.005$ ;  $p_{G1-G4} = 0.006$ ;  $p_{G2-G3} = 0.006$ ;  $p_{G2-G4} = 0.007$ .

TGF: transforming growth factor.

**Table 6. VEGF immune localization score statistics**

Groups	VEGF			p
	7 <sup>th</sup> day	14 <sup>th</sup> day	21 <sup>st</sup> day	
G1	3 ± 1	3 ± 1	4 ± 1	<i>0.014<sup>a</sup></i>
G2	2 ± 1	3 ± 2	4 ± 1	<i>0.024<sup>b</sup></i>
G3	2 ± 0	2 ± 0	1 ± 1	0.174
G4	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	0.926
p	0.365	<i>0.014<sup>c</sup></i>	<i>0.001<sup>d</sup></i>	

In italics: statistically significant.

<sup>a</sup> $p_{7\text{ day-}14\text{ day}} = 0.046$ ;  $p_{7\text{ day-}21\text{ day}} = 0.041$ .

<sup>b</sup> $p_{7\text{ day-}21\text{ day}} = 0.041$ .

<sup>c</sup> $p_{G1-G3} = 0.006$ ;  $p_{G1-G4} = 0.016$ ;  $p_{G2-G3} = 0.045$ .

<sup>d</sup> $p_{G1-G2} = 0.007$ ;  $p_{G1-G4} = 0.006$ ;  $p_{G2-G3} = 0.008$ ;  $p_{G2-G4} = 0.007$ .

VEGF: vascular endothelial growth factor.

## Conclusion

These experimental results show that DCPD nanoparticles show promise as a clinical antiadhesive agent and should be further evaluated in experimental animal models and human trials. DCPD nanoparticles are easy to administer and cost advantageous, and could be helpful in surgical practice if their efficacy is confirmed in clinical

trials. It appears valuable and safe for clinical practice and prevents adhesion formation after abdominal surgery.

## Funding

This study was supported by Sivas Cumhuriyet University Scientific Research Projects (CUBAP) with project number 2021 T-910.

## Conflicts of interest

Authors declare no conflicts of interest for this article.

## 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 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

- Hassanabad AF, Zarzycki AN, Jeon K, Dundas JA, Vasanthan V, Deniset JF, et al. Prevention of post-operative adhesions: a comprehensive review of present and emerging strategies. *Biomolecules*. 2021;11:1027.
- Park H, Baek S, Kang H, Lee D. Biomaterials to prevent post-operative adhesion. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2020;13:3056.
- Wallwiener M, Yvonne BS, Hierlemann H, Brochhausen C, Solomayer E, Wallwiener C. Innovative barriers for peritoneal adhesion prevention: liquid or solid? A rat uterine horn model. *Fertil Steril*. 2006;86:1266-76.
- Çakir C, Okuyan E, Tokgöz B, Karakoc G, Ozkaya E, Kucukozkan T. Effects of heparin and prednisolone on postoperative intra-abdominal adhesions in Wistar rats. *J Surg Med*. 2020;4:447-50.
- Yan S, Yue Y, Zeng L, Yue J, Li WL, Mao CQ, et al. Effect of intra-abdominal administration of ligustrazine nanoparticles nano spray on postoperative peritoneal adhesion in rat model. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1942-50.
- Esposito AJ, Heydrick SJ, Cassidy MR, Gallant J, Stucchi AF, Becker JM. Substance P is an early mediator of peritoneal fibrinolytic pathway genes and promotes intra-abdominal adhesion formation. *J Surg Res*. 2013;181:25-31.
- Beuth J, Hunzelmann N, Van Leendert R, Basten R, Noehle M, Schneider B. Safety and efficacy of local administration of contractubex to hypertrophic scars in comparison to corticosteroid treatment. Results of a multicenter, comparative epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*. 2006;20:277-83.
- Fischer S, Ernst HR, Drücke D, Diehm Y, Lehnhardt M, Daigeler A. Topical preparations for prevention and treatment of hypertrophic scars and keloids: a literature review. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2015; 47:253-67.
- Allègre L, Le Teuff I, Leprince S, Warembourg S, Taillades H, Garric X, et al. A new bioabsorbable polymer film to prevent peritoneal adhesions validated in a post-surgical animal model. *PLoS One*. 2018;13:e0202285.
- Seref K, Sonmez K, Gulburun MA, Ekinci O, Oge CB, Gulbahar O, et al. Protective effects of contractubex® on stricture formation after experimental corrosive esophageal burns in rats. *Arch Med Res*. 2020;51:664-9.



11. Pina S, Vieira SI, Rego P, Torres PM, da Cruz e Silva OA, da Cruz e Silva EF, et al. Biological responses of brushite-forming Zn-and ZnSr-substituted beta-tricalcium phosphate bone cements. *Eur Cells Mater.* 2010;20:162-77.
12. Theiss F, Apelt D, Brand B. Biocompatibility and resorption of a brushite calcium phosphate cement. *Biomaterials.* 2005;26:4383-94.
13. Vahabzadeh S, Bandyopadhyay A, Bose S, Mandal R, Nandi SK. IGF-loaded silicon and zinc doped brushite cement: physico-mechanical characterization and *in vivo* osteogenesis evaluation. *Integr Biol (Camb).* 2015;7:1561-73.
14. Roy M, DeVoe K, Bandyopadhyay A, Bose S. Mechanical property and *in vitro* biocompatibility of brushite cement modified by polyethylene glycol. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2012;32:2145-52.
15. Schmalz G. Use of cell cultures for toxicity testing of dental materials--advantages and limitations. *J Dent.* 1994;22 Suppl 2:S6-11.
16. Thonemann B, Schmalz G, Hiller KA, Schweikl H. Responses of L929 mouse fibroblasts, primary and immortalized bovine dental papilla-derived cell lines to dental resin components. *Dent Mater.* 2002;18:318-23.
17. Bouillaguet S, Shaw L, Gonzalez L, Wataha JC, Krejci I. Long-term cytotoxicity of resin-based dental restorative materials. *J Oral Rehabil.* 2002;29:7-13.
18. Cao T, Saw TY, Heng BC, Liu H, Yap AU, Ng ML. Comparison of different test models for the assessment of cytotoxicity of composite resins. *J Appl Toxicol.* 2005;25:101-8.
19. Akdemir A, Sahin C, Erbas O, Yeniel AO, Sendag F. Is ursodeoxycholic acid crucial for ischemia/reperfusion-induced ovarian injury in rat ovary? *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:445-50.
20. Gungor AN, Gencer M, Karaca T, Hacivelioglu S, Uysal A, Korkmaz F, et al. The effect of hesperetin on ischemia-reperfusion injury in rat ovary. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290:763-9.
21. Guo J, Wang Y, Wang N, Bai Y, Shi D. Celastrol attenuates intrahepatic cholestasis of pregnancy by inhibiting matrix metalloproteinases-2 and 9. *Ann Hepatol.* 2019;18:40-7.
22. Muglali M, Yilmaz N, Inal S, Guvenc T. Immunohistochemical comparison of indemil with traditional suture materials in dental surgery. *J Craniofac Surg.* 2011;22:1875-9.
23. Aysan E, Bektas H, Ersoz F, Sari S, Huq G. Effects of contractubex on the prevention of postoperative peritoneal adhesion. *J Surg Res.* 2010;164:193-7.
24. Bakkum EA, van Blitterswijk CA, Dalmeijer RA, Trimbos JB. A semiquantitative rat model for intraperitoneal postoperative adhesion formation. *Gynecol Obstet Invest.* 1994;37:99-105.
25. Hill-West JL, Chowdhury SM, Dunn RC, Hubbell JA. Efficacy of a resorbable hydrogel barrier, oxidized regenerated cellulose, and hyaluronic acid in the prevention of ovarian adhesions in a rabbit model. *Fertil Steril.* 1994;62:630-4.
26. Szabo A, Haj M, Waxman I, Eitan A. Evaluation of seprafilm and amniotic membrane as adhesion prophylaxis in mesh repair of abdominal wall hernia in rats. *Eur Surg Res.* 2000;32:125-8.
27. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, DeCherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in the rabbit uterine horn model using an absorbable barrier, TC-7. *J Reprod Med.* 1987;32:17-20.
28. Demir M, Yilmaz B, Kalyoncu S, Tuncer M, Bozdog Z, Ince O, et al. Metformin reduces ovarian ischemia reperfusion injury in rats by improving oxidative/nitrosative stress. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60:45-50.
29. Melekoglu R, Ciftci O, Eraslan S, Alan S, Basak N. The protective effects of glycyrrhetic acid and chrysin against ischemia-reperfusion injury in rat ovaries. *BioMed Res Int.* 2018;2018:5421308.
30. Fedchenko N, Reifemath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue-a review. *Diagn Pathol.* 2014;9:221.
31. Kaya F, Kismet K, Ozer H, Soyulu VG, Duymus ME, Akgun YA, et al. Can platelet-rich plasma be used safely in intra-abdominal operations? *Bratisk Lek Listy.* 2016;117:525-9.
32. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. *World J Emerg Surg.* 2013;8:6.
33. Chegini N. TGF- $\beta$  system: the principal profibrotic mediator of peritoneal adhesion formation. *Semin Reprod Med.* 2008;26:298-312.
34. Kaidi AA, Gurchemelidze T, Nazzal M, Figert P, Vanterpool C, Silva Y. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : a marker for peritoneal adhesion formation. *J Surg Res.* 1995;58:516-8.

# Are YouTube videos on smell dysfunction a good source of information for patients seeking a cure for their illness?

*¿Son los videos de YouTube sobre la disfunción del olfato una buena fuente de información para los pacientes que buscan una cura para su enfermedad?*

Sumeyra Doluoglu\* and Elif K. Celik

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, University of Health Sciences Turkey, Ankara, Turkey

## Abstract

**Objective:** To conduct unbiased research into the quality and reliability of videos published on YouTube on the subject of smell dysfunction and treatment through two Ear, Nose, and Throat (ENT) specialists using three different tools. **Methods:** The videos were separated into two groups (reliable: Group 1; non-reliable: Group 2) according to whether or not the content was scientifically reliable, proven, accurate, and useful, as determined by two ENT specialist physicians. The DISCERN reliability tool, Global quality scale (GQS), and JAMA scoring system were used as video scoring tools in the evaluations. **Results:** Group 1 included 173 videos, and Group 2, 16 videos. The GQS (First ENT specialist) points were 3 (2-5) and GQS (Second ENT specialist) points were 3 (2-5) in Group 1, and 2 (2-3) and 2 (1-3) in Group 2, respectively ( $p = 0.0001$ ). The points in the DISCERN and JAMA scoring systems were found to be higher in Group 1 than in Group 2 ( $p = 0.0001$ ). **Conclusion:** Although the majority of videos on YouTube related to smell dysfunction are reliable, the number of unreliable videos is not inconsiderable. When videos related to medical information are accepted onto YouTube, weighting should be given to videos which include scientifically proven evidence uploaded by specialist professionals and institutions.

**Keywords:** Reliability. Smell dysfunction. Smell dysfunction treatment. Videos. Youtube.

## Resumen

**Objetivo:** realizar una investigación imparcial sobre la calidad y la confiabilidad de los videos publicados en YouTube sobre el tema de la disfunción y el tratamiento del olfato, a través de dos especialistas en oído, nariz y garganta que utilizan tres herramientas diferentes. **Métodos:** Los videos se separaron en dos grupos (confiables: Grupo 1; no confiables: Grupo 2) según si el contenido era o no científicamente confiable, probado, preciso y útil, según lo determinado por dos médicos especialistas en Otorrinolaringología. La herramienta de confiabilidad DISCERN, la escala de calidad global (GQS) y el sistema de puntuación JAMA se utilizaron como herramientas de puntuación de video en las evaluaciones. **Resultados:** el Grupo 1 incluyó 173 videos y el Grupo 2, 16 videos. Los puntos GQS (Primer especialista en ORL) fueron 3 (2-5) y los puntos GQS (Segundo especialista en ORL) fueron 3 (2-5) en el Grupo 1, y 2 (2-3) y 2 (1-3) en el Grupo 2, respectivamente ( $p = 0.0001$ ). Se encontró que los puntos en los sistemas de puntuación DISCERN y JAMA eran más altos en el Grupo 1 que en el Grupo 2 ( $p = 0.0001$ ). **Conclusión:** aunque la mayoría de los videos en YouTube relacionados con la disfunción del olfato son confiables, la cantidad de videos poco confiables no es despreciable. Cuando se aceptan videos relacionados con información médica en YouTube, se debe dar peso a los videos que incluyen evidencia científicamente probada y subidos por instituciones y profesionales especialistas.

**Palabras clave:** Confiabilidad. Disfunción del olfato. Tratamiento de la disfunción del olfato. Videos. YouTube.

### \*Correspondence:

Sumeyra Doluoglu  
E-mail: sumeyradoluoglu@gmail.com

Date of reception: 18-06-2022

Date of acceptance: 26-07-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000325

Cir Cir. 2023;91(4):468-473

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/>).

## Introduction

Smell dysfunction is defined as decreased or impaired ability to smell when smelling (orthonasal smell) or eating (retronasal smell), and generally mild and even asymptomatic cases have been reported. The quality of life of patients is affected as those with smell dysfunction may experience problems in cooking, personal hygiene, social relationships, and have emotional problems such as depression. Smell plays an important role in the perception of dangers in daily life such as the presence of gas and chemicals<sup>1</sup>.

The most common means of acquiring information is through the Internet. Patients tend to use it as a cheaper and more easily accessible source to find a response to health concerns and suspicions before seeing a doctor and sometimes, even before receiving a definitive diagnosis. Unfortunately, these sources are not always unbiased or of high quality<sup>2,3</sup>.

YouTube is a free-of-charge, video publication Internet site, where approximately 65,000 videos are uploaded each day, with more than 100 million viewers per day and more than 1 billion per month<sup>4-6</sup>. The videos uploaded to YouTube are not controlled in respect of either content or quality. Therefore, it is important to emphasise that health-related inappropriate and prejudiced information on YouTube can affect patients making irrational decisions<sup>7</sup>. In studies that have evaluated informative videos related to Ear, Nose, and Throat (ENT) which have been uploaded to YouTube, both the content and quality of the videos have been found to be insufficient<sup>8,9</sup>. To the best of our knowledge, there is no study in literature that has evaluated the reliability of the dozens of uploaded videos related to smell dysfunction. Therefore, the aim of this study was to conduct unbiased research into the quality and reliability of videos published on YouTube on the subject of smell dysfunction and treatment, through two ENT specialists using three different tools.

## Materials and methods

On 20 August 2021, YouTube was searched using the terms “smell dysfunction” and “smell dysfunction treatment.” At this level, the first 500 videos were listed. These video links were recorded because the order can change every day with new videos being uploaded. All the videos were evaluated by 2 ENT specialists, independently and blinded to the evaluations of each other. Videos were excluded from the

analysis if the content was irrelevant, if there was no sound or only music, if they were not in English, or if they were shorter than one minute.

A record was made for each video of the upload date, the upload source, the total number of likes, dislikes, comments, and views, and the daily number of views and comments. The video power index was calculated using the formula “(likes/likes+dislikes) × 100”. The upload source was classified as physicians/universities/professional organizations (source 1), health-related websites (source 2), individual users/patients (source 3), non-physician healthcare personnel (source 4), and television program (source 5). The videos were separated into two groups by the two ENT specialist physicians taking previous studies as reference for whether or not the video content was scientifically reliable, proven, correct, and useful<sup>10,11</sup>.

Group 1 included videos with content accepted as reliable information with scientifically correct content about smell dysfunction and treatment (definition, symptoms, epidemiology, diagnosis, and treatment). Group 2 included videos defined as unreliable information with scientifically unproven and non-medical content. In any case of disagreement between the specialist raters, consensus was reached, and the video was assigned to the appropriate group.

The DISCERN reliability tool, Global quality scale (GQS), and JAMA scoring system were used as video scoring tools in the evaluations. The original DISCERN is a scale of 15 items used for the evaluation of health information quality. In this study, a 5-point modified DISCERN tool was used to score video reliability, as in previous studies<sup>10,12</sup>.

The GQS is used to evaluate the general quality of videos. In the 5 items of the GQS, a score of 1-2 points indicates low quality, 3 points intermediate quality, and 4-5 points high quality<sup>13</sup>. JAMA is a well-known quality tool that is used to evaluate information obtained from health-related internet sites. It includes four criteria of authorship, attribution, disclosure, and currency. Each criterion is scored with 1 point to give a maximum total of 4 points, indicating high quality<sup>14</sup>.

## Statistical analysis

The data analyses were performed using PASW 18 software (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA). Visual (histogram and probability graphs) and analytical (Kolmogorov-Smirnov test) methods were used to determine the conformity of the variables to normal distribution. The results were reported as mean ± standard

deviation, or when distributions were skewed, as median (minimum–maximum) values. Categorical variables were stated as number (n) and percentage (%). The significance of the differences between the groups in terms of median values was investigated with the Mann–Whitney U-test. Kruskal–Wallis variance analysis was used for intergroup comparisons of continuous variables (*Post hoc*: Bonferroni). The Student’s t-test was used for the intergroup analysis of continuous variables. Nominal variables were assessed with the Pearson’s Chi-square or Fisher’s Exact test. Inter-rater agreement was determined using Cohen’s kappa score. Interobserver reliability for the three tools was quantified by calculating the intraclass correlation coefficient. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

From the first 500 videos added to the playlist, 189 videos that met the study criteria were included for evaluation in the study (Fig. 1). Group 1 (reliable information) included 173 videos, and Group 2 (unreliable information), 16 videos. The inter-rater agreement in the formation of the groups was excellent (Kappa coefficient = 0.93,  $p = 0.0001$ ). The number of likes and dislikes were 64 (0-67.000), and 2 (0-9.300), respectively, in Group 1, and 79 (0-52.000) and 14 (0-2.200) in Group 2 ( $p = 0.907$ ,  $p = 0.08$ , respectively). The video power index was calculated as 96.9 (0-100) in Group 1, and 89.1 (0-100) in Group 2 ( $p = 0.005$ ) (Table 1).

When the groups were evaluated with GQS scoring, the scores of the videos containing reliable information were found to be higher by both raters. The GQS (First ENT specialist) points were 3 (2-5) in Group 1 and 2 (2-3) in Group 2 ( $p = 0.0001$ ). The GQS (Second ENT specialist) points were determined to be 3 (2-5) in Group 1, and 2 (1-3) in Group 2 ( $p = 0.0001$ ). The points given by both raters in the DISCERN and JAMA scoring systems were found to be higher in Group 1 than in Group 2 ( $p = 0.0001$  in all comparisons). The differences were determined to be statistically significant (Table 1). The intraclass correlation coefficients for the GQS, DISCERN, and JAMA scoring systems were determined as 0.96, 0.98, and 1.0, respectively ( $p = 0.0001$  in all comparisons).

The number of videos uploaded by physicians/universities/professional organizations was determined to be 80 (42.4%) in Group 1, and 1 (0.5%) in Group 2 ( $p = 0.001$ ) (Table 1). The videos in Group 1 had richer content in terms of etiology, general information,

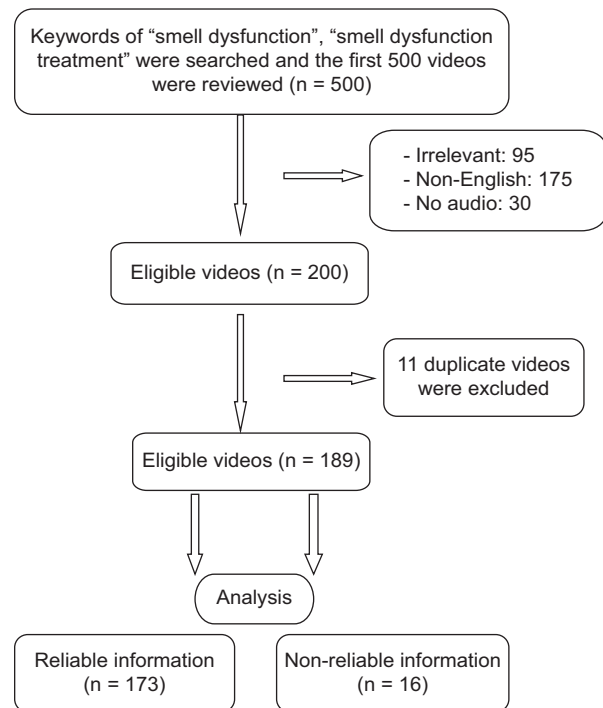


Figure 1. Flowchart of the selection of appropriate Youtube videos.

symptoms, and treatment. The comparisons of the GQS, DISCERN, and JAMA scores according to the source of the videos are shown in table 2.

## Discussion

YouTube is a video-sharing platform established in California, USA, in 2005. After Google Search, YouTube is the second most visited website worldwide<sup>4</sup>. 95% of Internet users use YouTube as it is easily accessed, is free of charge, and videos can be accessed in different languages<sup>5</sup>. Although the information is easy to access, there is a real difficulty of obtaining the correct material. The fundamental concern related to expanding resources such as YouTube is “which source can we trust and is the information sufficient?”.

The current research revealed a total 500 videos when the search terms of “smell dysfunction” and “smell dysfunction treatment” were used. When the analyses were narrowed down, it was discovered that 71 (37.5%) of the 189 videos that met the study criteria had been uploaded by individual users or patients or non-physician healthcare personnel or television programs. This finding means that only the remaining 118 (62.5%) relevant videos were uploaded by physicians/universities/professional organizations or a health-related website.

**Table 1. Comparison of the video characteristics between the groups**

Video scoring tools and video characteristics	Reliable information (n = 173)	Nonreliable information (n = 16)	p-value
DISCERN score <sup>§</sup>	3 (2-5)	2 (1-3)	0.0001**
GQS score <sup>§</sup>	3 (2-5)	2 (2-3)	0.0001**
JAMA score <sup>§</sup>	2 (1-4)	1 (1-2)	0.0001**
DISCERN score <sup>¶</sup>	3 (2-5)	2 (2-3)	0.0001**
GQS score <sup>¶</sup>	3 (2-5)	2 (1-3)	0.0001**
JAMA score <sup>¶</sup>	2 (1-4)	1 (1-2)	0.0001**
Views	5.532 (9- 4.417.908)	18.083 (180-5.710.551)	0.234*
Views per day	11.9 (0.03-46.504)	9.3 (0.33-2059.34)	0.789*
Comments	13 (0-16.593)	18 (0-3.705)	0.521*
Comments per day	0.0208 (0-174.66)	0.0143(0-5.86)	0.996*
Duration of video (min)	5.27 (1.03-62.2)	3.33 (1.4-14.44)	0.037**
Duration of Youtube (day)	387 (74-4.036)	1404 (128-2.860)	0.011**
Likes	64 (0-67.000)	79 (0-52.000)	0.907*
Dislikes	2 (0-9.300)	14 (0-2.200)	0.08*
Video power index	96.9 (0-100)	89.1 (0-100)	0.005**
Source of upload, n, %			
Source 1 <sup>¶</sup>	80 (42.4%)	1 (0.5%)	0.001**
Source 2 <sup>¶</sup>	34(18%)	3 (1.6%)	
Source 3 <sup>¶</sup>	17 (9%)	7 (3.7%)	
Source 4 <sup>¶</sup>	6 (3.2%)	1 (0.5%)	
Source 5 <sup>¶</sup>	36 (19%)	4 (2.1%)	

\*Mann-Whitney U test.

†Chi-square test.

‡Statistically significant.

¶physicians/universities/professional organizations (source 1), health related website (source 2), individual users/patients (source 3), non physician health personel (source 4) ve TV program show (source 5).

§Rater 1.

¶Rater 2.

**Table 2. Comparison of DISCERN, GQS, and JAMA scores according to source of video**

Video scoring tools	Physicians/universities/ professional organizations	Health related website	Individual users/patients	Non physician health personel	TV program show	p-value
DISCERN score <sup>§</sup>	4 (2-5)	3 (1-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (1-5)	0.0001*
GQS score <sup>§</sup>	4 (2-5)	4 (2-5)	3 (2-4)	4 (2-4)	4 (2-4)	0.0001*
JAMA score <sup>§</sup>	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-3)	3 (1-3)	2 (1-4)	0.0001*
DISCERN score <sup>¶</sup>	4 (2-5)	3 (1-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (1-5)	0.0001*
GQS score <sup>¶</sup>	4 (2-5)	4 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-4)	4 (2-4)	0.0001*
JAMA score <sup>¶</sup>	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-3)	3 (1-3)	2 (1-4)	0.0001*

\*Kruskal Wallis test.

§Rater 1.

¶Rater 2.



The source of the current study videos containing unreliable information was determined to be more individual users or patients or non-physician healthcare personnel or television programs. This heterogeneous and uncontrolled information pollution on YouTube has been examined before by Keelan et al.<sup>15</sup> and Roshan et al.<sup>16</sup> in studies on vaccination and tonsillectomy, respectively. A similar heterogeneity and lack of control in the information available online was shown by Hassona et al.<sup>17</sup> in a study of oral cavity cancer, and by Enver et al. in a study of larynx cancer<sup>18</sup>.

Smell dysfunction is defined as impaired perception of odors. This has a negative impact on quality of life with effects on personal hygiene and social relationships, and the person may not be able to notice dangerous conditions such as gas or chemicals. If treatment of the disease is delayed, or time is lost with incorrect or invalid treatment, the individual may experience life-threatening situations as they cannot smell. The results of the current study showed that 71 of 189 videos related to smell dysfunction had been uploaded to YouTube by people unqualified in this subject. Of these, 12 (17%) were found to be unreliable, demonstrating that approximately 1 in every 5 patients obtains unreliable information.

The rates of videos found to be reliable and non-reliable in the current study were similar to the rates in most studies in literature<sup>7-11</sup>. However, there are also studies which have reported higher or similar rates of unreliable videos to reliable videos<sup>15-18</sup>. Those studies have also reported that, unfortunately, the number of total views of these videos is higher than those of videos containing reliable information. Videos that have been most watched and most liked must not be thought to be the most correct scientifically. As the YouTube search engine orders videos according to the number of views, likes, and dislikes, videos containing unreliable information are among the recommended videos. In the ordering of videos related to health, YouTube should be sensitive on the point of prioritizing videos prepared by professional health-care specialists and physicians specialized in the field.

In the current study, the points of the GQS, DISCERN, and JAMA tools completed by two ENT specialists were determined to be statistically significantly higher in Group 1. This objectively showed the quality and reliability of the videos containing reliable information. In a previous study that used these three tools to measure the health information quality of videos, statistically higher scores were seen to have been objectively obtained by the reliable videos compared to the unreliable videos<sup>19</sup>.

In the current study, the number of daily views and likes were found to be similar in the Group 1 and Group 2 videos. However, there are also studies showing that videos containing reliable information have been determined with statistically significantly lower levels of daily views and likes<sup>19</sup>. This demonstrates that viewers on the social platform cannot differentiate which videos are more correct and have content of a high scientific level.

This study had some limitations. First was that a playlist was formed at the same time by the two raters of the first 500 videos. Only the videos available at that time were included for evaluation, but YouTube is a dynamic platform with new videos constantly emerging. Second, as different languages could not be understood, only videos in the international common language of English could be included. A further limitation may be that only the first 500 videos on the subject were evaluated, and these may not have been representative of all the videos. However, this study can be considered of value as the first study to have evaluated the reliability of smell dysfunction videos on YouTube using the three evaluation tools together which have been used in previous studies of the quality and reliability of videos.

## Conclusion

The results of the evaluations in this study showed that although the majority of videos on YouTube related to smell dysfunction are reliable, the number of unreliable videos is not inconsiderable. Unreliable videos can cause negative outcomes for patients. Therefore, when videos related to smell dysfunction or including other medical information are accepted onto YouTube, weighting should be given to videos which include scientifically proven evidence uploaded by specialist professionals and institutions.

## Funding

There is no financial support in the study.

## Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content 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 declare that no patient data appear in this article.

## References

1. Kollndorfer K, Reichert JL, Brückler B, Hinterleitner V, Schopf V. Self-esteem as an important factor in quality of life and depressive symptoms in anosmia: a pilot study. *Clin Otolaryngol.* 2017;42:1229-34.
2. Gualtieri LN. The Doctor as the Second Opinion and the Internet as the First. In: CHI'09 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems. Boston: ACM; 2009. p. 2489-98.
3. Lu X, Zhang R, Wu W, Shang X, Liu M. Relationship between internet health information and patient compliance based on trust: empirical study. *J Med Internet Res.* 2018;20:e253.
4. Alexa. Top 500 Global Sites; 2017. Available from: <https://www.alexa.com/topsites>
5. YouTube Statistics; 2020. Available from: <https://www.youtube.com/intl/en-GB/yt/about/press> [Last accessed on 2020 Apr 03].
6. Lauckner C, Whitten P. The differential effects of social media sites for promoting cancer risk reduction. *J Cancer Educ.* 2016;31:449-52.
7. Balakrishnan V, Chandu Z, Hseih A, Bui TL, Verma SP. Readability and understandability of online vocal cord paralysis materials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;15:460-4.
8. Doruk C, Enver N, Caytemel B, Azezi E, Basaran B. Readability, understandability and quality of online education materials for vocal fold nodules. *J Voice.* 2019;57:24-9.
9. Strychowsky JE, Nayan S, Farrokhyar F, MacLean J. YouTube: a good source of information on pediatric tonsillectomy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:972-5.
10. Gul M, Diri MA. YouTube as a source of information about premature ejaculation treatment. *J Sex Med.* 2019;16:1734-40.
11. Esen E, Aslan M, Sonbahar BÇ, Kerimoglu RS. YouTube English videos as a source of information on breast self-examination. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173:629-35.
12. Selvi I, Baydilli N, Akinsal EC. Can YouTube English videos be recommended as an accurate source for learning about testicular self-examination? *Urology.* 2020;145:181-9.
13. Bernard A, Langille M, Hughes S, Rose C, Leddin D, van Zanten SV. A systematic review of patient inflammatory bowel disease information resources on the World Wide Web. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2070-7.
14. Silberg WM, Lundberg GD, Musacchio R. Assessing, controlling and assuring the quality of medical information on the Internet: caveat lector et viewer--let the reader and viewer beware. *JAMA.* 1997;277:1244-5.
15. Keelan J, Pavri-Garcia V, Tomlinson G, Wilson K. YouTube as a source of information on immunization: a content analysis. *JAMA.* 2007;298:2482-4.
16. Roshan A, Agarwal S, England RJ. Role of information available over the internet: what are the parents of children undergoing tonsillectomy likely to find? *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90:601-5.
17. Hassona Y, Taimah D, Marahleh A, Scully C. YouTube as a source of information on mouth (oral) cancer. *Oral Dis.* 2016;22:202-8.
18. Enver N, Doruk C, Kara H, Gurol E, Incaz S, Mamadova U. YouTube™ as an information source for larynx cancer: a systematic review of video content. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:2061-9.
19. Doluoglu S, Gultuna S. Are YouTube videos on allergic rhinitis a good source of information for patients seeking a cure for their illness? *Rev Fr Allergol.* 2021;61:568-72.

# Determination of homeodomain interacting protein kinase 2 polymorphisms rs2058265, rs6464214, and rs7456421 in patients with kidney stone

*Determinación de los polimorfismos rs2058265, rs6464214 y rs7456421 de la proteína cinasa 2 que interactúan con el homeodominio en pacientes con cálculos renales*

Cavit Ceylan<sup>1</sup>, Omer Gokhan-Doluoglu<sup>2\*</sup>, Sedat Taştemur<sup>1</sup>, Ibrahim Keleş<sup>3</sup>, Gulay Ceylan<sup>4</sup>, Ahmet Cevdet-Ceylan<sup>4</sup>, Emre Uzun<sup>1</sup>, and Eda Tokat<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, University of Medical Sciences, Ministry of Health, Ankara City Hospital, Ankara; <sup>2</sup>Department of Urology Clinic of Ankara Training and Research Hospital, FEBU, University of Medical Sciences, Ankara; <sup>3</sup>Department of Urology, Afyon Kocatepe University, Faculty of Medicine, Afyon; <sup>4</sup>Department of Genetics, Yildirim Beyazit University, Faculty of Medicine, Ankara. Turkey

## Abstract

**Objective:** This study aimed to investigate whether homeodomain interacting protein kinase 2 (HIPK2) polymorphism is associated with renal stone formation in a Turkish population. **Materials and methods:** A total of 129 patients with calcium nephrolithiasis and 67 sex- and age-matched healthy controls were enrolled in the study. Blood samples were collected into EDTA tubes. The DNA of patients was extracted using a QIASymphony<sup>®</sup> automated DNA isolation system. The Chi-square test was applied in the comparisons between the patient and control groups in respect of the differences in the genotype and allele frequencies. **Results:** No statistically significant difference was found between the groups in terms of single nucleotide polymorphism (SNP) incidence in single allele and double alleles in the rs2058265 and rs6464214 regions ( $p = 0.13$  and  $0.37$ , respectively). The SNP incidence in double alleles in nephrolithiasis patients at rs7456421 was statistically significantly lower than in the control group ( $p = 0.001$ ). **Conclusion:** Distributions of the genotype and allele of the three polymorphisms (rs2058265, rs6464214, and rs7456421 in HIPK2) were not associated with an increased risk of kidney stone in this Turkish population.

**Keywords:** Allele. HIPK2 gene. Kidney. Nephrolithiasis. Polymorphism. Stone.

## Resumen

**Objetivo:** Investigar si el polimorfismo de la proteína cinasa 2 que interactúa con el homeodominio (HIPK2) está asociado con la formación de cálculos renales en una población turca. **Método:** Se inscribieron en el estudio 129 pacientes con nefrolitiasis cálcica y 67 sujetos control sanos, emparejados por sexo y edad. Las muestras de sangre se recogieron en tubos con EDTA. El ADN de los pacientes se extrajo mediante un sistema de aislamiento de ADN automatizado QIASymphony<sup>®</sup>. Se aplicó la prueba  $\chi^2$  en las comparaciones entre los grupos de pacientes y control con respecto a las diferencias de las frecuencias genotípicas y alélicas. **Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de incidencia de polimorfismo de nucleótido simple (PNS) en alelo simple y alelo doble en las regiones rs2058265 y rs6464214 ( $p = 0.13$  y  $0.37$ , respectivamente). La incidencia de PNS en alelos dobles en pacientes con nefrolitiasis en

### \*Correspondence:

Omer Gokhan-Doluoglu  
E-mail: drdoluoglu@yahoo.com.tr

Date of reception: 16-09-2022

Date of acceptance: 09-12-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000472

Cir Cir. 2023;91(4):474-478

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/>).

rs7456421 fue menor que en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.001$ ). **Conclusiones:** Las distribuciones de genotipo y alelo de los tres polimorfismos (rs2058265, rs6464214 y rs7456421 en HIPK2) no se asociaron con un mayor riesgo de cálculos renales en esta población turca.

**Palabras clave:** Alelo. Gen HIPK2. Riñón. Nefrolitiasis. Polimorfismo. Cálculo.

## Introduction

Kidney stone incidence depends on geographical, climatic, ethnic, dietary and genetic factors, and so accordingly, the prevalence rates for urinary stones vary from 1% to 20%<sup>1,2</sup>. Many studies have shown there to be a strong family history in patients with kidney stones, especially in those with recurrence. In a comprehensive genetic study in Iceland of 5954 patients with kidney stones significantly more kidney stones were determined to be seen in family members compared to the general population<sup>3,4</sup>. Genetic polymorphism also causes nephrolithiasis. The most known polymorphic genes are the calcium-sensing receptor (CASR), vitamin D receptor (VDR), matrix Gla protein, and plasminogen activator, urokinase<sup>5,6</sup>. Furthermore, the concordance rate of stone disease in monozygotic twins is substantially higher than in dizygotic ones (32.4% vs. 17.3%) demonstrating that genetic factors play a vital role in the formation of nephrolithiasis<sup>7</sup>.

Homeodomain interacting protein kinase 2 (HIPK2) has been shown to be a new androgen receptor regulator. HIPK2 and androgen have been shown to mediate kidney tubular epithelial cell injury and apoptosis<sup>8,9</sup>. In a recent study, Lin et al. found that the HIPK2 gene polymorphism also increased kidney stone risk in Chinese males<sup>10</sup>. Some studies have stated that renal tubular epithelial cell (RTEC) damage is closely associated with early basic lesions of kidney stones<sup>11,12</sup>. The shedding and death of these cells as a result of damage expose the basal membrane. Stone formation is facilitated by crystals adhering to these parts. Information related to HIPK2 polymorphism and renal stone formation is new-found and inconclusive. To the best of our knowledge, there is only one study in literature which has investigated the effect of HIPK2 polymorphism on nephrolithiasis<sup>10</sup>. This study aimed to investigate whether HIPK2 polymorphism is associated with renal stone formation in a Turkish population.

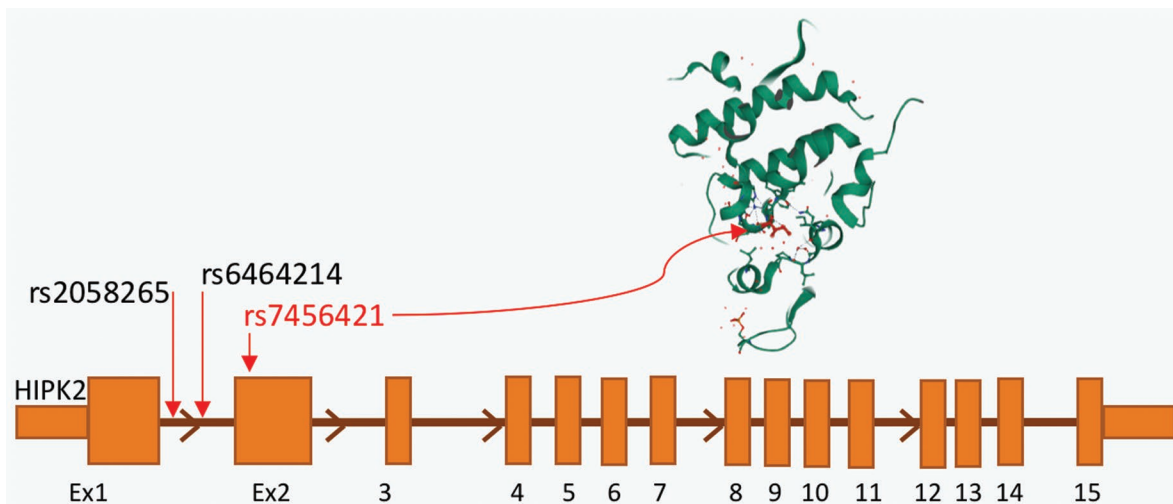
## Materials and methods

Approval for the study was granted by the Hospital Local Ethics Committee (E1-20-334). The clinical trials

registration ID of this study is NCT04804436. Informed consent was obtained from all the patients. Between August 2018 and October 2019, patients with idiopathic calcium nephrolithiasis were recruited to the study, and patients with other stone compositions were excluded. The age and gender of patients were recorded. The study included a total of 129 patients with calcium nephrolithiasis and 67 age- and gender-matched healthy controls. Blood and urine tests were performed on all patients. Nephrolithiasis was diagnosed on the basis of non-contrast enhanced computed tomography (CT). Stone specimens were obtained after shock-wave lithotripsy and analyzed with X-ray diffraction. Patients with a history of chronic urinary tract infection, renal failure, gastrointestinal diseases, increased levels of vitamin D, sarcoidosis, primary hyperoxaluria, polycystic kidney disease, gout, renal tubular acidosis, primary or secondary hyperparathyroidism, and a history of cancer or anatomic abnormalities were not included in the study.

Blood samples were collected into EDTA tubes. The DNA of patients was extracted with a QIAasymphony® automated DNA isolation system (Qiagen Inc. Mississauga, ON, Canada). The real-time PCR amplification was performed using Human rs2058265, rs6464214, and rs7456421 TaqMan® SNP Genotyping Assays (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA) in a final volume of 20  $\mu$ L reaction mixture, including 10 ng of genomic DNA, 5  $\mu$ L of TaqMan® Universal PCR Master Mix, and 0.5  $\mu$ L of 40x TaqMan® assay. Thermal cycling conditions were as follows: initial denaturation at 94°C for 3 min, then 40 cycles of 94°C for 15 secs, and 60°C for 1 min. The Rotor-Gene Q Series Software Version Q 2.3.1 (Rotor-Gene Q Series, Qiagen) was used for allelic discrimination.

Data analysis was performed using SPSS for Windows, version 20 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables showing normal distribution were reported as mean  $\pm$  standard deviation values, and when not normally distributed, as median (minimum-maximum) values. Categorical variables were stated as number (n) and percentage (%). The Chi-square test was utilized to compare the differences in the genotype and allele frequencies between



**Figure 1.** The position of SNPs reported in this publication on the HIPK2 gene is shown at the bottom of the figure. The “kinase domain” of the HIPK2 protein (from uniProt) affected by the rs7456421 change is shown (in the circle) at the top of the figure. The HIPK gene consists of 15 exons and the SNPs included in the study are located in the first parts of the gene. rs 2058265 and rs6464214 are located at intron 1 of HIPK2, rs7456421 is located at exon 2 of HIPK2 and affects the “kinase domain” of the HIPK2 protein.

the patient and control groups. All statistical tests were two-tailed. A value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

The evaluation was made of a total of 196 subjects, 129 with calcium nephrolithiasis, aged  $52 \pm 12$  years, and 67 age-matched control subjects with no familial history of urinary stone diseases, abnormal urine analysis findings, and no findings of kidney stones on non-contrast-enhanced CT examinations.

The incidence of single nucleotide polymorphism (SNP) in single allele and double alleles in the rs2058265 region was found to be 25% and 3.1%, respectively, in the nephrolithiasis patient group, and 29.9% and 9% in the control group ( $p = 0.13$ ). The rates of SNP in the rs6464214 region in single allele and double alleles were found to be 20.3% and 8.6%, respectively, in the nephrolithiasis patient group, and 26.9% and 11.9% in the control group ( $p = 0.37$ ). No statistically significant difference was determined between the groups in respect of these two results. The SNP incidence in double alleles in nephrolithiasis patients at rs7456421 was statistically significantly lower than in the control group (25.6% and 52.2% respectively,  $p = 0.001$ ). SNP incidence at rs7456421 in single allele was statistically significantly higher in nephrolithiasis patients than in the control group (66.7% and 44.8% respectively  $p = 0.013$ ) (Fig. 1).

The genotype and allele frequencies of the rs2058265, rs6464214, and rs7456421 HIPK2 polymorphisms in patients with kidney stones and the control subjects are listed in table 1. The distributions of the genotype and allele of the three polymorphisms (rs2058265, rs6464214, and rs7456421 in HIPK2) were not associated with an increased risk of kidney stones in a Turkish population. With the exception of SNP incidence at rs7456421 in a single allele, the three polymorphisms in HIPK2 were higher in the control group in this Turkish population.

## Discussion

Calcium oxalate stones are the most common type of renal stones and occur in approximately 75%-80% of cases<sup>13</sup>. Genetic analysis can identify susceptible individuals who may develop calcium stones and helps in understanding the stone formation mechanism and predicting the response to drugs and nutrients. Studies of families and twins have proven the importance of genetic predisposition in calcium stones. It has been shown that stone prevalence is higher among relatives of patients with nephrolithiasis when compared to relatives of healthy controls. Family studies have also demonstrated that the genetic transition pattern of the stone is not mendelian and is compatible with the complex polygenic substrate<sup>14,15</sup>.

Findings of genetic studies demonstrated that Claudin 14, CASR, Osteopontin, and VDR genes may be



**Table 1. Comparisons of the allele frequencies of the polymorphisms in patients with nephrolithiasis and healthy controls**

Polymorphism	Patients with nephrolithiasis (n, %)	Control group (n, %)	p-value
rs2058265			
Single allele	32 (25%)	20 (30%)	0.13
Double alleles	4 (3.1%)	6 (9%)	
rs6464214			
Single allele	26 (20.3%)	18 (27%)	0.37
Double alleles	11 (8.6%)	8 (12%)	
rs7456421			
Single allele	86 (66.7%)	30 (44.8%)	0.001*
Double alleles	33 (25.6%)	35 (52.2%)	
	129 (100%)	67 (100%)	

\*Statistically significant.

implicated in human calcium nephrolithiasis. The pathogenetic significance of these genes has not been fully established, although the expression of these genes has been seen to be altered in patients with stones<sup>16-18</sup>.

Increasing evidence has shown that RTEC damage is closely related to early lesions responsible for the formation of renal stones<sup>11,12</sup>. These damaged epithelial cells undergo some pathophysiological changes and the adaptive response of these cells plays an important role in kidney stone formation<sup>19</sup>. An increase in HIPK2 expression in response to DNA damage and oxidative stress stimulates apoptosis through phosphorylation and triggers p53 activation. It has been suggested that these events have a potential role in the apoptosis of RTECs<sup>20-22</sup>. Lin et al. investigated the relationship between HIPK2 polymorphism in the rs2058265, rs6464214, and rs7456421 regions and kidney stones in a Chinese population, and reported that no difference could be found between nephrolithiasis patients and the control group in terms of these three gene polymorphisms. When only males were evaluated, a significantly increased risk of kidney stones was detected with polymorphism present in these three regions (rs2058265: OR = 2.48, rs6464214: OR = 2.46, rs7456421 OR = 2.84). The authors attributed this situation to the fact that HIPK2 and androgens are involved in RTEC damage and apoptosis. Damaged RTECs play an important role in stone formation by forming the nucleus of kidney stones. HIPK2 may therefore upregulate androgen receptors in male patients. Oxalate synthesis increases in the liver and stone formation is facilitated by increasing androgen

receptors<sup>8-11,23</sup>. In the current study, the role of HIPK2 polymorphism in rs2058265, rs6464214, and rs7456421 regions in nephrolithiasis formation was evaluated in a Turkish population. Interestingly, the study results showed that HIPK2 SNP in these three regions was significantly higher in both alleles of control group subjects than in stone patients. The results were similar when only male patients were evaluated. Only the HIPK2 SNP in the rs7456421 region in a single allele was found to be higher in patients with kidney stones than in the control group. HIPK2 polymorphism, which stimulates RTEC damage and therefore kidney fibrosis, is expected to play an important role in the formation of renal stones when the mechanisms described above are considered logically. However, in this study population, no explanation could be found for why HIPK2 polymorphism was detected at higher rates in both alleles of the control group subjects. This demonstrates that a single gene is not responsible for the stone formation mechanism and that environmental factors play an important role together with many genetic changes. The relationship between HIPK2 polymorphism and stone formation and the underlying pathophysiological mechanisms are more complex than expected. Apart from these two studies, there is no other that has evaluated the association between HIPK2 polymorphism and stone formation.

There were some limitations to this study, primarily that the relatively low number of patients could have caused Type II statistical error. Although secondary diseases which could cause stone formation were excluded, confounding factors cannot be completely excluded as several environmental factors are responsible for stone formation. Moreover, that there was no investigation of other genetic disorders which could cause similar stone formation could also be considered a limitation.

## Conclusions

Our study showed that the distributions of the genotype and allele of the three polymorphisms (rs2058265, rs6464214, and rs7456421 in HIPK2) were not found to be associated with an increased risk of kidney stone in a Turkish population. Further studies with large patient series are needed to clarify the association of HIPK2 polymorphisms with nephrolithiasis.

## 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 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. Romero V, Akpınar H, Assimos DG. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors. *Rev Urol.* 2010;12:e86-96.
2. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003;63:1817-23.
3. Edvardsson VO, Pálsson R, Indridason OS, Thorvaldsson S, Stefansson K. Familiality of kidney stone disease in Iceland. *Scand J Urol Nephrol.* 2009;43:420-4.
4. Pálsson R, Indridason OS, Edvardsson VO, Oddsson A. Genetics of common complex kidney stone disease: insights from genome-wide association studies. *Urolithiasis.* 2019;47:11-21.
5. O'Seaghdha CM, Yang Q, Glazer NL, Leak TS, Dehghan A, Smith AV, et al. Common variants in the calcium-sensing receptor gene are associated with total serum calcium levels. *Hum Mol Genet.* 2010;19:4296-303.
6. Vezzoli G, Terranegra A, Arcidiacono T, Soldati L. Genetics and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2011;80:587-93.
7. Goldfarb DS, Fischer ME, Keich Y, Goldberg J. A twin study of genetic and dietary influences on nephrolithiasis: a report from the Vietnam Era Twin (VET) Registry. *Kidney Int.* 2005;67:1053-61.
8. Verzola D, Gandolfo MT, Salvatore F, Villaggio B, Gianiorio F, Traverso P, et al. Testosterone promotes apoptotic damage in human renal tubular cells. *Kidney Int.* 2004;65:1252-61.
9. Jin Y, Ratnam K, Chuang PY, Fan Y, Zhong Y, Dai Y, et al. A systems approach identifies HIPK2 as a key regulator of kidney fibrosis. *Nat Med.* 2012;18:580-8.
10. Lin H, Zhu X, Long J, Chen Y, Xie Y, Liao M, et al. HIPK2 polymorphisms rs2058265, rs6464214, and rs7456421 were associated with kidney stone disease in Chinese males not females. *Gene.* 2018;653:51-6.
11. Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol.* 2004;98:e55-60.
12. Liang L, Chen J, Vittal R, Selvanayagam ZE, McAteer JA, Deng L, et al. Expression profiling of crystal-induced injury in human kidney epithelial cells. *Nephron Physiol.* 2006;103:53-62.
13. Moe OW. Kidney stones: pathophysiology and medical management. *Lancet.* 2006;367:333-4.
14. McGeown MG. Heredity in renal Stone disease. *Clin Sci.* 1960;19:465-71.
15. Resnick M, Pridgen DB, Goodman HO. Genetic predisposition to formation of calcium oxalate renal calculi. *N Engl J Med.* 1968;278:1313-8.
16. Scott P, Quimet D, Valiquette L, Guay G, Proulx Y, Trouvé ML, et al. Suggestive evidence for a susceptibility gene near the vitamin D receptor locus in idiopathic calcium Stone formation. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1007-13.
17. Petrucci M, Scott P, Quimet D, Trouvé ML, Proulx Y, Valiquette L, et al. Evaluation of the calcium-sensing receptor gene in idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2000;58:38-42.
18. Gao B, Yasui T, Itoh Y, Li Z, Okada A, Tozawa K, et al. Association of osteopontin gene haplotypes with nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2007;72:592-8.
19. Thamilselvan S, Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. *BJU Int.* 2005;96:117-26.
20. D'Orazi G, Cecchinelli B, Bruno T, Manni I, Higashimoto Y, Saito S, et al. Homeodomain-interacting protein kinase-2 phosphorylates p53 at Ser 46 and mediates apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2002;4:11-9.
21. Inazaki K, Kanamaru Y, Kojima Y, Sueyoshi N, Okumura K, Kaneko K, et al. Smad3 deficiency attenuates renal fibrosis, inflammation, and apoptosis after unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.* 2004;66:597-604.
22. Seth R, Yang C, Kaushal V, Shah SV, Kaushal GP. p53 dependent caspase-2 activation in mitochondrial release of apoptosis-inducing factor and its role in renal tubular epithelial cell injury. *J Biol Chem.* 2005;280:31230-9.
23. Liang L, Li L, Tian J, Lee SO, Dang Q, Huang CK, et al. Androgen receptor enhances kidney stone-CaOx crystal formation via modulation of oxalate biosynthesis and oxidative stress. *Mol Endocrinol.* 2014;28:1291-303.

# Intravenous antibiotic therapy after laparoscopic appendectomy in acute complicated appendicitis: the patient clinical response is the key

## *Terapia antibiótica intravenosa posterior a apendicectomía por laparoscopia en apendicitis aguda complicada: la respuesta clínica del paciente es la clave*

Andres Mendoza-Zuchini<sup>1\*</sup>, Laura C. Arce-Polania<sup>2</sup>, and Carlos J. Pérez-Rivera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Universidad El Bosque; <sup>2</sup>Department of General Surgery, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia

### Abstract

**Introduction:** The guidelines about acute complicated appendicitis (ACA) recommend 3–5 days of postoperative intravenous antibiotics (IVA). Nevertheless, the time selected by the surgeon can vary according to patient clinical response, ACA type, and professional experience. Once an adequate clinical response is obtained, the change from IVA to oral antibiotic (OA) could be realized without the waiting time established with satisfactory results. **Objective:** Determine if a short course of IVA and/or switch to oral route is safe based on the patient clinical response. **Materials and methods:** Observational prospective cohort study from a general surgery reference center database since July 2019. **Results and conclusion:** 48 patients with ACA intraoperative findings were included. Regarding postoperative antibiotic management, only preoperative IVA: 7 (14.58%), IVA 1-3 days: 1 (20.83%), IVA 1-3 days and change to OA: 21 (43.75%), IVA > 3 days: 6 (12.5%), and only OA: 3 (27.08%). The bivariate analysis did not show statistically significant differences in reconsultation ( $p = 0.81$ ), rehospitalization ( $p = 0.44$ ), and surgical site infection ( $p = 0.56$ ) between the antibiotic scheme based on the postoperative clinical response and the traditional one regarding intra-abdominal collection rate, the hospital stays, and hospitalization costs.

**Keywords:** Acute complicated appendicitis. Intravenous antibiotic. Oral antibiotic management. Patient clinical response.

### Resumen

**Introduction:** Las guías sobre apendicitis aguda complicada (ACA) recomiendan 3-5 días de antibióticos intravenosos (IVA) postoperatorios. No obstante, el tiempo seleccionado por el cirujano puede variar según la respuesta clínica del paciente, tipo de ACA y experiencia profesional. Una vez obtenida una adecuada respuesta clínica, el cambio de IVA a antibiótico oral (OA) podría realizarse sin esperar el tiempo establecido con resultados satisfactorios. **Objetivo:** Determinar si un ciclo corto de IVA y/o el cambio a OA según la respuesta clínica del paciente es seguro. **Materiales y métodos:** Estudio observacional de cohorte prospectivo a partir de la base de datos de un centro de referencia en cirugía general desde julio del 2019. **Resultados y Conclusión:** Se incluyeron 48 pacientes con hallazgos intraoperatorios de ACA. En cuanto al manejo antibiótico postoperatorio, solo IVA preoperatorio: 7 (14.58%), IVA 1-3 días: 1 (20.83%), IVA 1-3 días y cambio OA: 21 (43.75%), IVA > 3 días: 6 (12.5%) y solo OA: 3 (27.08%). El análisis bivariado no mostró diferencias estadísticamente significativas en la reconsulta ( $p = 0.81$ ), la rehospitalización ( $p = 0.44$ ) y la infección del sitio operatorio ( $p = 0.56$ ) entre el esquema de antibióticos basado en la respuesta clínica postoperatoria y el tradicional con respecto a tasa de colección intrabdominal, estancia hospitalaria y costos de hospitalización.

**Palabras clave:** Apendicitis aguda complicada. Antibiótico intravenoso. Manejo antibiotico oral. Respuesta clínica del paciente.

#### \*Correspondence:

Andres Mendoza-Zuchini  
E-mail: andreszuchini@hotmail.com

Date of reception: 30-06-2021

Date of acceptance: 15-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000557

Cir Cir. 2023;91(4):479-485

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

Acute appendicitis (AA) is the most common cause of acute abdomen in the world, with an incidence of 5.7-50/100,000 inhabitants per year, with a peak incidence between 10 and 30 years<sup>1,2</sup>. Acute complicated appendicitis (ACA) (perforation, phlegmon, abscess, or peritonitis) and uncomplicated are two entities that require treatments due to the notable difference in complications associated with each other<sup>3,4</sup>.

Usually, after surgical management in ACA, additional antibiotic management is provided to prevent or avoid residual infectious complications. In accordance with the guidelines of the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America, an additional 4-7 days of antibiotic are recommended after surgical management in ACA<sup>5</sup>. The latest WSES Jerusalem guidelines for the diagnosis and treatment of AA 2020 update recommend against prolonging antibiotics longer than 3-5 days postoperatively in case of complicated appendicitis with adequate source-control (QoE: High; Strength of recommendation: Strong; 1A) and an early switch (after 48 h) to oral administration of postoperative antibiotics in children with complicated appendicitis, with an overall length of therapy shorter than 7 days (QoE: Moderate; Strength of recommendation: Strong; 1B)<sup>1</sup>. In addition, currently considered the gold standard in the management of AA, laparoscopic appendectomy has already shown to be a protective factor in patients with AA, and it provides clinically beneficial advantages over open method, including shorter hospital stay, decreased need for postoperative analgesia, early food tolerance, earlier return to work, and lower rate of wound infection<sup>5,6</sup>. A recent study questioning whether ambulatory appendectomy should be the standard treatment for AA suggests that this could be considered a standard procedure for both complicated and uncomplicated AA<sup>6</sup>.

In most cases of ACA, the treatment length of intravenous antibiotics (IVA) is determined by the surgeon based on the patient's clinical response. Given that not all types of ACA are the same, the study was conducted to identify which patients could be susceptible to switch from IVA to oral antibiotic (OA) after laparoscopic appendectomy in ACA. The hypothesis in mind is considers that once the patient has an adequate clinical response after the procedure, even on

an outpatient basis, there is no need to wait 3-5 days of IV antibiotic in safe form while still providing satisfactory outcomes, low complication rates and establish in whom of these are at higher risk of residual infectious complications. This study is carried out to determine if a short course of IVA and/or switch to oral route is feasible and safe based on the patient clinical response and if it increases the risk of intra-abdominal collection and decreases the length of hospital stay or not.

## Methods

### Study design

A prospective cohort observational study was carried out in a reference center in general surgery since July 2019. A descriptive and bivariate analysis was performed 1 year after the intervention as partial results of a 5-year study. All patients underwent laparoscopic appendectomy with an intraoperative finding of complicated AA. Preoperative antibiotic management was administered in all patients and posteriorly had either a change to OA and outpatient management or continued intravenous scheme based on the intraoperative findings and clinical response of the patient (control of the systemic inflammatory response, oral intake, bowel transit, and pain control).

This project was submitted to the Institutional Review Board, and upon evaluation was granted exemption, as this was a prospective retrospective chart review. The protocol was implemented in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines.

Regarding the inclusion criteria, all patients were older than or equal to 18 years old at the time of the surgery and had undergone laparoscopic appendectomy with intraoperative diagnosis of complicated AA, also, all patients, or their next of kin, provided informed consent before the study inclusion. On the other hand, concerning patients excluded were those who received antibiotic management during the first postoperative month for any other reason than AA or its complications. Other excluded patients included intraoperative suspicion of appendicular neoplasm, chronic or acute malnutrition, and finally, medical failure with antibiotics for AA before surgery.

## Intervention

Patients who underwent laparoscopic appendectomy with finding of ACA received preoperative IVA in all cases, a switch to oral OA and outpatient management or prolongation of IVA based on intraoperative findings and clinical response of the patient.

The same antibiotic was used in all patients according to the institutional guidelines for the management of AA, including pregnant patients in whom a safe use of these antibiotics has been proven. The initial antibiotic treatment was 95% of the time a beta-lactam plus a beta-lactamase inhibitor (ampicillin-sulbactam). In the remaining 5% of cases due to penicillin allergy, the antibiotic of choice was clindamycin with aminoglycoside (Amikacin or Gentamicin), and in pregnant patients, this was replaced by metronidazole as the institutional guidelines recommend.

## Antibiotics regimens used

1. Only IVA prior to surgery
2. IVA before surgery and switch to oral route
3. Only IVA for 1-3 days
4. IVA for 1-3 days and switch to oral route
5. IVA > 3 days.

## Statistical analysis

Clinical findings or characteristics based on the surgical approach were assessed using a Student's t-test and Mann-Whitney U-test or Fisher's test to compare the means between groups for normally distributed and non-normally distributed data, respectively. The  $\chi^2$ -test was used to compare proportions/frequencies between groups. Primary endpoints were evaluated independently as binary outcomes. Statistical significance was considered  $p \leq 0.05$ . This study complied with the STROBE guidelines.

## Results

A total of 48 patients met the inclusion criteria, 29 patients were women (60%), whereas four of them pregnant, and 19 patients were male (39%). The average age was 34, 4 years old. AA was diagnosed through clinical suspicion (60%), abdominal ultrasound (8%), or computerized tomography scan (27%). The distribution of intraoperative findings is described in Table 1.

**Table 1. Description of intraoperative findings**

Intraoperative findings	n = 48 (%)
Gangrenous appendix	9 (18.75)
Appendicolith free in abdominal cavity	6 (12.5)
Perforated appendix	21 (43.75)
Localized abscess	12 (25)
Pelvic peritonitis	20 (42.6)
Generalized peritonitis	12 (25)
Phlegmon	23 (47.9)

**Table 2. Complications presented with an antibiotic regimen based on the patient's clinical response**

Complication	n (%)
SSI grade I	3 (6.25)
SSI grade III	2 (4.16)
Ileus	1 (2)

Peritoneal lavage was not performed in any of the patients, only suction and cleaning. The appendix stump closure technique was polymeric clip 51.4% (or endoloop 37.5%), and also there were used ligasure (56.25%), hook (43.75%), or endobag (39.58%). In the postoperative period, two of the 35 patients presented postoperative ileus and five surgical site infections (SSI), three being superficial and the remaining two organ space (Table 2).

The distribution of antibiotic management and the evaluated postoperative results (complications and length of hospital stay) are described in Tables 3 and 4, respectively.

The descriptive analysis is detailed in Table 5. In the bivariate analysis, no statistically significant difference was found in *reconsultation* ( $p = 0.81$ ), *rehospitalization* ( $p = 0.44$ ), and *infection of the surgical site* ( $p = 0.56$ ) between the traditional scheme or the one based on the clinical response of the patient (Table 6).

## Discussion

AA is one of the most common general surgical emergencies worldwide, representing a mortality risk about 8.6% and 6.7%, for men and women, respectively<sup>7,8</sup>. One-third of patients with AA who assist to



**Table 3. Distribution of postoperative antibiotic management**

Postoperative antibiotic management	n (%)
Only preoperative AB and outpatient management	7 (14.58)
Preoperative IVA and OA	3 (27.08)
IVA 1-3 days only	11 (22.91)
IVA 1-3 days + OA	21 (43.75)
IVA for more than 3 days only	6 (12.5)

**Table 4. Length of hospital stay in patients on an antibiotic regimen based on clinical response**

Length of hospital stay	n (%)
Ambulatory	11 (22.9)
1 day	12 (25)
2 days	7 (14.5)
3 days	13 (27)
4 days	1 (2)
5 days	2 (4.16)
More than 5 days	2 (4.16)

the emergency service have a complicated appendicitis, which translates into increased risk of postoperative problems, compared to patients with uncomplicated appendicitis<sup>7,8</sup>.

Bhangu et al. sustained that the AA may be classified as uncomplicated or complicated. The first one mentioned is about a simple and non-perforated appendicitis, which can be suppurative/phlegmonous, and is less often accompanied by localized or diffuse pus than gangrene; the other one, is a more complex appendicitis, can be gangrenous with friable appendix with purple, green, or black color changes associated with the transmural inflammation and necrosis. This can also perforate, which is not always visible on microscope and finally, abscess may have a pelvic or abdominal location found during examination, in a preoperative imaging or as an operative finding. In the latest WSES Jerusalem guidelines, described that Mällinen et al. argued their hypothesis that the presence of an appendicolith is an independent predictive factor for both perforation and the failure of non-operative management of uncomplicated AA.

The administration of an appropriate antimicrobial therapy, as a precept in gastrointestinal surgery to prevent SSI<sup>8,9</sup>. As is already known, in uncomplicated appendicitis, antimicrobial therapy following surgery is not indicated and can produce adverse events<sup>8,9</sup>. Nevertheless, the time of IVA therapy after laparoscopic appendectomy in complicated appendicitis has not been described. According to the current evidence-based guideline of Jerusalem 2020, the antibiotic regimen is defined by the surgeon and the patient's clinical response, showing that the antibiotic administration, which is about 3-5 days, depends on the source control grade, the appendix aspect, and the degree of peritonitis.

Based on our results, 75% of the patients were managed with an in-hospital stay < 3 days, representing a significant decrease translated to the reduction of hospitalization costs. Compliance rates are similar as expected to the current literature for complicated AA. Saar et al. carried out a controlled trial, with only 24-h antibiotic therapy in a controlled source of a complicated appendicitis, proving safety associated with short length of hospital stay and lower costs<sup>9-11</sup>. de Wijkerslooth et al., carried out a study among 181 patients with gangrenous appendicitis, postoperative antibiotic during less or equal than 24 h in 57 patients (31.5%) and more than 24 h in 124 patients, although there were different factors such as older patients, higher median CRP levels at presentation, and local or diffuse peritonitis during surgery, they showed more infectious complications although not statistically significant, but did correlate with a longer length of stay<sup>12,13</sup>.

Additionally, it was observed that of the two patients who developed postoperative abscess, both had in common an appendicolith free in the abdominal cavity as an intraoperative finding. One patient received IVA for 3 days and then OA, whereas the other patient received IVA more than 5 days given a generalized peritonitis, which could explain whether or not this finding constitutes a risk factor for SSI grade III.

Finally, there were no statistically significant differences in *reconsultation* ( $p = 0.81$ ), *rehospitalization* ( $p = 0.44$ ), and SSI ( $p = 0.56$ ) between the traditional scheme or the one based on the patient clinical response. The main limitation in the study design is data without a larger sample needed to confirm the hypothesis; however, it has shown promising results. The previous limitation could be minimized by performing a randomized clinical trial to evaluate safety

**Table 5. Descriptive analysis**

Variable name	n (%)	Median	Interquartile range
Gender	Woman 29 (60) Man 19 (39)	-	-
Age	-	31	16.5
Body mass index	-	27.2	5.05
Clinical diagnosis	No 19 (39) Yes 20 (60)	-	-
Ultrasound diagnosis	No 44 (91) Yes 4 (8)	-	-
Tomography computerized diagnosis	No 35 (72) Yes 13 (27)	-	-
Pregnant	No 44 (91) Yes 4 (8)	-	-
Evolution timeline (hours)	-	3.0	2.0
Leukocytes	-	1548	5854
Gangrenous appendix	No 39 (81.25) Yes 9 (18.75)	-	-
Appendicolith into the abdominal cavity	No 42 (87.5) Si 6 (12.5)	-	-
Perforated appendix	No 27 (56.25) Si 21 (43.75)	-	-
Perforation	No 46 (95.83) Yes 2 (4.16)	-	-
Localiced abscess	No 36 (75) Yes 12 (25)	-	-
Pelvic peritonitis	No 28 (58.33) Yes 20 (41.66)	-	-
Generalized peritonitis	No 36 (75) Yes 12 (25)	-	-
Appendiceal phlegmon	No 25 (52.08) Yes 23 (47.91)	-	-
Ligasure	No 21 (43.75) Yes 27 (56.25)	-	-
Hook	No 27 (56.25) Yes 21 (43.75)	-	-
Endobag	No 29 (60.41) Yes 19 (39.58)	-	-
Drain	No 40 (83.33) Yes 8 (16.66)	-	-
Hemolock	No 22 (45.83) Si 26 (54.16)	-	-
Endoloop	No 30 (62.5) Yes 18 (37.5)	-	-
Peritoneal lavage	No 48 (100) Yes 0	-	-

(Continues)

**Table 5. Descriptive analysis (continued)**

Variable name	n = (%)	Median	Interquartile range
Postoperative ileus	No 46 (95.83) Yes 2 (4.16)	-	-
SSI	No 43 (89.58) Superficial 3 (6.25) Organ-espacio 2 (4.16)	-	-
Length of hospital stay	-	1.0	3.0
Duration of postoperative hospital stay (days)	0: only preoperative antibiotic 7 (14.58) 1: intravenous antibiotic 1-3 days 1 (20.83) 2: intravenous antibiotic 1-3 days and switch to oral antibiotic administration 21 (43.75) 3: intravenous antibiotic more than 3 days 6 (12.5) 4: only oral antibiotic 3 (27.08)	-	-
Outpatient antibiotic treatment	No 8 (16.66) Yes 40 (83.33)	-	-
Reintervention	No 48 (100) Yes 0	-	-
Reconsultation	No 44 (91.66) Yes 4 (8.33)	-	-
Rehospitalization	No 46 (95.83) Yes 2 (4.16)	-	-

SSI: surgical site infection.

**Table 6. Bivariate analysis**

Outcomes	0	1	2	3	4	p-value
Reintervention	0	0	0	0	0	0
Reconsultation	0	0	2	1	1	0.81
Rehospitalization	0	0	1	1	0	0.44
Infection of the surgical site	0	0	2	3	0	0.05

0: only preoperative antibiotic; 1: intravenous antibiotic 1-3 days; 2: intravenous antibiotic 1-3 days and switch to oral antibiotic administration; 3: intravenous antibiotic more than 3 days; 4: only oral antibiotic.

and effectiveness of the different treatment regimens.

### Conclusion

The use of an antibiotic regimen based on the postoperative clinical response of the patient turned out to be effective and safe after laparoscopic appendectomy for complicated AA. There were no statistically significant differences between the traditional scheme and the scheme based on the postoperative clinical response of the patient in the intra-abdominal collection rate. The antibiotic scheme based on the postoperative clinical response of the patient could

decrease the time of hospital stay and consequently the reduction of hospitalization costs based on the above.

### 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.** 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. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:27.
2. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson J, Drake F. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet.* 2015;386:1278-87.
3. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg.* 2007;245:886-92.
4. van Rossem CC, Schreinemacher MH, van Geloven AA, Bemelman WA, Snapshot Appendicitis Collaborative Study Group. Antibiotic duration after laparoscopic appendectomy for acute complicated appendicitis. *JAMA Surg.* 2016;151:323-9.
5. Dai L, Shuai J. Laparoscopic versus open appendectomy in adults and children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:542-53.
6. Biondi A, Di Stefano C, Ferrara F, Bellia A, Vacante M, Piazza L. Laparoscopic versus open appendectomy: a retrospective cohort study assessing outcomes and cost-effectiveness. *World J Emerg Surg.* 2016;11:44.
7. Kleif J, Rasmussen L, Fonnes S, Tibæk P, Daoud A, Lund H, et al. Enteral antibiotics are non-inferior to intravenous antibiotics after complicated appendicitis in adults: a retrospective multicentre non-inferiority study. *World J Surg.* 2017;41:2706-14.
8. Saar S, Mihnoviř V, Lustenberger T, Rauk M, Noor EH, Lipping E, et al. Twenty-four hour versus extended antibiotic administration after surgery in complicated appendicitis: a randomized controlled trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86:36-42.
9. Rebollar GR, García AJ, Trejo TR. Apendicitis aguda: revisión de la literatura. *Rev Hosp Jua Mex.* 2009;76:210-6.
10. Young P. Appendicitis and its history. *Rev Med Chile.* 2014;142:667-72.
11. Williams G. Presidential address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Ann Surg.* 1983;197:495-506.
12. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC, Janzing HM. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;11:CD008359.
13. de Wijkerslooth EM, de Jonge J, van den Boom AL, van Geloven AA, Bemelman WA, Wijnhoven BP, et al. Postoperative outcomes of patients with nonperforated gangrenous appendicitis: a national multicenter prospective cohort analysis. *Dis Colon Rectum.* 2019;62:1363-70.

# Prognostic analysis and outcome of hilar cholangiocarcinoma after radical resection: a retrospective study

## *Análisis pronóstico y resultado del colangiocarcinoma hiliar tras la resección radical: un estudio retrospectivo*

Ziyang Xu<sup>1</sup>, Zunqiang Zhou<sup>1</sup>, Jiao Guan<sup>1</sup>, Dawei Liu<sup>2</sup>, Xiaodong Li<sup>2</sup>, and Zhengyun Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai; <sup>2</sup>Department of Surgery, Heilongjiang Provincial Hospital Affiliated to Harbin Institute of Technology, Harbin. China

### Abstract

**Objectives:** The predictive factors affecting the survival of hilar cholangiocarcinoma (HC) are ambiguous. This study aimed to identify the predictors and recurrence patterns of HC. **Methods:** A retrospective analysis of the clinicopathological findings of 126 patients with HC from 2009 to 2019 was performed. **Results:** The proportion of Bismuth I and II HC in the recurrence group was higher than that in the non-recurrence group ( $p < 0.01$ ). The recurrence group had poorer tumor differentiation, a more advanced N stage, and a higher incidence of perineural invasion compared with the non-recurrence group. N stage and tumor differentiation were independently associated with disease-free and overall survival of patients ( $p < 0.01$ ). Bile duct resection (BDR) combined with hepatectomy was more favorable to disease-free and overall survivals than BDR alone in Bismuth I and II HC, although p values were marginal ( $p = 0.072$  and  $p = 0.045$ ). A higher proportion of patients in the non-recurrence group underwent BDR combined with hepatectomy than that in the recurrence group ( $p < 0.01$ ). **Conclusions:** N stage and tumor differentiation are the two independent predictors of patient survival. BDR combined with hepatectomy is recommended for patients with Bismuth I and II hilar cholangiocarcinoma.

**Keywords:** Hilar cholangiocarcinoma. Bismuth classification. Survival. Bile duct resection. Hepatectomy.

### Resumen

**Objetivos:** Los predictores que afectan a la supervivencia del colangiocarcinoma hiliar son ambiguos. Este estudio tiene como objetivo identificar los factores predictivos y los patrones de recurrencia del colangiocarcinoma hiliar. **Métodos:** Se aplicó un análisis retrospectivo con 126 pacientes con colangiocarcinoma hiliar desde 2009 hasta 2019. **Resultados:** La proporción de colangiocarcinoma hiliar Bismuth I y II en el grupo de recurrencia fue mayor que en el grupo de no recurrencia ( $p < 0.01$ ). El tumor del grupo de recidiva tenía un estadio N más avanzado que el del grupo de no recidiva. El estadio N se asocia de forma independiente con la supervivencia libre de enfermedad y global del paciente ( $p < 0.01$ ). La resección de la vía biliar combinada con la hepatectomía benefició más a la supervivencia libre de enfermedad y global que la resección de la vía biliar sola en el colangiocarcinoma hiliar ( $p = 0.072$  y  $p = 0.045$ ). Una mayor proporción de pacientes se sometió a resección de la vía biliar combinada con hepatectomía en el grupo de no recidiva que en el de recidiva ( $p < 0.01$ ). **Conclusiones:** El estadio N fue el predictor independiente. Se recomienda la resección de la vía biliar combinada con hepatectomía para los pacientes con colangiocarcinoma hiliar Bismuth I y II.

**Palabras clave:** Colangiocarcinoma hiliar. Clasificación de Bismuth. Supervivencia. Resección de la vía biliar. Hepatectomía.

#### \*Correspondence:

Zhengyun Zhang  
E-mail: zhengyunzshjtu@126.com

Date of reception: 21-11-2022

Date of acceptance: 06-01-2023

DOI: 10.24875/CIRU.22000589

Cir Cir. 2023;91(4):486-493

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2023 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

Surgical resection is the only strategy to improve survival rates for hilar cholangiocarcinoma (HC), even though, the 5-year survival rate of HC is unsatisfactory, ranging from approximately 14% to 45%<sup>1,2</sup>. Despite the advances in surgical techniques and perioperative supportive care, the treatment of HC remains challenging. Due to its longitudinally extended infiltrative nature and proximity to vital vascular structures, surgical resection of HC is limited and has unfavorable oncological outcomes<sup>3,4</sup>. Extended major hepatectomy with concomitant vascular and biliary resection and reconstruction is associated with high perioperative morbidity and mortality rates, and thus, the evolution of surgical management for HC is ongoing. Predictors reported in some previous studies include resection margins, tumor differentiation, and lymph node metastasis<sup>5,6</sup>. These studies identified a wide range of prognostic factors due to the variation of the follow-up period, including palliative or numerous surgical approaches and R1 resection. Therefore, at present, the predictive factors affecting the survival of HC are ambiguous. The aim of this study is to investigate the predictors and recurrence patterns of HC in a large cohort of patients who underwent R0 resection and had long-term follow-ups.

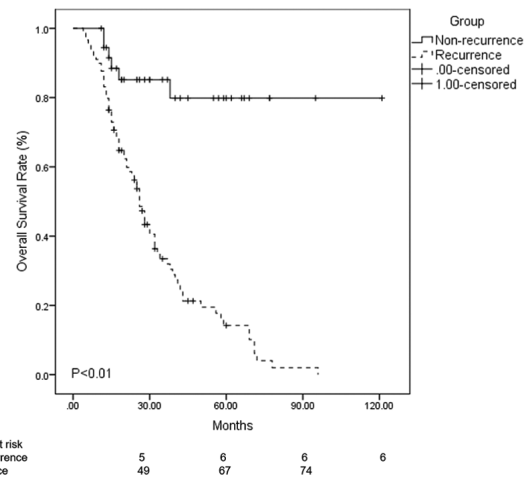
## Methods

### Patients

The data of 126 consecutive patients with HC from January 2009 to December 2019 at two hospitals were retrospectively reviewed. Computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MR) were used to assess tumor infiltration. PET-CT was used to detect suspected distant metastases. Endoscopic ultrasound was also suggested to evaluate biliary and vascular involvement. If patients had obstructive jaundice, endoscopic nose biliary drainage through endoscopic retrograde cholangiopancreatography or percutaneous transhepatic biliary drainage was routinely performed. This study was approved by the hospital's ethics committee, under the approval number 2008-117-(1), and was conducted according to the principles outlined in the Declaration of Helsinki. Each patient provided a written informed consent.

### Surgical procedures

During this procedure, bile duct resection (BDR) was routinely performed with both the proximal and

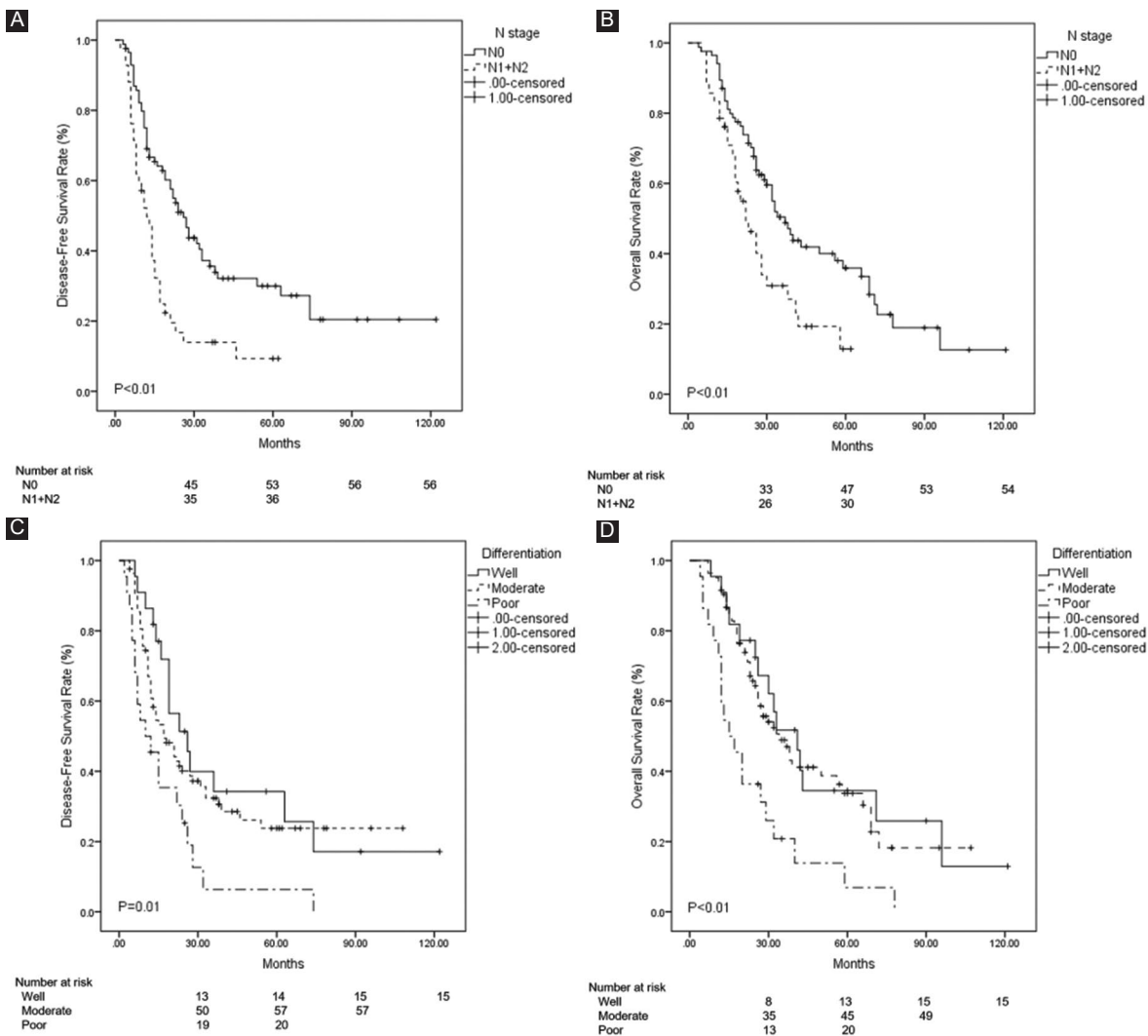


**Figure 1.** Comparison of overall survival between non-recurrence and recurrence groups ( $p < 0.01$ ).

distal bile duct margins examined by frozen examination. Resection margins of the distal bile duct and proximal hepatic duct were sent for frozen-section examination during operation. R1 resection was obtained when the resection margin (distal bile duct or proximal hepatic duct or both) was not free from cancer cells under microscope observation. Re-resection of the bile duct or hepatectomy was performed if the bile duct margin was positive on frozen section analysis. All 126 patients underwent R0 resection approved by the frozen section analysis. Lymphadenectomy was also performed by skeletonizing the hepatoduodenal ligament as well as harvesting the lymph nodes along the common hepatic artery and retro-pancreatic region. Other lymph nodes are removed only if they are found to be enlarged or positive on pre-surgical imaging. Overall, however, whether and how a BDR or hepatectomy was performed depended largely on the decision of the surgeon. Complications were ranked in accordance with Clavien–Dindo classifications<sup>7</sup>. T and N staging was performed following the American Joint Committee on Cancer 8<sup>th</sup> edition. Chemotherapy (gemcitabine+cisplatin) was administered to patients with lymph node metastasis if they did not refuse, and those with R1 resection received 5-FU-based concurrent chemoradiotherapy.

### Follow-up

Patients were followed up at a 3-month frequency during this decade, including a physical examination and a laboratory test. CT or MR was arranged every 3 months for the 1<sup>st</sup> year and then every 6 months for



**Figure 2.** Comparison of survivals in non-recurrence and recurrence groups. **A and B:** the disease-free and overall survivals shortened dramatically with the advancement of N stage ( $p < 0.01$ ). **C and D:** patients with poor tumor differentiation had the worst disease-free and overall survivals than those with moderate and well differentiation ( $p = 0.01$  and  $p < 0.01$ ).

the 2<sup>nd</sup> year. CT of the thorax, bone scan, and MR of the brain were performed if clinical examination led to a suspicion of metastasis or PET-CT was performed if other metastases were suspected. The primary endpoint of the study was recurrence. The secondary endpoints were disease-free survival and overall survival. Recurrence was defined as suspicious or confirmed lesions on imaging or histological examination.

### Statistical analysis

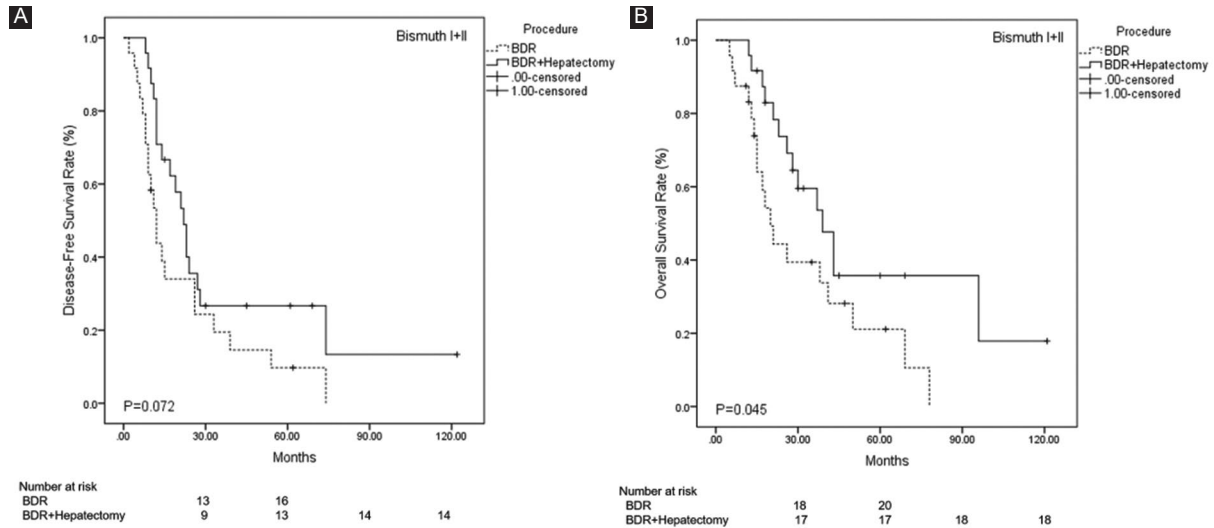
Continuous variables were expressed as median and range or mean  $\pm$  standard deviation, whereas categorical variables were expressed as number and percentage. Chi-squared test was used for nominal data. Univariate analysis with  $\chi^2$  test or Fisher's exact test was used for

categorical variables. When the data did not follow normal distributions, the nonparametric Mann-Whitney U-test was applied. Kaplan-Meier survival was compared using log-rank test. Univariate and multivariate analyses were analyzed through Cox proportional hazard regression. Significance was considered at  $p < 0.05$ . SPSS 22 (SPSS, Chicago, IL) was used for statistics.

### Results

#### Baseline and clinicopathological features of HC patients

Thirty-seven patients were included in the non-recurrence group while 89 patients were found to have a



**Figure 3. A and B:** survival analysis stratified by surgical strategy in Bismuth I and II hilar cholangiocarcinoma patients. Bile duct resection combined with hepatectomy benefited the disease-free and overall survivals more than BDR alone in Bismuth I and II hilar cholangiocarcinoma ( $p = 0.072$  and  $p = 0.045$ ).

recurrence during follow-up. None of the patients in these two groups underwent additional portal vein or hepatic artery resection. No differences were detected between the two groups in terms of age, gender, laboratory tests, proportion of preoperative biliary drainage, proportion of transfusions, incidence of serious surgical complications, and length of hospital stay. Noticeably, the proportion of Bismuth I and II HC was significantly higher in the recurrence group than that in the non-recurrence group (43.8% vs. 24.3%,  $p < 0.01$ ). In addition, the recurrence group had poorer tumor differentiation, a more advanced N stage, and a higher incidence of perineural invasion compared to the non-recurrence group. No differences were observed in other clinicopathological features between the two groups (Table 1).

### Survival analysis in non-recurrence and recurrence groups

Overall survival was significantly worse in the recurrence group than in the non-recurrence group ( $p < 0.01$ ) (Fig. 1). In both univariate and multivariate analyses, N stage and tumor differentiation were independently associated with disease-free and overall survival of patients (Tables 2 and 3). Disease-free and overall survivals decreased dramatically with the advancement of N stage ( $p < 0.01$ ) (Fig. 2A and B). Patients with poorly differentiated tumors had the worst disease-free and overall survivals than those of

moderate and well differentiation ( $p = 0.01$  and  $p < 0.01$ ) (Fig. 2C and D).

### Patterns of postoperative recurrence

In the recurrence group, local lymph node recurrence was identified to occur more frequently than local anastomosis recurrence, vascular recurrence, isolated locoregional recurrence, distant recurrence, and other recurrences. For distant recurrences, lung metastasis occurred more frequently, followed by liver, abdomen wall, brain, and bone metastasis (Table 4).

Survival analysis stratified by surgical strategy in Bismuth I and II HC patients.

We found that the proportion of Bismuth I and II HC in recurrence group was larger than that of the non-recurrence group. Hence, we further determined the factors that contributed to this difference. It was found that the surgical strategy contributed to this difference. BDR combined with hepatectomy was more beneficial than BDR alone for the disease-free and overall survival in Bismuth I and II HC, although the  $p$  value was marginal ( $p = 0.072$  and  $p = 0.045$ ) (Fig. 3A and B). Moreover, in the non-recurrence group, a larger proportion of patients underwent BDR combined with hepatectomy than that in recurrence group ( $p < 0.01$ ) (Table 5).

### Discussion

HC is a relatively rare cancer with an extremely poor prognosis. Radical hepatectomy is the only

**Table 1. Baseline features of patients with hilar cholangiocarcinoma**

Variables	Non-recurrence (n = 37)	Recurrence (n = 89)	p value
Age (mean ± SD)	62.1 ± 6.4	61.5 ± 7.8	NS
Sex (male) (n, %)	27 (73.0)	67 (75.3)	NS
BMI (kg/m2) (mean ± SD)	21.1 ± 3.1	23.2 ± 2.4	NS
Hb (g/dL, mean ± SD)	15.3 ± 2.3	14.7 ± 2.8	NS
Albumin (g/dL, mean ± SD)	3.8 ± 0.5	3.9 ± 0.5	NS
Bilirubin (mg/dL, mean ± SD)	1.9 (0.3-3.2)	2.1 (0.4-4.4)	NS
CEA (median, range)	3.2 (0.3-43.4)	4.0 (0.6-39.2)	NS
CA199 (median, range)	121.6 (2.2-2220.0)	132.1 (4.5-2490.0)	NS
Biliary drainage (n, %)	7 (18.9)	15 (16.9)	NS
Transfusion (n, %)	6 (16.2)	14 (15.7)	NS
Complication (≥ IIIa) (n, %)	2 (5.4)	6 (6.7)	NS
Hospital stay (days, mean ± SD)	24.2 ± 12.5	22.5 ± 10.6	NS
Tumor size (cm, mean ± SD)	3.5 ± 1.9	3.8 ± 1.1	NS
Bismuth type (n, %)			
I + II	9 (24.3)	39 (43.8)	
III + IV	28 (75.7)	50 (56.2)	< 0.01
T stage (n, %)			
1	1 (2.7)	3 (3.4)	
2	26 (70.3)	64 (71.9)	
3	8 (21.6)	18 (20.2)	
4	2 (5.4)	4 (4.5)	NS
N stage (n, %)			
0	31 (83.8)	54 (60.7)	
1	5 (13.5)	29 (32.6)	
2	1 (2.7)	6 (6.7)	< 0.01
Differentiation (n, %)			
Well	8 (21.6)	10 (11.2)	
Moderate	25 (67.6)	51 (57.3)	< 0.01
Poor	4 (10.8)	28 (31.5)	
Lymphovascular invasion (n, %)	8 (21.6)	18 (20.2)	NS
Perineural invasion (n, %)	23 (62.2)	67 (75.3)	< 0.05
Adjuvant therapy (n, %)	7 (18.9)	20 (22.5)	NS

NS: not significant; Hb: hemoglobin; CEA: carcinoembryonic antigen; CA199: cancer antigen 199.

curative treatment strategy for HC. Surgeons have made tremendous efforts to perform an aggressive surgical approach in spite of technique difficulties<sup>8,9</sup>. Despite the efforts to improve the prognosis of HC, the 5-year survival rate remains low<sup>10</sup>. In the past few years, several prognostic factors such as tumor differentiation, lymph node status, and resection margin have been identified. However, the predictive factors for HC are still ambiguous presently. We designed this study to investigate the predictors and recurrence

patterns of HC using of a large cohort. We divided the study cohort into a non-recurrent and a recurrence group to compare the recurrence patterns and predictors of HC. As a result, we did find similar results to those previously reported<sup>5,6</sup>. First, the recurrence group had poorer tumor differentiation, a higher incidence of perineural invasion, and a more advanced N stage compared to the non-recurrence group. Second, in both univariate and multivariate models, N stage and tumor differentiation were

**Table 2. Univariate and multivariate analysis of the risk factors associated with patients' disease-free survival**

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Biliary drainage	0.32	0.11-2.09	NS			
Transfusion	1.21	0.24-4.42	NS			
Complication ( $\geq$ IIIa)	1.33	0.36-5.31	NS			
Tumor size ( $\geq$ 3cm)	0.68	0.33-2.55	NS			
Bismuth type	0.86	0.25-1.31	NS			
T stage	2.33	0.76-3.44	NS			
N stage	3.23	2.12-4.37	< 0.01	3.27	1.87-4.50	< 0.01
Differentiation	2.72	1.49-3.58	< 0.01	1.87	1.21-2.80	< 0.01
Lymphovascular invasion	0.49	0.10-2.56	NS			
Perineural invasion	3.13	0.29-4.86	NS			
Adjuvant therapy	0.36	0.12-5.22	NS			

NS: not significant ; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

**Table 3. Univariate and multivariate analysis of the risk factors associated with patients' overall survival**

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Biliary drainage	0.29	0.03-3.12	NS			
Transfusion	2.5	0.25-3.36	NS			
Complication ( $\geq$ IIIa)	2.03	1.03-4.44	< 0.05			
Tumor size ( $\geq$ 3cm)	0.91	0.46-1.91	NS			
Bismuth type	3.11	0.27-5.85	NS			
T stage	2.20	0.60-3.97	NS			
N stage	2.05	1.12-3.28	< 0.01	3.11	1.60-4.24	< 0.01
Differentiation	2.91	1.78-5.38	< 0.01	2.22	1.10-4.76	< 0.01
Lymphovascular invasion	2.02	0.72-3.85	NS			
Perineural invasion	1.40	0.26-2.84	NS			
Adjuvant therapy	2.22	0.22-3.34	NS			

NS: not significant; HR: hazard ratio; CI: confidence interval.

independently associated with disease-free and overall survival, which decreased sharply as N stage advanced. Third, patients with poorly differentiated tumors had the worst disease-free and overall survival than those with moderate and well differentiation. Fourth, noticeably, we found that the proportion of Bismuth I and II HC in the recurrence group was higher than that in the non-recurrence group with a

great significance, which has not been reported in previous investigations.

We further tried to identify possible answers that could explain this new finding. Previously, there was no survival advantage for HC patients undergoing aggressive surgical approaches due to high mortality<sup>11</sup>. However, with the advances in surgical techniques and preoperative management, this condition has changed a lot.



**Table 4. Patterns of postoperative recurrence**

	Recurrence (n = 89) (n, %)
Locoregional metastasis (n, %)	
Local lymph node	40 (44.9)
Local anastomosis site	13 (14.6)
Hepatic and portal vessels	4 (4.5)
Isolated locoregional recurrence (n, %)	30 (33.7)
Distant metastasis (n, %)	
liver	5 (5.6)
Abdomen wall	5 (5.6)
brain	3 (3.4)
lung	7 (7.9)
bone	1 (1.1)
Others (n, %)	3 (3.4)

**Table 5. Surgical procedure of Bismuth I and II hilar cholangiocarcinoma**

Surgical procedure	Non-recurrence (n = 9) (n, %)	Recurrence (n = 39) (n, %)	p value
BDR	3 (33.3)	21 (53.8)	
BDR + hepatectomy	6 (66.7)	18 (46.2)	< 0.01

BDR: bile duct resection.

Mortality rates have become acceptable and survival benefits have been achieved<sup>9,12,13</sup>. BDR combined with hepatectomy is now a standard procedure for Bismuth III and IV HC, but the benefit of hepatectomy in Bismuth I and II HC remains controversial. A few investigations have suggested that BDR alone was sufficient for Bismuth I and II HC. Otani et al. found that the R0 resection rate and overall survival were similar between local resection for Bismuth I and II HC and combined hepatectomy for Bismuth III and IV HC<sup>14</sup>. Chen et al. also demonstrated no diversity in long-term survival and recurrence between the two groups<sup>15</sup>. However, the sample size was relatively small, and thus, selection bias might exist in these studies. In the present study, we found that BDR combined with hepatectomy was beneficial to the disease-free and overall survival in patients with Bismuth I and II HC though the p value was marginal. Nakanishi et al. recommend left hepatectomy for Bismuth type I and II HC without extra ductal tumor invasion in the right side of the hepatic portal region<sup>16</sup>. However, Zhang et al. found that similar rates of R0 resection were achieved among patients who had BDR versus BDR+ hepatectomy for Bismuth I and II HC. The addition of hepatectomy with or without caudate lobectomy did not result in any survival or recurrence benefits than BDR alone, as long as R0 margin was achieved<sup>17</sup>. The

main limitation of these retrospective studies is the small sample size. We suggest that the need for hepatectomy for Bismuth I and II is condition dependent. Once R0 margin can be achieved and evaluated by the surgeon, hepatectomy is an alternative option. However, future large multicenter studies are still needed to define the optimal surgical strategies for patients with Bismuth type I and II HC. Recent studies pointed out that a positive radial margin is the common cause of R1 resection and has a negative impact on survival<sup>18</sup>. Similarly, we found a larger proportion of patients who underwent BDR combined with hepatectomy in non-recurrence group than that in recurrence group in the present study of R0 resection patients. Therefore, we believe that more aggressive surgical strategies, such as combined hepatectomy, are critical to achieve R0 resection and improve the survival of Bismuth I and II HC. In addition, local lymph node recurrence was identified to occur more frequently than other recurrences, so we suggest an extensive regional lymph node dissection contributing to curative resection. In summary, it comes into view that the contents mentioned above may support the possibility that a larger proportion of Bismuth I and II HC occupies the recurrence group.

As for the issue of vascular resection, if resection and reconstruction are possible, combined vascular resection can be performed with an acceptable mortality rate and can offer long-term survival to some patients with advanced HC previously considered inoperable<sup>19,20</sup>. Combined procedures should be encouraged as an option to cure intractable disease as suggested by a meta-analysis<sup>21</sup>. Nowadays, surgical treatment of HC has steadily evolved, with decreasing mortality and increasing survival rates. Previous reports have emphasized lymph node metastasis, histopathologic status, resection margin, and adjuvant chemotherapy as important prognostic factors for HC<sup>22-25</sup>. Moreover, recent studies have recommended adjuvant chemotherapy conducted as a bridge modality to improve radical resection rates in locally advanced HC<sup>26,27</sup>. However, in the present study, we did not find the survival benefit of adjuvant chemotherapy in both univariate and multivariate analyses. Therefore, we advocate that the impact of surgical technique and approach remains important in such malignant tumors.

## Conclusions

This study had some limitations because of its retrospective design. Although there were limitations,

the new findings of the present study are remarkable and may have some impact on the current guidelines and contribute to the clinical practice in the following aspects. First, N stage and tumor differentiation are the two independent predictors of survival in patients with HC. Second, local lymph node recurrence is the predominant pattern of recurrence in HC. Therefore, we recommend extensive regional lymph node dissection to facilitate curative resection. Third, at present, however, we recommend BDR combined with hepatectomy for patients with Bismuth I and II HC.

## Funding

This study was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (81974379).

## 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. Kang MJ, Jang JY, Chang J, Shin YC, Lee D, Kim HB, et al. Actual long-term survival outcome of 403 consecutive patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2016;40:2451-59.
2. Tran TB, Ethun CG, Pawlik TM, Schmidt C, Beal EW, Fields RC, et al. Actual 5-year survivors after surgical resection of hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:611-8.
3. Nimura Y, Kamiya J, Nagino M, Kanai M, Uesaka K, Kondo S, et al. Aggressive surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5:52-61.
4. Mizuno T, Ebata T, Nagino M. Advanced hilar cholangiocarcinoma: an aggressive surgical approach for the treatment of advanced hilar cholangiocarcinoma: perioperative management, extended procedures, and multidisciplinary approaches. *Surg Oncol.* 2020;33:201-6.

## Z. Xu et al. Predictors of hilar cholangiocarcinoma

5. Klempnauer J, Ridder GJ, von Wasielewski R, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R. Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol.* 1997; 15:947-54.
6. Su CH, Tsay SH, Wu CC, Shyr YM, King KL, Lee CH, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1996;223:384-94.
7. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
8. Shimizu H, Kimura F, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, et al. Aggressive surgical resection for hilar cholangiocarcinoma of the left-side predominance: radicality and safety of left-sided hepatectomy. *Ann Surg.* 2010;251:281-6.
9. Lee SG, Song GW, Hwang S, Ha TY, Moon DB, Jung DH, et al. Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the new era: the Asan experience. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:476-9.
10. Nuzzo G, Giulianti F, Ardito F, Giovannini I, Aldrighetti L, Belli G, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012;147:26-34.
11. Boerma EJ. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery.* 1990;108:572-80.
12. Lee SG, Lee YJ, Park KM, Hwang S, Min PC. One hundred and eleven liver resections for hilar bile duct cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:135-41.
13. Neuhaus P, Thelen A. Radical surgery for right-sided Klatskin tumor. *HPB (Oxford).* 2008;10:171-3.
14. Otani K, Chijiwa K, Kai M, Ohuchida J, Nagano M, Kondo K. Role of hilar resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2012;59:696-700.
15. Chen RX, Li CX, Luo CH, Zhang H, Zhou T, Wu XF, et al. Surgical strategies for the treatment of bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinoma: bile duct resection with or without hepatectomy? *Ann Surg Oncol.* 2020;27:3374-82.
16. Nakanishi Y, Hirano S, Okamura K, Tsuchikawa T, Nakamura T, Noji T, et al. Clinical and oncological benefits of left hepatectomy for Bismuth Type I/II perihilar cholangiocarcinoma. *Surg Today.* 2022; 52:844-52.
17. Zhang XF, Zhang N, Tsilimigras DI, Weber SM, Poultsides G, Hatzaras I, et al. Surgical strategies for bismuth Type I and II hilar cholangiocarcinoma: impact on long-term outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2021;25:3084-31.
18. Shinohara K, Ebata T, Shimoyama Y, Mizuno T, Yokoyama Y, Yamaguchi J, et al. A study on radial margin status in resected perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2021;273:572-8.
19. Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Yamaguchi J, Onoe S, et al. Combined vascular resection for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2022;275:382-90.
20. Masato N, Yuji N, Hideki N, Tomoki E, Tsuyoshi I, Masahiro M, et al. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Ann Surg.* 2010;252:115-23.
21. Rebelo A, Ukkat J, Klose J, Ronellenfitch U, Kleeff J. Surgery with arterial resection for hilar cholangiocarcinoma: protocol for a systematic review and meta-analysis. *JMIR Res Protoc.* 2021;10:e31212.
22. Jang JY, Kim SW, Park DJ, Ahn YJ, Yoon YS, Choi MG, et al. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. *Ann Surg.* 2005;241:77-84.
23. Capussotti L, Muratore A, Polastri R, Ferrero A, Massucco P. Liver resection for hilar cholangiocarcinoma: in-hospital mortality and longterm survival. *J Am Coll Surg.* 2002;195:641-7.
24. Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, Oldhafer KJ, Maschek H, Tusch G, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg.* 1996;224:628-38.
25. Todoroki T, Kawamoto T, Koike N, Takahashi H, Yoshida S, Kashiwagi H, et al. Radical resection of hilar bile duct carcinoma and predictors of survival. *Br J Surg.* 2000;87:306-13.
26. Jung JH, Lee HJ, Lee HS, Jo JH, Cho IR, Chung MJ, et al. Benefit of neoadjuvant concurrent chemoradiotherapy for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017;23:3301-8.
27. Sumiyoshi T, Shima Y, Okabayashi T, Negoro Y, Shimada Y, Iwata J, et al. Chemoradiotherapy for initially unresectable locally advanced cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2018;42:2910-8.

# Predictivity of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase (De Ritis) ratio for detecting bowel necrosis in incarcerated inguinal hernia patients

*Predicción de la proporción de aspartato aminotransferasa a alanina aminotransferasa (De Ritis) para detectar necrosis intestinal en pacientes con hernia inguinal encarcerada*

Umit Turan<sup>1</sup> and Ahmet Baris-Dirim<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Adana City Research and Training Hospital, Adana; <sup>2</sup>Department of General Surgery, Balıklıgöl Government Hospital, Sanliurfa. Turkey

## Abstract

**Purpose:** Early diagnosis of necrotic bowel segment resulting from incarcerated inguinal hernia (IIH) is crucial for reducing morbidity and mortality. The aim of this study was to investigate the efficacy of the De Ritis ratio (DRR), also known as the ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase, as a biomarker for intestinal necrosis. **Methods:** This retrospective study included 132 patients who underwent emergency surgery for IIH. Patients were divided into two groups: those who underwent bowel resection for necrosis (Group 1) and those who did not (Group 2). Patients' demographic and clinical data were recorded. Using laboratory test results, DRR, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and lymphocyte-to-CRP ratio (LCR) were calculated. **Results:** The morbidity and mortality rates and the length of stay for Group 1 were statistically significantly different ( $p < 0.0001$ ). The DRR, NLR, PLR, LMR, and LCR values of the same group were also significantly different ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** DRR can be used as a biomarker for early diagnosis of bowel necrosis in patients with IIH.

**Keywords:** De Ritis ratio. Bowel necrosis. Incarcerated. Inguinal. Hernia.

## Resumen

**Antecedentes:** El diagnóstico temprano del segmento intestinal necrótico resultante de una hernia inguinal encarcerada es crucial para reducir la morbilidad y la mortalidad. **Objetivo:** Investigar la eficacia del índice de De Ritis (IDR), también conocido como cociente de aspartato aminotransferasa a alanina aminotransferasa, como biomarcador de necrosis intestinal. **Método:** Estudio retrospectivo que incluyó a 132 pacientes que fueron intervenidos de urgencia por hernia inguinal encarcerada. Los pacientes se dividieron en dos grupos: los que se sometieron a resección intestinal por necrosis (grupo 1) y los que no (grupo 2). Se registraron los datos demográficos y clínicos de los pacientes. Usando los resultados de las pruebas de laboratorio, se calcularon el IDR, el índice neutrófilos-linfocitos (INL), el índice plaquetas-linfocitos (IPL), el índice linfocitos-monocitos (ILM) y el índice linfocitos-proteína C reactiva (ILPCR). **Resultados:** Las tasas de morbilidad, mortalidad y duración de la estancia para el grupo 1 fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.0001$ ). Los valores de IDR, INL, IPL, ILM, ILPCR del mismo grupo también fueron significativamente diferentes ( $p < 0.05$ ). **Conclusiones:** El IDR puede utilizarse como biomarcador para el diagnóstico precoz de necrosis intestinal en pacientes con hernia inguinal encarcerada.

**Palabras clave:** Índice de De Ritis. Necrosis intestinal. Incarcerado. Inguinal. Hernia.

### \*Correspondence:

Ahmet Baris-Dirim  
E-mail: drbarisdirim@yahoo.com

Date of reception: 17-05-2022

Date of acceptance: 10-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000273

Cir Cir. 2023;91(4):494-500

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

Inguinal hernia repair is one of the most frequently performed surgical operations in general surgery practice. Inguinal hernias usually require emergency surgery if any serious complications develop. The most common complications include incarceration, strangulation, and obstruction<sup>1</sup>. Of patients with inguinal hernia, 10-15% require surgery for incarceration and about 15% require resection for intestinal necrosis due to strangulation<sup>1-3</sup>. Bowel necrosis is the most significant factor that predicts morbidity and mortality in incarcerated hernias<sup>4</sup>. The reported risk factors for intestinal necrosis are female gender, advanced age (> 65 years), intestinal obstruction, and femoral hernia<sup>5</sup>. Previous studies have reported a morbidity rate ranging from 6% to 43%, and a mortality rate ranging from 1% to 7% in patients operated for incarcerated inguinal hernia (IIH)<sup>1,5-7</sup>. In cases of IIH requiring emergency surgery, the time from incarceration to operation is the major prognostic factor for morbidity and mortality<sup>7</sup>. Therefore, early diagnosis and treatment of intestinal necrosis caused by incarcerated hernias are critical for reducing morbidity and mortality.

De Ritis ratio (DRR) was first described by Fernando De Ritis in 1957 to differentiate viral hepatitis from other icteric and anicteric liver diseases<sup>8</sup>. Aspartate aminotransferase (AST) is predominantly expressed in mitochondria and is abundantly present in many organs including the liver, kidney, brain, heart, and skeletal musculature, while alanine aminotransferase (ALT) is mainly found in the hepatocyte cytoplasm<sup>9</sup>. These two enzymes play critical roles in biological processes and reflect the link between protein and carbohydrate metabolisms<sup>10</sup>. These enzymes are normally released into plasma at a constant rate in healthy humans depending on the programmed hepatocyte regeneration, with a DRR of approximately 1<sup>11</sup>. In clinical conditions such as intestinal ischemia, where oxidative stress and mitochondrial damage occur, there is an increase in possible hepatocyte damage, altering the ratios of AST and ALT measured in blood<sup>12</sup>.

Complete blood count (CBC) and biochemical tests such as white blood cell (WBC), neutrophil count, and C-reactive protein (CRP) have traditionally been used as markers of systemic inflammation. There are recent studies demonstrating the feasibility of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio

(PLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and lymphocyte-to-CRP (LCR) parameters as good markers of systemic inflammation<sup>13-15</sup>. Yildirim et al. reported that LCR could be used as a marker of intestinal necrosis in incarcerated hernias<sup>16</sup>, while Xie et al.<sup>17</sup> reported that NLR could be used for the same purpose.

The primary aim of this study was to investigate the efficacy of DRR as an inflammatory marker for detecting intestinal necrosis in IIHs and to compare the efficacy of preoperatively measured systemic inflammatory markers with DRR for predicting intestinal necrosis.

## Materials and methods

This single-center retrospective cohort study included patients who underwent an emergency operation for IIH in the General Surgery Clinic between March 11, 2015, and July 25, 2021. Only the data of patients who underwent open surgery were analyzed from the hospital data system. Patients' age, gender, hernia type, whether bowel resection was performed, mesh use, post-operative complications, length of hospital stay, and mortality status were evaluated. Moreover, CBC parameters such as WBC, platelet, neutrophil, and lymphocyte counts and biochemical parameters of AST, ALT, and CRP were recorded at the time of admission to the emergency department. NLR, PLR, LMR, LCR, and DRR were calculated using these parameters. Patients were divided into two groups: those who underwent bowel resection for necrosis (Group 1) and those who did not (Group 2). These groups were statistically compared by calculated systemic inflammatory markers and biochemical parameters to investigate their efficacy for determining intestinal necrosis.

Based on the evaluation of clinical, laboratory, and imaging examinations at emergency admission, patients with IIH who were eligible for TAXIS (a manual reduction of hernia under analgesia/sedation) procedure were attempted to be treated with reduction under analgesia and sedation, and those who achieved reduction were observed in the surgical unit for 24-48 h. Asymptomatic patients were discharged and scheduled for an elective operation. Patients with an unsuccessful TAXIS procedure underwent an emergency operation.

In the operation, bowel resection was performed on patients with intestinal necrosis due to strangulation, and mesh was used for hernia repair depending



upon the surgeon's preference. Patients undergoing laparoscopic surgery, aged < 18 years, having a recurrent inguinal hernia, scheduled for emergency surgery for reasons other than incarceration, and those with missing blood results were excluded from the study.

This study was approved by the Institutional Review Board with the approval number 86/1509. The study has been reported in line with the Strengthening The Reporting of Cohort Studies in Surgery criteria<sup>18</sup>.

### Statistical analysis

The statistical analyses of the study were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences version 25 software. The Chi-square test was used to compare categorical variables between the groups. The Shapiro–Wilk normality test was used to check the normality distribution of continuous variables. The non-parametric Mann–Whitney U test was used to compare non-normally distributed continuous variables. The student's t-test was used if continuous variables were normally distributed.

The cutoff value of inflammatory markers for detecting necrosis was evaluated by the receiver operating characteristic (ROC) analysis. The area under the curve (AUC), ROC curves, and 95% confidence interval (CI) of the AUC were calculated.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

The mean age of the 132 patients who were operated for IH was 61.7 ( $\pm 18.3$ ) years. Of the patients, 111 (84.1%) had inguinal hernias and 21 (15.9%) had femoral hernias. Thirty-five patients (26.5%) had developed early post-operative complications, and 10 patients died (7.6%).

There were 45 patients (34.1%) (8 female and 37 male patients) in Group 1 (resection group) and 87 patients (65.9%) (11 female and 76 male patients) in Group 2 (non-resection group). While the mean age of the patients in Group 1 was 66.7 ( $\pm 19.4$ ) years, the mean age of the patients in Group 2 was 59.2 ( $\pm 17.3$ ). Although there was no statistically significant difference, the mean age and male sex ratio of the patients in Group 1 were higher ( $p = 0.346$  and  $p = 0.426$ , respectively).

There was a statistically significant difference between the two groups in terms of morbidity, mortality,

mesh use, and length of hospital stay ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , and  $p < 0.001$ , respectively). While the morbidity and mortality rates were higher and the length of hospital stay was longer in Group 1, the rate of mesh use was higher in Group 2. Table 1 illustrates detailed information on the demographic and clinical parameters of the patients.

In Group 1 patients, the morbidity rate was 51.1%. The most common complication was infection with 22.2%, and the mean length of hospital stay was 9.3 ( $\pm 8.2$ ) days. In Group 2 patients, the morbidity rate was 14.9%. Pulmonary complications (4.6%) and wound site hematoma (4.6%) were the most common complications, and the mean length of hospital stay was 3.8 ( $\pm 3$ ) days.

Of the 10 patients (7.6%) who postoperatively died, 6 were male and 4 were female, with a mean age of 76.7 ( $\pm 13.6$ ) years. Nine of these patients were in the resection group, and 3 of them had femoral hernias. One patient had a positive test result for COVID-19 in the post-operative period and died from pulmonary complications on day 13 of hospitalization. One patient in the non-resection group had severe heart failure and died at the third post-operative hour. Table 2 shows the clinical information of the patients who postoperatively died.

The median ( $\pm$  IQRs) values of inflammatory markers at diagnosis were as follows: WBC, 12.05 (8.5-15.5) in Group 1 and 9.3 (7.2-12.5) in Group 2; CRP, 8.4 (1.5-17.9) in Group 1 and 2.1 (0.9-6.5) in Group 2; NLR, 9.25 (6.2-15.7) in Group 1 and 3.9 (2.6-7.9) in Group 2; PLR, 279.37 (145.2-427.4) in Group 1 and 160.5 (118-206.6) in Group 2; LMR, 1.475 (0.8-2.5) in Group 1 and 2.39 (1.5-3.2) in Group 2; LCR, 0.121 (0.05-0.4) in Group 1 and 0.76 (0.2-1.7) in Group 2; and DRR, 1.945 (1.3-2.2) in Group 1 and 1.36 (1.05-1.7) in Group 2. The comparison of these values showed a statistically significant difference between the two groups ( $p = 0.027$ ,  $p = 0.04$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.001$ ,  $p < 0.0001$ , and  $p = 0.001$ , respectively) (Table 3).

The comparison of inflammatory markers by ROC analysis results showed NLR, PLR, and DRR as the most significant markers for predicting bowel necrosis (AUC = 0.767, 0.697, 0.684, and respectively). The ROC analysis results of these three markers are shown in Figure 1.

A DRR cutoff value of 1.94 had a sensitivity of 50% and a specificity of 83.9% (AUC, 0.684; 95% CI, 0.588-0.781;  $p = 0.001$ ), an NLR cutoff value of 6.66 had a sensitivity of 71.1% and a specificity of 92%



**Table 1. Comparative demographic and clinical characteristics of patients who underwent emergency inguinal hernia surgery**

Characteristics	Total n = 132 (%)	Group 1 (with intestinal resection) n = 45 (34.1%)	Group 2 (without intestinal resection) n = 87 (65.9%)	p-value
Age, mean year ( $\pm$ SD)	61.7 ( $\pm$ 18.3)	66.7 ( $\pm$ 19.4)	59.2 ( $\pm$ 17.3)	0.346*
Gender				
Male	113 (85.6)	37 (82.2)	76 (87.4)	0.426†
Female	19 (14.4)	8 (17.8)	11 (12.6)	
Post-operative complications				
Infection	12 (9.1)	10 (22.2)	2 (2.3)	<b>&lt; 0.0001†</b>
Pulmonary	10 (7.6)	6 (13.3)	4 (4.6)	
Hematoma	6 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.6)	
Seroma	4 (3.0)	2 (4.4)	2 (2.3)	
Cardiac	3 (2.3)	2 (4.4)	1 (1.1)	
Morbidity				
Yes	36 (27.3)	23 (51.1)	13 (14.9)	<b>&lt; 0.0001†</b>
No	96 (72.7)	22 (48.9)	74 (85.1)	
Hernia type				
Inguinal	111 (84.1)	36 (80)	75 (86.2)	0.355†
Femoral	21 (15.9)	9 (20)	12 (13.8)	
Mesh				
Yes	81 (61.4)	16 (35.6)	65 (74.7)	<b>&lt; 0.0001†</b>
No	51 (38.6)	29 (64.4)	22 (25.3)	
Mortality				
Yes	10 (7.6)	9 (20)	1 (1.1)	<b>&lt; 0.0001†</b>
No	122 (92.4)	36 (80)	86 (98.9)	
Length of hospital stay, mean day ( $\pm$ SD)	5.68 ( $\pm$ 6)	9.3 ( $\pm$ 8.2)	3.8 ( $\pm$ 3)	<b>&lt; 0.0001*</b>

\*Mann-Whitney U test.

†Pearson Chi square test.

Bold fonts designate statistical significance.

**Table 2. Characteristics of patients who underwent emergency inguinal hernia surgery with post-operative mortality**

Patients	Gender	Age (year)	Hernia type	Comorbidity	Surgical Procedure	Morbidity	Length of hospital stay (day)
1.	Male	91	Femoral	Cardiac	SSBRA	Pulmonary (COVID test result positivity)	13
2.	Male	75	Inguinal	Pulmonary	SSBRA	Sepsis	2
3.	Female	89	Femoral	Cardiac	SSBRI	Neurological	42
4.	Male	45	Inguinal	-	SSBRI	Sepsis	2
5.	Male	78	Inguinal	Cardiac	-	Cardiac	3 h
6.	Male	63	Inguinal	-	SSBRI	Sepsis	12
7.	Male	83	Femoral	Diabetes, Cardiac	SSBRA	Cardiac	2
8.	Male	76	Inguinal	Cardiac	SSBRA	Pulmonary	9
9.	Female	84	Inguinal	Cardiac	SSBRA	Pulmonary	18
10.	Female	85	Inguinal	Renal, Cardiac	SSBRA	Pulmonary	11

SSBRA: segmenter small bowel resection and anastomosis; SSBRI: segmenter small bowel resection and ileostomy.

(AUC, 0.768; 95% CI, 0.681-0.855;  $p < 0.0001$ ), and a PLR cutoff value of 289.1 had a sensitivity of 51.1% and a specificity of 92% (AUC, 0.703; 95% CI, 0.602-0.804;  $p < 0.0001$ ) for predicting necrosis in patients with IIH undergoing small bowel resection (Table 4).

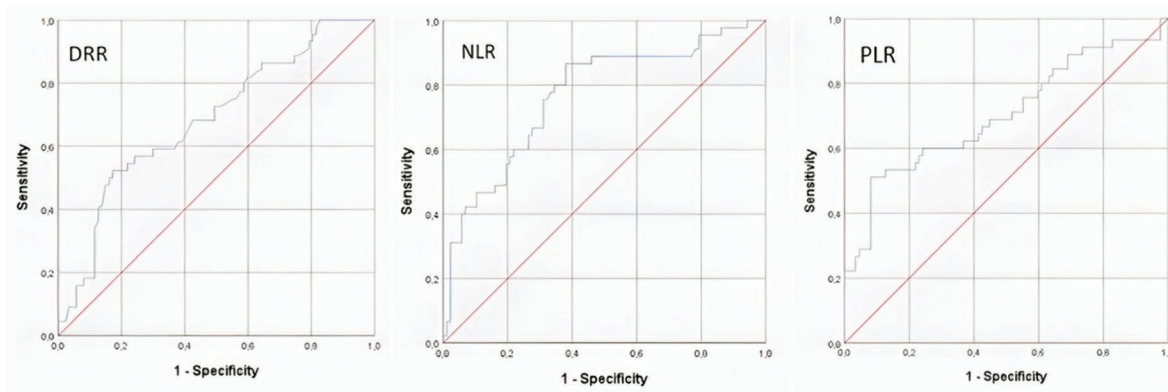


Figure 1. ROC analysis for De Ritis ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio.

Table 3. Comparison of the laboratory test results of the groups at the time of diagnosis

Inflammatory marker	Group I (with intestinal resection) n: 45 Median (± IQRs)	Group II (without intestinal resection) n: 87 Median (± IQRs)	p
WBC	12.05 (8.5-15.5)	9.3 (7.2-12.5)	<b>0.027*</b>
CRP (mg/dL)	8.4 (1.5-17.9)	2.1 (0.9-6.5)	<b>0.04*</b>
NLR	9.25 (6.2-15.7)	3.9 (2.6-7.9)	<b>&lt; 0.0001*</b>
PLR	279.37 (145.2-427.4)	160.5 (118-206.6)	<b>&lt; 0.0001*</b>
LMR	1.475 (0.8-2.5)	2.39 (1.5-3.2)	<b>0.001*</b>
LCR	0.121 (0.05-0.4)	0.76 (0.2-1.7)	<b>&lt; 0.0001*</b>
DRR	1.945 (1.3-2.2)	1.36 (1.05-1.7)	<b>0.001*</b>

Bold fonts designate statistical significance.

\*Mann-Whitney U test.

IQRs: interquartile ranges; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; LMR: lymphocyte-to-monocyte ratio; LCR: lymphocyte-to-CRP ratio; DRR: De Ritis ratio.

Table 4. ROC curve results and sensitivity and specificity values

Values	NLR	PLR	DRR
Cutoff	6.66	289.10	1.94
p-value	< 0.0001	< 0.0001	0.001
AUC (95% CI)	0.768 (0.681-0.855)	0.703 (0.602-0.804)	0.684 (0.588-0.781)

CI: confidence interval.

## Discussion

An incarcerated hernia is the entrapment of abdominal tissue within the hernial sac. The risk of strangulation due to incarceration increases as the emergency surgery is delayed. Perforation and sepsis may develop secondary to necrosis, leading to a life-threatening clinical situation<sup>6</sup>.

Comorbid diseases and post-operative mortality increase with age<sup>19</sup>. In this study, the mean age of the

resection group was higher than that of the non-resection group, while the rate of femoral hernia was lower. Both of these results contradict some reported literature data<sup>16,17</sup>. This is thought to be due to the fact that elective inguinal hernia surgeries may have been postponed due to the number of increased comorbid diseases with age and the COVID-19 pandemic.

Previous studies have reported that emergency hernia surgery was performed more frequently in men and bowel necrosis was higher in women. In the current study, emergency hernia repair and bowel resection were performed more frequently in male patients<sup>20,21</sup>. The rate of mesh use was significantly higher in Group 2 patients who did not undergo bowel resection ( $p < 0.0001$ ). This can be attributed to not preferring the use of mesh in Group 1 patients due to the risk of infection by the surgeon.

In the present study, the rate of performing bowel resection was 34.1% among patients with IIH who underwent emergency surgery, and the mortality rate

was 7.6%, which was higher than those reported in the literature<sup>1,16</sup>. This high mortality rate may be due to the fact that our hospital is a tertiary referral center serving a population of 4.5 million people, where complicated patients are referred for management, and that the study period covers approximately 1.5 years of the COVID-19 pandemic when hospital admissions were delayed<sup>1,22</sup>.

In the case of inflammation, an increase in neutrophil count, accordingly associated lymphopenia, and an increase in CRP levels are expected<sup>16</sup>. Most of the previous studies conducted to predict bowel necrosis have focused on acute mesenteric ischemia, reporting that CRP, WBC, and NLR values are significant for prognosis<sup>23,24</sup>. Performing bowel resection for necrosis in incarcerated hernias increases post-operative morbidity and length of hospital stay, as in our study<sup>2</sup>.

The present study demonstrates the feasibility of a novel biomarker, DRR, as an inflammatory biomarker for early prediction of bowel necrosis in patients with IIH, unlike the literature data reported so far. In addition to DRR, the resection group had significantly different WBC, CRP, NLR, PLR, LMR, and LCR values, which is consistent with the literature data.

In some studies, an increased DRR has been associated with the prognosis of urothelial carcinoma, cholangiocarcinoma, renal cell carcinoma, gastric adenocarcinoma, and head-and-neck cancer<sup>25-30</sup>. Cancer cells exhibit a higher rate of aerobic glycolysis in order to multiply faster than normal cells<sup>31</sup>. AST plays an essential role in the mitochondrial displacement of nicotinamide adenine dinucleotide hydrogen in aerobic glycolysis via the malate aspartate shuttle<sup>10</sup>. Therefore, an increase is observed in AST activation of fast-growing tissues such as cancer cells<sup>32</sup>. Some studies have also used DRR to predict the risk of liver fibrosis and liver damage secondary to the hepatitis C virus<sup>33,34</sup>.

Weng et al. found that an increased DRR was independently associated with the risk of developing cardiovascular disease, especially in men<sup>35</sup>. An elevated serum AST level is also an important marker in systemic conditions such as metabolic syndrome, sarcopenia, and increased oxidative stress, which are risk factors for mortality apart from liver damage<sup>36</sup>. Elinav et al. found a decrease in ALT levels, especially in men over 70 years of age, throughout a 12-year follow-up period, reporting that it was significantly associated with mortality, although multivariate regression analysis revealed that diabetes, chronic renal failure, and malignancy were strong predictors of mortality<sup>37</sup>.

We think that the higher male ratio and the higher mean age of patients in the resection group than the non-resection group in the present study may be associated with increased DRR, which is in line with the literature data, indicating that ALT values may be decreased in the male gender and elderly population<sup>37</sup>.

Although we cannot clearly reveal the underlying mechanism of increased DRR for predicting intestinal necrosis in light of the literature, we can consider that the development of intestinal necrosis may have triggered the dysfunction of the hepatic inflammatory pathway activated by catecholamines at the mitochondrial level, leading to liver damage with increased oxidative stress<sup>38,39</sup>.

This study has some limitations. First, the study has a retrospective design. Second, it was not known whether the patients included in the study had a history of liver disease. However, this study is the first to propose that the DRR can be used as a predictor of bowel necrosis in IIHs. In this sense, we believe that our work is valuable.

## Conclusion

Based on all clinical findings, laboratory and radiological imaging results obtained by the examination of patients with IIH, the prognosis can be predicted and a decision can be made. We are of the opinion that in addition to the examination findings to predict bowel necrosis, monitoring the DRR with serial AST and ALT measurements during the follow-up when radiological imaging fails to provide adequate results or after manual reduction of the hernia is successful may shorten the diagnosis time and speed up the surgical intervention in these patients.

## 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 no patient data appear in this article.

**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

- Kurt N, Oncel M, Ozkan Z, Bingul S. Risk and outcome of bowel resection in patients with incarcerated groin hernias: retrospective study. *World J Surg.* 2003;27:741-3.
- Kulah B, Kulacoglu IH, Oruc MT, Duzgun AP, Moran M, Ozmen MM, et al. Presentation and outcome of incarcerated external hernias in adults. *Am J Surg.* 2001;181:101-4.
- Bekoe S. Prospective analysis of the management of incarcerated and strangulated inguinal hernias. *Am J Surg.* 1973;126:665-8.
- Dai W, Chen Z, Zuo J, Tan J, Tan M, Yuan Y. Risk factors of postoperative complications after emergency repair of incarcerated groin hernia for adult patients: a retrospective cohort study. *Hernia.* 2019;23:267-76.
- Chen P, Huang L, Yang W, He D, Liu X, Wang Y, et al. Risk factors for bowel resection among patients with incarcerated groin hernias: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020;38:376-83.
- Ge BJ, Huang Q, Liu LM, Bian HP, Fan YZ. Risk factors for bowel resection and outcome in patients with incarcerated groin hernias. *Hernia.* 2010;14:259-64.
- Koizumi M, Sata N, Kaneda Y, Endo K, Sasanuma H, Sakuma Y, et al. Optimal timeline for emergency surgery in patients with strangulated groin hernias. *Hernia.* 2014;18:845-8.
- De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis: the transaminase serum activities. 1957. *Clin Chim Acta.* 2006;369:148-52.
- Botros M, Sikkaris KA. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev.* 2013;34:117-30.
- Sookoian S, Pirola CJ. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine. *World J Gastroenterol.* 2015;21:711-25.
- Horiuchi S, Kamimoto Y, Morino Y. Hepatic clearance of rat liver aspartate aminotransferase isozymes: evidence for endocytotic uptake via different binding sites on sinusoidal liver cells. *Hepatology.* 1985;5:376-82.
- Kojima H, Sakurai S, Uemura M, Fukui H, Morimoto H, Tamagawa Y. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007;31(1 Suppl):S61-6.
- Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2285-90.
- Zhuo Y, Cai D, Chen J, Zhang Q, Li X. Pre-surgical peripheral blood inflammation markers predict surgical site infection following mesh repair of groin hernia. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e25007.
- Batur AF, Aydogan MF, Kilic O, Korez MK, Gul M, Kaynar M, et al. Comparison of De Ritis Ratio and other systemic inflammatory parameters for the prediction of prognosis of patients with transitional cell bladder cancer. *Int J Clin Pract.* 2021;75:e13743.
- Yildirim M, Dasiran F, Angin YS, Okan I. Lymphocyte-C-reactive protein ratio: a putative predictive factor for intestinal ischemia in strangulated abdominal wall hernias. *Hernia.* 2021;25:733-9.
- Xie X, Feng S, Tang Z, Chen L, Huang Y, Yang X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the severity of incarcerated groin hernia. *Med Sci Monit.* 2017;23:5558-63.
- Agha R, Abdall-Razak A, Crossley E, Dowlut N, Iosifidis C, Mathew G, et al. The STROCSS 2019 guideline: strengthening the reporting of cohort studies in surgery. *Int J Surg.* 2019;72:156-65.
- Martínez-Serrano MA, Pereira JA, Sancho J, Argudo N, López-Cano M, Grande L. Specific improvement measures to reduce complications and mortality after urgent surgery in complicated abdominal wall hernia. *Hernia.* 2012;16:171-7.
- Oishi SN, Page CP, Schwesinger WH. Complicated presentations of groin hernias. *Am J Surg.* 1991;162:568-70; discussion 571.
- Heydom WH, Velanovich V. A five-year US army experience with 36,250 abdominal hernia repairs. *Am Surg.* 1990;56:596-600.
- Turan U, Dirim AB. The effects of COVID-19 pandemic on emergency anterior abdominal wall hernia surgery: is it safe to postpone elective hernia surgery in the pandemic? *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2021;48:833-9.
- Tanrikulu Y, Tanrikulu CS, Sabuncuoğlu MZ, Temiz A, Köktürk F, Yaşın B. Diagnostic utility of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute mesenteric ischemia: a retrospective cohort study. *Ulus Trauma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22:344-9.
- Aktimur R, Cetinkunar S, Yildirim K, Aktimur SH, Ugurlucan M, Ozlem N. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016;42:363-8.
- Tan X, Xiao K, Liu W, Chang S, Zhang T, Tang H. Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology.* 2013;60:1892-5.
- Bezan A, Mrcic E, Krieger D, Stojakovic T, Pummer K, Zigeuner R, et al. The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2015;194:30-5.
- Lee H, Choi YH, Sung HH, Han DH, Jeon HG, Jeong BC, et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a significant prognostic factor in patients with upper tract urothelial cancer treated with surgery. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15:e379-85.
- Wang H, Fang K, Zhang J, Jiang Y, Wang G, Zhang H, et al. The significance of De Ritis (aspartate transaminase/alanine transaminase) ratio in predicting pathological outcomes and prognosis in localized prostate cancer patients. *Int Urol Nephrol.* 2017;49:1391-8.
- Takenaka Y, Takemoto N, Yasui T, Yamamoto Y, Uno A, Miyabe H, et al. Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS One.* 2016;11:e0164057.
- Chen SL, Li JP, Li LF, Zeng T, He X. Elevated preoperative serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) ratio is associated with better prognosis in patients undergoing curative treatment for gastric adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016;17:911.
- Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes Dev.* 2012;26:877-90.
- Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, O'Reilly DS, Foulis AK, et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study. *Br J Cancer.* 2011;104:726-34.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
- Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, Chopra S. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:44-8.
- Weng SF, Kai J, Guha IN, Qureshi N. The value of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase in cardiovascular disease risk assessment. *Open Heart.* 2015;2:e000272.
- Sookoian S, Pirola CJ. Alanine and aspartate aminotransferase and glutamine-cycling pathway: their roles in pathogenesis of metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18:3775-81.
- Elinav E, Ackerman Z, Maaravi Y, Ben-Dov IZ, Ein-Mor E, Stessman J. Low alanine aminotransferase activity in older people is associated with greater long-term mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1719-24.
- Zoppini G, Cacciatori V, Negri C, Stoico V, Lippi G, Targher G, et al. The aspartate aminotransferase-to-alanine aminotransferase ratio predicts all-cause and cardiovascular mortality in patients with Type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4821.
- Ruat M, Chavarria L, Campreciós G, Suárez-Herrera N, Montironi C, Guixé-Muntet S, et al. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury. *J Hepatol.* 2019;70:458-69.



# The effects of health belief model-based intervention on nurses' sterilizing practices when moistening surgical instruments

*Los efectos de la intervención basada en el modelo de creencias de salud en las prácticas de esterilización de las enfermeras al humedecer los instrumentos quirúrgicos*

Ruixue Hu<sup>1,2</sup>, Yanhua Chen<sup>1,2</sup>, Ting Hu<sup>1,2</sup>, and Liangying Yi<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Sterile Processing Nursing, West China Second University Hospital, Sichuan University/West China School of Nursing, Sichuan University; <sup>2</sup>Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education. Chengdu, Sichuan, China

## Abstract

**Objective:** We investigated the effects of the Health Belief Model (HBM)-based intervention on nurses' behaviors in terms of keeping surgical instruments moist. **Materials and methods:** Pre- and post-training surveys about instrument moistening were conducted with the same 356 nurses from a hospital in China. Both of the surveys contained questionnaire concerning general knowledge relating to instrument moistening, perception scale-based questions concerning the same issue, and an inspection form concerning the implementation of moistening procedures. Three months' training was provided for the nurses. **Results:** After training, the nurses' knowledge, attitudes, beliefs, and behaviors for instrument moistening were improved. **Conclusions:** The HBM-based intervention can bring about a significant improvement in nurses' compliance with surgical instrument moistening requirements, and corresponding improvements in instrument cleanliness and patient safety.

**Keywords:** Surgical instruments. Health belief model. Self-efficacy. Surveys and questionnaires.

## Resumen

**Objetivo:** Investigar los efectos de la intervención basada en el modelo de creencias de salud en los comportamientos de las enfermeras en términos de mantener húmedos los instrumentos quirúrgicos. **Método:** Se realizaron encuestas previas y posteriores a la capacitación sobre la humectación de instrumentos con las mismas 356 enfermeras de un hospital en China. Ambas encuestas contenían un cuestionario sobre el conocimiento general relacionado con la humectación del instrumento, preguntas basadas en escalas de percepción sobre el mismo tema y un formulario de inspección sobre la implementación de los procedimientos de humectación. Se proporcionó una formación de 3 meses a las enfermeras. **Resultados:** Después de la capacitación se mejoraron los conocimientos, las actitudes, las creencias y los comportamientos de las enfermeras para la humectación del instrumento. **Conclusiones:** La intervención basada en el modelo de creencias en salud puede generar una mejora significativa en el cumplimiento de los requisitos de humectación del instrumental quirúrgico por parte de las enfermeras, y las correspondientes mejoras en la limpieza del instrumental y la seguridad del paciente.

**Palabras clave:** Instrumental quirúrgico. Modelo de creencias sobre la salud. Autoeficacia. Encuestas y cuestionarios.

### \*Correspondence:

Liangying Yi

E-mail: yiliangying88@163.com

Date of reception: 29-07-2022

Date of acceptance: 19-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000386

Cir Cir. 2023;91(4):501-506

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/>).

## Introduction

Thorough cleaning of surgical instruments is the key to successful disinfection and sterilization<sup>1</sup>. However, in practice, owing to various reasons, surgical instruments might not always be collected and cleaned timeously after use, resulting in the surfaces of instruments and those of articulation, grooves, slits, and lumen dry and remaining contaminated. The longer these surfaces remain uncleaned, the more difficult it is to remove the contaminants. Dried organic residue such as blood stains, sticky fluids, and proteins adhering to these instruments can easily form a biofilm, which is resistant to disinfection procedures<sup>2</sup>. The guidelines stipulate that the operating room staff using surgical instruments shall decontaminate these instruments and moisten them in a timely manner after use to improve cleaning efficiency and prolong the service life of the instrument<sup>3-5</sup>.

The moisturizing methods commonly used by the operating room staff using surgical instruments include soaking the instrument with cleaning solution, rinsing the instrument with normal saline, or spraying a moisturizing agent on the instrument<sup>6-8</sup>. After the instrument is delivered to the central sterile supply department (CSSD) of the hospital, standard cleaning procedures including brushing and ultrasonic cleaning must be carried out<sup>3</sup>.

In our study, we examined a sample of instruments, and found that some were not moistened immediately after use or were not moistened properly; residues were especially pronounced around the articulation, grooves, and lumen. The contaminants on the collected instruments were found to have dried severely, making cleaning difficult. Our survey among the nurses in our hospital shows that some of the nurses were not fully aware of the necessity of having the instruments moisturized immediately after use, and were not fully acquainted with the method of moisturizing. The results of this study demonstrate the need for raising nurses' awareness of the importance of keeping surgical instruments moist to increase decontamination efficiency and raise the moistening and cleaning pass rates. The Health Belief Model (HBM) is an important theoretical model based on social psychology designed to explore the influence of individual subjective psychological processes on people's behavior, which has been widely used in behavioral research<sup>9,10</sup>. The aim of this study is to investigate the effects of HBM-based intervention on nurses' behaviors in terms of keeping surgical instruments moist.

## Materials and methods

### Participants

A total of 356 nurses from the clinical departments of a Tertiary A hospital in Chengdu, Sichuan, China participated in this study between August and December 2019. Inclusion criteria: the nurses who were working in the clinical departments of the hospital and were responsible for moistening the surgical instruments after use. Exclusion criteria: (1) the nurses who were not responsible for moistening the surgical instruments after use; (2) the nurses who did not agree to participate in our study.

### Theory

The HBM, first proposed by the US psychologist Hochbaum and revised by Rosenstock<sup>11</sup>, consists of five components: perceived severity, perceived susceptibility, perceived benefits, perceived barriers, and self-efficacy. In the analysis of nurses' behaviors for keeping surgical instruments moist, these HBM components can be translated into the following: "perceived susceptibility that surgical instruments were not kept moist," "perceived severity of not keeping surgical instruments moist," "perceived benefits of keeping surgical instruments moist," "perceived barriers for keeping surgical instruments moist," and "increase self-efficacy in keeping surgical instruments moist."

### Survey tools

Pre- and post-training surveys about the surgical instrument moistening protocol were distributed among 356 nurses. Both of the surveys contained three parts: (1) questionnaire concerning general knowledge relating to keeping surgical instruments moist; (2) perception scale-based questions concerning the same issue; and (3) an inspection form concerning the implementation of moistening procedures. The pre-training survey was conducted in August 2019. The same 356 nurses then received 3 months' training on keeping surgical instruments moist from September to November 2019, and then completed the post-training survey in December 2019.

The questionnaire concerning general knowledge relating to keeping surgical instruments moist consisted

of 10 questions regarding the definition of biofilm, the optimal time to moisten the instrument, where the moisturizing agent should be sprayed on when adopting spraying method, the ratio of the volume occupied by the instruments in the collection box to the volume of the collection box when adopting spraying method, correct moisturizing method for keeping lumen instruments moist, what operating room staff should do on surgical instruments after surgery, benefits of keeping surgical instruments moist, moisturizing methods, what dried blood on the surface of the instrument will result in if the instrument was not moistened after use, and protection measures for occupation exposure. The questionnaires contained single-choice and multiple-choice questions. A correct answer earned 10 points and an incorrect answer earned 0 point. The full marks of this questionnaire were 100.

The design of our perception scale in terms of keeping surgical instruments moist was based on the HBM, as well as relevant literature, books, and reports. It consists of 5 constructs: perceived severity of not keeping surgical instruments moist (6 questions), perceived susceptibility that surgical instruments were not kept moist (6 questions), perceived benefits of keeping surgical instruments moist (8 questions), perceived barriers for keeping surgical instruments moist (9 questions), and self-efficacy in keeping surgical instruments moist (7 questions) (total 36 questions). The 5-point Likert scale was used for scoring. For the questions about perceived severity, perceived susceptibility, and perceived benefits, 5 = Very good, 4 = Good, 3 = Average, 2 = Poor, and 1 = No knowledge; for the questions about perceived barriers, 5 = Strongly agree, 4 = Agree, 3 = Somewhat agree, 2 = Somewhat disagree, and 1 = Disagree; for the questions about self-efficacy, 5 = Extremely likely, 4 = Likely, 3 = Somewhat likely, 2 = Somewhat unlikely, and 1 = Unlikely. The scale-level content validity index was 0.833, construct validity (Kaiser–Meyer–Olkin index) was 0.933, Bartlett's test of sphericity value was 12136.637,  $p < 0.001$ , and Cronbach's alpha coefficient of internal consistency reliability was 0.911, indicating a high level of reliability and validity.

The inspection form concerning the implementation of moistening procedures was composed of 2 sections. Section 1 consisted of the questions regarding which campus and which department that the respondent worked in, as well as the respondent's age, length of service, educational background, and job title. Section 2 contained 4 open-ended questions regarding name of the surgical procedure, name of

the surgical pack, the end date and end time of the surgery, and time of moistening the instruments, and 11 close-ended questions regarding the place of moistening the instruments, job position of the person responsible for moistening, moistening method, moisturizing liquid, who supplied the moisturizing liquid, whether the moisturizing liquid was prepared in conformity with the manufacturer's instruction, type of the moisturizing liquid for spray, spray methods, and where the moisturizing liquid was sprayed on, the reasons why moistening procedures failed, and the reasons why the instruments were not moistened.

### **Data collection**

The online questionnaires were produced through WJX, a Chinese survey app. A total of 356 pre-training questionnaires were distributed, and 356 pre-training questionnaires were returned, of which 351 pre-training questionnaires were valid; thus, the valid response rate was 98.60%. Health instructors from CSSD delivered the 3 months' training to the 356 nurses. Intervention measures included regular seminars on the rationale behind surgical instrument moistening procedures, optimal time for moistening, moisturizing methods, and on minimizing occupational exposure during moistening. In addition, brochures describing the importance of keeping instruments moist were distributed to the 356 nurses, videos about keeping instruments moist were provided for them, and a follow-up session was carried out every week during the 3-month training period. After the 3 months' training period, the post-training questionnaires were distributed to the 356 nurses, of which 356 valid post-training questionnaires were returned (valid response rate was 100%).

### **Statistical methods**

Data analysis was conducted in SPSS 21.0. The measurement data was expressed as the standard deviation of the mean. t-test and linear regression analyses were conducted on the pre- and post-training effect data.  $p < 0.05$  indicates a statistically significant difference.

### **Results**

Since 351 of the 356 completed pre-training questionnaires were valid, even though all 356 completed

post-training questionnaires were valid, the results below are based on a sample size of n = 351.

### Demographic data

The 351 nurses' average length of service was (7.60 ± 8.204) years. Of them, 275 (78.35%) had bachelor's degree qualifications, and 169 (48.15%) were nurse practitioners, as shown in table 1.

### Change in nurses' knowledge, attitudes, and beliefs after training period

In general, the nurses' knowledge, attitudes, and beliefs concerning surgical instrument moistening improved during the course of the training period, as evidenced by increases in total scores and scores for individual components, as shown in tables 2 and 3.

### Influence of job title, educational background, and length of service

The results in table 4 indicate connections between the nurses' degree of knowledge before the training period, and their attitudes and beliefs concerning surgical instrument moistening as well as their educational background. The higher their educational attainment, the more positive their attitude toward moistening, and the higher their knowledge score. The knowledge score after training is mainly a reflection of their attitude toward moistening. The results in table 5 show that the nurses' attitudes toward moistening before training are associated with the length of service, educational background, and knowledge of moistening. The nurses with longer lengths of service, higher educational attainment, and greater knowledge of surgical instrument moistening generally showed a more positive attitude towards moistening. After training, the main determinant of nurses' attitudes towards surgical instrument moistening appears to be their knowledge of moistening.

### Change in nurses' behaviors during training

Before training, moistening implementation and pass rates among the nurses were 57.25% and 32.38%, respectively. After training, moistening implementation and pass rates had increased to 96.54% and 92.16%, respectively, which revealed a significant improvement in the nurses' behaviors in keeping surgical instruments moist.

**Table 1. Demographic data (n = 351)**

Item	Number	Assignment	Percentage
Length of service			
< 1 year	15	1	4.27
1-5 years	185	2	52.71
6-10 years	57	3	16.24
11-15 years	39	4	11.11
16-20 years	25	5	7.12
> 20 years	30	6	8.55
Educational background			
Junior college diploma and below	60	1	17.09
Bachelor	275	2	78.36
Master and above	16	3	4.56
Job title			
Nurse	94	1	26.78
Nurse practitioner	169	2	48.15
Supervisor nurse and above	88	3	25.07

**Table 2. Comparison of nurses' knowledge, attitudes, and beliefs before and after training about keeping surgical instruments moist (n = 351,  $\bar{x} \pm S$ )**

Time	Knowledge of keeping surgical instruments moist	Attitudes and beliefs in keeping surgical instruments moist
Before training	67.48 ± 12.805	139.93 ± 15.145
After training	89.27 ± 16.844	151.57 ± 15.264
t-value	-17.046	-10.143
p-value	0.001	0.001

## Discussion

Zhang et al.<sup>12</sup> pointed out that modern health education, the purpose of which is to change people's behavior, focuses on integration and union of "knowledge, attitudes, beliefs and behaviours." Knowledge is essential; without it, it is impossible for the reader to exert oneself when they do not know how their exertions are to be directed. Attitude is the driving force for behavior change. Our study demonstrates that the nurses had developed a more comprehensive understanding of the necessity of keeping surgical instruments moist, and that the training period led to an improvement in their attitudes and beliefs regarding the same issue. Regardless of their length of service and educational background, their awareness of the importance of keeping surgical instruments moist had increased noticeably during the 3-month period.



**Table 3. Comparison of Scores of the HBM constructs before and after training about keeping surgical instruments moist**

Time	Perceived severity	Perceived susceptibility	Perceived benefits	Perceived barrier	Self-efficacy
Before training	26.99 ± 3.446	24.50 ± 1.998	36.54 ± 4.186	22.78 ± 8.509	29.12 ± 4.662
After training	28.14 ± 2.868	27.70 ± 2.901	38.73 ± 2.229	31.22 ± 8.509	32.88 ± 2.643
Glass delta	0.40	1.10	0.98	0.99	1.42
t-value	-2.974	-17.000	-2.429	-13.148	-4.070
p-value	0.003	0.001	0.016	0.002	0.001

**Table 4. Multivariate analysis of knowledge score**

Variable	Pre-training				Post-training			
	b-value	b-value standard error	t-value	p-value	b-value	b-value standard error	t-value	p-value
Length of service	2.535	1.333	1.902	0.058	-1.199	1.075	-1.115	0.266
Educational background	3.041	1.329	2.288	0.023	1.627	2.491	0.653	0.514
Job title	3.175	2.529	1.255	0.210	-1.012	2.181	-0.464	0.643
Attitude and belief score	3.766	1.385	2.719	0.007	1.557	0.681	2.286	0.023

**Table 5. Multivariate analysis of attitude and belief score**

Variable	Pre-training				Post-training			
	b-value	b-value standard error	t-value	p-value	b-value	b-value standard error	t-value	p-value
Length of service	2.899	1.434	2.022	0.044	-1.061	0.907	-1.170	0.243
Educational background	3.474	1.733	2.005	0.046	2.931	1.793	1.635	0.103
Job title	3.485	1.819	1.915	0.056	-3.002	1.713	-1.752	0.081
Knowledge score	3.993	1.379	2.896	0.004	1.078	0.503	2.144	0.041

The results in tables 2 and 3 show that many of the nurses lacked the necessary knowledge of surgical instrument moistening before training, and also had poor attitudes and negative beliefs. The shorter the length of service and the lower the educational attainment, the poorer their knowledge and the more negative their attitude. During the study, we established a multidisciplinary team composed of head nurses from in-patient operating rooms, CSSD, and outpatient operating rooms. The team explained to the nurses the importance, benefits, and operating procedures of, and precautions surrounding, surgical instrument moistening<sup>13</sup>. For the practical training sessions, the team developed a standard operating procedure for keeping instruments moist and produced

on-site guidance for the nurses responsible for instrument moistening. For theoretical training, the team first provided training for the key nurses of the clinical departments, and then such nurses provided training for other nurses in their respective departments, thus accelerating the dissemination of knowledge of surgical instrument moistening procedures across the nursing pool. For departments with more advanced personnel coordination, such as the department of obstetrics, the CSSD staff members were reassigned to these departments to handle moistening procedures. In summary, this study has shown that HBM intervention can lead to significant improvements in surgical instrument moistening implementation and pass rates among nursing personnel.

## Conclusions

The findings of this case study indicate that HBM-based intervention can bring about a significant improvement in nurses' compliance with surgical instrument moistening requirements, and corresponding improvements in instrument cleanliness and patient safety. However, this study has one major limitation: because the intervention lasted only for a short period (3 months), we are unable to determine the long-term effect of the intervention. A follow-up study entailing a longer intervention period is therefore required.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the 356 nurses who actively participated in this study, and we also express gratitude to the clinical departments of the hospital for their cooperation.

## Funding

The authors declare that this study was supported by the Sichuan Provincial Health Department [no. 100374].

## 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 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. Zhou J, Cui Z. Comparison of cleaning quality and efficiency among three instrument pre-cleaning methods. *Chin J Disinfect.* 2016;33:798-9.
2. De Souza Evangelista S, Guimaraes NR, Garcia NB, Santos SG, Oliveira AC. Effectiveness of manual versus automated cleaning on *Staphylococcus epidermidis* biofilm removal from the surface of surgical instruments. *Am J Infect Control.* 2020;48:267-74.
3. National Health Commission of the People's Republic of China. Health Industrial Standard (WS310.2-2016) of the People's Republic of China-Central Sterile Supply Department (CSSD)-Part 2: Standard for Operating Procedure of Cleaning, Disinfection and Sterilization; 2016. Available from: <https://www.nhc.gov.cn/ewebeditor/uploadfile/2017/01/20170105090606684.pdf> [Last accessed on 2020 Nov 30].
4. Ling ML, Ching P, Widadiputra A, Stewart A, Sirijindarat N, Thu LT. APSC guidelines for disinfection and sterilization of instruments in health care facilities. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:25.
5. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. ANSI/AAMI ST79:2017. *Comprehensive Guide to Steam Sterilization and Sterility Assurance in Health Care Facilities.* Arlington, VA: AAMI; 2017.
6. Li A, Zhang H, Sun X, Bai C, Wang X, Zhou R. Effect of foam pretreatment humectant on cleaning quality of lumen instruments. *Chin J Nosocomiol.* 2022;32:317-20.
7. Yao Y, Yu Z, Peng S, Zheng X, Wei H, Wang Y. Observation of cleaning effect of keeping surgical instruments moist overnight. *Chin J Disinfect.* 2017;34:576-7.
8. Luo W, Xu R, Wang W, Xu Y, Zhou T. Investigation on cleaning effect to contaminated instruments after different pretreatment and storage time. *Chin J Disinfect.* 2015;32:1188-90.
9. Yu B, Zhou J, Gong Y, Han J, Dong P, Yang S, et al. Self-efficacy mediates perceived benefits and barriers of adherence of heroin-dependent patients to methadone for addiction treatment: a health belief model study. *J Addict Med.* 2020;14:e110-7.
10. Ye M, Zhang X, Liu X. Analysis of the effect of health education intervention for breast cancer patients. *Chin J Health Stat.* 2019;36:226-8.
11. Wu H. Health beliefs in feeding, the feeding behaviors and the related factors in primary caregivers of infants and young children aged 6-24 months. *Chin Nurs Manag.* 2019;19:1496-501.
12. Zhang Q, Xing F, Chen L, Wang F, Zhang X, Tang H. Impact of intervention based on health belief model to cardiovascular rehabilitation compliance of patients after percutaneous coronary intervention. *Chin J Gerontol.* 2019;39:3352-5.
13. Li T. Analysis and Strategy of Influence Factors on the Implementation of Multi-disciplinary Team in a 3-A-Grade Comprehensive Hospital in Guangdong Province [Master's Thesis]. Guangzhou, China: Southern Medical University; 2016.

# Renal transplant waiting list mortality in COVID era: is it advisable to halt transplant activity?

*Mortalidad en lista de espera de trasplante renal en la era COVID: ¿pausar actividad de trasplante?*

Jorge Martínez-Ulloa-Torres<sup>1\*</sup>, Paulo Gutiérrez-Torres<sup>1</sup>, Pablo Castro-Ruiz<sup>1</sup>, Patricia B. Bolado-García<sup>2</sup>, Mariano Hernandez-Dominguez<sup>3</sup>, Luis F. Aguilar-Castillejos<sup>4</sup>, Mauro E. Tun-Abraham<sup>5</sup>, and Juan P. Baas-Cruz<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Trasplantes, Unidad Médica de Alta Especialidad, "Ignacio García Téllez", Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Merida, Yucatan; <sup>2</sup>División de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad, "Ignacio García Téllez", Centro Médico Nacional, IMSS, Merida, Yucatan; <sup>3</sup>Kidney Transplant Service, Hospital Ángeles Lomas, Mexico City; <sup>4</sup>Kidney Transplant Service, Hospital Star Medica, Merida, Yucatan; <sup>5</sup>Transplant Service, Centro Médico Vossan, Campeche, Campeche; <sup>6</sup>Department of Nephrology in Transplants, Centro Estatal de Trasplantes de Yucatán, Merida, Yucatan. Mexico

## Abstract

**Introduction:** Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage renal disease (ESRD). Since March 2020, transplant activity in Mexico has been affected due to the COVID-19 pandemic. **Objective:** The aim of the study was to determine the impact on mortality of patients on the waiting list (WL) for cadaveric donor kidney transplantation in a referral hospital in Yucatán, due to suspension of activities due to the pandemic. **Material and methods:** Patients over 18 years of age on the waiting list for kidney transplantation at this hospital. In the event of a patient's death, the cause was investigated, especially if it was associated with COVID-19. A two-tailed  $p \leq 0.05$  was considered significant in all analyzes. **Results:** The odds ratio (OR) of death from COVID-19 in a patient with ESRD in the WL in 2020 was OR = 5.04 (95% CI: 1.65-7.14,  $p = 0.023$ ). The OR of dying with ESRD in the WL with a delay in the follow-up visits was OR = 6.59 (95% CI: 2.7-16.28,  $p = 0.008$ ). **Conclusion:** The probability of death of a patient with ESRD with delayed follow-up visits and transplant retention is statistically higher than the probability of death from COVID-19.

**Keywords:** COVID-19. End stage renal disease. Kidney transplant. Waiting list mortality.

## Resumen

**Introducción:** El trasplante renal es el tratamiento de elección de la enfermedad renal en etapa terminal (ERT). Desde marzo de 2020, la actividad de trasplantes en México se ha visto afectada debido a la pandemia de COVID-19. **Objetivo:** Determinar el impacto en la mortalidad de pacientes en lista de espera (LE) para trasplante renal de donante cadavérico en un hospital de referencia en Yucatán, por suspensión de actividades debido a la pandemia. **Material y métodos:** Pacientes > 18 años en LE para trasplante renal en este hospital. En caso de muerte de un paciente, se investigó la causa, especialmente si estaba asociada a COVID-19. Un valor de  $p$  de dos colas  $\leq 0.05$  se consideró significativo en todos los análisis. **Resultados:** La razón de probabilidad de muerte por COVID-19 en un paciente con ERT en la LE en 2020 fue OR = 5.04 (IC 95%: 1.65-7.14,  $p = 0.023$ ). La razón de probabilidad de morir con ERT en la LE con retraso en las consultas de seguimiento fue de OR = 6.59 (IC 95%: 2.7-16.28,  $p = 0.008$ ). **Conclusión:** La probabilidad de muerte de un paciente con ERT en la LE con retraso en las consultas de seguimiento y retención del trasplante es estadísticamente más alta que la probabilidad de muerte por COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19. Enfermedad renal crónica terminal. Trasplante renal. Mortalidad de lista de espera.

### \*Correspondence:

Jorge Martínez-Ulloa-Torres

E-mail: jorge.martinezu@imss.gob.mx

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: 17-09-2021

Date of acceptance: 14-01-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000718

Cir Cir. 2023;91(4):507-513

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

## Introduction

Transplant activity in Mexico is coordinated centrally and close to 3000 renal transplants that are performed across the country, with over 550 brain-dead organ donors every year<sup>1</sup>. Kidney transplantation represents the treatment of choice for patients with end-stage renal disease (ESRD) but, worldwide, organ availability has decreased significantly, directly, or indirectly associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus pandemic 2 (SARS-CoV-2)<sup>2-4</sup>.

The pandemic has limited the access for patients with kidney disease to continue with the transplant protocol; by health policies and the fear of contagion and its consequences, reason why they have stopped going to their medical units. This, together with the level of kidney damage and the crisis derived from the lack of donors, has contributed to ineffective control and monitoring culminating in accelerated organic deterioration leading to death. It should be kept in mind that during outbreaks, medical staff and health-care capacity might be inadequate if massive widespread occurs, and this will adversely affect the quality of patient care<sup>5</sup>.

A study conducted in Spain reported that the average number of transplants performed in 2019 decreased considerably in the first months of 2020<sup>6</sup>. In Mexico, organ procurement surgeries have been severely affected as of the second quarter (Q2) of 2020, with zero multi-organ donations throughout the country. On the ongoing months until December (Q2-Q4), 51 multiple organ donations were performed, 88% less than the previous year with 433.

The state of Yucatan was not the exception in this struggle; during 2020, only two brain-dead organ donors procurement surgeries were done, while on a yearly basis are performed 9-20. Regarding living donor kidney transplantation, it has also been halted at almost all centers and a limited number of units have been able to resume some activity<sup>7</sup>.

There are different reasons that explain the decrease in donation and transplantation activities during the outbreak. In the context of an overwhelmed health-care system, there has also been a decline in the number of elective admissions to the hospital. The logistical problems are frequent, either associated with restricted mobility of health teams<sup>6</sup> or due to the restriction of outpatient medical control with the consequent delay in medical care.

Nowadays, technological improvements make it easier to reach patients at home through telemedicine practices aided by cellphones, smartphone apps, video calls, and smartwatch apps.

Considering that most ESRD patients are at high risk of developing severe COVID-19, remote follow-up access methods will help patients follow-up<sup>5</sup>. Patients who may not efficiently use these technologies can be followed by phone, and in case of drug changes or laboratory tests, patients should come to the hospital with appropriate precautions.

Managing kidney transplant recipients require a sustainable infrastructure that can provide reliable medical care both before and after transplantation. COVID-19 pandemic has disrupted transplantation processes, leading a decrease in the number of transplant procedures, and resulted in changes in the practice of control and follow-up before and after transplantation<sup>8</sup>.

The impact of the pandemic has been noted in patient care, transplant centers, and national and local health policies<sup>8</sup>. The increase in mortality on the waiting list (WL) has become a consequence of the pandemic<sup>6</sup> that will continue to have a negative effect long after the pandemic has subsided. This situation should be an alert that result in the protection of patients more effectively and devise rational policies for transplant decisions and establishing a strong health system<sup>8</sup>.

For all of the above, the aim of the study was to determine the mortality of patients on the WL for renal transplantation with a cadaveric donor in a third-level referral hospital of medical care in the state of Yucatan, Mexico. The purpose was to demonstrate the impact derived from the suspension of activities associated with the care of kidney disease, as well as to compare the risk-benefit of accessing a kidney transplant, in the context of the pandemic, with remaining on the WL without medical follow-up.

## Materials and methods

A retrospective study was carried out with patients under a kidney transplant protocol from a tertiary hospital in the state of Yucatan, Mexico and who died. Data from February 2019 to March 2021 were analyzed.

Patients  $\geq$  18 years of age, who were on the national computer system WL and who were contacted by telephone were included in the study. The variables included were sex, age, body mass index (BMI), blood type, duration of renal replacement therapy (RRT),



etiology of chronic kidney disease, and comorbidities. Patients who died in the aforementioned period were considered. As a cause of death, COVID-19, complications typical of kidney disease, acute myocardial infarction (AMI), and other causes were considered.

The information was divided into two periods, from February 2019 to February 2020, and from March 2020 to March 2021. The mortality data from both periods were compared with each other considering those from 2019-2020 as patients with medical care comprehensive and 2020-2021 as patients with delay in their medical care.

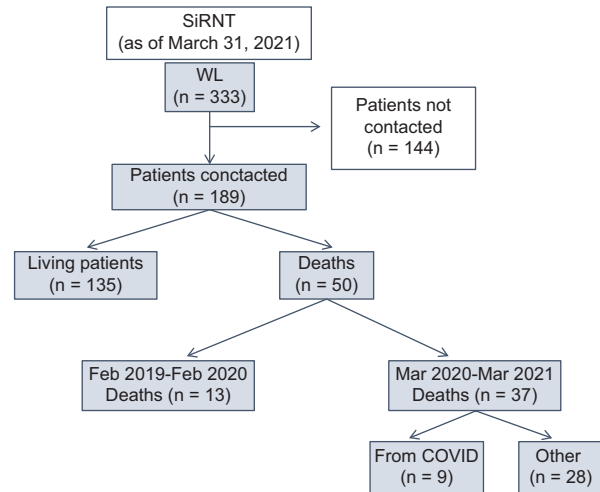
Descriptive statistics were performed with measures of central tendency and dispersion. The data were presented in means ± SD and percentages, according to the type of variables. Kaplan-Meier analysis was performed to compare the number of deaths between both periods.  $p \leq 0.05$  was considered statistically significant; a systematic error (SE)  $\leq 0.05$  was considered clinical significance. Odds ratio (OR) between death from COVID-19 and death from complications derived from underlying kidney disease, AMI, and other causes was calculated. In addition, the OR was calculated between deaths before the pandemic (those who underwent medical follow-up, according to the WL protocol) and those that occurred during the pandemic, that is, those who were delayed in their medical care due to the restriction admission to any of the areas of the hospital involved with their comprehensive treatment.

## Results

Of the 333 patients included in the National Computer System a total of 144 were excluded because the phone number was incorrect or inactive. Of the 189 patients contacted, 50 deaths were reported, 13 between February 2019 and 2020 and 37 between March 2020 and 2021 (Fig. 1).

Demographic and clinical characteristics are described in table 1. Patients death mean age was  $48.5 \pm 11.4$  years, 66% were men, with a BMI of  $26.7 \pm 4.8$  (Fig. 2), and 76% on blood group 0 list, with diabetes and hypertension as the main cause of ESRD, with  $4.6 \pm 2.6$  years on RRT, most on peritoneal dialysis (64%). Comorbidities were frequent, as shown in table 2.

About 74% of the deaths occurred during COVID-19 pandemic, but only 18% were directly related to SARS-CoV-2 infection; the majority was associated to



**Figure 1.** Flow chart of patients analyzed from the national computer system. The flow chart shows the selection procedure for patients admitted to the study. Many patients could not be reached by phone, making it difficult to track their outcome.

**Table 1. Baseline characteristics of deceased patients on the kidney transplant waiting list**

Variables	Descriptive data
Age (years)	48.56 ± 11.42
Weight (kg)	68.44 ± 16.18
Height (m)	1.57 ± 0.1
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26.73 ± 4.82
Duration of renal replacement therapy (years)	4.6 ± 2.6
Sex	
Men	66%
Women	34%
Blood Group	
0	76%
A	20%
B	4%
Renal Replacement Therapy modality	
Hemodialysis	36%
Peritoneal dialysis	64%
Cause of chronic kidney disease	
Hypertension	28%
Diabetes mellitus	34%
Nephrolithiasis	2%
Polycystic Kidney Disease	8%

Numerical variables are expressed as means with their standard deviation (± SD); qualitative variables are expressed as a percentage. The data correspond to a sample of 50 deceased patients.

non-COVID-19 causes. Most deaths occurred during the pandemic, they were attributed in 68% of the cases due to delay in follow-up clinic visits.

**Table 2. Distribution of comorbidities identified in deceased patients on the kidney transplant waiting list**

Comorbidities	Percentage
Hypertension	60
Diabetes mellitus	42
Nephrolithiasis	2
Ischemic heart disease	6
Depression	2
Anemia	10
Hyperparathyroidism	8
Dyslipidemia	6
Number of comorbidities	
1	52
2	30
3	14
≥ 4	2

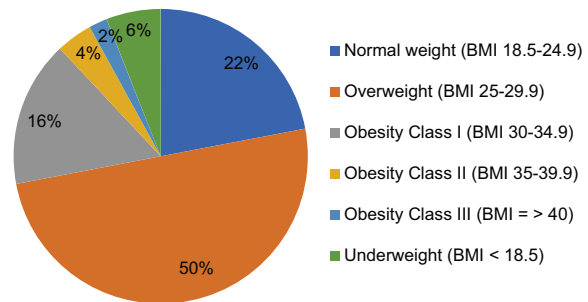
COVID-19-related death risk for an ESRD patient on the WL in 2020 was OR = 5.04 (IC 95%: 1.65-7.14; p = 0.023). The OR between death for an ESRD patient on the WL and delay in follow-up clinic visits was 6.59 (IC 95%: 2.7-16.2; p = 0.008). OR for others variables is shown in table 3.

Finally, figure 3 shows the cumulative survival rate of ESRD patients on WL for kidney transplantation, whether or not they had delayed medical care during the pandemic (Fig. 3).

## Discussion

During 1Q 2020, there was a reasonable fear as to whether already immune compromised transplanted population had an increased risk of severe SARS-CoV-2 or death development, which resulted in many transplant societies and regulatory agencies recommended temporary suspension of transplant activity. Mexico published their own on March 17, 2020 with very similar policies<sup>9-11</sup>.

However, during the following months and the emerging knowledge regarding the clinical course in transplanted population, where apparently no worse prognosis developed, led to reconsideration of the measures taken. On June 2020, Mexico published a reactivation plan, which included chest CT and PCR screening. Unfortunately, the recovery of donation and transplants programs in the country was poor, unlike those reported in the US or Spain<sup>12-14</sup>.



**Figure 2. Distribution by body mass index (BMI). 50% of the patients were classified as overweight; this must be studied to determine as an independent risk factor for developing severe COVID.**

This disparity may correspond to the fact that the reality in emerging countries is very different from that of the first world. Kute et al.<sup>15</sup> mention several possible obstacles that may affect the management of pandemic outbreaks and the reactivation of transplant programs: limitations in protective equipment; high prevalence of asymptomatic infections; availability of reverse transcription polymerase chain reaction tests; isolation rooms and beds in intensive care units; functions duplicity in healthcare workers; the constant changing dynamics and waves of this pandemic; and, ultimately, the pressure on the already overwhelmed health-care system.

Despite these considerations, doubts raised as to whether recommendations for temporary suspensions of transplant activity were the best way to act in our country. The need for scientific evidence to support reactivation became a priority.

The endpoint of this study showed a 19.5% of mortality rate in ESRD patients on the WL for kidney transplantation during the last pandemic year, in comparison with a 6.8% mortality rate noted in 2019. A significant increase on the death risk developed.

One might question whether the deaths were secondary to COVID infection; however, only a quarter of them were directly associated to it. Most deaths were due to delay in medical care because of loss in follow-up clinic visits and lack of access to kidney transplantation.

The most relevant factor revealed that the risk of death because of SARS-CoV-2 infection is lower than the risk of death if the patient remains on the WL and is not transplanted. We suggest reconsidering the adopted measures in our country at the beginning of the pandemic and reactivate all transplantation programs.

**Table 3. Comparison of the OR of death from delay in medical care and death from COVID-19**

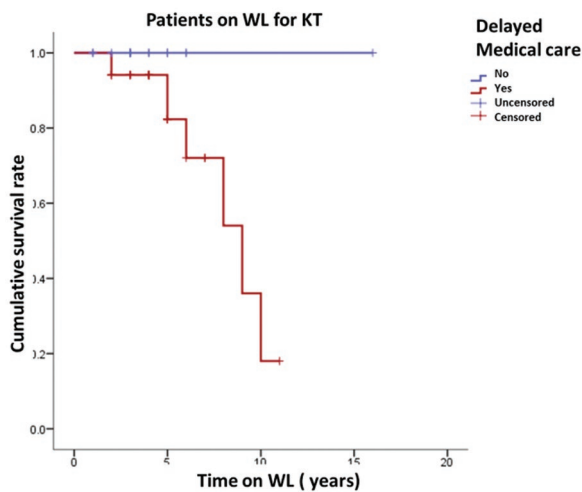
	OR	CI95%		p
		Lower limit	Upper limit	
OR of death from COVID-19	5.04	1.65	7.14	0.023
OR of death due to delay in medical attention*	6.59	2.7	16.28	0.008
OR of death due to complications associated with chronic kidney disease and hypertension	5.78	0.65	51.237	0.086
OR of death due to complications associated with chronic kidney disease and diabetes mellitus	3.81	0.6	24.5	0.067
OR of death due to complications associated with chronic kidney disease and ischemic heart disease	0.93	0.85	1.010	0.446 (SE 0.037)
OR of death due to complications associated with chronic kidney disease and dyslipidemia	0.38	0.39	3.72	0.41
OR of not dying due to anemia	0.89	0.79	0.99	0.313 (SE 0.041)
OR of not dying due to hyperparathyroidism	0.9	0.82	0.99	0.373 (SE 0.039)
OR of dying from the etiology of chronic kidney disease (nephrolithiasis)	0.98	0.93	1.023	0.67 (SE <sup>†</sup> 0.033)

\*The concept of delay in medical care was operationally defined as the period between March 2020 and March 2021 (during the pandemic), which was characterized by the temporary suspension of comprehensive medical care provided to patients with chronic kidney disease who require transplantation, which were on the national computer system waiting list.

<sup>†</sup>Systemic error.

The ES ≤ 0.05 means that the clinical phenomenon occurs, although statistically it is not possible to confirm it, probably due to the sample size.

OR: odds ratio



**Figure 3. Survival before and during the pandemic.** The figure shows a comparison between the deaths on the waiting list for kidney transplants that occurred before and during the pandemic. (From February 2019 to February 2020, blue line; from March 2020 to March 2021, red line). There was an increase in patients who died during the pandemic due to the temporary suspension of health services because follow-up visits and transplantation were not considered a priority, such as COVID management. This policy was adopted as a measure to prevent infections caused by SARS-CoV-2 in vulnerable patient groups.

Miller et al.<sup>16</sup> reported a rise in kidney WL mortality in the United States (adjusted hazard ratio [aHR], 1.37;

95% CI: 1.23-1.52), especially during the he first 10 weeks after the declaration of a national emergency. Mortality was not significantly for liver, pancreas, lung, and heart. They also hypothesized that the mortality rate increase may be due to delays in transplants.

Understanding the reasons for higher waitlist mortality among kidney candidates will require continued study. Social distancing may have been more challenging for kidney transplant candidates undergoing in-center dialysis.

Case series published in the United States with more than 400 solid organ transplant recipients have provided information on the clinical presentation of COVID-19 in this population, with mortality in the range of 6-30%<sup>17</sup>.

Clarke et al.<sup>18</sup> analyzed a cohort of 1 433 patients with end-stage kidney disease, resulting that COVID-19 infection was more commonly diagnosed in the waitlist patients (p = 0.001), than on transplant population.

Pereira et al.<sup>19</sup> reported a series of 90 solid organ transplant recipients with COVID-19 with the following symptoms: fever (70%), cough (59%), and dyspnea (43%); 76% required hospitalization and 35% mechanical ventilation. Overall mortality was 18%. Mexican

regulatory agencies statistics as of December 21, 2020, reported 232 suspected and or confirmed COVID-19 cases in kidney transplant recipients, with 64 deaths (overall 27%)<sup>20</sup>.

The decrease in transplant activity was not only observed in Mexico. Most transplant centers worldwide temporarily reduced the number of procedures early in the pandemic but did not stopped as in Mexico<sup>21-23</sup>.

At the end of March 2020, a U.S. survey of 88 transplant institutions reported that 71% had temporarily stopped living donor kidney transplantation and 84% had implemented restrictions on deceased donor kidney transplantation<sup>9</sup>.

Another report informed productivity reductions of 51% and 90% in solid organ transplantation procedures in the US and France<sup>24</sup>. However, at the end of 2020, the activity recovered close to that reached in the previous years; organ donation from deceased donors in the United States increased 6% over 2019. Deceased donor transplantation briefly fell approximately 50% in early April before returning to a more consistent baseline in late May. Living donor transplants decreased 22.6%<sup>13</sup>.

The negative impact on multi-organ donation in Spain was mostly affected during the March-May 2020 period, coinciding with the worst months of the pandemic. However, according to ONT reports these have recovered to levels close to those registered in 2019<sup>14</sup>, based on a staggered recovery, contrary to what was observed in Mexico, where activity came to an abrupt halt in March and so far, the its recovery has been very limited.

Mexico continues to be on the list of countries with high transmissibility for SARS-CoV-2<sup>25</sup>. In addition to this, the vast majority of first and second level care hospitals (donor recruitment centers) as well as third level and high specialty hospitals (transplantation centers) had the need to use their health-care resource converted into COVID units, severely affecting activity in the whole country, in terms of transplantation. It is necessary to review the public policy for the management of the pandemic, so that high specialty hospitals continue their transplantation activity, while other lower-level hospitals continue the care for COVID-19 patients. It is vital to adopt mitigation strategies such as donor screening, resource planning, and a staged approach to transplant volume considerations as local resource issues demand.

The management of immunosuppression in transplant patients with COVID-19 is not well defined. Current recommendations are based on reducing immunosuppression according to the severity,

beginning with suspension of antiproliferatives and continue with calcineurin inhibitors, while steroids are not discontinued.

The use of any therapy for COVID-19, such as chloroquine, azithromycin, remdesivir, favipiravir, tocilizumab, convalescent plasma, and among others, should be used cautiously, based on the available evidence at least for the general population and taking into account peculiarities of the transplanted patient and possible drug interactions<sup>26</sup>.

## Conclusions

This study aims to help quantify the negative impact of the COVID-19 pandemic on ESRD patients on the WL at a hospital in Yucatán, Mexico and serves as a good example of the devastating impact on withholding organ harvesting and renal transplantation activity.

The death OR for an ESRD patient on the WL with delay in follow-up clinic visits and transplantation withhold is statistically higher than COVID-19 death OR.

The risk of dying due to lack of prompt access to transplantation is way much higher than the presumed risk of dying from COVID, so we hope that these findings can help inform new policies and specific service strategies to bring transplant activity back to previous rates.

## Funding

This research did not receive any 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.** The authors declare that no patient data appear in this article.

## References

1. Dib-Kuri A, Aburto-Morales S, Espinosa-Álvarez A, Sánchez-Ramírez O. Trasplantes de órganos y tejidos en México. *Rev Invest Clín.* 2005;57: 163-9.



2. Bentata Y. Organ shortage: major or minor impact of the COVID-19 pandemic? *Exp Clin Transplant.* 2021;19:624-6.
3. Khairallah P, Aggarwal N, Awan AA, Vangala C, Airy M, Pan JS, et al. The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient-one year into the pandemic. *Transpl Int.* 2021;34:612-21.
4. Lentine KL, Mannon RB, Josephson MA. Practicing with uncertainty: kidney transplantation during the COVID-19 pandemic. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:777-85.
5. Ulu S, Gungor O, Oguz EG, Hasbal NB, Turgut D, Arici M. COVID-19: a novel menace for the practice of nephrology and how to manage it with minor devastation? *Ren Fail.* 2020;42:710-25.
6. Domínguez-Gil B, Coll E, Fernández-Ruiz M, Corral E, Del Río F, Zaragoza R, et al. COVID-19 in Spain: transplantation in the midst of the pandemic. *Am J Transplant.* 2020;20:2593-8.
7. Donación Y Trasplantes En México Reporte Anual 2020. Mexico: Centro Nacional de Trasplantes; 2020. Available from: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/606061/Presentacion\\_anual\\_2020pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/606061/Presentacion_anual_2020pdf) [Last accessed on 2021 Sep 01].
8. Alasfar S, Avery RK. The impact of COVID-19 on kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:568-9.
9. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA, Durand CM, Avery RK, Getsin SN, et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant.* 2020;20:1809-18.
10. Ahmed O, Brockmeier D, Lee K, Chapman WC, Doyle MB. Organ donation during the COVID-19 pandemic. *Am J Transplant.* 2020;20:3081-8.
11. Centro Nacional de Trasplantes. Recomendaciones Al Subsistema Nacional De Donación Y Trasplantes Sobre La Infección Asociada Al SARS-COV-2 (COVID-19). Available from: <https://www.gob.mx/cenatra/articulos/recomendaciones-al-subsistema-nacional-de-donacion-y-trasplantes-sobre-la-infeccion-asociada-al-sars-cov-2-covid-19-238147> [Last accessed on 2021 Sep 01].
12. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20:1819-25.
13. National Data-OPTN; 2020. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data> [Last accessed on 2021 Sep 01].
14. Páginas-Memorias; 2020. Available from: <https://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx> [Last accessed on 2021 Sep 01].
15. Kute V, Ramesh V, Shroff S, Prasad N, Guleria S, Prakash J, et al. Benefit to few versus risk to many: an ethical dilemma during Coronavirus disease 2019 pandemic for deceased-donor organ transplant in a resource-limited developing country. *Exp Clin Transplant.* 2021;19:1-7.
16. Miller J, Wey A, Musgrove D, Ahn YS, Hart A, Kasiske BL, et al. Mortality among solid organ waitlist candidates during COVID-19 in the United States. *Am J Transplant.* 2021;21:2262-8.
17. Kates, OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e4090-e4099. doi: 10.1093/cid/ciaa1097. PMID: 32766815; PMCID: PMC7454362.
18. Clarke C, Lucisano G, Prendecki M, Gleeson S, Martin P, Ali M, et al. Informing the risk of kidney transplantation versus remaining on the waitlist in the coronavirus disease 2019 era. *Kidney Int Rep.* 2021;6:46-55.
19. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020;20:1800-8.
20. CENATRA. Casos Reportados Con COVID-19 en Personas Receptoras de Trasplante. Mexico: CENATRA; 2020. Available from: [https://www.cenatra.gob.mx/rnt/temp/202012142122560.Tabla\\_casos\\_COVID-19\\_20-12-14.pdf](https://www.cenatra.gob.mx/rnt/temp/202012142122560.Tabla_casos_COVID-19_20-12-14.pdf) [Last accessed on 2021 Sep 01].
21. De Vries AP, Alwayn IP, Hoek RA, van den Berg AP, Ultee FC, Vogelaar SM, et al. Immediate impact of COVID-19 on transplant activity in the Netherlands. *Transpl Immunol.* 2020;61:101304.
22. García VD, Pêgo-Fernandes PM. Organ transplantation and COVID-19. *Sao Paulo Med J.* 2021;139:301-4.
23. Manara AR, Mumford L, Callaghan CJ, Ramanan R, Gardiner D. Donation and transplantation activity in the UK during the COVID-19 lockdown. *Lancet.* 2020;396:465-6.
24. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:e95-6.
25. Escudero X, Guarner J, Galindo-Fraga A, Escudero-Salamanca M, Alcocer-Gamba MA, Del-Río C. La pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): situación actual e implicaciones para México. *Cardiovasc Metab Sci.* 2020;31(Suppl 3):170-7.
26. Villca-Gonzales R, Morales-Buenrostro LE. Tratamiento de COVID-19 en receptores de trasplante renal. *Rev Mex Traspl.* 2020;9(Suppl 2):173-87.

# Esfuerzos en la detección de aneurismas aórticos y la formación de recursos humanos para la optimización de su tratamiento

## *Efforts for detection of aortic aneurysms and human resources training for the optimization of their treatment*

Carlos A. Hinojosa-Becerril<sup>\*</sup>, Javier E. Anaya-Ayala<sup>1</sup>, Luis Bobadilla-Rosado<sup>1</sup>, Juan C. Arámburo-López<sup>1</sup>, Luis Barragán-Galindo<sup>1</sup>, Rodrigo Lozano-Corona<sup>2</sup>, Adriana Torres-Machorro<sup>2</sup> y Hugo Laparra-Escareno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dirección de Cirugía, Sección de Angiología, Cirugía Vascul y Terapia Endovascular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>2</sup>Dirección de Cirugía, Sección de Angiología, Cirugía Vascul y Terapia Endovascular, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México, México

### Resumen

**Objetivo:** Revisar los ingresos, procedimientos y defunciones intrahospitalarias asociadas a aneurismas aórticos abdominales (AAA) y analizar el impacto de la introducción de programas de formación de recursos humanos y tamizaje ultrasonográfico. **Métodos:** Estudio retrospectivo, se analizaron las bases de datos nacionales obtenidas del portal datos abiertos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) del año 2010 al 2020. Se calculó la letalidad intrahospitalaria anual y comparamos la experiencia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). El análisis estadístico se realizó en el programa STATA versión 17. **Resultados:** De acuerdo con la base nacional (BN), se registraron 899 (91%) ingresos, mientras que en el INCMNSZ 85 (9%). La mayoría pertenecía al sexo masculino (68%), un total de 811 (82%) pacientes fueron sometidos a cirugía abierta, mientras que 173 (18%) a terapia endovascular (EVAR), siendo este abordaje más frecuente en nuestra institución ( $p = 0.007$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue del 22.5%, en la BN fue del 23.9%, mientras que en el INCMNSZ fue del 16.4%, sin que encontráramos diferencia significativa ( $p = 0.1$ ). **Conclusiones:** Los AAA continúan siendo poco reconocidos en nuestro país. La introducción de programas universitarios de especialidad y el tamizaje podría impactar en la reducción de la morbimortalidad.

**Palabras Clave:** Aneurismas aórticos abdominales. Tamizaje ultrasonográfico. Formación de recursos humanos.

### Abstract

**Objective:** To review admissions, interventions and in-hospital mortality associated to Abdominal Aortic Aneurysms (AAA), and to analyze the impact of the introduction of a training program and imaging screening at our institution. **Methods:** Retrospective study where hospitalizations, procedures and mortality secondary to AAA were recorded. The national databases (ND) from the Secretariat of Health were utilized from 2010 to 2020. In-hospital lethality was calculated and compared with the experience at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). The statistical analysis was completed with the STATA version 17. **Results:** According to the ND, 899 (91%) hospital admissions secondary to AAA occurred, while in the INCMNSZ 85 (9%). Most of them belonged to the male gender (68%); 811 (82%) patients underwent open surgical repair, and 173 (18%) to an endovascular exclusion (EVAR), the latter approach was significantly more frequently

#### \*Correspondencia:

Carlos A. Hinojosa-Becerril

E-mail: carlos.a.hinojosa@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 01-06-2022

Fecha de aceptación: 20-07-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000300

Cir Cir. 2023;91(4):514-520

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

performed at our institution ( $p = 0.007$ ). The 30-day hospital mortality was 22.5%; in the ND was 23.9 vs. a 16.4% in the INCMNSZ without significant difference ( $p = 0.1$ ). **Conclusions:** AAA remain unrecognized in our country. The introduction of University programs and imaging screening might impact in the early detection, and to reduce the morbidity and mortality associated to emergency procedures.

**Keywords:** Abdominal Aortic aneurysms. Ultrasonographic screening. Training of human resources.

## Introducción

Los aneurismas aórticos abdominales (AAA) constituyen una de las entidades clínicas que se desarrollan en el sistema cardiovascular que con mayor frecuencia ocurren dentro del espectro de las patologías que afectan la aorta humana. Típicamente se diagnostican al documentarse en estudios de imagen la presencia de una dilatación focal o localizada con un diámetro igual o mayor al 50% del diámetro normal de esta arteria, y su localización anatómica más frecuente es la porción infrarrenal de la aorta abdominal<sup>3</sup>.

Múltiples estudios internacionales han demostrado que la presencia de AAA aumenta de forma proporcional con la edad, reportándose una prevalencia mayor en el sexo masculino a una edad igual o mayor de 65 años y en mujeres por encima de los 70 años. En cuanto a los factores de riesgo asociados con esta patología, entre estos encontramos: el tabaquismo (actual o previo), el sexo masculino, antecedente heredo-familiar, hipertensión arterial sistémica, enfermedad coronaria y arterial periférica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>2,4</sup>. La prevalencia de estas lesiones se ha reportado del 1.4% en pacientes de 55-84 años en los EE.UU., mientras que en hombres mayores de 65 años se han reportado frecuencias desde un 2%, e incluso tan elevadas como el 8% en algunos estudios<sup>1,4</sup>. Aunque existe cierta controversia respecto a una prevalencia relativamente baja en la población de origen latinoamericana en los EE.UU. y particularmente entre los mexicano-americanos, e incluso la experiencia en el manejo de esta patología en México continua siendo modesta<sup>5-7</sup>, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) a partir del lanzamiento del programa de tamizaje ultrasonográfico en 2015 detectamos inicialmente una prevalencia del 3.29% en la población en riesgo estudiada<sup>7</sup>. Desde entonces y como parte de una iniciativa de la presente administración de la Sociedad Mexicana de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular A.C. (SMACVE), los esfuerzos han continuado, y en el primer estudio multicéntrico llevado a cabo en nueve instituciones encontramos una prevalencia de AAA del 3.08%<sup>8</sup>, confirmando que en las cuatro

áreas metropolitanas incluidas en este esfuerzo, la frecuencia de esta patología no parece ser tan diferente en proporción con la población en riesgo de otros registros internacionales. Esto nos ha llevado a la investigación más profunda de posibles factores genéticos en los mexicanos mestizos en riesgo a desarrollar AAA<sup>9,10</sup>.

La ruptura es sin duda la complicación más temida de los AAA y resulta mortal en la mayoría de los casos, documentándose alrededor de 200,000 muertes en el mundo secundarias a esta causa; con una letalidad de un 70 al 80%<sup>1,4</sup>, lo que justifica la importancia de una detección oportuna que permita una adecuada planeación y reparación electiva. La experiencia internacional ha sugerido que la referencia temprana puede impactar directamente en la disminución de la mortalidad asociada a los procedimientos que se realizan con urgencia<sup>11</sup>. Adicionalmente una de las metas más importantes de SMACVE y el Consejo Mexicano de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular en nuestro país ha sido el impulsar la expansión de programas universitarios de residencia médicas con los más altos estándares internacionales<sup>12</sup>.

El objetivo de este estudio es el de revisar los ingresos, procedimientos, técnicas quirúrgicas y endovasculares y las defunciones intrahospitalarias asociadas a AAA en México, y analizar el impacto de la introducción de programas de formación de recursos humanos en el INCMNSZ y del tamizaje ultrasonográfico.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, donde primero se analizó la mortalidad nacional atribuida a AAA, además se investigó el número de los ingresos hospitalarios, procedimientos, así como los fallecimientos intrahospitalarios en la población secundarios a AAA. Se utilizaron bases de datos nacionales obtenidas del portal «datos abiertos» de la Dirección General de Información en Salud (DGIS); se analizaron todos los años disponibles en el portal para defunciones en población general, así como para egresos hospitalarios (1998-2020 y 2010-2020, respectivamente)<sup>13</sup>. Posteriormente se filtraron los datos según el código CIE-10 para AAA (I713, I714). El código I713 corresponde a ruptura de AAA,

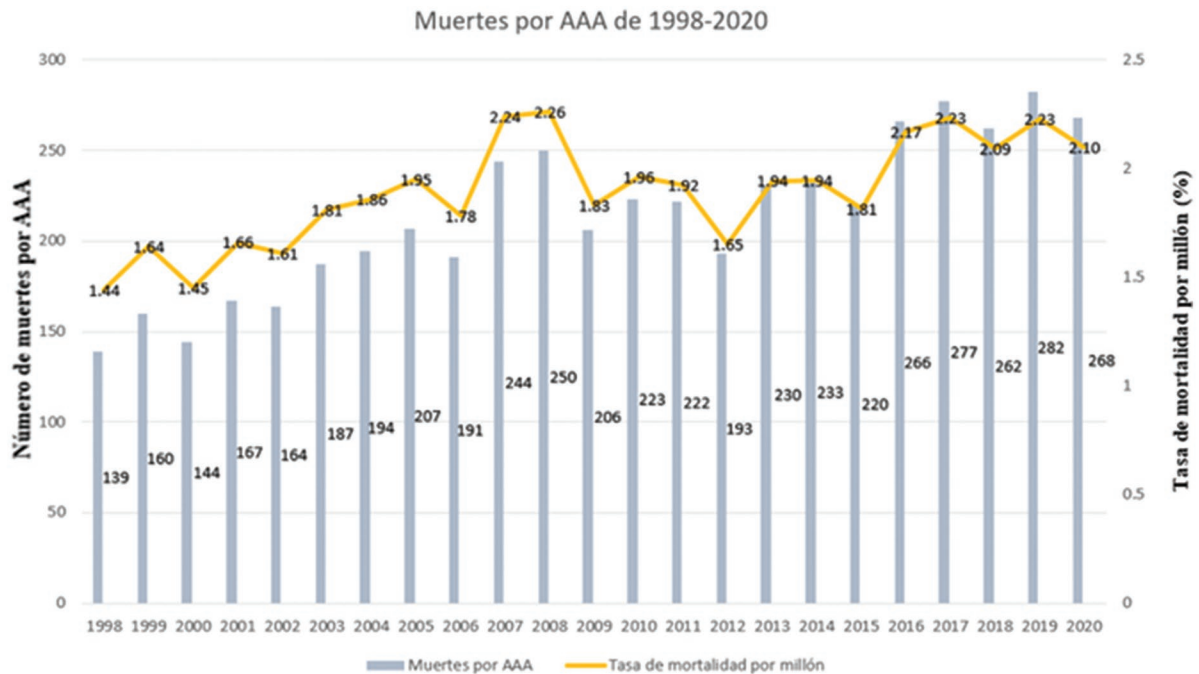


Figura 1. Gráfica de mortalidad por aneurismas aórticos abdominales (AAA) durante los años de 1998 a 2020 con el análisis de tasa de mortalidad por millón de habitantes.

mientras que el I714 corresponde a AAA sin mención de esta. La variable de «asistencia médica», en el contexto de las bases de datos nacionales, se considera positiva cuando el paciente recibe cualquier tipo de intervención asistencial por un profesional de la salud, sin que esto implique necesariamente un ingreso hospitalario.

Se realizó estadística descriptiva, representada en porcentajes, frecuencias y tasas; para la obtención de las tasas de mortalidad por millón de habitantes se utilizaron las proyecciones de población a mitad de año publicadas por el Consejo Nacional de Población (CONAPO)<sup>14</sup>. Se calculó la letalidad intrahospitalaria por año, y se hicieron comparaciones con los ingresos y experiencia institucional en el Servicio de Angiología y Cirugía Vascular del INCMNSZ. El análisis estadístico se realizó en el programa STATA versión 17, para las comparaciones de medias se utilizó la prueba t de Student y para la comparación de proporciones se utilizó la prueba Chi cuadrada. El protocolo fue aprobado por el comité de investigación y de ética del INCMNSZ.

## Resultados

De acuerdo con la base nacional (BN), que incluye registros desde el año 1998 hasta el 2020, ocurrieron un total de 4,924 defunciones secundarias a complicaciones asociadas a AAA en México. La media de edad de

estos pacientes fue de 74 años y la mayoría de estas defunciones, sumando un total de 3,517 (71%), ocurrieron en el sexo masculino. El número de defunciones, mortalidad y la tasa de incidencia anual se presentan con detalle en la en la figura 1. De acuerdo con la BN en 4,500 (95%) defunciones el paciente recibió contacto o maniobras por un profesional de la salud (asistencia médica), en 2,963 (60%) de estos pacientes el diagnóstico de mortalidad fue la ruptura del aneurisma aórtico, lo que nos confirma la necesidad de especialistas para el diagnóstico y manejo oportuno<sup>13</sup>.

En relación con los ingresos hospitalarios de los que se tiene registro en BN durante el periodo de 2010 a 2020 de un total de 984 ingresos secundarios a AAA, 899 (91%) pertenecen a la BN AAA<sup>13</sup>, mientras que en el INCMNSZ se ingresaron 85 (9%) pacientes. La mayoría de los individuos estudiados pertenecían al sexo masculino (68%), con una media de edad de 69 años, y un error estándar de 0.4. Un total de 811 (82%) de estos pacientes fueron sometidos a cirugía abierta, mientras que 173 (18%) a exclusión endovascular (EVAR), siendo este abordaje más frecuente en nuestra institución ( $p = 0.007$ ). La figura 2 presenta una gráfica de la BN donde se reporta la mortalidad por año. Las figuras 3-5 presentan e ilustran casos del INCMNSZ



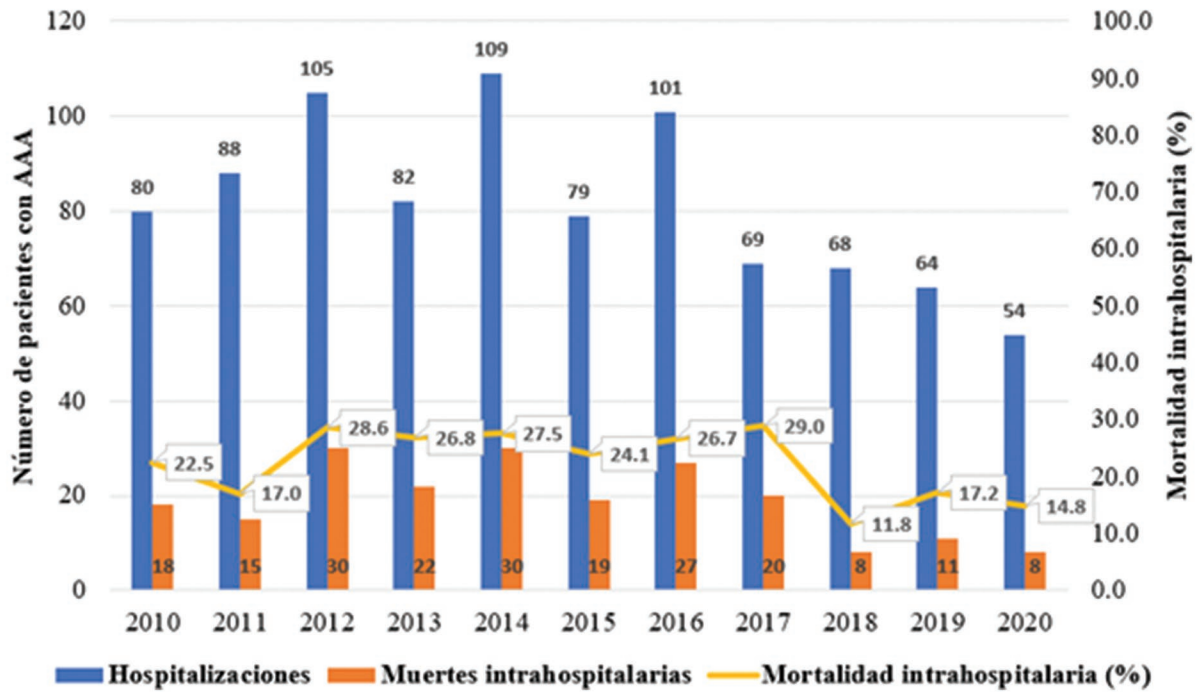


Figura 2. Gráfica que incluye el total de ingresos hospitalarios según la Base Nacional y la mortalidad anual durante el periodo comprendido del año 2010 al 2020. AAA: aneurisma aórtico abdominal.

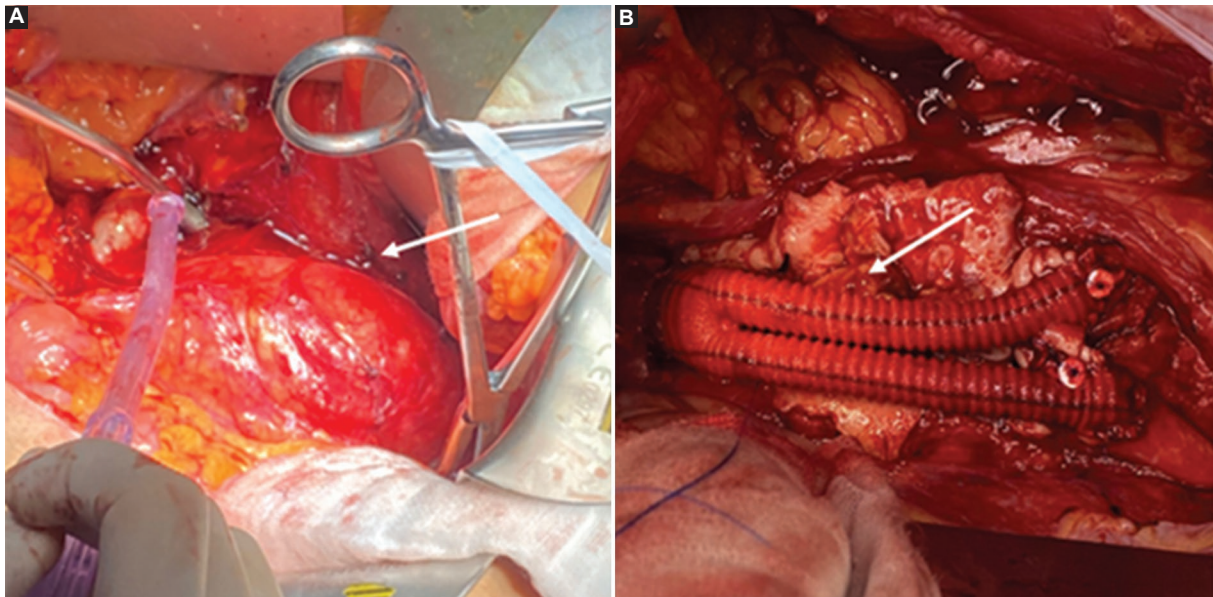
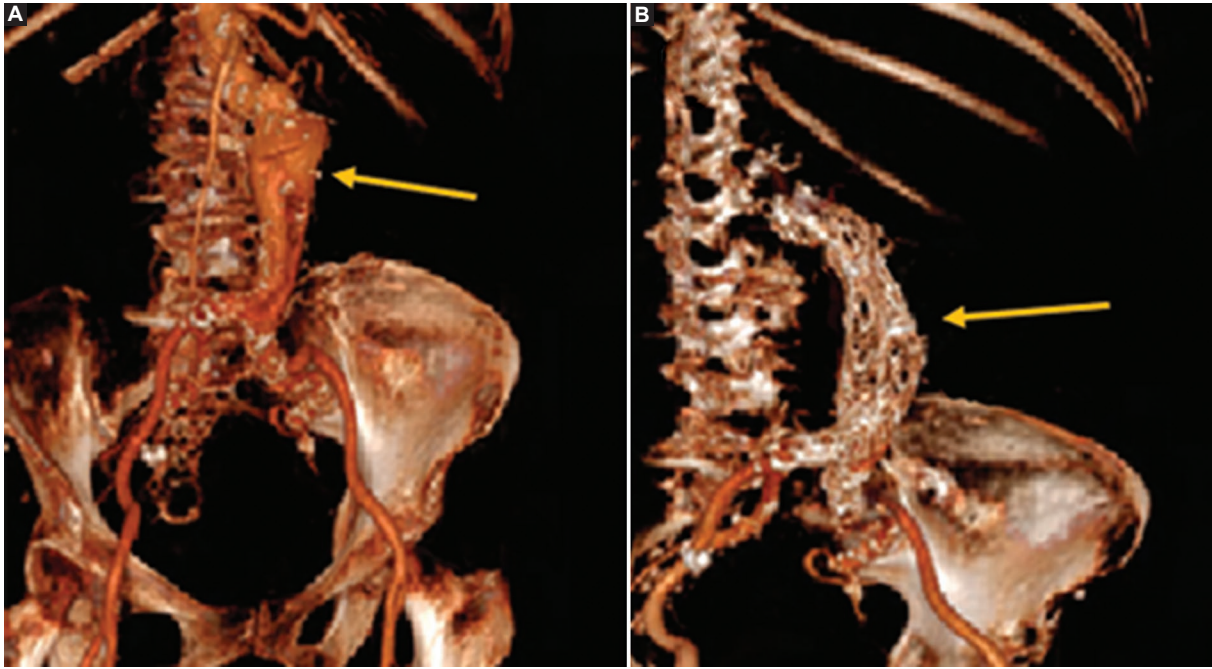


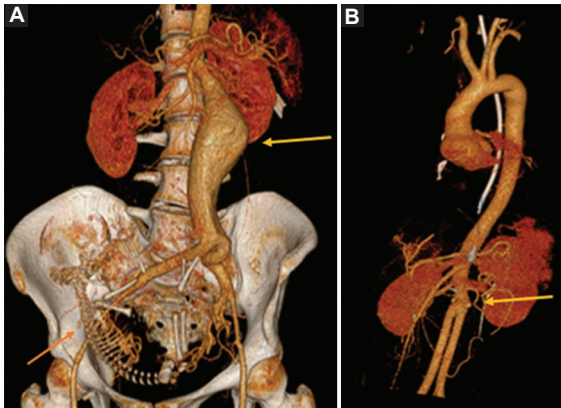
Figura 3. Imagen transoperatoria de una paciente de 74 años que se sometió a reparación abierta de aneurisma aórtico abdominal. A: fotografía del saco aneurismático. B: imagen transoperatoria de la reparación con un injerto de dacrón aorto bi-ilíaco. EVAR: reparación endovascular de aneurisma.

realizados con éxito mediante tratamientos abierto y endovascular. La mortalidad intrahospitalaria, principalmente asociada a procedimientos de emergencia,

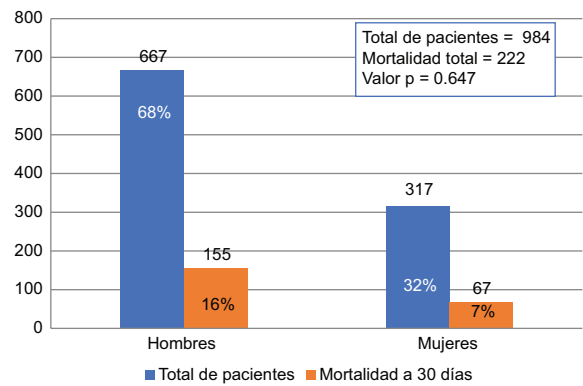
fue del 22.5% durante los 11 años evaluados; en la BN fue del 23.9%, mientras que en el INCMNSZ fue del 16.4% ( $p = 0.1$ ). No observamos diferencias en



**Figura 4.** Imágenes por angiotomografía computarizada con reconstrucción 3D de paciente de sexo femenino de 28 años con antecedente de síndrome de Marfan embarazada de 25 semanas de gestación. **A:** imagen prequirúrgica donde la flecha amarilla señala aneurisma aórtico abdominal (AAA) de 6.2 cm y flecha amarilla señala producto de 25 semanas de gestación. **B:** imagen posquirúrgica posterior a reparación abierta con injerto de dacrón aorto bi-ilíaco y explante de EVAR, donde la flecha amarilla señala aorta abdominal reconstruida.



**Figura 5.** Imágenes de angiotomografía computarizada con reconstrucción 3D de una paciente de 80 años que se sometió a reparación endovascular de aneurisma de aorta abdominal (AAA). **A:** imagen prequirúrgica que señala con la flecha amarilla AAA de 6 cm de diámetro. **B:** imagen posquirúrgica que señala con la flecha amarilla endoprótesis a nivel de aorta abdominal infrarrenal.



**Figura 6.** Gráfica de mortalidad a 30 días del total de pacientes con respecto al sexo. En el sexo masculino la mortalidad fue del 23%, mientras que en las mujeres fue del 21%. No observamos diferencias significativas en esta variable ( $p = 0.647$ ).

la mortalidad con respecto al sexo (masculino 23% y femenino 21% [ $p = 0.6$ ]). En la tabla 1 se comparan variables demográficas, tipos de procedimientos y mortalidad entre la BN y el INCMNSZ. En la figura 6 se representa gráficamente la mortalidad general de las poblaciones estudiadas con respecto al sexo.

## Discusión

Los AAA en la mayoría de los casos tienen un curso asintomático y su diagnóstico aun a la fecha sigue ocurriendo de manera incidental en nuestro medio. De manifestarse clínicamente, la complicación más temida, como se ha ya mencionado, es la ruptura, cuya mortalidad es cercana al 80%<sup>15</sup>. Por lo que el tratamiento

**Tabla 1. Comparación entre la base de datos nacional y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), que muestra el número de ingresos, variables demográficas, procedimientos y mortalidad**

Variables	Base nacional	INCMNSZ	Valor de p
Número de ingresos	899	85	NS
Edad (años)	69	69	NS
Sexo masculino	606 (67%)	61 (72%)	NS
Sexo femenino	293 (33%)	24 (28%)	NS
Procedimiento abierto	750 (83%)	61 (72%)	NS
Procedimiento endovascular	149 (17%)	24 (28%)	0.007
Mortalidad a 30 días	208 (23%)	14 (16%)	NS

NS: no significativo

invasivo dirigido a excluir la lesión de la circulación es una indicación absoluta para evitar este riesgo, y tiene que ser valorado y realizado por profesionales altamente entrenados y cualificados en técnicas quirúrgicas abiertas y endovasculares. En la actualidad las Guías de Práctica Clínica de mayor difusión dentro de la especialidad recomiendan la reparación electiva de AAA en pacientes asintomáticos cuyas lesiones tienen un diámetro anteroposterior igual o mayor a 55 milímetros (mm) en hombres y mayor a 50 mm en el sexo femenino, del mismo modo, el tipo de reparación (endovascular o abierta) debe ser seleccionada por el cirujano vascular, individualizando esta decisión de acuerdo con las características clínicas del paciente y la anatomía favorable de las lesiones aneurismáticas para la colocación de dispositivos endovasculares aprobados para su uso<sup>4,16</sup>. Como resultado de los avances en materia de diagnóstico oportuno, el refinamiento de técnicas y expansión de programas de entrenamientos altamente avanzados, la mortalidad perioperatoria en pacientes con reparación electiva por AAA se ha reportado menor al 5% en series europeas y estadounidenses<sup>4,16</sup>. En la experiencia de nuestro país, reconocemos que todavía existe mucho por trabajar en materia de detección, planeación y ejecución de estos procedimientos en las mejores condiciones de seguridad, lo que se refleja en la todavía elevada mortalidad que presentamos en este análisis<sup>15</sup>.

En la literatura científica todavía siguen siendo escasas las publicaciones de instituciones de tercer nivel en México, lo que limita el análisis de las variables que impactan con mayor importancia en los resultados desprendidos de la BN. Se conocen factores que determinan la evolución postoperatoria y la supervivencia de las reconstrucciones aórticas, incluyendo las comorbilidades del paciente y las

características anatómicas del aneurisma, pero la función renal postoperatoria ha sido uno de los predictores de mortalidad de mayor relevancia<sup>17-19</sup>. En nuestro análisis retrospectivo de 10 años y publicado en *Cirugía y Cirujanos* que incluyó 80 pacientes sometidos a procedimientos tanto abiertos como endovasculares por patología aórtica en diferentes localizaciones (torácicos, toracoabdominales y abdominales), el deterioro de la función renal postoperatoria fue el predictor de morbilidad de mayor significancia estadística<sup>20</sup>. Las reconstrucciones endovasculares se han asociado a una reducción de la morbilidad y mortalidad a 30 días, y actualmente estas técnicas que han ganado aceptación global constituyen el abordaje de primera elección en países industrializados como en EE.UU., donde se reporta que más del 70% de los aneurismas abdominales se reparan de esta forma<sup>4,21,22</sup>. La disponibilidad inmediata de esta tecnología es otro de los aspectos que en nuestro país limita la posibilidad de ofrecer este tratamiento al paciente en algunas instituciones. A pesar de la disminución de la morbilidad durante procedimientos de reconstrucción endovascular, en la práctica contemporánea todavía existen pacientes que tienen que someterse a cirugía abierta debido principalmente a aspectos anatómicos y una edad más joven, por lo que la enseñanza y el refinamiento de técnicas abiertas continúa siendo vigente y necesario en los programas de entrenamiento a nivel internacional.

Un aspecto de interés con respecto al sexo es el hecho de que se conoce que la prevalencia de AAA en las mujeres es menor en comparación con los hombres, sin embargo información actual internacional indica que en el sexo femenino ocurre un mayor morbilidad perioperatoria considerando ambos abordajes<sup>23-25</sup>. Aunque hay autores que explican que existen diversas variables que podrían influir en estos resultados, tales como las características anatómicas o factores socioeconómicos, así como la disparidad en el acceso a los servicios de salud<sup>25</sup>. En nuestro presente análisis confirmamos una mayor prevalencia de AAA en el sexo masculino, pero no una diferencia en la mortalidad por sexo en aquellos pacientes que recibieron atención médica y quirúrgica.

Insistimos en que la prevención de fallecimientos como consecuencia de la ruptura aneurismática depende en gran medida de su diagnóstico oportuno y la instauración del tratamiento adecuado y oportuno a estos pacientes. Los autores de este trabajo consideramos que la formación de especialistas altamente entrenados en México, junto con educación y difusión de temas relacionados y dirigidos a otras especialidades y médicos de primer contacto podría impactar en la optimización de resultados en el mediano plazo. La SMACVE y los programas universitarios, además,



continúan trabajando en la implementación un registro nacional donde se reporte con certeza la prevalencia de esta enfermedad y los resultados clínicos.

Reconocemos que el presente estudio cuenta con limitaciones, tales como la naturaleza retrospectiva de los registros y principalmente un posible subdiagnóstico de las muertes a nivel nacional. Pero estos datos nos obligan como académicos a profundizar en estudios epidemiológicos y clínicos en México.

## Conclusión

Los AAA y sus complicaciones continúan siendo poco reconocidos entre las especialidades médico-quirúrgicas en nuestro país. La introducción de programas universitarios en la especialidad de angiología y cirugía vascular podría impactar en la detección y referencia temprana, así como la supervivencia de los pacientes con estas patologías.

Este estudio es un trabajo reglamentario de la Academia Mexicana de Cirugía: Actualidades en Aneurismas Aórticos Abdominales. Presentado el 24 de mayo de 2022.

## 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.** 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 ordinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Bossone E, Eagle KA. Epidemiology and management of aortic disease: aortic aneurysms and acute aortic syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18(5):331-48.

2. Golledge J. Abdominal aortic aneurysm: update on pathogenesis and medical treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(4):225-42.
3. Sakalihasan N, Michel JB, Katsargyris A, Kuivaniemi H, Defraigne JO, Nchimi A, et al. Abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):34.
4. Chaikof EL, Dalman RL, Eskandari MK, Jackson BM, Lee WA, Mansour MA, et al. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2018;67(1):2-77.e2.
5. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ, et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg.* 2010;52(3):539-48.
6. Shaw PM, Chandra V, Escobar GA, Robbins N, Rowe V, Macsata R. Controversies and evidence for cardiovascular disease in the diverse Hispanic population. *J Vasc Surg.* 2018;67(3):960-9.
7. Hinojosa CA, Anaya-Ayala JE, Granados J. Regarding "Controversies and evidence for cardiovascular disease in the diverse Hispanic population". *J Vasc Surg.* 2018;67(5):1638-9.
8. Hinojosa CA, Ibanez-Rodriguez JF, Serrato-Auld RC, Lozano-Corona R, Olivares-Cruz S, Lecuona-Huet NE, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysms in four different metropolitan areas in Mexico. *Ann Vasc Surg.* 2022;84:218-24.
9. Anaya-Ayala JE, Hernandez-Doño S, Escamilla-Tilch M, Marquez-García J, Hernandez-Sotelo K, Lozano-Corona R, et al. Genetic polymorphism of HLA-DRB1 alleles in Mexican mestizo patients with abdominal aortic aneurysms. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):102.
10. Anaya-Ayala JE, Escamilla-Tilch M, Granados J, Hernandez-Doño S, Hernandez-Sotelo K, Lozano-Corona R, et al. Investigation of an immunogenetic profile in patients with abdominal aortic aneurysms and possible applications in screening and surveillance. *Ann Vasc Surg.* 2020;62:57-62.
11. Boyle JR, Mao J, Beck AW, Venermo M, Sedrakyan A, Behrendt CA, et al. Editor's Choice - Variation in Intact Abdominal Aortic Aneurysm Repair Outcomes by Country: Analysis of International Consortium of Vascular Registries 2010-2016. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;62(1):16-24.
12. Hinojosa CA. Presidential speech of the International Congress of Angiology, Vascular and Endovascular Surgery 2021. *Rev Mex Angiol.* 2022;50(1):1-13.
13. Dirección General de Información en Salud. Defunciones [Internet]. Gobierno de México [consultado: 1 de abril de 2022]. Disponible en línea: [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da\\_defunciones\\_gobmx.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da_defunciones_gobmx.html)
14. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Población a mitad de año [Internet]. México: Consejo Nacional de Población [consultado: 1 de abril de 2022]. Disponible en línea: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/proyecciones-de-la-poblacion-de-mexico-y-de-las-entidades-federativas-2016-2050>
15. Hinojosa CA, Anaya-Ayala JE, Bermúdez-Serrato K, Leal-Anaya P, Lapparra-Escareno H, Torres-Machorro A. Predictive value of computed tomographic screening of aortic aneurysms in the Mexican population older than 55 years. *Gac Med Mex.* 2017;153(Supl. 2):S27-S33.
16. Wanhainen A, Verzini F, van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019;57(1):8-93.
17. Kudo FA, Nishibe T, Keiko M, Murashita T, Yasuda K, Ando M, et al. Postoperative renal function after elective abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping. *Surg Today.* 2004;34:1010-3.
18. Norwood M, Polimenov N, Sutton A, Bown M, Sayers R. Abdominal aortic aneurysm repair in patients with chronic renal disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:287-91.
19. Brown LC, Brown EA, Greenhalgh RM, Powell JT, Thompson SG; UK EVAR Trial Participants. Renal function and abdominal aortic aneurysm (AAA): the impact of different management strategies on long-term renal function in the UK Endovascular Aneurysm Repair (EVAR) Trials. *Ann Surg.* 2010;251(5):966-75.
20. Hinojosa CA, Anaya-Ayala JE, Carrera-Ramírez M, Leal-Anaya P, García-Alva R, Lozano-Corona R. Factores que impactan la función renal durante la reconstrucción abierta y endovascular de aneurismas aórticos. 2019;87(2):170-5.
21. Schermerhorn ML, O'Malley AJ, Jhaveri A, Cotterill P, Pomposelli F, Landon BE. Endovascular vs. open repair of abdominal aortic aneurysms in the Medicare population. *N Engl J Med.* 2008;358(5):464-74.
22. Epstein D, Sculpher MJ, Powell JT, Thompson SG, Brown LC, Greenhalgh RM. Long-term cost-effectiveness analysis of endovascular versus open repair for abdominal aortic aneurysm based on four randomized clinical trials. *Br J Surg.* 2014;101(6):623-31.
23. Liu Y, Yang Y, Zhao J, Chen X, Wang J, Ma Y, et al. Systematic review and meta-analysis of sex differences in outcomes after endovascular aneurysm repair for infrarenal abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2020;71(1):283-96.
24. Soares Ferreira R, Gomes Oliveira N, Oliveira-Pinto J, van Rijn MJ, Ten Raa S, Verhagen HJ, et al. Review on management and outcomes of ruptured abdominal aortic aneurysm in women. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2018;59(2):195-200.
25. Nana P, Dakis K, Brodis A, Spanos K, Kouvelos G, Eckstein HH, et al. A systematic review and meta-analysis on early mortality after abdominal aortic aneurysm repair in females in urgent and elective settings. *J Vasc Surg.* 2022;75(3):1082-8.



# Incidencia de tumores de glándulas salivales en pacientes adultos en un hospital de tercer nivel en el Estado de México del año 2008 al 2019

*Salivary gland tumor incidence in adult patients in a tertiary hospital in Mexico from 2008 to 2019*

Anuar Kuri-García<sup>1</sup>, Aarón Kuri-García<sup>2</sup>, Alberto Guakil-Haber<sup>1</sup>, Erasmo González-Arciniega<sup>1</sup> y Benjamín García-Enríquez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro Médico Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Edo. de México; <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro, Qro. México

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la incidencia de los tumores de glándulas salivales en una población de un hospital de tercer nivel en el Estado de México y describir variables demográficas. **Material y métodos:** Se presenta un estudio observacional, transversal y retrospectivo de los tumores de glándulas salivales reportados en un hospital de tercer nivel en el Estado de México en el periodo 2008-2019. **Resultados:** Se encontró una prevalencia del 0.049%. No hubo diferencia entre sexos en la población afectada. Los tumores de glándulas salivales benignos fueron los más frecuentes (86.7%). El rango de edad mayormente afectado fue el de 51-60 años. El tumor más frecuentemente encontrado fue el adenoma pleomorfo, seguido por tumor de Warthin. Se presentó un 13.33% de sialolipomas y un mioepitelioma. No se presentó ningún caso de tumores de glándulas sublinguales ni glándulas salivales menores. **Conclusión:** Los tumores de glándulas salivales mayores son tumores infrecuentes, se exponen casos de población de un Estado del centro de México y sus características demográficas para contribuir a la información encontrada en literatura local e internacional.

**Palabras clave:** Glándulas salivales. Tumor. Incidencia. México. Mexicanos.

## Abstract

**Objective:** To determine the incidence of salivary gland tumors in a population of a tertiary hospital in the State of Mexico, and to describe demographic variables. **Method:** An observational, cross-sectional and retrospective study of salivary gland tumors reported in a tertiary hospital in the State of Mexico in the period 2008-2019 is presented. **Results:** A prevalence of 0.049% was found. There was no difference between sex in the studied population. Benign salivary gland tumors were the most frequent (86.7%). The age range most affected was 51-60 years. The most frequently found tumor was the pleomorphic adenoma, followed by Warthin's tumor. There was 13.33% of sialolipomas, and one myoepithelioma. There were no cases of sublingual gland tumors or minor salivary glands. **Conclusion:** Tumors of the major salivary glands are infrequent tumors; population cases from a central Mexican state and their demographic characteristics are presented to contribute to the information found in local and international literature.

**Keywords:** Salivary glands. Tumor. Incidence. Mexico. Mexicans.

### \*Correspondencia:

Benjamín García-Enríquez

E-mail: benjaorl@hotmail.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/>).

Fecha de recepción: 05-05-2021

Fecha de aceptación: 03-08-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000414

Cir Cir. 2023;91(4):521-527

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

## Introducción

Los tumores de glándulas salivales son tumores poco frecuentes. Se estima que representan el 3% de todos los tumores de cabeza y cuello<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) creó una clasificación para dichos tumores desde 1982, las últimas actualizaciones son de 2005 y 2017<sup>2</sup>. En dichas actualizaciones se agregó a la clasificación de tumores benignos las lesiones de tejidos blandos y otras lesiones epiteliales<sup>3</sup>.

Se ha reportado en diferentes estudios a nivel global de 1999 al 2019 una incidencia de tumores malignos en promedio del 0.25% en comparación con la incidencia de tumores benignos, con un 68.3%. Si observamos solo los estudios reportados en México, se observa una incidencia en promedio de tumores malignos del 0.41% y de tumores benignos del 66.0% (Tabla 1).

Dentro de los diferentes tipos de tumores de glándulas salivales, los tumores benignos son los más frecuentes (Tabla 1). El tipo histológico más frecuente es el adenoma pleomorfo<sup>14</sup>. La glándula mayormente afectada por neoplasias es la glándula parótida<sup>15</sup>, existe un predominio por el sexo femenino (2:1) para padecer este tipo de tumores a excepción del tumor de Warthin, que es más frecuente en el sexo masculino<sup>16</sup>.

Se ha observado en 19 estudios, con una suma de 8,049 casos, un promedio por estudio de 456 tumores analizados (rango de 59-2508), un porcentaje de tumores benignos del 71.5%, con una relación sexo masculino: sexo femenino de 1.0:0.9 respectivamente y una media de edad de 46.9 años. Se observa en promedio distintas incidencias de afección de las diferentes glándulas como, por ejemplo, la afección de glándula parótida, submaxilar, sublingual, salivales menores, de adenoma pleomorfo y de tumor de Warthin con un 72.9, 16.5, 0.5, 14.3, 59.8 y 13.6 % respectivamente. La afección de la glándula parótida es la que mayor incidencia presenta y la glándula sublingual la menor incidencia (Tabla 2).

Se ha reportado que la incidencia tiene distintas variaciones, dado por el tamaño de muestra y el periodo de tiempo analizado por cada estudio, incluso dentro de una misma población, como lo reportado en México (Tablas 1 y 2). Además, al ser una patología poco común, los estudios epidemiológicos son escasos<sup>25</sup>. Es por ello que el presente estudio busca reportar los datos de un periodo de 10 años, que puedan determinar la incidencia de los tumores de glándulas salivales en una población de un hospital de tercer nivel en el Estado de México.

**Tabla 1. Incidencia de tumores de glándulas salivales mayores**

Estudio	Año del estudio	Tumores malignos (%)	Tumores benignos (%)	País
Pinkston <sup>4</sup>	1999	0.093	84.3	EE.UU.
Ledesma-Montes <sup>5</sup>	2002	1.2	64.2	México
Ansari <sup>6</sup>	2007	0.019	68.4	Irán
Toranzo-Fernández <sup>7</sup>	2008	0.11	55.9	México
Mejía-Velázquez <sup>8</sup>	2012	0.15	67	México
Etit <sup>9</sup>	2012	0.079	62.1	Turquía
Araya <sup>10</sup>	2015	0.002	70.3	Chile
Bobati <sup>11</sup>	2017	0.58	69	India
Sotelo-Gavito <sup>12</sup>	2018	0.16	77.2	México
Reinheimer <sup>13</sup>	2019	0.08	65.3	Brasil

## Material y métodos

### Diseño del estudio

Se presenta un estudio observacional, transversal y retrospectivo.

### Obtención y análisis de datos

Se revisaron 60,261 registros de los estudios histopatológicos realizados por el servicio de patología de un hospital de tercer nivel en México en búsqueda de registros catalogados como tumores de glándulas salivales del año 2008 al 2019. Posteriormente se corroboraron los diagnósticos con los registros de resultados. Se obtuvieron y analizaron los datos al momento de la biopsia excisional de los pacientes (edad, sexo, glándula afectada, tipo histológico de tumor).

### Análisis estadísticos

Se realizó una base de datos en Excel<sup>®</sup> para el análisis estadístico descriptivo utilizando el programa SPSS<sup>®</sup> (versión 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos.

## Resultados

En un hospital de tercer nivel en México se estudiaron 60,261 piezas de patología en un periodo de 10

Tabla 2. Características de estudios retrospectivos

Autor	Población	Año	Número de tumores estudiados	Tumores benignos (%)	Mujeres (%)	Hombres (%)	Afección de glándula parótida (%)	Afección de glándula submaxilar (%)	Afección de glándula sublingual (%)	Afección de glándulas salivales menores (%)	Adenoma pleomorfo (%)	Tumor de Warthin (%)	Edad o rango de edad promedio
Pinkston <sup>4</sup>	EE.UU.	1999	248	84.30	NR	NR	86	14	0	0%	65.60	NR	55.4
Ma'aita <sup>17</sup>	Jordán	1999	221	68.40	38.47	61.53	70.13	10.40	0.45	19.00	47	NR	40-49
Vargas <sup>18</sup>	Brasil	2002	124	80	60	40	70.96	24.19	0	4.83	67.70	10.48	48
Ito <sup>19</sup>	Brasil	2005	496	67.50	NR	NR	67.70	9.47	0	22.70	54.20	NR	NR
Ansari <sup>6</sup>	Irán	2007	130	68.40	60	40	63	23	0	14	65.40	NR	39
Toranzo- Fernández <sup>7</sup>	México	2007	106	55.90	53.85	46.15	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Subhashraj <sup>20</sup>	India	2008	684	62	48.83	51.17	60.52	16.95	0.58	21.92	53	3	43
Shishegar <sup>21</sup>	Irán	2011	392	68.20	49.50	50.50	58.9	59	NR	NR	58	6	44.57 ± 14.65
Trenkic <sup>22</sup>	Serbia	2012	139	73.38	52.52	47.48	84.70	5.76	0	10.07	49.02	47.06	51.2 ± 13.9
Eitri <sup>9</sup>	Turquía	2012	235	62.13	51.06	48.94	82.38	17.62	0	17.87	67.12	21.23	NR
Mejía-Velázquez <sup>8</sup>	México	2012	319	67.04	63.80	36.20	78	20.70	3.60	17.70	65.50	7.30	42
Boza-Mejías <sup>23</sup>	Perú	2012	62	91.94	46.77	53.23	93.55	6.45	0	0	58.06	4.84	41.69
Luksic <sup>24</sup>	Croacia	2012	779	64.20	49.70	50.30	65.30	6.60	0.09	27.20	66.80	22.80	52
Bradley <sup>15</sup>	Reino Unido	2013	1065	86.19	NR	NR	81	9	0	9	71	22	NR
Wang <sup>16</sup>	China	2014	2508	77.11	49.60	50.40	69.70	10.48	0.71	17.06	41.15	18.78	50-59
Araya <sup>10</sup>	Chile	2015	279	70.30	58.10	41.90	67	17.60	0	18.70	53.80	8.20	53.3 ± 19.09
Bobati <sup>11</sup>	India	2017	59	69.16	64.40	35.59	84.21	NR	NR	3.39	60.71	5.07	43
Sotelo-Gavito <sup>12</sup>	México	2018	79	77	51%	49	72	18	0	10	72	10	52.13
Reinheimer <sup>13</sup>	Brasil	2019	124	65.30	54.83	45.17	57.20	11.20	2.41	29.00	59.67	3.22	53

NR: no registrado.

Tabla 3. Tipo de tumor afectando por sexo

Sexo	Tipo histológico de tumor														
	Benignos							Malignos							Total
	Adenoma pleomorfo	%	Tumor de Warthin	%	Lipoma	%	Mioepitelioma	%	Carcinoma mucoepidermoide	%	Carcinoma exadenoma pleomorfo	%	Linfoma de Hodgkin	%	
Hombre	7	23.33	3	10	3	10	1	3.33	0	-	1	3.33	0	-	15 (50%)
Mujer	5	16.67	6	20	1	3.33	0	-	1	3.33	0	-	2	6.67	15 (50%)
Total	12	40	9	30	4	13.33	1	3.33	1	3.33	1	3.33	2	6.67	30 (100%)

años, dentro de las cuales se encontraron 30 tumores catalogados como tumores de glándulas salivales mayores y con los cuales el resultado histopatológico correspondía con alguno de ellos según la clasificación de la OMS. Esto corresponde a una incidencia del 0.049%.

No hubo diferencia en la distribución por sexo, se encontraron 15 hombres y 15 mujeres que presentaron tumores de glándulas salivales, sin embargo, en relación con los tumores benignos hubo una ligera predominancia masculina (53.8%) de los casos. Por otro lado, en los tumores malignos se encontró predominancia del sexo femenino, presentándose tres casos en mujeres y solo un caso en hombres (Tabla 3).

En cuanto a la edad en años de presentación de los tumores, el rango más afectado fue el de 51-60 años, seguido por el de 41-50 años. La mayoría de los adenomas pleomorfos se presentaron en el rango de edad de 41-50 años (41.7%) y la mayoría de los tumores de Warthin se presentaron en el rango de edad de 51-60 años (55.6%). Los sialolipomas presentados se encontraron en los rangos de edad mayores, siendo 2 (50%) en el rango de edad de 61-70 años; y el mioepitelioma se presentó en el rango de edad de 21-30 años. Los tumores malignos y los linfomas no Hodgkin se presentaron en pacientes en la 6.ª década de la vida y el carcinoma mucoepidermoide, así como el carcinoma exadenoma pleomorfo, se presentaron en la 3.ª y 4.ª década de la vida respectivamente (Tabla 4).

De los 30 tumores de glándulas salivales mayores, se encontró que 26 (86.7%) eran tumores benignos, y 4 (13.3%) eran tumores malignos. De los tumores benignos el más frecuente fue el adenoma pleomorfo, siendo el 40% de todos los tumores presentados, seguido por el tumor de Warthin, correspondiendo al 30% de todos los tumores (Tabla 2), también se

encontraron un mioepitelioma (3.3%) y 4 sialolipomas (13.3%). De los tumores malignos, se presentaron dos linfomas no Hodgkin, un carcinoma mucoepidermoide y un carcinoma exadenoma pleomorfo (Tabla 5).

La glándula salival mayormente afectada fue la glándula parótida (76.7%), seguida de la glándula submaxilar (23.3%). En el presente estudio no se presentaron tumores en glándula sublingual ni de glándulas salivales menores. El tumor más frecuente en glándula parótida y submaxilar fue el adenoma pleomorfo. El tumor de Warthin se presentó predominantemente en la glándula parótida, los sialolipomas se presentaron de manera igual tanto en glándula parótida como en submaxilar y el único mioepitelioma se presentó en glándula parótida. De los tumores malignos, solo el carcinoma exadenoma pleomorfo se presentó en glándula submaxilar, el resto en parótida (Tabla 5).

## Discusión

En el presente estudio se encontró una incidencia de tumores de glándulas salivales menor a otros estudios reportados en población mexicana, como el caso del autor Ledesma-Montes et al., que reportan un 1.2%<sup>5</sup>, Mejía-Velázquez et al. con un 0.15%<sup>8</sup>, el de Toranzo-Fernández et al. con un 0.11%<sup>7</sup>, y el de Sotelo-Gavito et al. con un 0.08%<sup>12</sup>. Sin embargo, la incidencia encontrada es comparable con la de autores de otros países como Etit et al. en población turca con un 0.096%<sup>9</sup>, y Reinheimer et al. en Brasil con un 0.08%<sup>13</sup>, incluso es mayor que la reportada por Araya et al. en Chile del 0.002%<sup>10</sup>.

El estudio reporta que no hubo diferencia entre sexos para tumores de glándulas salivales. En el caso de los tumores benignos hubo ligero predominio masculino, dato que difiere de la mayoría de los estudios, que refieren predominancia femenina en general para



**Tabla 4. Tipo de tumor afectando por rango de edad**

Edad en rangos	Tipo histológico de tumor														
	Benignos							Malignos							Total
	Adenoma pleomorfo	%	Tumor de Warthin	%	Lipoma	%	Mioepitelioma	%	Carcinoma mucoepidermoide	%	Carcinoma exadenoma pleomorfo	%	Linfoma de Hodgking	%	
21-30	0	-	0	-	0	-	1	3.33	1	3.33	0	-	0	-	2 (6.67%)
31-40	3	10	0	-	0	-	0	-	0	-	1	3.33	0	-	4 (13.33%)
41-50	5	16.67	1	3.33	1	3.33	0	-	0	-	0	-	1	3.33	8 (26.67%)
51-60	4	13.33	5	16.67	1	3.33	0	-	0	-	0	-	1	3.33	11 (36.67%)
61-70	0	-	3	10	2	6.67	0	-	0	-	0	-	0	-	5 (16.67%)
Total	12	40	9	30	4	13.33	1	3.33	1	3.33	1	3.33	2	6.67	30 (100%)

**Tabla 5. Tipo de tumor afectando cada glándula salival**

Glándula salival	Tipo histológico de tumor														
	Benignos							Malignos							Total
	Adenoma pleomorfo	%	Tumor de Warthin	%	Lipoma	%	Mioepitelioma	%	Carcinoma mucoepidermoide	%	Carcinoma exadenoma pleomorfo	%	Linfoma de Hodgking	%	
Parótida	9	30	8	26.67	2	6.67	1	3.33	1	3.33	0	-	2	6.67	23 (76.67%)
Submaxilar	3	10	1	3.33	2	6.67	0	-	0	-	1	3.33	0	-	7 (23.33%)
Total	12	40	9	30	4	13.33	1	3.33	1	3.33	1	3.33	2	6.67	30 (100%)

este tipo de tumores. Hay estudios que reportan predominio masculino (53.3%<sup>23</sup>) o en porcentajes menores<sup>16,20,21,24</sup>, asimismo Ma'aita et al. reportan un predominio del 61.53% de hombres, y al contrario, los autores Mejía-Velázquez y Bobati reportan predominio del sexo femenino (63.8<sup>8</sup> y 64.4%<sup>11</sup> respectivamente).

Existen diferencias entre las edades que se reportan en la literatura, así como de la forma de reportarlo; en el actual estudio se observó que la sexta década de la vida es la más afectada, dato que coincide con Pinkston et al., con un promedio de edad de 55.4 años<sup>4</sup>, Trenkic et al. con un promedio de 51.2 años<sup>22</sup>, Araya et al. con un promedio de 53.3 años<sup>10</sup>, Sotelo-Gavito et al. con un promedio de 52.13 años<sup>12</sup> y Reinheimer et al. con un promedio de 53 años<sup>13</sup>.

El porcentaje de tumores benignos es similar al encontrado por el Bradley et al. en Reino Unido, Pinkston et al. en EE.UU. y Vargas et al. en Brasil con más del 80%<sup>4,15,18</sup>. Solo un estudio encontrado reporta una incidencia de tumores de glándulas salivales benignos mayor al del presente estudio, con un 91.2% de

Boza-Mejías et al.<sup>23</sup>. Las incidencias reportadas en población mexicana varían desde el 55.9% del autor Mejía-Velázquez hasta el 77.2% del autor Sotelo-Gavito<sup>7,12</sup>.

La glándula afectada en mayor proporción fue la glándula parótida, al igual que en todos los estudios comparados, sin embargo se encuentran medias diferentes de afectación, del 93.5% en población brasileña al 57.2% en población peruana<sup>13,23</sup>. La segunda glándula salival afectada mayormente es la glándula submaxilar, el porcentaje también es muy variado en la literatura, nuestro valor se asemeja al reportado por Mejía-Velázquez et al., con un 20.7%<sup>8</sup>, sin embargo, se encuentra desde el 5.76%<sup>22</sup> hasta el 59%<sup>21</sup>, aunque la mayoría de los estudios encontrados reportan afectación de esta glándula entre el 10 y el 20%<sup>4,9,10,17,20</sup>. En el presente estudio no se encontraron tumores en glándula salival, ni en glándulas salivales menores. En diversos estudios se encuentra un porcentaje menor al 4%, incluso menor al 1%<sup>8,17,20,24</sup>.

La afección de glándulas salivales menores en estudios reportados también es variada, el estudio con mayor porcentaje reportado es de Reinheimer et al. con un 29%<sup>13</sup>, sin embargo es más común encontrar porcentajes menores al 20% (Tabla 2).

El tumor más frecuente en todos los estudios reportados, así como del presente estudio, fue el adenoma pleomorfo. La incidencia encontrada coincide con el estudio de Ma'aita et al., quienes reportan un 47%<sup>17</sup>, o con Trenkic et al. con un 49%<sup>22</sup>, que además son los porcentajes más bajos reportados. En general, la incidencia del adenoma pleomorfo llega a ser hasta del 72%, como fue reportado por Sotelo-Gavito et al.<sup>12</sup>. El tumor de Warthin es por lo general, reportado en la literatura, el segundo tumor más frecuente; Trenkic et al. y Etit et al. reportan un 47.06 y 21.23% respectivamente<sup>9,22</sup>, el resto de estudios reportan porcentajes del 10% o menores (Tabla 2).

Los mioepiteliomas son poco frecuentes, en este estudio se presentó un caso, comparable con otros estudios que reportan solo un caso como en nuestro estudio<sup>10,18,20</sup>; otros autores reportan dos casos<sup>13,22</sup>, solo un autor reporta 12 casos en su análisis de 392 tumores de glándulas salivales<sup>21</sup>. Y en cuanto a los sialolipomas, considerados tumores no epiteliales, se encontraron estudios que reportan dos casos en hombres en 279 tumores<sup>10</sup>, tres casos en parótida de 62 tumores<sup>23</sup>, otro estudio reporta cuatro casos en 235 tumores<sup>9</sup>, un sialolipoma en 106 casos<sup>7</sup> o uno en 130 tumores<sup>6</sup>.

También se ha reportado una variabilidad en la presentación de tumores malignos de glándulas salivales mayores en los diversos estudios, los porcentajes encontrados se observan desde del 8.06<sup>23</sup> hasta el 44.1%<sup>7</sup>, aunque el promedio de los estudios presentados en la tabla 3 es un 29%. En el estudio de Boza-Mejía et al., que fue el estudio con mayor porcentaje de tumores de glándulas salivales benignos, reportan dos casos de adenocarcinoma y dos casos de carcinoma epidermoide, correspondiendo cada uno al 3.23%<sup>23</sup>. En el estudio de Bradley et al. se reporta un porcentaje menor de tumores de glándulas salivales malignos que el promedio de la tabla 3; se reportó que el tumor maligno más frecuente fue el carcinoma mucoepidermoide donde la glándula parótida fue la mayormente afectada<sup>15</sup>. Además, Pinkston et al. reportan un porcentaje menor que el promedio de tumores malignos de glándulas salivales, de igual forma reportan que el carcinoma mucoepidermoide es el más frecuente, con un 8.1% de los tumores reportados y afectando a la glándula parótida principalmente<sup>4</sup>.

Sin embargo la presentación de carcinoma mucoepidermoide en la 3.<sup>a</sup> década y carcinoma

exadenoma pleomorfo en la 4.<sup>a</sup> década de la vida y los dos casos de linfoma de Hodgkin del actual estudio puede deberse a que la unidad hospitalaria de donde se tomaron los datos no se especializa en la atención de pacientes con patología oncológica.

## Conclusiones

En el presente estudio retrospectivo, a pesar de reportar todos los casos atendidos durante 10 años, se encontró una tasa menor al promedio reportado en la literatura de tumores de glándulas salivales. Se observó un predominio del sexo masculino en todos los diagnósticos menos en el tumor de Warthin, en donde el sexo femenino predominó. Estos datos se contraponen a lo presentado en la literatura. Debido al número de casos estudiados se encontró un mioepitelioma y cuatro sialolipomas, los cuales son variedades histopatológicas poco frecuentes. Se requieren más estudios prospectivos y de cohorte para identificar los factores de riesgo asociados a los diferentes tipos histopatológicos de estos tumores, se propone buscar la tasa de recurrencia de los tumores de glándulas salivales y la presentación de otros tipos de tumores en un mismo paciente para buscar correlaciones que aporten nueva información para los diagnósticos establecidos.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido 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**

1. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol.* 1985;146(1):51-8.
2. Speight PM, Barrett AW. Salivary gland tumours: diagnostic challenges and an update on the latest WHO classification. *Diagn Histopathol.* 2020;26(4):147-58.
3. Seethala RR, Stenman G. Update from the 4<sup>th</sup> Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Tumors of the Salivary Gland. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1):55-67.
4. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120(6):834-40.
5. Ledesma-Montes C, Garcés-Ortiz M. Tumores de glándulas salivales en México. Estudio retrospectivo. *Medicina Oral.* 2002;7:324-30.
6. Ansari MH. Salivary gland tumors in an Iranian population: a retrospective study of 130 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(11):2187-94.
7. Toranzo-Fernández JM, Colunga-Reyna R, Amarillas-Escobar ED, Mata-Campos JE. Incidencia de tumores benignos y malignos de glándulas salivales mayores en el Hospital Central de San Luis Potosí. *Revista ADM.* 2008;65(6):291-5.
8. Mejía-Velázquez CP, Duran-Padilla MA, Gomez-Apo E, Quezada-Rivera D, Gaitan-Cepeda LA. Tumors of the salivary gland in Mexicans. A retrospective study of 360 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(2):e183-9.
9. Etit D, Ekinci N, Tan A, Altinel D, Dag F. An analysis of salivary gland neoplasms: a 12-year, single-institution experience in Turkey. *Ear Nose Throat J.* 2012;91(3):125-9.
10. Araya J, Martínez R, Niklander S, Marshall M, Esguep A. Incidence and prevalence of salivary gland tumours in Valparaiso, Chile. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2015;20(5):e532-9.
11. Bobati SS, Patil BV, Dombale VD. Histopathological study of salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017;21(1):46-50.
12. Sotelo-Gavito JJ, Pérez-Montaño M, Alderete-Vázquez G, Capetillo-Hernández G, Grube-Pagola P. Tumores de glándulas salivales en Veracruz. Experiencia de dos instituciones. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(2):148-53.
13. Reinheimer A, Vieira DS, Cordeiro MM, Rivero ER. Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(11):e1025-e32.
14. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg.* 1986;8(3):177-84.
15. Bradley PJ, McGurk M. Incidence of salivary gland neoplasms in a defined UK population. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(5):399-403.
16. Wang XD, Meng LJ, Hou TT, Huang SH. Tumours of the salivary glands in northeastern China: a retrospective study of 2508 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(2):132-7.
17. Ma'aïta JK, Al-Kaisi N, Al-Tamimi S, Wraikat A. Salivary gland tumors in Jordan: a retrospective study of 221 patients. *Croatian Med J.* 1999;40(4):539-42.
18. Vargas PA, Gerhard R, Araújo Filho VJ, de Castro IV. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. *Revista do Hospital das Clínicas.* 2002;57(6):271-6.
19. Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(5):533-6.
20. Subhashraj K. Salivary gland tumors: a single institution experience in India. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(8):635-8.
21. Shishegar M, Ashraf MJ, Azarpira N, Khademi B, Hashemi B, Ashrafi A. Salivary gland tumors in maxillofacial region: a retrospective study of 130 cases in a southern Iranian population. *Patholog Res Int.* 2011;2011:934350.
22. Trenkic Bozinovic M, Krasic D, Katic V, Krstic M. A retrospective review of 139 major and minor salivary gland tumors. *Medicinski Glasnik.* 2015;12(1):73-8.
23. Boza Mejías Y, Romero Rodríguez J, Pérez Abreus E, López Fernández R, Duménico Soler A, Barrios T. Tumores de glándulas salivales mayores. Estudio de una serie de casos. *Revista Finlay.* 2012;2(3).
24. Lukšić I, Virag M, Manojlović S, Macan D. Salivary gland tumours: 25 years of experience from a single institution in Croatia. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(3):e75-81.
25. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC; 2005.

# Conocimientos del profesional sobre la sexualidad del ostomizado

## *Knowledge of professionals about sexuality of the ostomyzed*

Yovana Rodríguez-Maldonado<sup>1</sup>, Teresa Sánchez-Moreno de Juan<sup>1</sup>, Alicia Ruiz-de la Hermosa<sup>1</sup>, Inés Naranjo-Peña<sup>2</sup>, Virginia de Gea-López<sup>1</sup> y Javier Cambronero-Santos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Leonor; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Infanta Cristina; <sup>3</sup>Servicio de Urología y Andrología, Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid, España

### Resumen

**Antecedentes:** Una ostomía influye significativamente en la vida de la persona, alterando su esfera biopsicosocial y sexual, y afectando a sus relaciones interpersonales. **Material y método:** Estudio observacional, descriptivo y transversal. Mediante un cuestionario dirigido a profesionales de un área sanitaria de Madrid, se analizan variables sociodemográficas, conocimientos de los profesionales, derivación del paciente a un especialista según la valoración del profesional encuestado y sentimientos que produce en ellos el tema de estudio. **Resultados:** El 49% afirma tener conocimientos nulos sobre la sexualidad del paciente ostomizado. El 55.9% de los encuestados considera que el sanitario es quien debe introducir el tema de la sexualidad durante la entrevista clínica. El 48.5 y el 85.2% desconocen tratamientos para la disfunción sexual, masculina y femenina, respectivamente. **Conclusión:** Los datos demuestran que la formación impartida en los centros universitarios es insuficiente para tratar de forma efectiva este tema en la consulta. Los participantes en el estudio muestran nulo o mínimo conocimiento sobre la esfera sexualidad en el paciente ostomizado. Se detectan deficiencias de conocimiento en relación con la sexualidad del ostomizado, dificultad para hablar de sexo con el paciente y valor que da el profesional a la esfera sexual en su paciente, entre otras.

**Palabras clave:** Ostomía. Enfermeras. Médicos. Sexualidad. Conocimiento.

### Abstract

**Background:** An ostomy significantly influences a person's life, altering their biopsychosocial and sexual sphere and affecting their interpersonal relationships. **Materials and methods:** Through an observational, descriptive, and cross-sectional study, with a questionnaire aimed at professionals from a health area in Madrid, we analyzed: sociodemographic variables, knowledge of the professionals on the subject, referral of the patient according to the professional's assessment and feelings that the subject under study produces in the patient and in professionals. **Results:** 49% claimed to have no knowledge about sexuality of the ostomyzed patients. 55.9% of those surveyed consider that the healthcare provider is the one who should introduce the topic of sexuality during the clinical interview. 48.5 and 85.2% are unaware of treatments for male and female sexual dysfunction, respectively. **Conclusions:** The data show that the training provided in the university centers is insufficient to deal effectively with this issue in the medical consultation. The participants manifest null or minimal knowledge about the sexual sphere in ostomized patients. Knowledge deficiencies are detected in relation to the sexuality of the ostomized patient, difficulty in talking about sex with these patients, and the importance that sanitary professionals give to the patient's sexual sphere, among others.

**Keywords:** Ostomy. Nurses. Physicians. Sexuality. Knowledge.

#### \*Correspondencia:

Yovana Rodríguez-Maldonado  
E-mail: Virgirm\_17@hotmail.com

Fecha de recepción: 04-03-2022

Fecha de aceptación: 06-04-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000153

Cir Cir. 2023;91(4):528-534

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).



## Introducción

España tiene alrededor de 70,000 ostomizados, con 15,000 casos nuevos cada año<sup>1</sup>. A nivel mundial no se han encontrado datos epidemiológicos al respecto.

En los pacientes ostomizados existe una pérdida del sentido de «plenitud» relacionada con la imagen corporal y puede experimentarse gran ansiedad. La soledad y el aislamiento de los pacientes exacerban el estrés y ocasionan pérdida de su sexualidad<sup>2,3</sup>.

Las reacciones psicológicas ante el estrés producido por el proceso de enfermedad y ostomía son la causa más importante de disfunción sexual en hombres y de dispareunia en mujeres. Muchos ostomizados tratan de mantener en secreto dicha condición, por temor a ser estigmatizados o rechazados. Esto hace que cambien la forma de expresar su sexualidad, lo que afecta a sus relaciones interpersonales<sup>4</sup>.

La sexualidad en el paciente ostomizado es un tema poco abordado por los profesionales sanitarios, es un tema tabú, cargado de prejuicios. Podría deberse a los escasos conocimientos y la escasa formación en relación con esta<sup>1,5</sup>. A pesar de la importancia de la educación sanitaria dirigida a informar y resolver los problemas sexuales de estos pacientes, los profesionales experimentan dificultades durante la resolución de estos. Esto se traducirá en falta de confianza y seguridad, manifestándose como disminución de la libido o disfunciones sexuales<sup>6-10</sup>.

Algunos autores, tras sus investigaciones, concluyen que muchos de los pacientes nunca habían tratado el tema de la sexualidad con los profesionales sanitarios. La mayoría declaró tener sentimientos de desconfianza en sí mismos, vergüenza y miedo. Un porcentaje significativo de pacientes vive un fuerte malestar por el impacto de la ostomía en su propia imagen corporal y en su propia sexualidad<sup>11-13</sup>. Otros autores relatan que la mayoría de los profesionales a los que acuden los pacientes ostomizados piensan que los pacientes se van a sentir incómodos al hablar del tema, por lo que prefieren evitarlo<sup>6</sup>.

El objetivo del estudio es analizar los conocimientos actuales que tienen los profesionales sanitarios sobre la sexualidad de los pacientes ostomizados, en el área de Salud de Vallecas, y detectar las deficiencias en los profesionales encuestados en relación con la sexualidad del paciente ostomizado.

## Material y métodos

- **Diseño.** Estudio observacional, descriptivo y transversal mediante un cuestionario dirigido a profesionales sanitarios vinculados al paciente ostomizado pertenecientes al Hospital Universitario Infanta Leonor, Hospital Virgen de la Torre y centros de salud adscritos a estos (13 centros de atención primaria y especializada). Los criterios de inclusión del estudio fueron: profesionales de las especialidades de Medicina Familiar y Comunitaria, Cirugía General y del Aparato Digestivo, Urología, Ginecología, Medicina Interna, enfermería de Atención Primaria y enfermería de Atención Especializada. Fueron excluidos los estudiantes de medicina, enfermería y todos aquellos profesionales que no aceptasen la participación voluntaria en el estudio.

La entrega y recogida de cuestionarios se realizó entre los meses de abril a julio de 2021.

- **Tamaño muestral.** Se realizó un muestreo por conveniencia a partir de todos los profesionales sanitarios del área de los centros anteriormente mencionados, vinculados al paciente ostomizado que cumplieron correctamente los cuestionarios.

- **Procedimiento.** Se formó un grupo de expertos compuesto por un cirujano coloproctólogo, un cirujano urológico experto en andrología, dos estomaterapeutas y dos enfermeras de hospitalización quirúrgica de cirugía y urología. Se realizó un cuestionario *ad hoc* unitransversal para dicha investigación por el grupo de expertos. Consta de 22 preguntas cuyas contestaciones podían ser respuestas únicas o múltiples. Los ítems se elaboraron tras consultar bibliografía relacionada con el tema y consensarse con el grupo. Se recopilaron variables sociodemográficas, conocimientos de los profesionales sobre el tema, derivación del paciente según la valoración del profesional y sentimientos que produce en el profesional el tema de estudio. No se consideró necesario realizar una validación del constructo ni del contenido, al ser un tema muy específico y dado que el objetivo de la investigación era fundamentalmente describir los conocimientos que tienen los profesionales sanitarios sobre la sexualidad de los pacientes ostomizados.

- **Análisis de datos.** Se realizó un análisis descriptivo de las variables. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes

y las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar (DE). El nivel de confianza para la estimación de parámetros se establece al 95%. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando el valor de *p* asociado a la prueba estadística de contraste era menor de 0.05. Para valorar la asociación de variables cualitativas (nominales y ordinales) se realizó mediante análisis de la prueba de Chi-cuadrada. Los datos fueron analizados mediante el programa informático SPSS-22. Se realizó un muestreo por oportunidad, incluyendo en la muestra los cuestionarios cumplimentados correctamente.

- Aspectos éticos. Junto con el cuestionario se envió información sobre el objetivo de la encuesta, solicitando a los participantes su consentimiento antes de comenzar a cumplimentarla e informándoles de que los datos se utilizarían para fines docentes y de investigación. Se realizó de forma anónima y respetándose lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, siempre teniendo en consideración los principios fundamentales establecidos en la redacción actual de la Declaración de Helsinki.

## Resultados

### Datos sociodemográficos

La población diana encuestada fue de 812 profesionales, con una tasa de participación del 41.6% (14.29% facultativos y 27.34% personal de enfermería).

De las 359 encuestas recibidas, se descartaron 21 por estar incompletas, quedando una muestra total de 338 cuestionarios para su análisis definitivo. La edad media de participación fue 41.6 años (DE: 11.8).

En la tabla 1 se especifican las características generales de los participantes.

### Grado de conocimientos de los profesionales sobre la sexualidad y el paciente ostomizado

El nivel de conocimiento adquirido en la universidad sobre la sexualidad fue mínimo para el 66% (223) de los sanitarios interrogados, y el 59.5% (201) de estos afirman que los conocimientos que poseen sobre el paciente ostomizado, en general, también es mínimo.

**Tabla 1. Características generales de los participantes**

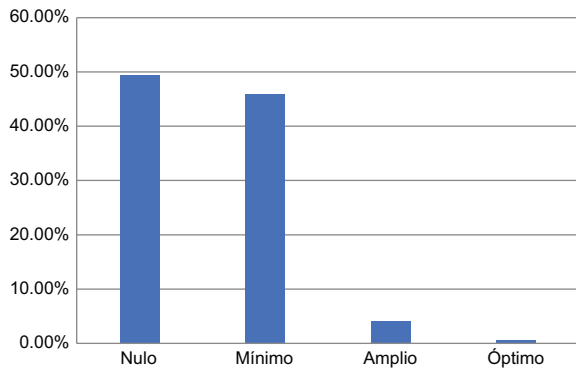
	n (338)	%
Sexo		
Mujer	275	81.4%
Hombre	63	18.6%
Categoría profesional		
Medicina en AP	52	15.4%
Medicina en AE	64	18.9%
Enfermería AP	94	27.8%
Enfermería AE	128	37.9%
Nivel asistencial		
AP	103	43.2%
AE	135	56.8%
Experiencia profesional		
< 10 años	110	32.5%
11-20 años	110	32.5%
21-30 años	72	21.4%
> 31 años	46	13.6%

AP: atención primaria; AE: atención especializada.

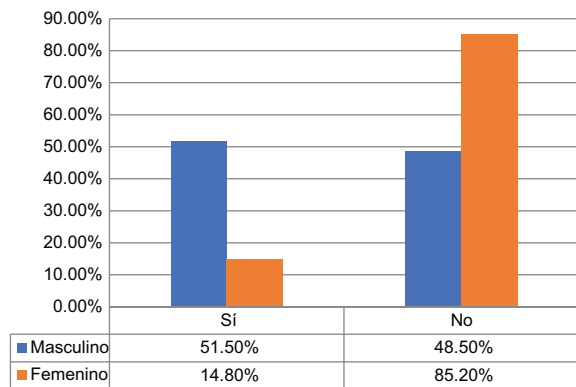
Ante la pregunta concreta acerca del nivel de conocimientos que tienen, específicamente sobre la sexualidad del paciente ostomizado, el 95.3% (322) respondieron tener conocimientos mínimos o nulos (Fig. 1). Existe relación significativa ( $p = 0.008$ ) cuando se valora el tiempo total trabajado y el nivel de conocimientos generales sobre el paciente ostomizado.

Hay significación estadística ( $p = 0.001$ ) al evaluar los conocimientos de sexualidad del profesional en relación con cómo se trata el tema con el paciente. El 54% (134) de los profesionales afirma hablar abiertamente del tema teniendo un nivel mínimo de conocimientos de sexualidad.

En la figura 2 se muestra el conocimiento de los profesionales de los tratamientos existentes para la disfunción masculina y femenina. De los que afirman conocer los tratamientos disponibles en el caso de los hombres, solo el 68.4% (119) especifican su respuesta, siendo la más frecuente Viagra®. Otros tratamientos que mencionan son: sildenafil o tadalafilo (inhibidores de la fosfodiesterasa), terapia hormonal a base de testosterona, Caverject® (prostaglandina con acción vasodilatadora) o prótesis peneana. En el caso de la mujer, solo manifiesta conocer tratamiento el 14.8% (50). Los participantes que afirman conocer terapias para dicho problema son médicos especialistas 32.9% (21), mientras que los que menos lo conocen son médicos de atención primaria 9.6% (5). El 64% (32) de las 50 personas que contestan especificando tratamientos para la disfunción sexual femenina mencionan la terapia



**Figura 1.** Conocimientos de los profesionales sobre el paciente ostomizado y su sexualidad.



**Figura 2.** Conocimiento de tratamientos para la disfunción sexual.

hormonal a base de andrógenos y estrógenos, lubricantes, cremas, radiofrecuencia, tratamiento psicológico y complejos vitamínicos que estimulan la libido como Libicare® y Gynfeel®.

Del total de la muestra, el 96.4% (326) desconocen la existencia de algún cuestionario que pueda valorar las alteraciones sexuales en el paciente quirúrgico. Solo nueve profesionales escriben cuál conocen: cuestionario IIEF-5 (Índice Internacional de Disfunción Eréctil), cuestionario SHIM (Cuestionario de salud sexual para varones), cuestionario IIEF-5 y FSH (Cuestionario de Función sexual del hombre).

### **Derivación del paciente ostomizado según la valoración del profesional**

En la tabla 2 se especifican las especialidades implicadas en el asesoramiento al paciente ostomizado, tanto a quién se deriva como la especialidad más formada para ello.

**Tabla 2.** Especialidades implicadas en el asesoramiento al paciente ostomizado

	n (338)	%
<b>Especialidad a la que se deriva</b>		
Coloproctología	19	5.6%
Urología/Ginecología	86	25.4%
Médico de AP	27	8%
Estomaterapeuta	115	34%
Psicología	91	26.9%
<b>Especialidad más formada para resolución de dudas</b>		
Urología	108	32%
Ginecología	13	3.8%
Coloproctología	33	9.8%
Oncología	3	0.9%
Psiquiatría	4	1.2%
Psicología	77	22.8%
Médico AP	9	2.7%
Estomaterapia	75	22.2%
Enfermería	16	4.6%
<b>Especialidad al que derivarían en caso de alteración masculina</b>		
Urología	198	58.6%
Andrología	50	14.8%
Coloproctología	12	3.6%
Oncología	2	0.6%
Psicólogo especialista en terapia sexual	76	22.5%
<b>Especialidad al que derivarían en caso de alteración femenina</b>		
Ginecología	215	63.6%
Andrología	11	3.3%
Coloproctología	11	3.3%
Oncología	5	1.5%
Psicólogo especialista en terapia sexual	96	28.4%

AP: atención primaria.

En relación con el tiempo total trabajado del profesional con respecto al profesional al que derivaría al paciente ostomizado, en caso del hombre existe significación ( $p = 0.001$ ). Los profesionales con menos de 30 años trabajados mayoritariamente derivan el paciente al urólogo. Sin embargo, el 21.1% con una experiencia laboral mayor de 30 años derivarán a un psicólogo especialista.

### **Sentimientos que produce en el profesional hablar de la sexualidad del paciente ostomizado**

El 73.4% (248) sanitarios hablarían abiertamente del tema si el paciente le demandase información sobre su sexualidad.

El 55.9% (189) de los encuestados considera que el sanitario es quien debe introducir el tema de la

sexualidad durante la entrevista clínica, frente al 44.1% (149) que piensa que dicho tema debe ser introducido por el paciente. Respecto al momento para tratarlo, el 79.9% (270) considera que es en cualquier momento del proceso si surgen dudas.

La figura 3 expone los sentimientos generados en los profesionales al hablar de sexo. El sentimiento de normalidad está más arraigado entre el personal de enfermería.

En general, el 62.7% (212) considera importante tratar la sexualidad.

## Discusión

A pesar de la importancia que se le da a la sexualidad en el paciente ostomizado, apenas hay datos sobre los conocimientos de los profesionales sanitarios respecto a este tema.

La tasa de respuesta al cuestionario fue del 41.6% (388 profesionales), como la reflejada por estudios de similares características<sup>14-17</sup>. Muchos de estos estudios realizan las encuestas enviando el cuestionario por correo. En este estudio la encuesta fue entregada personalmente a los responsables de cada unidad evaluada, para su posterior difusión entre la población objetivo. Este hecho no ha modificado el porcentaje de respuestas, pero llama la atención la mayor tasa de respuestas del grupo de enfermería frente a los médicos, aunque no presenta significación estadística.

Kaner et al.<sup>18</sup> consideran que un factor importante que influye en la respuesta de este tipo de cuestionarios es el tema de investigación, ya que si la persona encuestada está interesada en el tema, la tasa de respuesta es mayor. Por los resultados obtenidos y esta teoría, deducimos que la sexualidad en el paciente ostomizado es un tema de interés, especialmente en el campo de enfermería. Este hecho se corrobora por la variedad de publicaciones de enfermería referidas a este tema<sup>19-22</sup>, pero no se centran en la formación ni en el nivel de conocimientos adquiridos.

Analizando la población que responde a las encuestas se concluye que el grupo de profesionales de enfermería hospitalaria supera al de los médicos especialistas. Esto puede constituir un sesgo, ya que al ser un estudio que parte de profesionales de enfermería hospitalaria, es más sencillo acceder a profesionales dentro del ámbito hospitalario que a los profesionales de atención primaria, con los que habitualmente el contacto es escaso.

La población encuestada concuerda con la de otros estudios de similares características<sup>14-23</sup>. Un ejemplo

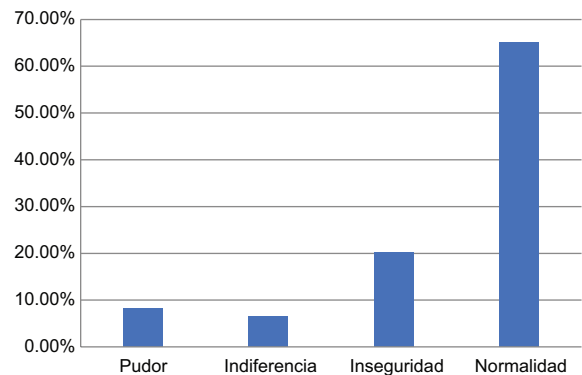


Figura 3. Sentimientos de los profesionales al tratar la sexualidad con el paciente.

de ello son estudios que contemplan el conocimiento de profesionales sanitarios acerca de la incontinencia fecal. El tema de estudio se considera comparable a la sexualidad del ostomizado por ser, también, un tema tabú. La edad media de los encuestados es de 47.7 años, muy parecida a los 41.6 años de media de la población encuestada para la realización de este trabajo. De igual manera, la experiencia profesional en la muestra de este estudio es de menor de 20 años en el 65% de los casos y, en el estudio de Ng Kheng-Seong et al.<sup>23</sup> es del 72.5%.

A pesar de tener más y mejor formación en sexualidad en la actualidad, no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel de conocimientos y el tiempo global trabajado. La formación en ostomías sí es significativamente mejor.

Respecto al sexo de los participantes, como era de esperar, es mayoritariamente femenino, al igual que en otros estudios actuales. En cambio, en estudios de los años 70<sup>24</sup> sobre los conocimientos de sexualidad en los médicos, el 100% de los encuestados eran hombres.

Los participantes capturados para este estudio representan un colectivo variado y, pese a la distinta formación durante las respectivas carreras universitarias, todos coinciden en la escasez de conocimientos aprendidos. No se aprecian diferencias significativas entre ellos.

En España, según la literatura<sup>25</sup>, los pacientes no hablan abiertamente de disfunción sexual y esperan que sea el profesional sanitario quien les interroge sobre sus problemas sexuales. Si bien más de la mitad de los encuestados afirma que debe ser el profesional quien introduzca el tema, la realidad (atendiendo a otra de las preguntas realizadas) es que solo lo tratan cuando el paciente lo demanda.



Se considera que los profesionales más capacitados para dar respuesta a las preguntas generales del paciente ostomizado son los urólogos. En cuanto al circuito de derivación de pacientes ostomizados, los encuestados consideran que la enfermera estomaterapeuta es la persona más adecuada para tratar el tema de la sexualidad, antes incluso que los urólogos o los ginecólogos. Por lo tanto, la respuesta a la pregunta de a qué profesional derivarían a un paciente ostomizado que demanda dudas sobre cómo afrontar su nueva sexualidad es curiosa, ya que lo que se espera es derivar al paciente al profesional más capacitado. Probablemente la respuesta esté sesgada porque los encuestados sabían que el estudio fue realizado, entre otros, por estomaterapeutas. Al preguntar sobre la disfunción sexual, sí responden que derivarían a los pacientes ostomizados a urólogos y ginecólogos.

Otra situación pareja se da cuando se interroga por los sentimientos que produce en el sanitario hablar de sexo con los pacientes. Como ya ha sido mencionado anteriormente, si no se tienen suficientes conocimientos sobre un tema, hablar de ese tema con un paciente, al menos, generará inseguridad; de nuevo destaca que el 65% de los encuestados responden que abordarían el tema con normalidad. Esta respuesta no parece muy lógica y sugiere que los encuestados traten de ocultar esos sentimientos de pudor e inseguridad que les genera hablar de sexo.

Está ampliamente demostrado el beneficio de explicar al paciente, antes de la intervención, qué es un estoma y los cuidados que necesita una vez realizado<sup>12,26,27</sup>. La mayoría de los profesionales piensan que debe abordarse en el momento en que surge la incertidumbre. Solo el 18.9% cree que es importante hablar del tema de estudio en el momento prequirúrgico.

Destaca que los profesionales con mayor conocimiento sobre el tratamiento de la disfunción sexual masculina son los médicos de atención primaria. En cambio, son los que menos conocimientos tienen sobre la disfunción sexual femenina. Este hecho puede estar relacionado con la escasa consulta por parte de las mujeres sobre sus disfunciones sexuales, que hace que los médicos las desconozcan<sup>28</sup>.

En general, los encuestados coinciden en que la sexualidad se verá afectada después de realizar una ostomía. Más de una cuarta parte dice que no se recuperará y que el paciente debe aceptar los cambios.

## Conclusiones

Es fundamental que el paciente pueda recibir una atención integral. Esta debe incluir la sexualidad y para ello es necesario formar a profesionales. Este estudio confirma la escasez actual de conocimientos desde la universidad sobre este tema entre los profesionales de la salud. La falta de preparación para afrontar los interrogantes del paciente, la barrera del pudor y los prejuicios hacen que sea un tema insuficientemente tratado y abordado.

Se necesitan herramientas de formación que ayuden a los profesionales a desarrollar conocimientos, confianza y comodidad a la hora de hablar de sexualidad con el ostomizado.

Sería valorable la creación de un circuito de derivación en el abordaje de la sexualidad en estos pacientes para fomentar un ambiente de confianza entre el profesional y el paciente para que puedan hablar del tema sin miedo.

## Financiamiento

Esta investigación no recibió financiación pública, comercial o sin fines de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún 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 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. Borrell Brau N, Davin Durban I. Intervención de enfermería en la sexualidad de los pacientes ostomizados [Internet]. *Revista de Enfermería*; 2019. Disponible en: <https://e-rol.es/intervencion-de-enfermeria-en-la-sexualidad-de-los-pacientes-ostomizados>

2. Silva AL da, Shimizu HE. A relevância da rede de apoio ao estomizado. *Rev Bras Enferm.* 2007;60(3):307-11.
3. Díaz DF, Carrasco VIC, Barbero FL, Carrión PB, Atalaya JCV-M. ¿Cómo es la experiencia de vivir con una ostomía? Una aproximación fenomenológica. *Enferm Comunitaria.* 2019;15.
4. Agulló RS, Gutiérrez SB, Agulló AS, Martínez AG, Gutiérrez MJB, Fau CB. Pacientes ostomizados. Revisión sistemática de los estudios sobre la alteración de la imagen corporal y la función sexual. *Enferm Integral.* 2016;(113):52-9.
5. Vargas-Escudero A, Moya-Muñoz N, Capilla-Díaz C, Sánchez-Crisol I, Hueso-Montoro C. Altered body image in stoma patients: evaluation through classification of nursing outcomes. *Gastrointest Nurs.* 2019;17(Sup5):S24-30.
6. Vera SO da, Sousa GN de, Araújo SNM, Moreira WC, Damasceno CKCS, Andrade EMLR. Sexuality of patients with bowel elimination ostomy. *Rev Pesqui Cuid É Fundam Online.* 2017;9(2):495-502.
7. Ayazı̇lAlkaya S. Overview of psychosocial problems in individuals with stoma: A review of literature. *Int Wound J.* 2019;16(1):243-9.
8. Symms MR, Rawl SM, Grant M, Wendel CS, Coons SJ, Hickey S, et al. Sexual health and quality of life among male veterans with intestinal ostomies. *Clin Nurse Spec.* 2008;22(1):30-40.
9. Ramirez M, McMullen C, Grant M, Altschuler A, Hornbrook MC, Krouse RS. Figuring out sex in reconfigured body: experiences of female colorectal cancer survivors with ostomies. *Women Health.* 2010;49(8):608-24.
10. Duque PA, CampinoValderrama SM. Vivencias de las personas portadoras de ostomía digestiva. *Cienc Enferm.* 2019;25(10):1-10.
11. García López R, Heras García A. Impacto en la calidad de vida, imagen corporal y sexualidad de las ostomías de eliminación: Una revisión narrativa [Tesis de grado en Internet]. [Madrid]: Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid; 2020. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/691644/garcia\\_lopez\\_raquel.pdf?sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/691644/garcia_lopez_raquel.pdf?sequence=1)
12. Vural F, Harputlu D, Karayurt O, Suler G, Edeer AD, Ucer C, et al. The impact of an ostomy on the sexual lives of persons with stomas: a phenomenological study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(4):381-4.
13. Mota M, Silva C, Gomes G. Vida e sexualidade de mulheres estomizadas: subsídios à enfermagem. *Rev Enferm Cent O Min.* 2016;6(2):2169-79.
14. Thekkinkattil DK, Lim M, Finan PJ, Sagar PM, Burke D. Awareness of investigations and treatment of faecal incontinence among the general practitioners: a postal questionnaire survey. *Colorectal Dis.* 2008;10(3):263-7.
15. McDonald P. Response rates in general practice studies. *Br J Gen Pract.* 1993;43(376):484.
16. Myerson S. Improving the response rates in primary care research. Some methods used in a survey on stress in general practice since the new contract (1990). *Fam Pract.* 1993;10(3):342-6.
17. McAvoy BR, Kaner EF. General practice postal surveys: a questionnaire too far? *BMJ.* 1996;313(7059):732-3.
18. Kaner EF, Haighton CA, McAvoy BR. "So much post, so busy with practice--so, no time!": a telephone survey of general practitioners' reasons for not participating in postal questionnaire surveys. *Br J Gen Pract.* 1998;48(428):1067-9.
19. Brito RJ, Jiménez VK, Tolorza LG, Siqués LP, Rojas PF, Barrios PL. Impacto de la ostomía en el paciente y su entorno. *Rev Chil Cir.* 2004;56(1):31-4.
20. Magnan MA, Reynolds KE, Galvin EA. Barriers to addressing patient sexuality in nursing practice. *Medsurg Nurs.* 2005;14(5):282-9;quiz 290.
21. Silva AL, Shimizu HE. O significado da mudança no modo de vida da pessoa com ostomia intestinal definitiva. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2006;14(4):483-90.
22. Calcagno Gomes G, Peres Bitencourt P, Pizarro A da R, Pereira Madruga A, Silva de Castro E, de Oliveira Gomes VL. Ser mujer con ostomía: la percepción de la sexualidad. *Enferm Glob.* 2012;11(27):22-33.
23. Ng KS, Soares DS, Koneru S, Manocha R, Gladman MA. Knowledge, skills, and barriers to management of faecal incontinence in Australian primary care: a cross-sectional study. *BJGP Open.* 2021;5(3):BJGPO.2020.0182.
24. Alzate H. La educación sexual médica. *Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología;* 1976.
25. Puigvert-Martínez A, Prieto-Castro R. El diagnóstico y el tratamiento de disfunción eréctil en España: la opinión del médico de atención primaria. Proyecto «Atlas de la disfunción eréctil en España». *Rev Int Androl.* 2015;13(3):92-8.
26. Harris MS, Kelly K, Parise C. Does preoperative ostomy education decrease anxiety in the new ostomy patient? A quantitative comparison cohort study. *J Wound Ostomy Cont Nurs.* 2020;47(2):137-9.
27. Perz J, Ussher JM; Australian Cancer and Sexuality Study Team. A randomized trial of a minimal intervention for sexual concerns after cancer: a comparison of self-help and professionally delivered modalities. *BMC Cancer.* 2015;15:629.
28. Ribeiro S, Alarcão V, Simões R, Miranda FL, Carreira M, Galvão-Teles A. General practitioners' procedures for sexual history taking and treating sexual dysfunction in primary care. *J Sex Med.* 2014;11(2):386-93.

# Endocarditis infecciosa sin dispositivos intracardiacos ni cardiopatía estructural subyacente

*Infectious endocarditis without intracardiac devices or underlying structural heart disease*

Abelardo Flores-Morales<sup>1</sup>, Andrés Jacobo-Ruvalcaba<sup>1</sup>, Ariana C. Acevedo-Meléndez<sup>1</sup>,  
María J. Fernández-Muñoz<sup>1</sup>, Héctor A. Carmona-Ruiz<sup>2</sup>, Gabriela Borrayo-Sánchez<sup>3</sup>,  
Alberto Chaparro-Sánchez<sup>4</sup> y Óscar Orihuela-Rodríguez<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento Clínico de Cardiología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; <sup>2</sup>Servicio de Cardiología, Hospital General de Zona con Medicina Familiar No. 1 Dr. Alfonso Mejía Schroeder, Pachuca, Hidalgo; <sup>3</sup>Coordinación de Innovación en Salud, IMSS, Ciudad de México; <sup>4</sup>Servicio de Infectología, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México. México

## Resumen

**Objetivo:** Describir aspectos clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos de endocarditis en un grupo específico de pacientes sin dispositivos intracardiacos ni cardiopatía estructural subyacente. **Método:** Estudio retrospectivo en el que se revisaron expedientes clínicos y reportes ecocardiográficos durante el periodo de 1997 a 2020. Se aplicaron los criterios modificados de Duke. Se describió la muestra por edad, sexo, enfermedad sistémica, vegetaciones y agente microbiológico. Se excluyeron pacientes con cardiopatía estructural o Libman-Sacks. **Análisis estadístico:** univariado expresado en frecuencias, utilizando medidas de dispersión y tendencia central. **Resultados:** Se revisaron 30,000 reportes ecocardiográficos, de los cuales solo 1350 tenían como motivo de envío endocarditis infecciosa, y de estos se seleccionaron 248 casos. La edad promedio fue de  $48.1 \pm 16.7$  años. Hubo 140 hombres (56%) y 108 mujeres (44%). El signo ecocardiográfico más frecuente fue la vegetación, en 278 (93.60%), y la ubicación más común fue mitral (35.55%), con un número mayor de casos en el ventrículo derecho de lo esperado. La enfermedad sistémica más común fue la enfermedad renal, en 135 (41.08%). Se identificó un caso de *Streptococcus thoraltensis* no reportado previamente en México. **Conclusiones:** La presencia de endocarditis infecciosa ha aumentado debido a procedimientos invasivos intrahospitalarios y fármacos. Por su complejidad, los equipos multidisciplinarios son indispensables.

**Palabras clave:** Endocarditis. Endocarditis infecciosa. Vegetación.

## Abstract

**Objective:** To describe clinical, microbiological and echocardiographic aspects of endocarditis in a specific group of patients without intracardiac devices or underlying structural heart disease. **Method:** Retrospective study, clinical records and echocardiographic reports were reviewed during the period 1997 to 2020. Duke's modified criteria were applied. Statistical analysis: univariate expressed in frequencies, using measures of dispersion and central tendency. **Results:** 30,000 echocardiographic reports were reviewed, only 1350 had infectious endocarditis as a reason for sending, of which 248 cases were selected. The mean age was  $48.1 \pm 16.7$  years. 140 men (56%) and 108 women (44%). The most frequent echocardiographic sign was vegetation, in 278 (93.60%), and most common location was mitral (35.55%), with a higher number of cases in the right ventricle

### \*Correspondencia:

Óscar Orihuela-Rodríguez  
E-mail: orihuelao@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 18-08-2021

Fecha de aceptación: 13-10-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000666

Cir Cir. 2023;91(4):535-541

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 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/>).

than expected. The most common systemic disease was kidney disease, in 135 (41.08%). A case of *Streptococcus thoraltensis* not previously reported in Mexico was identified. **Conclusions:** The presence of infectious endocarditis has increased due to invasive in-hospital and drug procedures. Due to their complexity, multidisciplinary teams are indispensable.

**Keywords:** Endocarditis. Infectious endocarditis. Vegetation.

## Introducción

La endocarditis infecciosa (EI) es una enfermedad multisistémica que resulta de la infección, usualmente por bacterias, en la superficie endocárdica del corazón. Se clasifica de acuerdo con su ubicación, presentación clínica, modo de adquisición, agente infeccioso o presencia de cardiopatía estructural subyacente<sup>1,2</sup>. La EI alcanza una mortalidad que puede variar entre países, pero que se mantiene superior al 30% en un plazo de 30 días. Su incidencia es de 3-10 casos por cada 100,000 personas/año<sup>2,3</sup>. No obstante, revisiones contemporáneas han alertado de un aumento epidemiológico gradual, de 0.32 a 0.75 casos por 100,000 habitantes en los Estados Unidos de América<sup>4</sup>, donde el 30% están asociados a los cuidados de la salud<sup>5</sup>.

En el año 2011, los consensos de expertos en Europa ya alertaban sobre la relevancia de los factores predisponentes de la enfermedad<sup>6</sup>, tal como lo demuestra el metaanálisis realizado por Rigau et al.<sup>7</sup>, en el que la presentación clínica, el tratamiento, el pronóstico y la mortalidad varían al estratificar a los pacientes según la localización de las vegetaciones y los factores predisponentes, como presencia de dispositivos intracardiacos, usuarios de drogas intravenosas o cardiopatía estructural subyacente (reumática, degenerativa, congénita o isquémica). Otros grupos de riesgo propuestos son los pacientes en hemodiálisis, bajo terapia con inmunosupresores, con cirugía no cardíaca y de edad avanzada, entre otros<sup>8,9</sup>.

En México, los reportes de EI iniciaron en 1976 y se enfocaron en las válvulas nativas en comparación con las protésicas, la microbiología, las complicaciones embólicas o el tratamiento médico comparado con el quirúrgico<sup>10,11</sup>. Sin embargo, se tiene menos información sobre los factores predisponentes, la presentación clínica, los agentes microbiológicos y las complicaciones en pacientes con enfermedad sistémica, sin dispositivos intracardiacos ni cardiopatía estructural subyacente<sup>11,12</sup>. El objetivo de este estudio fue identificar aspectos clínicos y factores predisponentes de este grupo de pacientes.

## Método

Es un estudio retrospectivo con revisión de todos los estudios ecocardiográficos realizados en el departamento clínico de Cardiología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Se incluyeron solo los pacientes que cumplían los criterios absolutos o posibles de Duke modificados<sup>13</sup>. Se excluyeron los pacientes con EI en válvula protésica, portadores de marcapasos, con antecedente de cardiopatía estructural subyacente y con endocarditis no infecciosa de tipo Libman-Sacks.

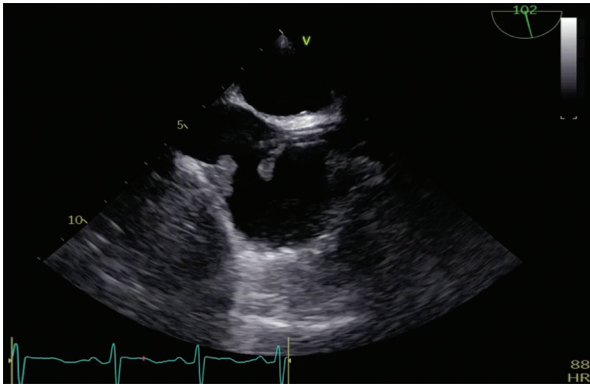
Los estudios reportados fueron realizados con un equipo ecocardiográfico comercialmente disponible (iE33<sup>®</sup>, Philips Medical System, Andover, MA, USA). Las imágenes bidimensionales y modo M se obtuvieron desde las aproximaciones paraesternal y apical con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Para las mediciones se siguieron las recomendaciones de la American Society of Echocardiography<sup>14</sup>. Los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de EI fueron los guías de la European Society of Cardiology, y se consideraron las siguientes definiciones: vegetación, absceso, aneurisma, pseudoaneurisma, perforación, fístula y aneurisma valvular<sup>15</sup>.

Se realizó estadística descriptiva, expresada en medias y desviación estándar para las variables cuantitativas, y en porcentajes para las variables dicotómicas. Se calculó la incidencia considerando el número total de casos y estudios realizados por año. Se utilizó el programa SPSS Statistics versión 22.0.

## Resultados

Entre enero de 1997 y diciembre de 2020 se revisaron 30,000 estudios de pacientes que acudieron al departamento clínico de cardiología, de los cuales 248 casos cumplieron con los criterios de inclusión de EI, con un promedio de incidencia anual de 5 por 1000 estudios ecocardiográficos y con un aumento del 35.9% de los casos en el último año con respecto al anterior (12.8 vs. 8.2). Hubo 140 hombres y 108





**Figura 1.** Endocarditis de aurícula derecha. Plano bicava del ecocardiograma transesofágico. Se observa una vegetación adherida al extremo distal del catéter de hemodiálisis y otra en la desembocadura de la vena cava inferior.

mujeres, y el promedio de edad fue de  $48.1 \pm 16.7$  años (Fig. 1).

Presentaron una o más enfermedades sistémicas 207 (83.20%) pacientes. La enfermedad renal crónica (ERC) fue la más frecuente, en el 54.43% (135 casos), seguida de las enfermedades endocrinológicas en el 27.41% (diabetes *mellitus* 43, hipotiroidismo 18, dislipidemia 7), las reumatológicas en el 7.25% (lupus sistémico 8, artritis reumatoide 4, vasculitis 3, dermatomiositis 2, fibromialgia 1), por tumor sólido en el 5.18% (17), las hematológicas en el 3.62% (leucemias 6, anemia aplásica 2, amiloidosis 1), las neurológicas en el 1.20% (esclerosis múltiple 1, Guillain-Barré 1, evento vascular cerebral 1) y las gastrointestinales con únicamente 2 casos de colitis ulcerosa (0.60%). En 157 pacientes (63.30%) se logró identificar al menos un factor predisponente. De los 196 casos con factores predisponentes, el más frecuente fue la presencia de catéter para hemodiálisis, en 96 pacientes, y solo hubo 6 casos con antecedente de extracción dentaria en los 12 meses previos al desarrollo de EI (Tabla 1).

La manifestación clínica más común al ingreso hospitalario fue la fiebre (52.54%), seguida de la hipotensión (6.77%), la disnea (5.93%) y la pérdida de peso (4.23%); las hemorragias en astilla, el absceso faríngeo y la bradicardia fueron menos frecuentes, alcanzando el 7.61%. Se presentaron complicaciones en 23 (9.23%) pacientes: embolia cerebral en 12 (52.7%), embolia pulmonar en 6 (26.06%), osteomielitis en 4 (17.39%) y pseudoaneurisma micótico en 1 (4.34%).

El ecocardiograma fue el método más utilizado (100%) para el diagnóstico de EI. El 36% fueron por vía transesofágica debido a la sintomatología

**Tabla 1.** Factores predisponentes, presentación clínica y complicaciones de la endocarditis infecciosa

	n	%
Enfermedad sistémica	248	100
Enfermedad renal crónica	135	54.43
Hipertensión arterial sistémica	51	20.56
Diabetes <i>mellitus</i>	43	17.33
Otros	99	39.91
Factores predisponentes	196	100
Hemodiálisis	96	48.95
Fármacos inmunosupresores	27	13.78
Usuario de drogas intravenosas	19	9.69
Catéter central	25	12.76
Trasplante de órgano	9	4.59
Diálisis peritoneal	8	4.08
Extracción dental	6	3.06
Infección de tejidos	6	3.06
Presentación clínica	118	100
Fiebre	62	52.54
Secreción purulenta	18	15.25
Neurológica: <i>delirium</i> , crisis convulsivas, evento vascular cerebral	9	7.66
Otras	9	24.55

persistente de EI. Otros estudios fueron la tomografía computarizada en 12 pacientes y gammagrama con ciprofloxacino en 9 (3.62%).

Se identificaron 301 imágenes compatibles con EI: 282 vegetaciones (93.60%), 7 casos (2.35%) con perforación valvular, 7 casos (2.35%) de aneurisma/pseudoaneurisma y 5 casos (1.68%) sugestivos de absceso por ecocardiografía. El diámetro máximo promedio de las vegetaciones fue  $16.81 \pm 11$  mm y el mínimo promedio fue  $10 \pm 8.9$  mm. Para los pacientes sometidos a trasplante (8 renales y 1 de médula), el tamaño promedio de las vegetaciones fue de 10 mm, sin diferencias para el promedio general (Tabla 2).

La localización más frecuente de la EI fue el corazón izquierdo, en 175 casos (58.13%); la válvula mitral fue la más afectada, en 107 casos (35.55%), seguida de la aórtica en 65 (21.59%), de la aurícula izquierda en 2 (0.66%) y del ventrículo izquierdo en 1. La EI del corazón derecho se observó en 126 (41.86%) imágenes ecocardiográficas y la localización más frecuente fue en la aurícula derecha, en 61 (20.27%) casos, seguida de la válvula tricúspide en 46 (15.28%), la vena cava en 11 (3.65%), la válvula pulmonar en 5 (1.66%) y el ventrículo derecho en 3 (Fig. 2).

Con respecto a los hemocultivos, hubo 113 resultados positivos (45.56%) y el agente aislado con más frecuencia fue *Staphylococcus aureus*, en 49 casos (42.61%), y en segundo lugar *Staphylococcus*

**Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos y localización de la endocarditis infecciosa**

Imágenes ecocardiográficas de EI	Número de imágenes que sugieren EI (n = 301)	%
Vegetaciones	282	93.68
Una	215	71.42
Dos	58	19.26
Tres	9	2.99
Perforación	7	2.32
Pseudoaneurisma	7	2.32
Absceso	5	1.66

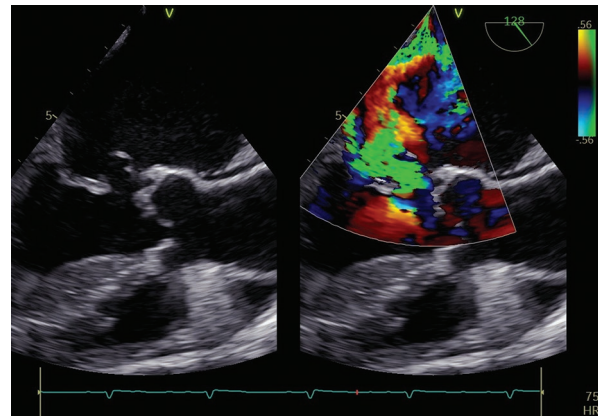
Localización de los hallazgos ecocardiográficos	Número de imágenes que sugieren EI (n = 301)	%
Cavidades izquierdas	175	58.13
Válvula mitral	107	35.54
Válvula aórtica	65	21.59
Aurícula izquierda	2	0.66
Ventrículo izquierdo	1	0.33
Cavidades derechas	126	41.86
Aurícula derecha	61	20.26
Válvula tricúspide	46	15.28
Vena cava	11	3.65
Válvula pulmonar	5	1.66
Ventrículo derecho	3	0.99

EI: endocarditis infecciosa.

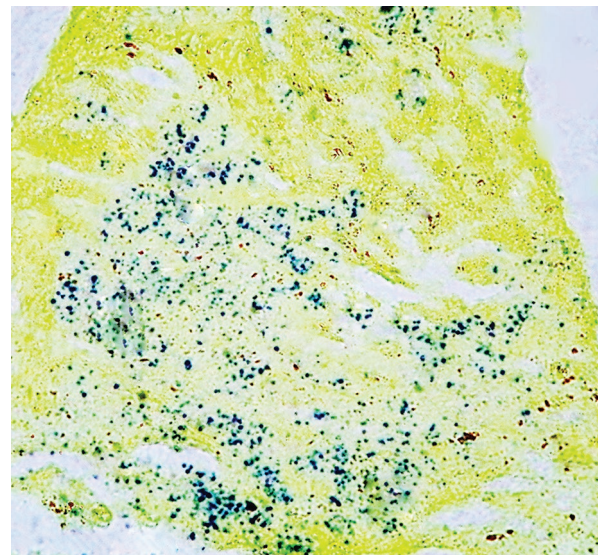
*epidermidis* en 19 casos (16.52%); se reportó un aislamiento de *Streptococcus thoraltensis* verificado con estudio histopatológico. Otro grupo infrecuente fueron los hongos (5.26%), que incluyó 1 caso de *Histoplasma capsulatum* y 5 de *Candida albicans*. El antibiograma reportó un 26.53% de *S. aureus* resistente a la oxacilina; solo se encontró un caso de *Enterococcus gallinarum* que fue resistente a la vancomicina (Fig. 3).

### Discusión

La EI sin cardiopatía estructural subyacente previa alcanza el 2% al 58% en series de casos reportados<sup>16</sup>. Nuestro estudio es la mayor serie de casos reportados de EI en pacientes con enfermedad sistémica y sin cardiopatía estructural subyacente ni dispositivos intracardiacos en nuestro país. La media de casos



**Figura 2. Endocarditis de válvula mitral.** Plano del eje largo del ventrículo izquierdo del ecocardiograma transesofágico. Se observa una perforación del segmento A2 de la válvula mitral (imagen izquierda) que condiciona un flujo regurgitante (imagen derecha). El mecanismo de la insuficiencia corresponde al tipo I de la clasificación de Carpentier.



**Figura 3. Endocarditis de válvula aórtica.** Con la tinción de Gram se identificaron cocos grampositivos (puntos azules), que correspondieron a *S. thoraltensis* en los hemocultivos.

anuales fue de 5/1000 en esta unidad de cardiología, con un pico máximo en 2017 de 27 casos, que al compararse con otras series de casos publicados es una incidencia mayor (10.4 vs. 6-9/100,000 habitantes)<sup>17</sup>. En los últimos 5 años se ha registrado un incremento de un 45.5% con respecto a los 5 años anteriores (2001-2005). Este aumento es concordante con la tendencia actual observada en países de alto ingresos, como Alemania, donde Zahn et al.<sup>18</sup> describen un incremento de casos y adicionalmente una

alta mortalidad hospitalaria (21.96%), que no parece disminuir a pesar del desarrollo de herramientas para su diagnóstico y tratamiento quirúrgico.

La edad promedio de nuestra población estudiada fue de  $48.1 \pm 16.7$  años, semejante a la reportada por Wu et al.<sup>19</sup> en su estudio. Una explicación posible es la no inclusión de casos con valvulopatías degenerativas, enfermedad que se asocia a edades avanzadas<sup>20</sup>. A diferencia de otras series, la EI fue más frecuente en los hombres que en las mujeres, con una proporción de 1.33:1, muy diferente a algunos reportes en los que es hasta de 9:1<sup>21</sup>.

El riesgo de desarrollar EI depende de una serie de factores relacionados con el huésped y de factores externos quirúrgicos o terapéuticos que causan bacteriemia transitoria: mala higiene bucal, alcoholismo crónico, lupus eritematoso sistémico, diabetes *mellitus*, insuficiencia renal, etc.<sup>22</sup>. Al menos una enfermedad sistémica estuvo presente en 207 (83.20%) pacientes; de ellas, la más frecuente fue la ERC, de modo similar a lo reportado en otros estudios. El factor predisponente más importante fue la hemodiálisis, en 96 pacientes, lo cual fue superior que en otras series<sup>23</sup>; no obstante, es necesario mencionar que nuestro hospital es un centro de referencia para pacientes con ERC, por lo que existe un riesgo de sobrerrepresentación. Por otro lado, nuestra revisión de casos fue durante 23 años, una fortaleza con respecto a otros estudios en pacientes con ERC cuya observación de ingresos fue solo por 4 años y con menos pacientes<sup>24</sup>. Otra fortaleza fue que en nuestro estudio sí fue posible identificar varios factores predisponentes, ya que los pacientes sin al menos un factor predisponente alcanzaron un 36.7% (91 de 248 pacientes), cifra mucho menor que la reportada por Castillo et al.<sup>25</sup> de un 68% (33 de 49 pacientes).

Con respecto a la presentación clínica, tuvo fiebre el 52.54% de la población, que comparado con otros estudios fue menos frecuente (80%-94%). Una explicación posible es la inmunosupresión de algunos pacientes propuesta por DeSimone et al.<sup>26</sup>, en cuyo estudio un 46% de los pacientes con EI no presentaron fiebre por esta causa.

De las complicaciones sistémicas por EI, las más frecuentes fueron las neurológicas, que se presentaron en más del 30% de los casos, aunque no se descarta que ocurran con más frecuencia debido al poco tamizaje con estudios tomográficos o de resonancia magnética en nuestro medio, ya que otras revisiones encuentran más del 30%, inclusive alcanzado un 60%<sup>27,28</sup>. En nuestro estudio, el tamaño promedio de

las vegetaciones fue de 13.2 mm, un menor tamaño en comparación con otros casos reportados (14.2 mm), lo cual posiblemente está relacionado con la baja frecuencia de esta complicación (4.8%)<sup>28</sup>. Otra complicación embólica en el estudio que fue relacionada con EI de lado izquierdo fue un pseudoaneurisma micótico, así como un caso de osteomielitis.

El lado izquierdo del corazón es la localización más frecuente de la EI; en diferentes series publicadas se reporta una incidencia de hasta el 80%. En nuestro estudio, la válvula mitral fue la principal afectada, hasta un 50%, seguida de la aórtica y de ambas válvulas con un 10-25%<sup>29</sup>. El sitio más común de EI del lado izquierdo fue la válvula mitral, en un 64%, seguida de la aórtica en un 37%, de modo similar a otras cohortes<sup>29,30</sup>.

La EI de lado derecho del corazón representa entre el 5% y el 10% de la población general, pero asciende hasta el 90% en los usuarios de drogas inyectables. Según los estudios publicados, solo el 10% ocurren en pacientes con presencia de catéteres intravasculares para hemodiálisis, quimioterapia, prótesis vasculares o aparatos intracardiacos<sup>30</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio se observaron tres veces más imágenes ecocardiográficas ubicadas en el corazón derecho, 107 (35.54%) pacientes no usuarios de drogas intravenosas; por lo tanto, los tratamientos invasivos en nuestro medio podrían tener un papel más relevante en el desarrollo de EI que lo descrito previamente<sup>31</sup>. Destaca, además, que la mayor presencia de lesiones en el corazón derecho fue en la aurícula derecha y no en la válvula tricúspide (20.27% vs. 15.28%), como era lo esperado por el grupo de investigación, ya que esta última esta descrita hasta en un 90% de las lesiones en el corazón derecho; esto último podría estar asociado al tratamiento invasivo de la hemodiálisis<sup>32</sup>.

*S. aureus* fue el agente más aislado, de modo similar a otros estudios. En el caso de los estreptococos, estos fueron menormente aislados que en el estudio de Castillo et al.<sup>33</sup> (4.38% vs. 34%). A pesar de ello, destaca un aislamiento de *S. thoralensis*, un agente raro para EI (reportado en Vietnam en 2020 en un paciente con EI de válvula mecánica), por lo que comparado con la literatura médica sería este el primer caso de EI en válvula nativa y el primer caso en México causado por este agente, que estuvo asociado a perforación de la válvula aórtica y embolia séptica a sistema nervioso central<sup>34</sup>. En el grupo de los hongos se identificó un caso de *Histoplasma capsulatum*, el cual ya ha sido



previamente reportado por investigadores de este hospital<sup>35</sup>. No fue posible realizar el seguimiento de los casos de EI.

## Conclusiones

La presencia de EI asociada a enfermedad sistémica se encontró en 248 pacientes en 23 años de revisión de los casos en nuestro hospital, con una incidencia de 5/1000. La enfermedad sistémica más frecuente fue la ERC, en 135 pacientes, y como factor predisponente la presencia de catéteres para hemodiálisis en 96 pacientes. La localización más frecuente fue la válvula mitral, en 107 pacientes, pero en el corazón derecho la frecuencia fue tres veces más que lo reportado en la literatura. La complicación más común fue embolia al sistema nervioso central (4.8%). Se aisló un *S. thoralensis* y el agente más frecuente fue *S. aureus*.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a C. Nayeli América Mares Téllez (jefatura de archivo clínico UMAE HE), QFB María de Jesús García Parra y QFB Eduardo Ureña Reyes (jefatura de laboratorio clínico UMAE HE).

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

## 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.

### Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Ostaghim AS, Lo HYA, Khardori N. A retrospective epidemiologic study to define risk factors, microbiology, and clinical outcomes of infective endocarditis in a large tertiary-care teaching hospital. *SAGE Open Med.* 2017;5:2050312117741772.
- Casabé JH, Giunta G, Varini S, Barisani JL, Guerchi JP, Luna MA, et al. Consenso de endocarditis infecciosa. *Rev Argent Cardiol.* 2016;84:1-49.
- Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miró JM, Fowler VG, Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21<sup>st</sup> century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2009;169:463-73.
- Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, Hoen B, Salaun E, Pettersson GB, et al. Challenges in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:325-44.
- Rajani R, Klein JL. Infective endocarditis: a contemporary update. *Clin Med.* 2020;20:31-5.
- Tornos P, González T, Thuny F, Habib G. Infective endocarditis: the European viewpoint. *Curr Probl Cardiol.* 2011;36:175-222.
- Rigau PV, Moral S, Bosch D, Morales M, Frigola JM, Albert X, et al. Clinical prognosis of right-sided infective endocarditis not associated with cardiac devices or intravenous drug use: a cohort study and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:7179.
- Büchi A, Hoffmann M, Zbinden S, Atkinson A, Sendi P. The Duke minor criterion "predisposing heart condition" in native valve infective endocarditis – a systematic review. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14675.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongioni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:69.e1-e49.
- Díaz C, Vigil G, Rodríguez F, Martínez R, Palacios X. Infectious endocarditis of the heart valves and valvular prostheses. Report of 21 cases. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1982;52:169-74.
- Reyes R, Reyes PA. Etiology of infectious endocarditis at the Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez from 1976 to 1986. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1989;59:287-92.
- Alvarado JA, Vidal G, Velázquez RI, Ortiz A, Torres R, Velázquez JD, et al. Surgical procedure versus medical treatment for infective endocarditis associated to mortality in Mexican population. *Arch Cardiol Mex.* 2021;91:458-64.
- Li J, Sexton D, Mick N, Nettles R, Fowler V, Ryan T, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2000;30:633-8.
- Lang RM, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.e14.
- Habib G, Badano L, Tribouilloy C, Ilacosta I, Zamorano JL. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:202-19.
- Selton-Suty C, Hoen B, Delahaye F, Lacassin F, Goulet V, Etienne J, et al. Comparison of infective endocarditis in patients with and without previously recognized heart disease. *Am J Cardiol.* 1996;77:1134-7.
- Mora GA, González EA. Endocarditis infecciosa. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2014;71:9-13.
- Zahn R, Barth PM, Kilkowski C, Fraiture B, Karcher AK, Brüttsch R. Endocarditis at a large community hospital with on-site cardiac surgery. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2021;33:100734.
- Wu Z, Chen Y, Xiao T, Niu T, Shi Q, Xiao Y. Epidemiology and risk factors of infective endocarditis in a tertiary hospital in China from 2007 to 2016. *BMC Infect Dis.* 2020;20:428.
- Castillo JC, Anguita MP, Torres F, Siles JR, Mesa D, Vallés F. Risk factors associated with endocarditis without underlying heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:304-7.
- Conde JM, Camacho CP, Quintana M, De la Torre VA, Brito CA, Bello CDA. Endocarditis infecciosa. *Rev Hosp Jua Mex.* 2017;84:143-66.

22. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaigen A, Lacasse M, Gaborit C, Boutoile D, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. *PLoS ONE*. 2019;14:e0223857.
23. Bentata Y. Physiopathological approach to infective endocarditis in chronic hemodialysis patients: left heart versus right heart involvement. *Ren Fail*. 2017;39:432-9.
24. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, Gardin JM, Saravolatz LD. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg*. 2007;83:2081-6.
25. Castillo FJ, Anguita MP, Castillo JC, Carrasco F, Ruiz M, Delgado M, et al. Left-sided native valve infective endocarditis: influence of age and the presence of underlying heart disease. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:475-80.
26. DeSimone DC, Baddour LM, Lahr BD, Chung HH, Wilson WR, Steckelberg JM; the Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Euthermic endocarditis. *PLoS ONE*. 2013;8:e8014.
27. Schirone L, Iaccarino A, Saade W, D'Abramo M, De Bellis A, Frati G, et al. Cerebrovascular complications and infective endocarditis: impact of available evidence on clinical outcome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4109358.
28. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, Tanaka J, Mihara H, Gurudevam SV, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:149-54.
29. Castillo JC, Anguita MP, Ramírez A, Siles JR, Torres F, Mesa D, et al. Long term outcome of infective endocarditis in patients who were not drug addicts: a 10 year study. *Heart*. 2000;83:525-30.
30. Nori U, Manoharan A, Thornby JI, Yee J, Parasuraman R, Ramanathan V. Mortality risk factors in chronic haemodialysis patients with infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2184-90.
31. Akinosoglou K, Apostolakis E, Marangos M, Pasvol G. Native valve right sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med*. 2013;24:510-9.
32. Ramadan FB, Beanlands DS, Burwash IG. Isolated pulmonic valve endocarditis in healthy hearts: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol*. 2000;16:1282-8.
33. Castillo JC, Anguita MP, Ruiz M, Peña L, Santisteban M, Puentes M, et al. Cambios epidemiológicos de la endocarditis infecciosa sobre válvula nativa. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:594-8.
34. Hai PD, Son PN, Thi Thu Huong N, Thanh Binh N, Thi Viet Hoa L, Manh Dung N. A case of *Streptococcus thoraltensis* bacteremia and prosthetic valve endocarditis in a 68-year-old Vietnamese man. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925752.
35. Méndez LJ, Rangel PM, Hernández F, Flores A, Galicia G, Manzano P, et al. First report of infectious endocarditis due to *Histoplasma capsulatum* in Mexico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2019;57:181-6.



# Procalcitonina y proteína C reactiva: marcadores en el diagnóstico temprano de fuga anastomótica

## *Procalcitonin and C-reactive protein: markers in the early diagnosis of anastomotic leak*

Isadora G. Maldonado-Hernández<sup>1,2\*</sup>, Eduardo Vega-Chavarría<sup>1</sup>, Yamir A. Nacud-Bezies<sup>1</sup>,  
Hid F. Cordero-Franco<sup>3</sup> y Gerardo C. Palacios-Saucedo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Digestiva, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); <sup>2</sup>División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey; <sup>3</sup>Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud, Centro de Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN), Delegación Nuevo León, IMSS; <sup>4</sup>División de Investigación en Salud, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, IMSS. Monterrey, Nuevo León, México

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la eficacia de la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR) séricas en el diagnóstico de fuga anastomótica (FA) en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal. **Método:** Prueba diagnóstica en un hospital de tercer nivel. Se excluyeron los pacientes que no tuvieron mediciones preoperatorias de PCT y PCR. Se eliminaron los que cursaron con infección posoperatoria no relacionada con FA. Las medidas de eficacia diagnóstica fueron sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN), razones de verosimilitud positiva (RV+) y negativa (RV-), y área bajo la curva característica operativa del receptor (AUROC). **Resultados:** Se analizaron 39 pacientes, de los cuales 6 (15.4%) tuvieron FA. La PCT y la PCR aumentaron al segundo día posoperatorio solo en los pacientes con FA. Los puntos de corte al día 2 fueron 1.55 ng/ml para PCT y 11.25 mg/l para PCR. La prueba más eficaz fue la PCR al día 2 (AUROC: 1.00; S: 100%; E: 96.7%; VPP: 85.7%; VPN: 100%; RV+: 33.0). **Conclusiones:** La PCR en el segundo día posoperatorio fue la prueba más eficaz en el diagnóstico temprano de FA en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal, con un punto de corte inferior a lo reportado en la literatura internacional.

**Palabras clave:** Fuga anastomótica. Sensibilidad y especificidad. Curva ROC. Valor predictivo de las pruebas. Procalcitonina. Proteína C reactiva.

### Abstract

**Objective:** To determine the efficacy of serum procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) in the early diagnosis of anastomotic leak (AL) in patients undergoing colorectal surgery. **Method:** Diagnostic test in a tertiary care hospital. Patients who did not have preoperative measurements of PCT and CRP were excluded. Those with postoperative infection not related to AL were eliminated. The diagnostic efficacy measures were sensitivity (Sn), specificity (Sp), positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, positive (LR+) and negative (LR-) likelihood ratios, and area under the receiver operating characteristic curve (AUROC). **Results:** Thirty-nine patients were analyzed; six had AL (15.4%). PCT and CRP increased on the second postoperative day, only in patients with AL. The cut-off points at the second postoperative day were 1.55 ng/mL for PCT and 11.25 mg/L for CRP. The most efficacious test was PCR at second postoperative day (AUROC: 1.00; Sn: 100%; Sp: 96.7%; PPV: 85.7%; NPV: 100%; LR+: 33.0). **Conclusions:** CRP at second postoperative day was the most effective test in the early diagnosis of AL in patients undergoing colorectal surgery, with a cut-off point lower than that reported in the international literature.

**Keywords:** Anastomotic leak. Sensitivity and specificity. ROC curve. Predictive value of tests. Procalcitonin. C-reactive protein.

#### \*Correspondencia:

Isadora G. Maldonado-Hernández  
E-mail: maldonadoisa05@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 15-02-2022  
Fecha de aceptación: 04-05-2022  
DOI: 10.24875/CIRU.22000116

Cir Cir. 2023;91(4):542-549  
Contents available at PubMed  
[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

## Introducción

La dehiscencia o fuga anastomótica (FA) es una de las complicaciones más serias de la cirugía digestiva debido al mayor riesgo de complicaciones graves y muerte<sup>1</sup>. La frecuencia con que se presenta es variable, situándose entre el 0.3% y el 33%<sup>2-7</sup>. La mortalidad asociada a la FA se reporta entre el 0.5% y el 45.5%<sup>2-4,6</sup>. Dentro de los factores de riesgo que se conocen se encuentran el sexo masculino, la hipertensión arterial, las transfusiones perioperatorias, más de 3 puntos en la escala de comorbilidad de Charlson, la localización distal de la anastomosis, la malnutrición, la inmunosupresión, la diabetes, el antecedente de uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos y la radioterapia<sup>1,4,7,8</sup>.

El diagnóstico temprano de la FA es crucial para una evolución favorable del paciente. Sin embargo, no es fácil en el posoperatorio temprano, en ausencia de manifestaciones clínicas<sup>9</sup>. Por tal motivo, es imperativo contar con recursos auxiliares de laboratorio y gabinete que incrementen la eficacia diagnóstica. Al respecto, es común que se decida realizar una tomografía computarizada para refinar el diagnóstico, la cual ha mostrado una sensibilidad del 69%<sup>6</sup>. Esto implica la necesidad de contar con un recurso diagnóstico más rápido, preciso y asequible.

Desde hace varios años se han utilizado parámetros de laboratorio medidos en muestras de sangre venosa en el posoperatorio, siendo dos de ellos la procalcitonina (PCT) y la proteína C reactiva (PCR). En primer lugar, la PCT es una prohormona peptídica cuyo precursor, la preprocalcitonina, se sintetiza inicialmente en las células C tiroideas, siendo normal encontrar valores séricos muy bajos (< 0.05 ng/ml) en condiciones fisiológicas, pero aumentando de 100 a 1000 veces su síntesis extratiroidea como resultado de la presencia de endotoxinas y de citocinas como la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1b<sup>10</sup>. Así, se ha utilizado con cierto éxito en diferentes contextos diagnósticos relacionados con la bacteriemia, tales como complicaciones infecciosas de quemaduras y politraumatismos, meningitis bacteriana, septicemia y pancreatitis, entre otras<sup>11</sup>. El segundo marcador es la PCR, una proteína pentamérica sintetizada por el hígado, cuyos niveles aumentan en respuesta a la inflamación en virtud de sus propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias<sup>12</sup>. Este marcador, extensamente estudiado para

distinguir infecciones bacterianas de las no bacterianas en pacientes febriles, puede ser una alternativa costo-efectiva en entornos de recursos limitados como parte del algoritmo diagnóstico en cada situación clínica particular<sup>13</sup>. Así, aunque el análisis de la eficacia diagnóstica de la PCT y la PCR para la FA ha sido objeto de estudio desde hace varios años, los puntos de corte para dichos marcadores son variables, reportándose de 50 a 245 mg/l<sup>14-20</sup> para la PCR y de 0.27 a 5.27 ng/ml<sup>15,18,19,21,22</sup> para la PCT. Esta heterogeneidad de puntos de corte dificulta el diagnóstico temprano de FA. Además, no se encontraron estudios relacionados en población mexicana. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de la PCT y la PCR séricas en el diagnóstico temprano de FA en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal.

## Método

Se realizó un estudio ambispectivo de prueba diagnóstica en pacientes intervenidos por cirugía colorrectal en un hospital de tercer nivel que atiende pacientes del noreste de México. Mediante un muestreo no probabilístico, por casos consecutivos, se incluyeron los pacientes sometidos a cirugía electiva de anastomosis convencional o laparoscópica, durante los meses de mayo a diciembre de 2021. Se excluyeron aquellos que no contaban con determinaciones preoperatorias de PCT o PCR y quienes, al momento del preoperatorio, mostraron datos clínicos o de laboratorio de alguna infección activa (que elevarían la PCT y la PCR). Se eliminaron los pacientes que cursaron con alguna infección concurrente en el posoperatorio, no relacionada con una FA (infección urinaria y neumonía).

## Procedimientos

Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Ética e Investigación del hospital, se consultaron retrospectivamente los expedientes clínicos de los pacientes cuya anastomosis colorrectal se realizó en los meses de mayo a octubre de 2021. Se incluyeron en el estudio si cumplieron los criterios de selección y contaron con las determinaciones preoperatorias y posoperatorias de PCT, PCR y leucocitos totales. Posteriormente, se valoró la inclusión prospectiva de pacientes prequirúrgicos que cumplieran los criterios; se les explicó el objetivo del estudio y se les invitó a participar mediante la firma del consentimiento

informado. En total, se realizaron cuatro mediciones de cada marcador inflamatorio: la primera el día previo a la cirugía y las siguientes tres a los días 1, 2 y 3 del posoperatorio, todas en muestras de sangre venosa. Las determinaciones séricas de PCT y PCR se realizaron mediante el método de absorbancia, con Alinity Hc (Abbott, Illinois, USA, 2016). Asimismo, el recuento leucocitario se realizó por método de conteo automático por hemocitómetro, con KX-21N (Sysmex Corporation, USA, 2015). Para documentar o descartar la presencia de FA se vigiló a los pacientes desde el primer día posoperatorio hasta el alta a domicilio. Se definió la FA por hallazgo en la reintervención de drenaje fecaloide de la herida, extravasación de contraste en el enema o presencia de aire o líquido en la región anastomótica visualizada por tomografía computarizada. El alta a domicilio se otorgó de acuerdo con las indicaciones del médico tratante si las condiciones clínicas del paciente lo permitieron.

### **Aspectos éticos**

El proyecto se sometió al Comité Local de Investigación 1901 del Instituto Mexicano del Seguro Social y fue aceptado con el número R-2021-1901-084. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes que, a partir de la aprobación del protocolo, firmaron un consentimiento válidamente informado para su inclusión en el estudio. Asimismo, los expedientes de aquellos operados antes de la aprobación del protocolo fueron consultados una vez que este fue aprobado y manejados con absoluta discreción, respetando su anonimato.

### **Análisis estadístico**

Se estimaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y proporciones para las variables categóricas. Se usó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de rangos de edad y días de estancia hospitalaria entre pacientes con y sin FA. Las proporciones de variables categóricas se compararon mediante la prueba  $\chi^2$ . Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

La eficacia de las pruebas de PCT y PCR se evaluó con las medidas de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), área bajo la curva característica del receptor operativo (AUROC), razón de verosimilitud positiva

(RV+) y razón de verosimilitud negativa (RV-), con intervalos de confianza del 95%. Se determinó el punto de corte para PCT, PCR y recuento leucocitario mediante el cálculo del índice de Youden ( $S + E - 1$ ). Las estimaciones de dichos indicadores se realizaron con el paquete estadístico gratuito Epidat 3.1<sup>23</sup>. Los indicadores de eficacia diagnóstica se consideraron inaceptables, aceptables o ideales, de acuerdo con los siguientes criterios<sup>24-27</sup>: S, VPP y VPN, ideales  $\geq 80\%$ , aceptable 60-79.9% e inaceptable  $< 60\%$ ; E, ideal  $\geq 95\%$ , aceptable 90-94.9% e inaceptable  $< 90\%$ ; RV+, ideal  $\geq 10$ , aceptable 5-10 e inaceptable  $< 5$ ; y AUROC, ideal  $> 0.90$ , aceptable 0.70-0.90 e inaceptable  $< 0.70$ .

## **Resultados**

Se realizaron determinaciones de laboratorio en 42 pacientes y se eliminaron tres (sin FA), dado que dos presentaron neumonía y uno infección urinaria al primer día posoperatorio. Los tres pacientes eliminados del análisis no fueron diferentes del resto de la muestra. Finalmente se contó con 39 pacientes, con un promedio de edad de  $51.9 \pm 13.2$  años. El 43.6% eran mujeres. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (30.8%). El diagnóstico preoperatorio más frecuente fue cáncer, en el 38.5% de los pacientes, y la anastomosis colon-recto fue el tipo más frecuente. Del total de la muestra, el 15.4% presentaron FA. De las variables clínicas y quirúrgicas analizadas, solo la edad y los días de estancia hospitalaria fueron significativamente mayores entre los pacientes con FA ( $p < 0.05$  y  $p < 0.0001$ , respectivamente) (Tabla 1).

### **Evolución posoperatoria de la PCT, la PCR y el recuento leucocitario**

Las concentraciones sanguíneas de PCT y PCR aumentaron al segundo y tercer días de posoperatorio en los pacientes con FA, mientras que en aquellos sin FA permanecieron en valores similares a los preoperatorios (Figs. 1 y 2). Los leucocitos totales se incrementaron el primer día, tanto en pacientes con FA como sin ella, manteniéndose estables y sin diferencia entre grupos al segundo y tercer días de posoperatorio (Fig. 3).

### **Eficacia diagnóstica de la PCT, la PCR y los leucocitos totales**

En la búsqueda de los puntos de corte ideales, la PCT y la PCR mostraron AUROC ideales, mientras

**Tabla 1. Características clínicas y quirúrgicas de los pacientes sometidos a anastomosis intestinal**

	Total, n = 39 (%)	Fuga anastomótica		p
		Sí, n = 6 (%)	No, n = 33 (%)	
Edad, años (media ± DE)	51.9 ± 13.2	63.7 ± 7.9	49.8 ± 12.8	0.011
Sexo				0.374
Mujeres	17 (43.6)	4 (66.7)	13 (39.4)	
Hombres	22 (56.4)	2 (33.3)	20 (60.6)	
Comorbilidades				0.266
Ninguna	12 (30.8)	2 (33.3)	10 (30.3)	
Hipertensión arterial	12 (30.8)	1 (16.7)	11 (33.3)	
Diabetes	8 (20.5)	2 (33.3)	6 (18.2)	
Otras	7 (17.9)	1 (3.0)	6 (18.2)	
Diagnósticos preoperatorios				0.130
Cáncer	15 (38.5)	4 (66.7)	11 (33.3)	
Enfermedad diverticular	7 (17.9)	0 (0)	4 (7)	
Perforación intestinal	7 (17.9)	1 (16.7)	6 (18.2)	
Enfermedad de Crohn	4 (10.3)	0 (0)	4 (12.1)	
CUCI	4 (10.3)	0 (4)	4 (12.1)	
Otros	3 (7.7)	1 (16.7)	4 (12.1)	
Tipos de anastomosis				0.321
Colon-recto	22 (56.4)	2 (33.3)	20 (60.6)	
Íleon-recto	8 (20.5)	1 (16.7)	7 (21.2)	
Íleon-transverso	7 (17.9)	2 (33.3)	5 (15.2)	
Íleon-ano	2 (5.1)	1 (16.7)	1 (3.0)	
Tipo de sutura				1.000
Manual	15 (38.5)	2 (33.3)	13 (39.4)	
Mecánica	24 (61.5)	4 (66.7)	20 (60.6)	
Abordaje quirúrgico				0.387
Laparotomía	18 (46.2)	4 (66.7)	14 (42.4)	
Laparoscopia	21 (53.8)	2 (33.3)	19 (57.6)	
Tipo de resección				0.520
Colon derecho	14 (35.9)	2 (33.3)	12 (36.4)	
Sigmoides	13 (33.3)	2 (33.3)	11 (33.3)	
Recto	6 (15.4)	0 (0)	6 (18.2)	
Colectomía parcial	4 (10.3)	1 (16.7)	3 (9.1)	
Colectomía total	2 (5.1)	1 (16.7)	3.0)	
Estancia hospitalaria, días (media ± DE)	4.9 ± 1.8	8.5 ± 1.0	4.3 ± 0.9	< 0.0001

CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica; DE: desviación estándar.

que en los leucocitos totales fue aceptable solo en el día 3 del posoperatorio. La S de los tres marcadores fue ideal en los tres días posoperatorios, pero no así la E, que fue ideal al segundo día posoperatorio solo para la PCR. Además, dicho marcador fue el que mejores VPP alcanzó en los días 2 y 3 (85.7% y 75%, respectivamente) y el que obtuvo las RV+ más altas (33 y 16.5, respectivamente). La PCT mostró una E y un VPP inaceptables. Todos los VPN fueron ideales. Dado el aumento consistente de la PCT y la PCR a partir del día 2 de posoperatorio, los puntos de corte en ese momento fueron

1.55 ng/ml y 11.25 mg/l, respectivamente. Finalmente, los indicadores de eficacia diagnóstica de los leucocitos totales fueron, en su mayoría, inaceptables (Tabla 2).

## Discusión

En el presente estudio se encontró que la PCR obtuvo un rendimiento diagnóstico superior a la PCT y los leucocitos totales al segundo día posoperatorio. Este resultado es de gran importancia en el seguimiento intrahospitalario del paciente, ya que



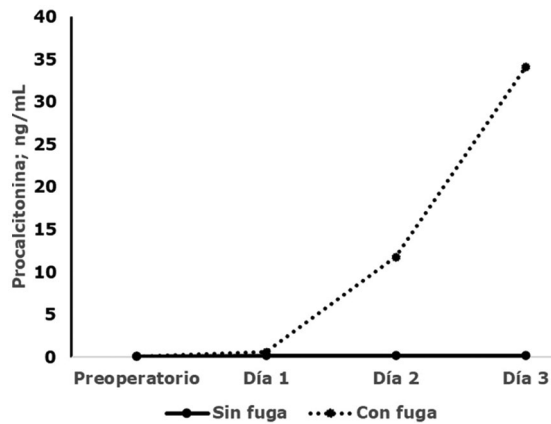


Figura 1. Mediana de las concentraciones preoperatorias y posoperatorias de procalcitonina en 6 pacientes con fuga anastomótica y 33 pacientes sin fuga anastomótica.

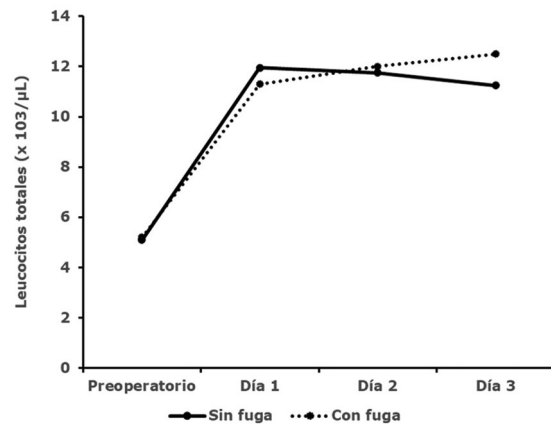


Figura 3. Mediana de las concentraciones preoperatorias y posoperatorias de leucocitos totales en 6 pacientes con fuga anastomótica y 33 sin fuga anastomótica.

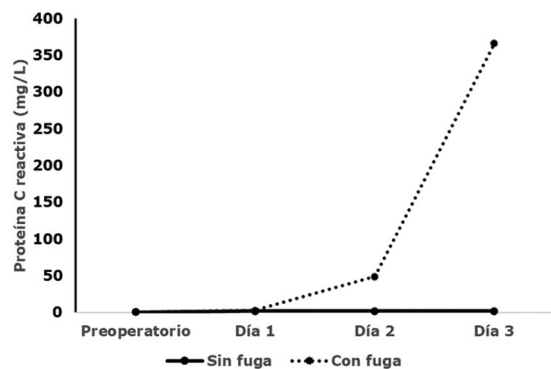


Figura 2. Mediana de las concentraciones preoperatorias y posoperatorias de proteína C reactiva en 6 pacientes con fuga anastomótica y 33 sin fuga anastomótica.

permitiría reconsiderar la decisión de un alta temprana<sup>19</sup>. Un aspecto importante de este estudio es el punto de corte de la PCR. En este trabajo se encontró en 11.25 mg/l al día 2, mientras que en los estudios internacionales es muy variable, oscilando desde 44.32 mg/l en Turquía<sup>28</sup> hasta 245.64 mg/l en Polonia<sup>18</sup>. Además, los días posoperatorios en los que se encontraron los mejores puntos de corte también son controversiales en la literatura, desde el día 2 en Croacia<sup>15</sup> hasta el día 6 en Portugal<sup>16</sup>. A estas discrepancias se suman las de la PCT. Como ejemplo, el presente estudio determinó un punto de corte de 1.55 ng/ml al día 2, mientras que se observan niveles desde 0.24 ng/ml en Polonia<sup>21</sup> hasta 5.27 ng/ml en Malasia<sup>22</sup>. De igual manera, los días posoperatorios de sus mejores puntos de corte también son variables, desde el día

3 en Polonia y Malasia<sup>18,21,22</sup> hasta el día 5 en España<sup>29</sup>. Así, puede observarse que los puntos de corte de ambos marcadores inflamatorios son relativamente variables entre poblaciones. Al respecto, cabe considerar que no se encontraron estudios similares en población mexicana, por lo que este estudio es necesario para robustecer el cuerpo de evidencia científica disponible para la práctica quirúrgica mexicana.

Los pacientes del presente estudio tuvieron niveles diagnósticos de ambos marcadores de menor magnitud que otras poblaciones, por lo que una implicación práctica de este trabajo es que, con valores inferiores a los internacionalmente publicados, se puede tener un alto grado de sospecha de FA. Con base en esto, parece razonable posponer el egreso de un paciente operado que presenta esas cifras de PCR (el marcador inflamatorio que logró los más altos índices de eficacia diagnóstica) mientras se corrobora el diagnóstico. Además, en este estudio se pudo hacer evidente la evolución posoperatoria de las concentraciones circulantes de ambos marcadores inflamatorios, junto con el recuento leucocitario total. Sobre esto, es pertinente mencionar que la cifra de leucocitos forma parte del arsenal ordinario del laboratorio clínico, pero mostró una eficacia diagnóstica pobre, en comparación con la PCR y la PCT.

Derivado de los resultados de este trabajo, es pertinente recomendar la vigilancia diaria de los niveles de PCR o, en su ausencia, de la PCT, ya que, al menos en esta población, mostraron un aumento consistente desde el segundo día posoperatorio. Asimismo, pudo observarse que ambos marcadores

**Tabla 2. Eficacia diagnóstica en las mediciones séricas posoperatorias de procalcitonina, proteína C reactiva y leucocitos totales en el diagnóstico temprano de fuga anastomática**

Marcador	AUROC (IC95%)	Punto de corte	S (IC95%)	E (IC95%)
PCT día 1	0.94 (0.85-1.00)	0.35 ng/ml	100% (91.7-100)	69.7% (52.5-86.9)
PCT día 2	1.00 (1.00-1.00)	1.55 ng/ml	100% (91.7-100)	81.8% (67.1-96.5)
PCT día 3	1.00 (1.00-1.00)	13.4 ng/ml	100% (91.7-100)	84.9% (71.1-98.6)
PCR día 1	0.83 (0.66-0.99)	2.1 mg/l	100% (91.7-100)	51.5% (33.0-70.1)
PCR día 2	1.00 (1.00-1.00)	11.25 mg/l	100% (91.7-100)	96.7% (89.6-100)
PCR día 3	1.00 (1.00-1.00)	63.85 mg/l	100% (91.7-100)	93.9% (84.3-100)
Leucocitos día 1	0.43 (0.24-0.63)	10.8 mil/μl	100% (91.7-100)	27.3% (10.6-44.0)
Leucocitos día 2	0.52 (0.33-0.71)	11.7 mil/μl	83.3% (45.2-100)	45.5% (27.0-64.0)
Leucocitos día 3	0.86 (0.76-1.00)	11.6 mil/μl	100% (91.7-100)	57.6% (39.2-76.0)
Marcador	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	RV+ (IC95%)	RV- (IC95%)
PCT día 1	37.5% (10.7-64.4)	100% (97.8-100)	3.30 (1.97-5.54)	*
PCT día 2	50.0% (17.5-82.4)	100% (98.2-100)	5.50 (2.67-11.34)	*
PCT día 3	54.5% (20.6-88.5)	100% (98.2-100)	6.60 (2.94-14.80)	*
PCR día 1	27.3% (6.4-48.2)	100% (97.1-100)	2.06 (1.45-2.93)	*
PCR día 2	85.7% (52.7-100)	100% (98.4-100)	33.0 (4.79-227.36)	*
PCR día 3	75.0% (38.7-100)	100% (98.4-100)	16.50 (4.31-63.22)	*
Leucocitos día 1	20.0% (4.0-36.0)	100% (94.4-100)	1.38 (1.12-1.69)	*
Leucocitos día 2	21.7% (2.7-40.8)	93.8% (78.8-100)	1.53 (0.95-2.46)	0.37 (0.06-2.28)
Leucocitos día 3	30.0% (7.4-52.6)	100% (97.4-100)	1.38 (1.12-1.69)	*

\*Cálculo no posible debido a que no hubo falsos negativos.

AUROC: área bajo la curva característica operativa de receptor; E: especificidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RV+: razón de verosimilitud positiva; RV-: razón de verosimilitud negativa; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

ofrecieron una S muy alta, pero con una E diferente. En muchos de los estudios consultados se pudo evidenciar una S menor de la PCR, comparada con este trabajo, aun con puntos de corte diagnóstico superiores. Un ejemplo es el estudio de Benoit et al.<sup>30</sup>, en Francia, que obtuvo una S del 63.6%<sup>30</sup>. Otros estudios en España<sup>29</sup>, Portugal<sup>16</sup> y Brasil<sup>14,20</sup> mostraron resultados algo superiores, pero ninguno cercano al 100%, y dos estudios realizados en Polonia encontraron una S del 92%<sup>21</sup> y del 100%<sup>18</sup>. La E de esta proteína osciló desde el 66.1% en Turquía<sup>28</sup> hasta el 98% en Polonia<sup>18</sup>.

En el caso de la PCT, la variabilidad internacional es más evidente, con una S tan baja como el 69% en Croacia<sup>15</sup> y hasta el 100% en Malasia<sup>22</sup>. También la E de este marcador osciló desde el 68%<sup>21</sup> hasta el 100%<sup>18</sup> en Polonia. Estas discrepancias en cuanto a la eficacia diagnóstica de ambas pruebas representan un reto

para el cirujano usuario de literatura científica, y con más razón tratándose de México, donde no se encontró registro de ningún artículo publicado sobre estos marcadores. De acuerdo con estos resultados, es evidente el papel de la PCR como una prueba que puede ser útil y precisa para el diagnóstico temprano de FA. Según lo previamente expresado en el marco teórico de este trabajo, la importancia fisiológica de dicho marcador se debe a sus propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias<sup>12</sup>, y puede representar una opción asequible dentro de la batería de recursos auxiliares de diagnóstico para el cirujano en un hospital con recursos limitados<sup>13</sup>.

### Limitaciones

Es pertinente reconocer el reducido tamaño de la muestra, lo cual se debe a que hubo pocas cirugías de

anastomosis intestinal, muy probablemente por las restricciones impuestas por la pandemia de COVID-19. Esto pudo incidir en la estimación de los indicadores de eficacia diagnóstica, por lo que estos resultados deben tomarse con precaución y continuar con más estudios multicéntricos en población mexicana. Una fortaleza de este estudio es la inclusión de diferentes medidas de eficacia diagnóstica, lo cual pudo otorgar una visión integral del rendimiento diagnóstico de cada prueba.

## Conclusiones

La PCR en el segundo día posoperatorio fue la prueba con mayor eficacia en el diagnóstico temprano de FA en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal, con un punto de corte inferior a lo reportado en la literatura internacional. Se recomienda continuar con esta línea de investigación con el objetivo de obtener estimaciones más precisas, tanto de los puntos de corte como de los indicadores de eficacia diagnóstica. Esto permitirá que el cirujano cuente con evidencia oportuna que le permita sustentar sus decisiones clínicas, sean de alta temprana o de vigilancia intrahospitalaria más estrecha.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al personal de laboratorio clínico de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social, de Monterrey, Nuevo León, por las facilidades para la realización de las pruebas.

## Financiamiento

Los autores declaran que este estudio no ha recibido soporte financiero.

## 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. Campos-Campos SF, Ureña-Álvarez JA, Fuentes-Orozco C, Barbosa-Camacho FJ, Barrera-López FJ, Jiménez-ley V, et al. Dehiscencia de anastomosis gastrointestinal: qué hacer y qué no hacer. *Cir Gen.* 2019;41:243-55.
2. Broda M, Schlesinger NH. Prevention of anastomotic leak following surgical treatment for rectal cancer. *Dan Med J.* 2020;67:A04200286.
3. Álvarez-Villaseñor AS, Prado-Rico SC, Morales-Alvarado JI, Reyes-Aguirre LL, Fuentes-Orozco C, González-Ojeda A. Factores asociados a dehiscencia de anastomosis intestinal. *Cir Cir.* 2021;89:233-42.
4. Sánchez-Guillén L, Frasson M, García-Granero A, Pellino G, Flor-Lorenzte B, Álvarez-Sarrado E, et al. Risk factors for leak, complications and mortality after ileocolic anastomosis: comparison of two anastomotic techniques. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101:571-8.
5. Kryzauskas M, Bausys A, Jakubauskas M, Valciukiene J, Makunaite G, Jasiunas E, et al. Intraoperative testing of colorectal anastomosis and the incidence of anastomotic leak: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99:e23135.
6. Marres CCM, van de Ven AWH, Leijssen LGJ, Verbeek PCM, Bemelman WA, Buskens CJ. Colorectal anastomotic leak: delay in re-intervention after false-negative computed tomography scan is a reason for concern. *Tech Coloproctol.* 2017; 21:709-14.
7. Thomas M, Margolin D. Management of colorectal anastomotic leak. *Clin Colon Rectal Surg.* 2016;29:138-44.
8. Nikolian VC, Kamdar NS, Regenbogen SE, Morris AM, Byrn JC, Suwanabol PA, et al. Anastomotic leak after colorectal resection: a population-based study of risk factors and hospital variation. *Surgery.* 2017;161:1619-27.
9. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:569-76.
10. Cleland DA, Eranki AP. Procalcitonin. En: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. [citado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969616>.
11. Azzini AM, Dorizzi RM, Sette P, Vecchi M, Coledan I, Righi E, et al. A 2020 review on the role of procalcitonin in different clinical settings: an update conducted with the tools of the evidence based laboratory medicine. *Ann Transl Med.* 2020;8:610.
12. Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C reactive protein. En: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021. [citado el 14 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28722873>.
13. Escadañal C, Incardona S, Fernández-Carballo BL, Dittrich S. The good and the bad: using C reactive protein to distinguish bacterial from non-bacterial infection among febrile patients in low-resource settings. *BMJ Glob Health.* 2020;5:e002396.
14. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012;10:87-91.
15. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rancić-Žurić I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J.* 2012;53:612-9.
16. Silvestre J, Rebanda J, Lourenço C, Póvoa P. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early detection of infection after elective colorectal surgery — a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:444.
17. Chaudhury PK, Jeschke MG, Monson JR. Evidence Based Reviews in Surgery Group. What is the diagnostic value of C-reactive protein for the prediction and the exclusion of postoperative infectious complication after colorectal surgery? *Can J Surg.* 2014;57:417-9.
18. Zawadzki M, Czarniecki R, Rzaca M, Obuszko Z, Velchuru VR, Witkiewicz W. C-reactive protein and procalcitonin predict anastomotic leaks following colorectal cancer resections — a prospective study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2016;10:567-73.

19. Muñoz JL, Álvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc*. 2018;32:4003-10.
20. Messias BA, Botelho RV, Saad SS, Mocchetti ER, Turke KC, Waisberg J. Serum C-reactive protein is a useful marker to exclude anastomotic leakage after colorectal surgery. *Sci Rep*. 2020;10:1687.
21. Wierdak M, Pisarska M, Kuśnierz-Cabala B, Kisielewski M, Major P, Witowski JS, et al. Use of inflammatory markers in the early detection of infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery with the ERAS protocol. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2018;13:315-25.
22. Hayati F, Mohd-Azman ZA, Nasuruiddin DN, Mazlan L, Zakaria AD, Sagap I. Serum procalcitonin predicts anastomotic leaks in colorectal surgery. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18:1821-5.
23. Hervada-Vidal X, Santiago-Pérez MI, Vázquez-Fernández E, Castillo-Salgado C, Loyola-Elizondo E, Silva-Ayçaguer LC. Epidat 3.0: programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. *Rev Esp Salud Publica*. 2004;78:277-80.
24. Cordero-Franco HF, Salinas-Martínez AM, García-Álvarez TA, Maldonado-Sánchez EV, Guzmán-de la Garza FJ, Mathiew-Quiros A. Discriminatory accuracy of preeclampsia risk factors in primary care. *Arch Med Res*. 2018;49:240-7.
25. Grimes DA, Schulz KF. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet*. 2005;365:1500-5.
26. Deeks JJ. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ*. 2004;329:168-9.
27. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr*. 2007;96:644-7.
28. Aaron DJ, Anandhi A, Sreenath GS, Sureshkumar S, Shaikh OH, Balasubramanian V, et al. Serial estimation of serum C-reactive protein and procalcitonin for early detection of anastomotic leak after elective intestinal surgeries: a prospective cohort study. *Turkish J Surg*. 2021;37:22-7.
29. García-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2013;56:475-83.
30. Benoit O, Faron M, Margot N, Creavin B, Debove C, Tiret E, et al. C-reactive protein values after colorectal resection: can we discharge a patient with a C-reactive protein value >100? A retrospective cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2019;62:88-96.

# Aplicación de redes neuronales artificiales en el liderazgo asignado y el éxito académico en egresados de medicina

## *Application of artificial neural networks in assigned leadership and academic success in medical graduates*

Efrén R. Ponce-Rosas<sup>1\*</sup>, Rocío Dávila-Mendoza<sup>1</sup>, Irma Jiménez-Galván<sup>1</sup>, Miguel A. Fernández-Ortega<sup>2</sup>, Armando Ortiz-Montalvo<sup>3</sup> y Guillermo Fajardo-Ortiz<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Subdivisión de Medicina Familiar, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina; <sup>2</sup>Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud; <sup>3</sup>Secretaría de Educación Médica, Facultad de Medicina; <sup>4</sup>Subdivisión de Educación Continua, División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

### Resumen

**Objetivo:** Aplicar un modelo de análisis de redes neuronales artificiales (RNA) para identificar las variables que predicen el liderazgo asignado y el éxito académico en egresados de seis generaciones de la carrera de Medicina. **Método:** Estudio analítico, retrospectivo y comparativo. Participaron 1434 egresados. Se envió un cuestionario por correo electrónico que incluyó el consentimiento de participación voluntaria. Se realizó análisis estadístico multivariado mediante RNA del tipo perceptrón multi-capas, árboles de decisión y análisis de impulsores. **Resultados:** Las RNA identificaron siete variables independientes que predijeron el éxito profesional y ocho para el liderazgo en los médicos egresados. Los árboles de decisión identificaron diferencias significativas en las variables desempeño profesional ( $p = 0.000$ ), edad ( $p = 0.005$ ) y actividades de educación continua ( $p = 0.034$ ) relacionadas con el éxito profesional, y para el liderazgo las variables sexo ( $p = 0.000$ ), promedio en el bachillerato ( $p = 0.042$ ), realizar práctica clínica en el servicio social ( $p = 0.002$ ) y actividades de educación continua ( $p = 0.011$ ). **Conclusiones:** Las RNA identificaron las principales variables independientes predictoras del éxito profesional y el liderazgo de los egresados. El estudio abre dos líneas de investigación poco estudiadas con las técnicas de RNA en el área de la medicina.

**Palabras clave:** Carrera de Medicina. Seguimiento de egresados. Liderazgo. Éxito académico. Redes neuronales artificiales.

### Abstract

**Objective:** To apply an artificial neural networks analysis (ANN) model to identify variables that predict assigned leadership and academic success in graduates of six generations of medical school. **Method:** Analytical, retrospective, comparative study. A total of 1434 graduates participated. A questionnaire was sent to them by e-mail including a voluntary participation consent. A multivariate statistical analysis using multi-layer perceptron ANN, decision trees and driver analysis was performed. **Results:** The ANN identified seven independent variables that predicted professional success and eight for leadership in medical graduates. The decision trees identified significant differences in the variables professional performance ( $p = 0.000$ ), age ( $p = 0.005$ ) and continuing education activities ( $p = 0.034$ ) related to professional success, and for leadership the variables gender ( $p = 0.000$ ), high school grades ( $p = 0.042$ ), performing clinical practice during the social service year ( $p = 0.002$ ) and continuing education activities ( $p = 0.011$ ). **Conclusions:** The ANN identified the main independent predictor variables of professional success and leadership of the graduates. This study opens up two new lines of research little studied with the techniques of in the area of medicine.

**Keywords:** Medical career. Graduate follow-up. Leadership. Academic success. Artificial neural networks.

#### \*Correspondencia:

Efrén R. Ponce-Rosas  
E-mail: ipr@unam.mx

Fecha de recepción: 14-06-2022

Fecha de aceptación: 29-07-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000318

Cir Cir. 2023;91(4):550-560

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/>).



## Introducción

Para la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), y en particular la Facultad de Medicina, los estudios de seguimiento de egresados representan un área muy importante por la información que se obtiene de los alumnos que egresan de su plan de estudios y de su posible impacto en la práctica profesional, educativa y social del país. En el plan de estudios vigente de la Facultad de Medicina de la UNAM (Plan 2010) se contempla el seguimiento de egresados para obtener información acerca de las siguientes áreas generales: campo laboral, perfil profesional, ingreso al sistema nacional de residencias médicas y desempeño académico y profesional. El mismo plan de estudios contempla la necesidad de hacer estudios comparativos de sus egresados en su desempeño profesional. Técnicamente, los estudios de seguimiento no son sencillos de realizar por la gran dispersión geográfica de los egresados y las diferentes instituciones laborales, tipo de práctica pública o privada, administración y gerencia en medicina, entre otros factores de los egresados. Por estas razones, en este trabajo de seguimiento de egresados existe interés por estudiar dos áreas de importancia para la Facultad de Medicina: el liderazgo y el éxito académico. El abordaje para estudiar estos dos aspectos es de tipo predictivo, usando técnicas multivariadas que en los últimos años se han comenzado a utilizar en la investigación médica educativa: las redes neuronales artificiales (RNA).

Las RNA son sistemas de procesamiento de información cuya estructura y funcionamiento están inspirados en las redes neuronales biológicas<sup>1</sup>. El término «red neuronal» se aplica a una familia de modelos que se caracterizan por un gran espacio de parámetro y una estructura flexible, y proviene de los estudios sobre el funcionamiento del cerebro<sup>2</sup>.

Una red neuronal se define como un conjunto de elementos simples de procesamiento, llamados nodos o neuronas, que están conectados entre sí por conexiones que tienen un valor numérico modificable, llamado peso<sup>1</sup>. Dependiendo del modelo de relación que se presente pueden existir una o más capas o nodos que son ocultos o no visibles; estos se comunican unos con otros, por lo que las ponderaciones sinápticas (pesos) no pueden interpretarse fácilmente.

En la red neuronal de un conjunto de variables es importante comprender la arquitectura general de la red. Existen dos tipos principales: la red de percepción multicapa y la red de función de base radial. Ambas son funciones de predictores, denominados

también entradas o variables independientes, que minimizan el error de predicción de las variables de destino (variables dependientes o salidas).

A diferencia de la regresión lineal, que se caracteriza por un modelo y unos supuestos rígidos, las redes neuronales son flexibles, no plantean hipótesis *a priori* acerca del tipo de relaciones entre las variables independientes y dependiente, y además no exigen supuestos teóricos en la distribución de los datos. En lugar de lo anterior, la forma de las relaciones entre las variables se determina durante el proceso de aprendizaje de la propia red neuronal, es decir, aprenden de sí mismas.

En la figura 1 se muestra la arquitectura básica de una RNA. Las entradas son los predictores o variables independientes, y la capa de salida son todas y cada una de las categorías de respuesta de la variable dependiente. La capa oculta son los nodos o unidades no observables de las relaciones entre las variables, las cuales son formadas por las fuerzas o pesos de interconexión entre las neuronas (flechas en fig. 1), de las que se muestran como ejemplo algunas líneas intermitentes en color más claro que se interpretan con pesos menores, es decir, con bajo valor de predicción.

De esta forma, una red neuronal es un procesador distribuido en paralelo de forma masiva con una propensión natural a almacenar conocimiento experimental y convertirlo en disponible para su uso. Se asemeja al cerebro en dos aspectos: 1) el conocimiento se adquiere por la red mediante un proceso de aprendizaje; 2) las fuerzas de conexión interneuronal, conocidas como ponderaciones sinápticas, se utilizan para almacenar el conocimiento<sup>2</sup>.

En medicina y educación existen trabajos en los que las RNA se han aplicado como técnica de predicción multivariada; en medicina, destacan diversos escritos al respecto<sup>1,3-10</sup>, y en el caso de la educación se han usado principalmente para predecir el rendimiento de los estudiantes, el éxito académico y la selección de estudiantes de residencias médicas<sup>11-23</sup>. No se han encontrado trabajos en los que las RNA se hayan utilizado para predecir el liderazgo en estudiantes.

En el presente estudio se pretende aplicar la técnica de RNA, por lo que no se hace una revisión profunda de los conceptos respecto al liderazgo y el éxito de los egresados de la carrera de Medicina; se remite al lector, en su caso, a los trabajos sobre éxito y liderazgo consultados<sup>24-31</sup>. Al respecto, destaca el trabajo de Sánchez<sup>25</sup>, realizado en 2015, quien hace una revisión narrativa de la literatura acerca del liderazgo (complejo de definir y con múltiples definiciones en la literatura) y destaca las características del liderazgo como rasgo vs. proceso, o liderazgo asignado vs. emergente;

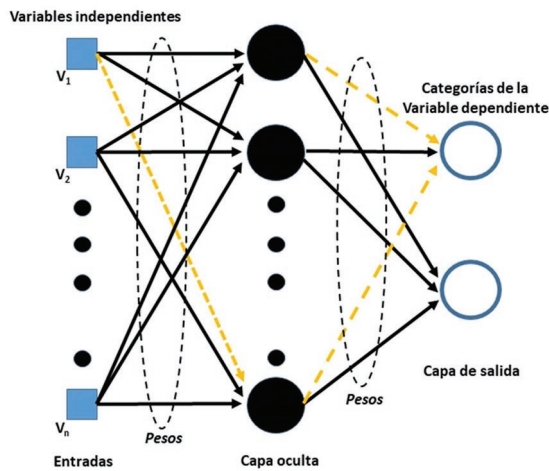


Figura 1. Arquitectura básica de una red neuronal artificial.

según este autor, el tipo de liderazgo que se consideró en el presente estudio es el liderazgo asignado. Por otro lado, Gatica et al.<sup>24</sup> analizaron las variables asociadas al éxito académico en estudiantes de licenciatura de la Facultad de Medicina de la UNAM.

El objetivo del presente estudio fue aplicar un modelo de análisis de RNA para identificar las variables que predicen el liderazgo asignado y el éxito académico en egresados de seis generaciones de la carrera de Medicina de la Facultad de Medicina de la UNAM.

## Método

Estudio multivariado, analítico, retrospectivo y comparativo. Participaron 1434 alumnos egresados de la carrera de Medicina, pertenecientes a las generaciones 2004 a 2009, de la Facultad de Medicina de la UNAM. Se elaboró un cuestionario con 62 variables, de las que se seleccionaron 29 variables independientes distribuidas en ocho áreas: demográficas, familiares, trayectoria educativa del alumno media y superior, reprobación de asignaturas, suspensión de estudios, opiniones sobre el plan de estudios de la carrera de Medicina, ingreso al posgrado de medicina en las especializaciones médicas, inserción laboral y desempeño profesional público o privado. Las variables dependientes fueron éxito académico (profesional) y actividades de liderazgo asignado.

## Definiciones operacionales

En el estudio se consideró el liderazgo asignado como haber sido consejero técnico estudiantil en la Facultad de Medicina, jefe o representante de grupo, o líder

estudiantil, en eventos académicos durante la carrera de Medicina. Asimismo, se consideró como éxito académico (profesional) el desempeñar puestos directivos o mandos medios, el reconocimiento profesional por sus pares y la satisfacción con los ingresos económicos percibidos después de haber egresado de la carrera de Medicina. El cuestionario fue validado en su contenido por ocho profesores de la Facultad de Medicina con experiencia docente mayor de 10 años cada uno.

Se consideró pertinente que para los estudios de seguimiento de egresados de la carrera de Medicina debían haber transcurrido al menos 5 años desde el egreso para evaluar el desarrollo profesional alcanzado con cierta estabilidad en su actividad profesional. Por esta razón, se eligieron las generaciones de egresados que concluyeron la carrera de Medicina en los años 2004 a 2009. De esta forma, la última generación (2009) tenía al menos 6.5 años de haber egresado.

## Método de recolección de la información

Se envió un correo electrónico a todos los egresados en el que se les invitaba a participar en el estudio en forma voluntaria y contestar un cuestionario en formato electrónico. Los correos electrónicos de los egresados fueron proporcionados por la Secretaría de Servicios Escolares de la Facultad de Medicina. La invitación incluyó el objetivo del estudio, su importancia académica y el consentimiento voluntario para que respondieran el cuestionario que se anexó. Se esperó un plazo de 2 a 10 meses (agosto de 2017 a abril de 2018) para obtener las respuestas. A los médicos egresados que no respondieron por vía electrónica y que tuvieron la disposición de participar, se les aplicó el cuestionario de forma presencial.

## Análisis estadístico

La información obtenida se almacenó en el programa estadístico SPSS v.25. Se realizó el análisis estadístico multivariado mediante las técnicas de minería de datos: RNA de tipo perceptrón multicapa, árboles de decisión (AD) y análisis de impulsores (AI). Mediante estas tres técnicas de análisis se determinaron las variables más importantes que en su interacción conjunta y sinérgica predijeran (RNA), clasificaran y compararan las categorías de respuesta (AD) y determinarían los coeficientes de desempeño (AI). Estas técnicas se aplicaron a las categorías de respuesta del liderazgo asignado en la licenciatura y el éxito académico durante el desempeño y la

práctica profesional de los egresados. Por su importancia técnica y metodológica<sup>2</sup> para reproducir el modelo de RNA utilizado, en la tabla 1 se describen los parámetros y especificaciones utilizados para calcular el modelo de red neuronal calculada.

### Consideraciones éticas

El proyecto fue aprobado por la Comisión de Investigación y Ética de la División de Investigación de la Facultad de Medicina de la UNAM, con número de registro 04-2013. A los 1434 alumnos egresados se les envió por correo electrónico el documento de consentimiento informado de participación voluntaria en el estudio, apegándose a las recomendaciones éticas de investigación en educación: *Ethical Standards of American Educational Research Association*<sup>32</sup>, *Code of Professional Responsibilities in Educational Measurement*, *National Council of Measurement in Education*<sup>33</sup>, *Code of Fair Testing Practices in Education*<sup>34</sup> y la Declaración Universal sobre Bioética y de Derechos Humanos<sup>35</sup>.

### Resultados

Se obtuvo información de 1434 egresados de la Facultad de Medicina de la UNAM, de seis generaciones (2004-2009). El lector puede acceder a dos trabajos previos realizados con los mismos alumnos egresados: el primero fue descriptivo<sup>36</sup>, en el que se describió el perfil general de los 1434 egresados, antecedentes escolares, aspectos laborales y satisfacción con la formación profesional; y en el otro trabajo se analizaron los fenómenos de reprobación de materias y trayectorias discontinuas por medio de análisis discriminante multivariado<sup>37</sup>.

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos de error de entropía, pronósticos incorrectos y área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), obtenidos de la RNA calculada, tanto para el éxito académico como para el liderazgo asignado. En la misma tabla 2 se observa que el modelo 1 fue el mejor para el éxito profesional (error de entropía: 176.5 en la muestra de entrenamiento) y el modelo 6 para el liderazgo asignado (error de entropía: 527.5 en el mismo tipo de muestra).

Para identificar las variables independientes más importantes y su correlación con la variable dependiente éxito profesional se calcularon los coeficientes de desempeño del modelo de RNA elegido (número 1 en la tabla 2). Para dicho propósito se realizó un AI, en el cual se asigna un valor de las variables (en unidades z, estandarizadas) según su nivel de importancia y nivel de desempeño. En la tabla 3 se muestran

**Tabla 1. Parámetros y especificaciones del modelo de red neuronal calculada**

Parámetro	Especificaciones
Tipo de red neuronal	Perceptrón multicapa
Variables independientes (factores)	29 variables
Variables dependientes	Liderazgo asignado y éxito académico
Punto inicial del modelo	Aleatorio fijo
Número de modelos procesados y calculados	10 modelos (selección del modelo con menor error de entropía)
Particiones de la muestra	Entrenamiento 70%, prueba 30% y reserva 0%
Arquitectura	Selección automática
Capas ocultas	Una
Entrenamiento	Supervisado, en lote
Algoritmo de optimización	Gradiente conjugado escalado
Lambda inicial	0.0000005
Sigma inicial	0.00005

los coeficientes de desempeño de las variables independientes más importantes y bien evaluadas que predijeron el éxito académico (profesional) obtenidos en la figura 2 (cuadrante superior derecho).

Adicionalmente, se realizó un análisis de AD tipo CHAID (*Chi-Squared Automatic Interaction Detector*); esta técnica compara las categorías de todas las variables independientes y selecciona solo aquellas en las que encuentran diferencias significativas. En la figura 3 se muestra el AD con el análisis CHAID calculado para las variables independientes que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el éxito académico de los egresados.

Las variables más importantes en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el éxito académico fueron tener buen desempeño profesional ( $p = 0.000$ ), tener 34 años de edad o menos ( $p = 0.005$ ) y tomar una o más actividades de educación médica continua al año ( $p = 0.034$ ). La clasificación correcta de casos pronosticados según los observados en el AD fue del 100%.

De la misma forma, para identificar las variables independientes más importantes y su correlación con la variable dependiente liderazgo asignado, se calcularon los coeficientes de desempeño del modelo elegido (número 6 en la tabla 2). En la tabla 4 se muestran los

**Tabla 2. Modelos calculados de redes neuronales artificiales y sus valores obtenidos de error de entropía, pronósticos incorrectos y áreas bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic)**

Éxito académico (profesional)						
RNA	Error de entropía		Pronóstico incorrecto (%)		Área bajo la curva ROC* (%)	
Modelo	Entrenamiento	Prueba	Entrenamiento	Prueba	Puestos directivos y mejores ingresos	Reconocimiento profesional y gusto por el trabajo
M1	176.5	80.5	5.0	4.9	72.1	72.1
M2	193.0	78.1	5.0	4.8	65.8	65.8
M3	196.7	72.1	5.1	4.5	66.8	66.8
M4	195.4	74.8	5.1	4.5	66.3	66.3
M5	195.2	80.7	5.1	4.6	63.5	63.5
M6	200.0	68.0	5.4	3.9	68.2	68.2
M7	197.2	82.3	5.0	4.8	60.7	60.7
M8	183.5	83.6	4.9	5.1	68.6	68.6
M9	209.5	53.1	5.5	3.6	70.0	70.0
M10	180.0	87.5	4.9	5.1	68.8	68.8

Liderazgo asignado						
Modelo	Error de entropía		Pronóstico incorrecto (%)		Área bajo la curva ROC* (%)	
	Entrenamiento	Prueba	Entrenamiento	Prueba	Consejero técnico, líder, jefe de grupo	Ninguno
M1	565.5	236.5	28.4	25.9	67.4	67.4
M2	554.3	252.6	27.8	27.3	67.0	67.0
M3	559.1	237.1	26.2	28.1	68.6	68.6
M4	553.6	248.1	28.9	26.4	67.8	67.8
M5	577.2	216.0	29.5	25.0	69.7	69.7
M6	527.5	264.8	26.9	28.5	69.0	69.0
M7	549.6	261.8	28.1	27.6	65.8	65.8
M8	677.3	227.6	27.3	27.7	67.4	67.4
M9	561.3	239.6	27.6	27.1	68.2	68.2
M10	552.1	241.8	27.8	27.0	69.3	69.3

\*La curva ROC proporciona el índice de rendimiento del modelo de RNA.  
RNA: red neuronal artificial.

coeficientes de desempeño de las variables independientes más importantes y bien evaluadas que predijeron el liderazgo asignado mostrado en la figura 4.

En la figura 5 se muestran el análisis CHAID y el AD calculado para las variables independientes que mostraron diferencias estadísticamente significativas en el liderazgo asignado de los egresados. Las variables más importantes en las que se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con el

liderazgo asignado fueron el sexo ( $p = 0.000$ ); en las mujeres, realizar actividades con práctica clínica en el servicio social ( $p = 0.000$ ) y tener un promedio de 9 a 10 en el bachillerato ( $p = 0.042$ ), y en los hombres, realizar actividades con práctica clínica en el servicio social ( $p = 0.002$ ) y participar en una o más actividades de educación continua al año ( $p = 0.011$ ). En este análisis CHAID, la clasificación correcta de casos pronosticados según los observados en el AD fue del 71.9%.

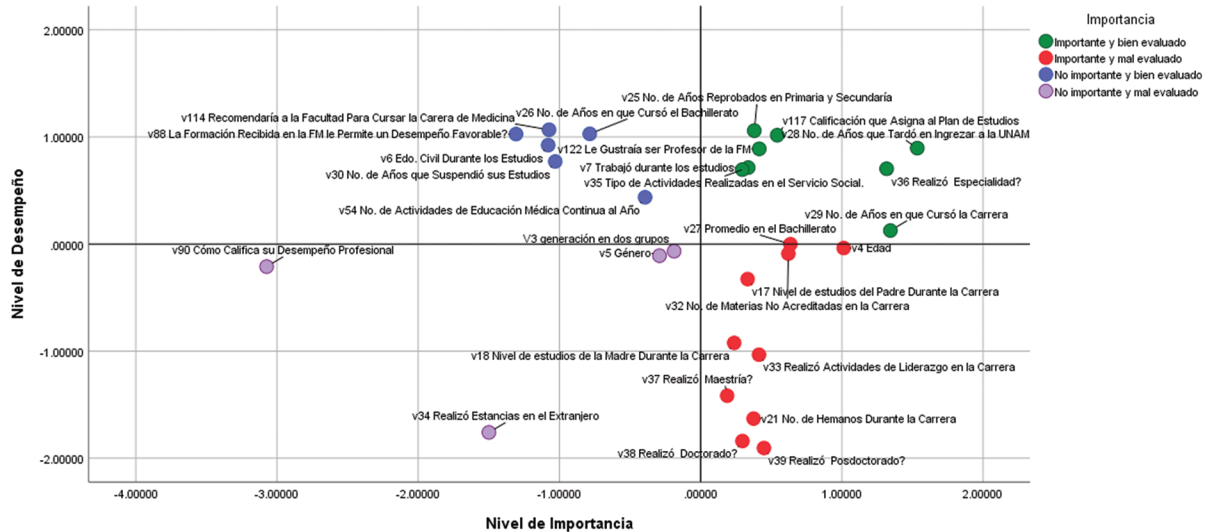


Figura 2. Variables independientes según su nivel de importancia y desempeño para predecir el éxito profesional.

Tabla 3. Coeficientes de desempeño de las variables predictoras del éxito académico

Coeficientes de desempeño (análisis de impulsores)	Variables independientes más importantes y bien evaluadas que predijeron el éxito académico
0.98	¿Recomendaría la Facultad para cursar la carrera de Medicina?
0.97	Número de años en los que cursó el bachillerato
0.97	¿La formación recibida en la Facultad le permitió un desempeño profesional favorable?
0.93	Estado civil durante los estudios
0.92	¿Le gustaría ser profesor de la Facultad de Medicina?
0.88	Número de años en los que suspendió sus estudios en la carrera de Medicina
0.77	Número de actividades de educación médica continua al año

## Discusión

En el área de la medicina, la técnica de RNA se ha usado con diferentes propósitos: Montañol las utilizó en su tesis doctoral para el análisis de supervivencia y conductas adictivas; Trujillano et al.<sup>3,6,7</sup> publicaron su uso fundamentalmente para predecir mediciones cuantitativas de pacientes en la práctica médica (mortalidad, supervivencia, diagnóstico, procesamiento de imágenes, electrocardiogramas, electroencefalogramas, dosis

óptimas de fármacos, medicina intensiva y mortalidad hospitalaria); Hernández y Lorente<sup>8</sup> y Ortiz et al.<sup>9</sup> usaron la técnica de RNA para el estudio predictivo de factores asociados al cáncer mamario; Palmer et al.<sup>10</sup>, para predecir el consumo de éxtasis; y Menacho<sup>38</sup> para predecir el rendimiento académico. Por su parte, Basogain<sup>39</sup> menciona diversas aplicaciones de las RNA en medicina (procesado de imágenes, diagnóstico médico, robótica y clasificación de datos provenientes de sensores). Estos trabajos referidos usaron las RNA para aspectos de la práctica médica, con un número de variables relativamente reducido y sobre todo de tipo cuantitativo en una escala continua o de razón.

Con el desarrollo de *software* libre y de propietario en el actual siglo, las RNA han incursionado en las ciencias sociales. En el área educativa, en particular en medicina, existen pocos trabajos reportados en los que se usen las RNA. Menacho<sup>38</sup> las utilizó para predecir el rendimiento académico de alumnos de medicina utilizando variables escolares. Otros autores también las han utilizado, principalmente para predecir el rendimiento y el desempeño escolares en diferentes áreas: Cataldi et al.<sup>11</sup> aplicaron las RNA para predecir el rendimiento académico en una muestra de 450 alumnos de licenciatura; Zacharis<sup>12</sup> estudió el desempeño académico de 265 alumnos universitarios de ingeniería mecánica; y Salgueiro et al.<sup>13</sup> presentaron los avances de su trabajo con RNA para predecir las aptitudes de alumnos universitarios. Al parecer, los estudios en los que se han usado las RNA tienen cierta preferencia para predecir el desempeño o rendimiento



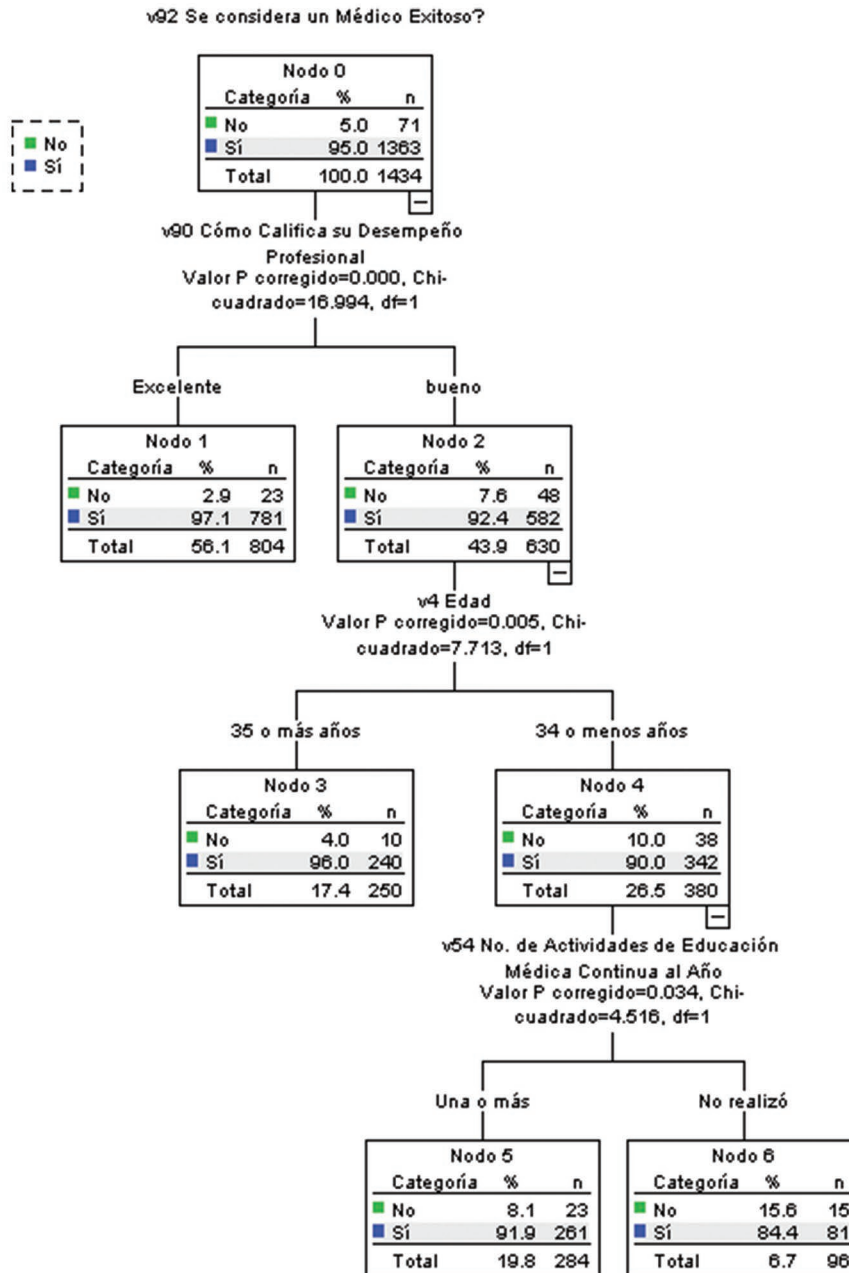


Figura 3. Árbol de decisión de las variables independientes que mostraron diferencias significativas asociadas al éxito profesional.

académico, como se manifiesta en las investigaciones de Ahmad y Shahzadi<sup>15</sup>, Bahadir<sup>16</sup> y Baashar et al.<sup>17</sup>. Es importante señalar que la mayoría de estos autores consideran como variables independientes de sus modelos de RNA principalmente las calificaciones obtenidas en las materias que cursaron los alumnos. En nuestro trabajo se estudiaron 29 variables distribuidas en ocho áreas, descritas en la sección Método.

En cuanto al éxito académico, Agdelen et al.<sup>14</sup> estudiaron a 154 alumnos de primer grado de ingeniería y

arquitectura de nivel universitario; en su modelo de RNA incluyeron 20 variables independientes (de tipo social, condiciones económicas y factores ambientales) y la variable dependiente fue clasificada en cinco niveles de éxito académico, sin especificar el nombre de dichas categorías predictivas. Estos autores usaron el modelo de RNA del tipo función de base radial; en nuestro trabajo se usó el de tipo perceptrón multicapa debido a que es supervisado y se obtuvo una mejor interpretación de los resultados. Los autores referidos<sup>14</sup>

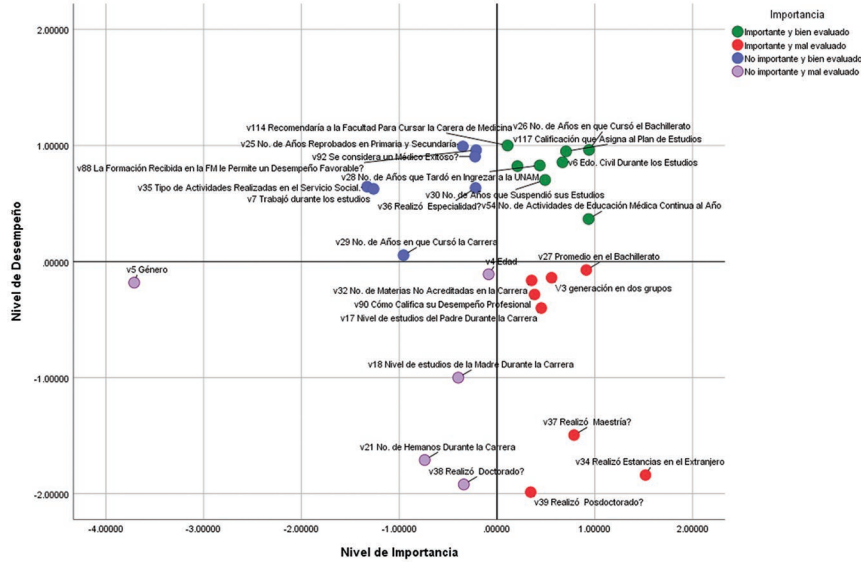


Figura 4. Variables independientes según su nivel de importancia y desempeño para predecir el liderazgo asignado.

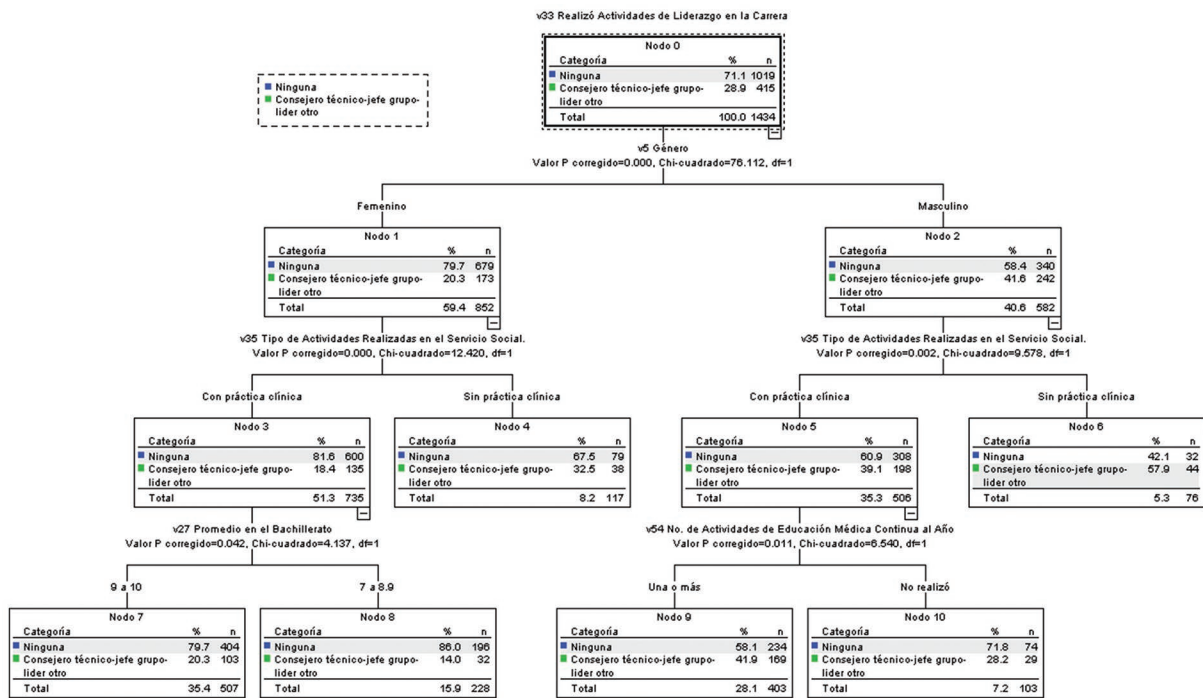


Figura 5. Árbol de decisión de las variables independientes que mostraron diferencias significativas asociadas al liderazgo asignado.

solo calcularon un modelo de RNA, pero con diferentes porcentajes de la muestra de entrenamiento y de prueba. En la presente investigación se calcularon 10 modelos aleatorios con los mismos valores (fijos) de porcentajes de entrenamiento (70%) y prueba (30%) como se ha mencionado en la sección Análisis estadístico. Los mismos autores<sup>14</sup> citan a Büyükoztürk y

Deryakulu (2002), Begik (1997), Parke y Welsh (1998) y Perçin (1998) como otros investigadores que estudiaron el éxito académico; sin embargo, no utilizaron la técnica de RNA, sino que recurrieron fundamentalmente a la regresión lineal.

López et al.<sup>19</sup> utilizaron las RNA en un estudio con 1614 alumnos universitarios de la carrera de Bioquímica,

**Tabla 4. Coeficientes de desempeño de las variables predictoras del liderazgo asignado**

Coeficientes de desempeño (análisis de impulsores)	Variables independientes más importantes y bien evaluadas que predijeron el liderazgo asignado
0.98	¿Recomendaría la Facultad para cursar la carrera de Medicina?
0.97	Número de años en los que cursó el bachillerato
0.97	Calificación que asigna al plan de estudios que cursó en la Facultad de Medicina
0.93	Estado civil durante los estudios
0.93	Años que tardó en ingresar a la UNAM
0.92	¿Le gustaría ser profesor de la Facultad de Medicina?
0.88	Número de años en los que suspendió sus estudios en la carrera de Medicina
0.77	Número de actividades de educación médica continua al año

en el que analizaron ocho variables independientes para predecir el rendimiento académico de los alumnos. Los autores usaron los dos tipos de RNA (perceptrón multicapa y función de base radial) con las mismas variables, y concluyeron que, aunque los dos tipos tuvieron buena capacidad predictiva, los ajustes ofrecidos por las redes de perceptrón multicapa fueron superiores a los obtenidos con las redes de función de base radial. Por otra parte, Borracci y Arribalzaga<sup>18</sup> utilizaron las RNA para la clasificación y la selección de candidatos a residencias médicas, y Porcel et al.<sup>20</sup> y Acosta y Pizarro<sup>23</sup> aplicaron las RNA para predecir el rendimiento académico.

Por lo que se refiere a liderazgo asignado en el área de la medicina, no se encontraron publicaciones en las que se hubieran utilizado las RNA. Los trabajos consultados se orientaron a la conceptualización, tipos, importancia, su enseñanza en la carrera de Medicina y otras características acerca de la formación de líderes en el campo de la medicina<sup>24,25,27-31</sup>.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, cabe señalar que los resultados obtenidos no se pueden generalizar, ya que la muestra de egresados no fue aleatoria y de carácter voluntario, aunque tuvo un tamaño grande (1434 médicos egresados de seis generaciones). Por otro lado, un sesgo inherente a la aplicación de encuestas retrospectivas es la posibilidad de obtener información que no es posible comprobar, por lo que se reconoce que existió. Otra

limitante fue la forma en que se definieron operativamente las dos variables dependientes (liderazgo asignado y éxito académico); los egresados emitieron sus respuestas de acuerdo a sucesos o hechos por medio de su opinión o percepción personal.

Acerca de las limitaciones de la técnica de RNA, los resultados dependen de los siguientes elementos: número y orden de las variables de entrada (independientes), punto inicial aleatorio del modelo y orden de las categorías que se introducen en las variables independientes. Otra limitante es que las RNA asignan valores de pseudoprobabilidades<sup>40</sup> a las variables que resultan predictoras de la variable dependiente, por lo que se debe complementar con métodos más robustos que sí lo realizan, como los AD<sup>41</sup> tipo CHAID (Figs. 3 y 5) y el AI<sup>42</sup>, para cuantificar el valor de los coeficientes de desempeño observados en las figuras 2 y 4.

Entre las fortalezas que se pueden señalar de este estudio se encuentra que se calcularon 10 modelos aleatorios de RNA y de ellos se seleccionó como el mejor modelo aquel que menor error de entropía obtuviera. El fundamento para esta decisión fue que la red calculada aprende de sí misma examinando los registros individuales (70% de la muestra en este trabajo), y posteriormente genera una predicción para cada registro y realiza ajustes a las ponderaciones cuando obtiene una predicción incorrecta<sup>40</sup>. Este proceso se repite muchas veces y la red sigue mejorando sus predicciones hasta haber alcanzado uno o varios criterios de parada considerando los valores del algoritmo de optimización lambda y sigma especificados en la tabla 1.

Para comprobar y verificar los resultados de los 10 modelos calculados y que sus valores obtenidos fueran consistentes, se seleccionó un número aleatorio fijo de inicio en el programa estadístico. Estos aspectos no han sido señalados en los artículos consultados y se consideran importantes y necesarios para verificar los resultados obtenidos de los modelos calculados y para que los lectores comprendan los parámetros usados en el estudio, cuyas características de diseño y arquitectura de la red neuronal se refieren en la sección Método y se especifican en la tabla 1.

Otra fortaleza es el tamaño de la muestra de estudio, que consideramos grande (1434 egresados). Esta característica incrementa la capacidad de predicción de la técnica de RNA, ya que se utilizó el 70% de la muestra para «entrenar» a la RNA y «aprender» a predecir las relaciones entre las variables independientes y dependiente. El análisis complementario de la importancia y el desempeño de las variables independientes (AI) permitió obtener los coeficientes de desempeño;

sus valores más altos identificaron claramente las principales variables independientes predictoras (siete variables para éxito y ocho para liderazgo).

Calcular 10 modelos de RNA permitió elegir el que menor error de entropía tuviera, lo cual se refleja en las curvas ROC, en las que se explica el rendimiento esperado de un clasificador según las áreas bajo la curva y se sitúa siempre entre 0 y 1; cuanto más alto es el valor, mejor es el clasificador y mayor es el porcentaje de individuos correctamente clasificados (Tabla 2).

Otra fortaleza es haber complementado a las RNA con el análisis de AD<sup>41</sup> tipo CHAID para identificar variables anidadas significativas, y el AI<sup>42</sup> para determinar los coeficientes de desempeño. Estas técnicas permitieron comprender e interpretar mejor los resultados de las RNA.

Finalmente, una fortaleza adicional es haber seguido los lineamientos generales que indica la Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior<sup>43</sup> en cuanto al tiempo de espera de los alumnos que egresaron de la carrera (al menos 5 años) para realizar estudios de seguimiento.

## Conclusiones

Este trabajo responde a los lineamientos generales del plan de estudios vigente de la Facultad de Medicina de la UNAM, relacionados con la importancia de hacer investigaciones de seguimiento de sus egresados para fortalecer y hacer adecuaciones en su currículo<sup>44</sup>.

Las RNA identificaron las principales variables que predijeron el éxito académico y el liderazgo asignado de los egresados de la carrera de Medicina. La técnica de RNA es sencilla y bondadosa desde el punto de vista de la estadística, ya que no requiere los supuestos teóricos robustos del análisis de regresión lineal; sin embargo, para su uso es conveniente tener capacitación teórica en el tema de redes neuronales. Asimismo, debe complementarse el análisis de RNA con otras técnicas estadísticas, como el AI para medir los coeficientes de desempeño y los AD (variables independientes significativas «anidadas») para identificar con mayor detalle y profundidad el peso específico y de significancia estadística de las variables predictoras.

En este estudio, aplicando la técnica de RNA del tipo perceptrón multicapa, se identificaron las principales variables independientes predictoras (siete variables para éxito y ocho para liderazgo); además, se incurrió en dos líneas de investigación poco estudiadas con las técnicas de RNA en el área de la medicina.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Omar Rodríguez Mendoza por el apoyo en la traducción al inglés del resumen.

## Financiamiento

Los autores declaran que el proyecto fue evaluado y registrado en la División de Investigación de la Facultad de Medicina con número de registro 041/2013, que otorgó el financiamiento correspondiente designado para apoyar el proyecto de investigación.

## 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 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. Montañó Moreno JJ. Redes neuronales artificiales aplicadas al análisis de datos. Tesis Doctoral. Facultad de Psicología, Universitat de Les Illes Balears, Palma de Mallorca, España. (Consultado el 14 de enero de 2022.) Disponible en: <https://ibdigital.uib.es/greenstone/sites/localsite/collect/tesisUIB/index/assoc/TDX-0713.dir/TDX-0713104-100204.pdf>
2. IBM SPSS Neural Networks 26. International Business Machines (IBM® Corporation), 2019. (Consultado el 10 de enero de 2022.) Disponible en: [https://www.ibm.com/docs/en/SSLVMB\\_26.0.0/pdf/en/IBM\\_SPSS\\_Neural\\_Network.pdf](https://www.ibm.com/docs/en/SSLVMB_26.0.0/pdf/en/IBM_SPSS_Neural_Network.pdf)
3. Trujillano J, March J, Sorribas A. Aproximación metodológica al uso de redes neuronales artificiales para la predicción de resultados en medicina. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(Supl 1):59-67.
4. Delgado A. Aplicación de las redes neuronales en medicina. *Rev Fac Med (Colombia)*. 1999;47:221-3.
5. Sáenz BN, Ballesteros MA. Redes neuronales: concepto, aplicaciones y utilidad en medicina. *Aten Primaria*. 2002;30:119-20.
6. Trujillano CJ, Badía CM, March LJ, Rodríguez PA, Servia GL, Sorribas TA. Redes neuronales artificiales en medicina intensiva. Ejemplo de aplicación con las variables del MPM II. *Med Intensiva*. 2005;29:13-20.
7. Trujillano J, March J, Badía M, Rodríguez A, Sorribas A. Aplicación de las redes neuronales artificiales para la estratificación de riesgo de mortalidad hospitalaria. *Gac Sanit*. 2003;17:504-11.
8. Hernández ME, Lorente SR. Minería de datos aplicada a la detección de cáncer de mama. Universidad Carlos III, Madrid, España. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: <https://docplayer.es/2001698-Minera-de-datos-aplicada-a-la-deteccion-de-cancer-de-mama.html>

9. Ortiz MJA, Celaya PJM, Martínez BMR, Solís SLO, Castañeda MR, Garza VI, et al. Detección de cáncer de mama usando técnicas avanzadas de minería de datos con redes neuronales. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: [https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/\\_Public/48/016/48016648.pdf](https://inis.iaea.org/collection/NCLCollectionStore/_Public/48/016/48016648.pdf)
10. Palmer PA, Montaña MJJ, Calafat FA. Predicción del consumo de éxtasis a partir de redes neuronales artificiales. *Adicciones*. 2000;12:29-41.
11. Cataldi Z, Salgueiro F, Lage FJ. Predicción del rendimiento de los estudiantes y diagnóstico usando redes neuronales. XIII Jornadas de Enseñanza Universitaria de la Informática. Universidad de Zaragoza, Teruel, julio de 2007. p. 187-194. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: <http://bioinfo.uib.es/~joemiro/aenui/procJenui/Jen2007/capred.pdf>
12. Zacharis NZ. Predicting student academic performance in blended learning using artificial neural networks. *International Journal of Artificial Intelligence and Applications (IJAI)*. 2016;7:17-29.
13. Salgueiro F, Costa G, Cánepa S, Lage F, Kraus G, Figueroa N, et al. Redes neuronales para predecir la aptitud del alumno y sugerir acciones. (Consultado el 6 de mayo de 2022.) Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/296346944.pdf>.
14. Agdelen Z, Haydar A, Kanani A. Analyzing the factors affecting the success in university entrance examination through the use of artificial neural networks. (Consultado el 4 de mayo de 2022.) Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.896.6733&rep=rep1&type=pdf>
15. Ahmad ZZ, Shahzadi E. Prediction of students' academic performance using artificial neural network. *Bull Educ Res*. 2018;40:157-64.
16. Bahadir E. Prediction of prospective mathematics teacher's academic success in entering graduate education by using back-propagation neural network. *Journal of Education and Training Studies*. 2016;4:113-22.
17. Baashar Y, Alkaws G, Mustafa A, Ahmed AA, Alsariera YA, Qasem Ali A, et al. Toward predicting student's academic performance using artificial neural networks (ANNs). (Consultado el 4 de mayo de 2022.) Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/358137409\\_Toward\\_predicting\\_student's\\_Academic\\_Performance\\_Using\\_Artificial\\_Neural\\_Networks\\_ANNs](https://www.researchgate.net/publication/358137409_Toward_predicting_student's_Academic_Performance_Using_Artificial_Neural_Networks_ANNs)
18. Borracci RA, Arribalzaga EB. Aplicación de análisis de conglomerados y redes neuronales artificiales para la clasificación y selección de candidatos a residencias médicas. *Educ Med*. 2005;8:22-30.
19. López MV, Longoni MG, Porcel EA. Modelos estadísticos y conexiones para predecir el rendimiento académico de alumnos universitarios. *Investigación Operativa*. 2012;20:135-57.
20. Porcel EA, López MV, Dapozo GN. Predicción del rendimiento académico de alumnos de primer año de universidad mediante redes neuronales. *Investigación Operativa*. 2011;19:97-111.
21. Borracci RA, Pittaluga RD, Álvarez RJE, Arribalzaga EB, Ricardo L, Poveda CRL, et al. Factores asociados con el éxito académico de los estudiantes de medicina de la Universidad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*. 2014;74:451-6.
22. Acosta PR, Pizarro SPA. Predicción del rendimiento académico en la educación superior usando minería de datos y su comparación con técnicas estadísticas. (Consultado el 28 de abril de 2022.) Disponible en: <http://cybertesis.uni.edu.pe/handle/uni/3665>.
23. Longoni MG, Porcel EA, López MV, Dapozo GN. Modelos de redes neuronales perceptrón multicapa y de base radial para la predicción del rendimiento académico de alumnos universitarios. (Consultado el 28 de abril de 2022.) Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/19333/Documento\\_completo.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/19333/Documento_completo.pdf?sequence=1)
24. Gatica LF, Méndez RI, Sánchez MM, Martínez GA. Variables asociadas al éxito académico en estudiantes de la licenciatura en medicina de la UNAM. *Rev Fac Med (UNAM)*. 2010;53:9-18.
25. Sánchez MM. Liderazgo en medicina: ¿debemos enseñarlo y evaluarlo? *Inv Ed Med*. 2015;4:99-107.
26. Olivares OSL, Garza CA, López CMV, Suárez RAI. Evaluación del liderazgo organizacional y directivo en las escuelas de medicina de México. *Innovación Educativa*. 2016;16:131-49.
27. Castañeda SO. El papel del liderazgo en la gestión médica. *Aten Fam*. 2015;22:1.
28. Frenk J, Chen L, Bhutta ZA, Cohen J, Crisp N, Evans T, et al. Profesionales de la salud para el nuevo siglo: transformando la educación para fortalecer los sistemas de salud en un mundo interdependiente. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28:337-41.
29. Martínez OG, Santos GJ, Leal BE, Hernández AAL. Liderazgo transformacional en estudiantes de ciencias de la salud. *Educación Médica Superior*. 2020;34:e1920.
30. Sánchez DI. La carrera académica del profesor clínico de medicina. *Rev Med Chile*. 2009;137:1113-6.
31. Pareja FRJA, López NJA, Homrani ME, Lorenzo MR. El liderazgo en los estudiantes universitarios: una fructífera línea de investigación. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: <https://raco.cat/index.php/Educar/article/view/252994>.
32. Ethical Standards of American Educational Research Association (AERA). February 2011. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: [https://www.aera.net/Portals/38/docs/About\\_AERA/CodeOfEthics\(1\).pdf](https://www.aera.net/Portals/38/docs/About_AERA/CodeOfEthics(1).pdf).
33. Code of Professional Responsibilities in Educational Measurement. National Council of Measurement in Education. January 2003. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: [https://connect.springerpub.com/binary/sgrworks/faafad6cafa2a267/443c7b9d4b4473f0db5956924198feb-4271637cbfd040356c5730c52cc9cdcc/9780826194893\\_ap04.pdf](https://connect.springerpub.com/binary/sgrworks/faafad6cafa2a267/443c7b9d4b4473f0db5956924198feb-4271637cbfd040356c5730c52cc9cdcc/9780826194893_ap04.pdf).
34. Code of Fair Testing Practices in Education. Joint Committee on Testing Practices. 2004. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: <https://www.apa.org/science/programs/testing/fair-testing.pdf>.
35. Declaración Universal sobre Bioética y de Derechos Humanos. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. 2005. (Consultado el 20 de abril de 2022.) Disponible en: <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/subtemas/bioeticayderechoshumanos.pdf>.
36. Fernández OMA, Ponce RER, Ortiz MA, Fajardo OG, Jiménez GI. Caracterización de seis generaciones de egresados de medicina. *Cir Cir*. 2020;88:269-73.
37. Fernández OMA, Ponce RER, Ortiz MA, Fajardo OG, Dávila MR. Course failure and discontinuous academic trajectories in six medical school graduating classes. *Am J Educ Res*. 2020;8:187-93.
38. Menacho CCH. Predicción del rendimiento académico aplicando técnicas de minería de datos. *Anales Científicos*. 2017;(1):26-33.
39. Basogain OX. Redes neuronales artificiales y sus aplicaciones. (Consultado el 31 de mayo de 2022.) Disponible en: [https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/40137/mod\\_resource/content/1/redes\\_neuro/contenidos/pdf/libro-del-curso.pdf](https://ocw.ehu.eus/pluginfile.php/40137/mod_resource/content/1/redes_neuro/contenidos/pdf/libro-del-curso.pdf).
40. IBM. SPSS Modeler. El modelo de redes neuronales. (Consultado el 3 de junio de 2022.) Disponible en: <https://www.ibm.com/docs/es/spss-modeler/SaaS?topic=networks-neural-model>
41. IBM SPSS. Árboles de decisión. (Consultado el 22 de mayo de 2022.) Disponible en: [https://www.ibm.com/docs/en/SSLVMB\\_26.0.0/pdf/es/IBM\\_SPSS\\_Decision\\_Trees.pdf](https://www.ibm.com/docs/en/SSLVMB_26.0.0/pdf/es/IBM_SPSS_Decision_Trees.pdf).
42. Driver analysis. Research software. (Consultado el 25 de mayo de 2022.) Disponible en: <https://www.displayr.com/wp-content/uploads/2020/08/How-to-do-Driver-Analysis-080620.pdf>.
43. Asociación Nacional de Universidades e Instituciones de Educación Superior (ANUIES). México. (Consultado el 3 de junio de 2022.) Disponible en: <https://es.scribd.com/document/146786055/Eschema-Basico-para-Estudios-de-Egresados-en-Educacion-Superior>.
44. Graue WE. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Informe 2012-2015 (periodo 2008-2015). (Consultado el 17 de mayo de 2022.) Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/documentos/informe/2015/inf\\_2k12\\_2k15.pdf](http://www.facmed.unam.mx/documentos/informe/2015/inf_2k12_2k15.pdf).



# Prevalencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de contractura capsular posterior a la colocación de implantes de mama

## Prevalence of risk factors associated with development of capsular contracture after placement of breast implants

Yazmin Sánchez-Delgado, José B. Mendoza-Ramírez, Brenda Gómez-Calva\*, Beatriz H. Kushida-Contreras, Juan A. Ugalde-Vitelly, José A. García-García y Jorge A. Gómez-Navarro

Departamento de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de los principales factores de riesgo asociados a contractura capsular posterior a mamoplastia de aumento en un centro de referencia. **Método:** Estudio retrospectivo de 210 pacientes en el que se registraron variables sociodemográficas, escala clínica de Baker y resultados histopatológicos. **Resultados:** Se realizó el análisis estadístico de 210 pacientes; el 98.1% fueron mujeres. La edad promedio fue de 47 años ( $\pm 11$ ), el índice de masa corporal  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 10$ ) y el inicio de los síntomas 13 años ( $\pm 8.5$ ). Factores sociodemográficos: labores domésticas 63.3%. Alcoholismo 70% y tabaquismo 65.7%. El principal motivo de consulta fue dolor más deformidad, en el 81.6%. Los factores de riesgo con significancia estadística fueron el antecedente de traumatismo, con un 83.3% ( $p = 0.004$ ), y el plano subglandular, con un 73.8% ( $p = 0.0115$ ). Histopatología: cápsula fibrosa 81.4%. **Conclusiones:** La prevalencia de los factores de riesgo descritos es similar a lo reportado en la literatura. Solo para el antecedente de traumatismo y el plano subglandular hubo significancia estadística.

**Palabras clave:** Contractura capsular. Epidemiología. Factores de riesgo. Clasificación de Baker.

### Abstract

**Objective:** To determinate the prevalence of the main risk factors associated with development of capsular contracture after placement of breast implants in a referral center. **Method:** Retrospect study on 210 patients where sociodemographic variables, Baker's clinical scale and histopathological results were recorded. **Results:** Statistical analysis of 210 patients was performed; 98.1% were women. The average age was 47 years ( $\pm 11$ ), body mass index  $25 (\pm 10)$  and onset of symptoms 13 years ( $\pm 8.5$ ). Sociodemographic factors: domestic work 63.3%. Alcoholism 70% and smoking 65.7%. The main reason for consultation was pain plus deformity in 81.6%. The risk factors with statistical significance were the history of trauma, with 83.3% ( $p = 0.004$ ), and the subglandular plane, with 73.8% ( $p = 0.0115$ ). Histopathology: fibrous capsule 81.4%. **Conclusions:** The prevalence of the risk factors described are similar to those reported in the literature. Only for the history of trauma and the subglandular plane there was statistical significance.

**Keywords:** Capsular contracture. Epidemiology. Risk factors. Backer's classification.

#### \*Correspondencia:

Brenda Gómez-Calva

E-mail: [brendagomez95@hotmail.com](mailto:brendagomez95@hotmail.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/>).

Fecha de recepción: 06-06-2022

Fecha de aceptación: 26-08-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000307

Cir Cir. 2023;91(4):561-566

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

## Introducción

Desde su aparición en 1962, el uso de implantes mamarios para el aumento de senos y la reconstrucción mamaria ha incrementado drásticamente<sup>1</sup>. Según el último informe de la Sociedad Internacional de Cirugía Plástica y Estética, la mamoplastia de aumento fue la operación más común realizada en el año 2018, con casi dos millones de procedimientos<sup>2</sup>. En México se realizan alrededor de 45,570 cirugías, siendo el segundo procedimiento más realizado en nuestro país después de la liposucción<sup>3</sup>. La contractura capsular se refiere a una respuesta hiperreactiva a un cuerpo extraño que puede resultar en dolor y distorsión de la mama<sup>4,5</sup>.

La contractura capsular es la complicación más común reportada, con la tasa más alta de morbilidad y reintervención<sup>3,4</sup>. Su prevalencia varía del 3 al 18.9% entre 5 y 10 años después del aumento de senos hasta el 30% a los 3 años de la reconstrucción<sup>1</sup>. Esta prevalencia depende de múltiples factores, como la contaminación bacteriana, la ausencia de profilaxis antibiótica durante la cirugía, la prótesis de silicón, la ruptura de implantes mamarios de silicón, el antecedente de radioterapia y los hematomas posoperatorios<sup>6-8</sup>. Independientemente del factor desencadenante exacto, la inflamación crónica y la disregulación del sistema inmunitario parecen desempeñar un papel central en la patogenia<sup>7,9</sup>. En 1978, Baker introdujo por primera vez una clasificación clínica de contractura capsular, la cual sigue siendo la más utilizada y generalmente aceptada<sup>10,11</sup> (Tabla 1).

La contractura capsular es una de las complicaciones más impredecibles y problemáticas que ocurren después del aumento de senos. A pesar de su extenso estudio, la etiología exacta para el desarrollo y los factores de riesgo asociados siguen sin concretarse<sup>12</sup>. Aún no hay resultados alentadores con las diferentes intervenciones descritas, y la prevención de las recurrencias sigue siendo incierta<sup>13</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de los factores de riesgo más frecuentes asociados a contractura capsular en pacientes que se someten a la colocación de implantes mamarios y determinar cuáles son estadísticamente significativos.

## Método

En marzo de 2021, tras la aprobación del comité institucional para la investigación, se revisaron

**Tabla 1. Escala de Baker**

Grado I	Mama de aspecto y tacto normales
Grado II	Tacto indurado que no causa deformidad visible
Grado III	Mama firme con deformidad visible sin causar dolor
Grado IV	Mama dura con deformidad visible que causa dolor

retrospectivamente los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de contractura capsular (mayores de 18 años) desde 2016 hasta 2020. Se excluyeron las pacientes con antecedente de alguna enfermedad de la colágena no controlada, porque presentan un cuadro clínico de inflamación generalizada que compromete el diagnóstico diferencial con contractura capsular. Los datos clínicos y sociodemográficos se extrajeron de las historias clínicas de las pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Las variables incluidas fueron las siguientes: edad, índice de masa corporal (IMC), ocupación, enfermedades crónicas degenerativas, toxicomanías, tiempo de evolución desde la colocación del implante hasta el inicio de los síntomas, motivo de consulta, antecedente de traumatismo, abordaje quirúrgico e histopatología. Se realizó el análisis estadístico de una base de datos de 210 observaciones de forma descriptiva e inferencial, generando con el *software* R y Excel, y para variables dependientes cualitativas la prueba  $\chi^2$ , en la cual se compararon los cuatro grados de Baker con los factores de riesgo. Se estimó la prevalencia para cada factor de riesgo detectado en la muestra y se consideró que hubo significancia estadística cuando el valor de p fue  $\leq 0.05$ .

## Resultados

En cuanto a los resultados obtenidos, se incluyeron los expedientes clínicos de 210 pacientes; el 98.1% correspondieron a mujeres y el 1.9% a hombres. La edad promedio fue de 47 años ( $\pm 11$ ), el IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 10$ ) y el promedio de tiempo entre la colocación del implante mamario y el inicio de los síntomas de 13 años ( $\pm 8.5$ ). Los factores de riesgo relacionados a contractura capsular con mayor prevalencia se enumeran en la tabla 2. La ocupación más frecuente en las pacientes que presentaron contractura capsular de grados III y IV de Baker fueron labores domésticas (20.5 y 21.9%), un total del 63.3%. Las principales enfermedades crónicas degenerativas relacionadas en los grados III y IV fueron hipertensión

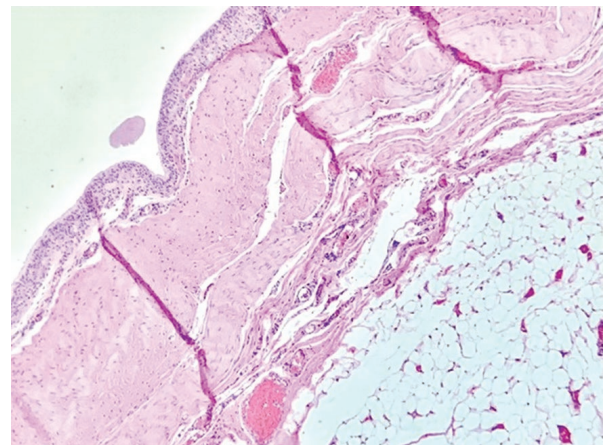
**Tabla 2. Prevalencia de los principales factores de riesgo identificados**

Factores de riesgo	Escala Baker				Total general según variable
	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	
Labores domésticas	8.1%	12.9%	20.5%	21.9%	63.3%
Hipertensión arterial y diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	11.0%	17.1%	31.4%	37.1%	96.7%
Alcoholismo	6.7%	13.3%	21.0%	29.0%	70.0%
Tabaquismo	7.6%	11.9%	20.5%	25.7%	65.7%
Antecedente de traumatismo	7.6%	16.2%	28.6%	31.0%	83.3%
Periareolar	10.0%	16.2%	21.0%	26.2%	73.3%
Submamario	4.5%	20%	19%	27.2%	70.7%
Submuscular	6.06%	18.1%	33.3%	39.3%	96.76%
Subglandular	8.6%	11.9%	25.2%	28.1%	73.8%
Capsula fibrosa	10.0%	15.2%	26.2%	30.0%	81.4%

arterial y diabetes *mellitus* tipo 2 (31.4 y 37.1%), un total del 96.7%. Las toxicomanías asociadas en las pacientes que presentaron grado IV de Baker fueron alcoholismo en el 29% y tabaquismo en el 25.7%, mientras que en aquellas con grado III de Baker estos fueron del 21% y el 20.5%, respectivamente; en total, alcoholismo 70% y tabaquismo 65.7%, sin ser estadísticamente significativos. En cuanto a los aspectos relacionados con el implante, el principal motivo de colocación fue estético (90%), seguido de reconstructivo (10%). El sitio de abordaje quirúrgico fue periareolar en el 73.3% y submamario en el 70.7%, sin ser estadísticamente significativo ( $p = 0.98$ ), en contraste con el plano de colocación del implante, que fue submuscular en el 73.8% y subglandular en el 96.76%, con significancia estadística ( $p = 0.0115$ ). El tipo de implante fue liso en el 90% de los casos, mientras que el 10% de los casos restantes fue texturizado.

El antecedente de traumatismo se presentó en el 28.6% para el grado III y en el 31% para el grado IV, con un total del 83.3%, con significancia estadística ( $p = 0.004$ ). El grado de afección de acuerdo con la clasificación de Baker fue: grado I, 11.43%; grado II, 18.1%; grado III, 32.38%; y grado IV, 38.10%. En cuanto a los resultados histopatológicos, la cápsula fibrosa se reportó de grado III en el 26.2% y de grado IV en el 30%, con un total del 81.4% (Fig. 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos niveles de la clasificación de Baker en relación con la edad, la ocupación, la diabetes *mellitus*, la hipertensión arterial, el IMC y el



**Figura 1.** Tejido capsular compuesto por tejido granulomatoso con estroma fibroso hipocelular y tejido adiposo residual.

tiempo de presentación clínica. Los únicos datos estadísticamente significativos fueron el antecedente de traumatismo ( $p = 0.004$ ) y el plano subglandular ( $p = 0.0115$ ) (Tabla 3).

Los grados de Baker se correlacionan con los datos estadísticamente significativos en nuestro estudio que sustentan que, a mayor grado de contractura capsular, el porcentaje de traumatismos previos y el abordaje subglandular fueron mayores en los grados III y IV (Fig. 2).

## Discusión

La contractura capsular es una complicación importante posterior a la colocación de implantes de

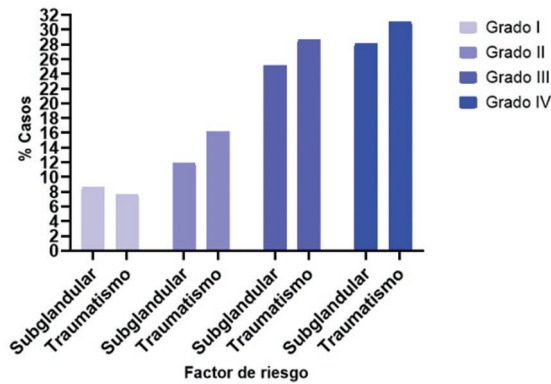


Figura 2. Los grados de Baker se correlacionan con los datos estadísticamente significativos a mayor grado de contractura capsular el porcentaje de traumatismos previos y el abordaje subglandular fue mayor en el grado III y IV.

Tabla 3. Factores de riesgo y significancia estadística

Factores de riesgo	Resultados	p
Edad promedio	47 años (± 11)	0.6257
Índice de masa corporal	20 (± 10)	0.2744
Tiempo de presentación clínica	13 años (± 8.5)	
Labores domésticas	63.3%	0.6204
Hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2	96.7%	0.6435
Toxicomanías		
Alcoholismo	70.0%	0.5097
Tabaquismo	65.7%	0.687
Antecedente de traumatismo	83.3%	0.004
Periareolar	73.3%	0.98
Submamario	70.7%	0.98
Submuscular	96.76%	0.1136
Subglandular	73.8%	0.0115

mama. Existen diferentes factores de riesgo descritos en la literatura, como la edad, los implantes texturizados, el tiempo de presentación, el volumen del implante, los hematomas y las lesiones posoperatorias; sin embargo, solo la radioterapia ha sido documentada<sup>14</sup>. En nuestro estudio, los factores de riesgo asociados a contractura capsular fueron la ocupación (labores domésticas) en un 63.3%, el IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> (± 10), el tabaquismo en un 65.7%, el alcoholismo en un 70% y la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 en un 96.7%. Los únicos estadísticamente significativos fueron el antecedente de traumatismo, 83.3% (p = 0.004), y el plano subglandular, 73.8% (p = 0.0115).

En cuanto a los resultados obtenidos, el rango de edad fue de 47 años (± 11), lo que coincide con la literatura y existe evidencia de que es particularmente significativo si el paciente tiene más de 54 años (p < 0.001). Por lo tanto, la edad de los pacientes tiene un efecto sobre la formación de la contractura capsular que se asocia con un tiempo mayor de 10 años posterior a la colocación de los implantes<sup>15</sup>. La ocupación más frecuente en las pacientes que presentaron contractura capsular de grados III y IV fue labores domésticas (20.5 y 21.9%), un total del 63.3%; sin embargo, en la literatura actual no hay estudios que justifiquen este dato.

Se identificó que las principales patologías relacionadas con contractura capsular en los grados III y IV de Baker fueron la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 (31.4 y 37.1%), un total del 96.7%. En las pacientes que presentan estas enfermedades no controladas se reporta que hay una interacción de las células inflamatorias, la matriz extracelular y los fibroblastos, lo que conduce a una respuesta anormal de los fibroblastos dentro de las cápsulas que rodean a los implantes de forma estática, generando una mayor capacidad para contraerse<sup>8</sup>. Las toxicomanías asociadas en las pacientes que presentaron grado IV de Baker fueron alcoholismo en el 29% y tabaquismo en el 25.7%, mientras que en aquellas con grado III estos fueron del 21% y el 20.5%, respectivamente; en total, alcoholismo 70% y tabaquismo 65.7%, sin ser estadísticamente significativos. El tabaquismo causa un proceso inflamatorio crónico en el que se forma un tejido fibrótico progresivo en el espacio periprotésico y se elevan los índices séricos de fibrosis (p. ej., hialuronato, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III, metaloproteinasas de la matriz e inhibidor tisular de las metaloproteinasas), lo que causa un engrosamiento progresivo y se contrae y comprime de tal forma que produce asimetría y síntomas desde hipersensibilidad local hasta dolor intenso<sup>7-9</sup>. En el estudio reportado por Dancey<sup>16</sup> no se encontró asociación entre alcohol y contractura capsular (p = 0.413). Sin embargo, el IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> (± 10) reportado en nuestro estudio concuerda con el estudio de Dancey<sup>16</sup> y discrepa del de Largent et al.<sup>17</sup>, quienes encontraron un riesgo relativo ajustado de 1.02 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.98-1.07), mientras que Dancey<sup>16</sup> no encontró diferencias significativas (p = 0.83) en pacientes con IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> en comparación con aquellos con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>. Los principales motivos de colocación de implantes fueron estético (90%) y reconstructivo (10%).



La causa de la contractura capsular es diferente para los pacientes de reconstrucción, en quienes la radioterapia desempeña un papel cardinal mediante la inducción de fibrosis de la cápsula y del músculo pectoral (en reconstrucciones retropectorales), lo que resulta en contractura y desplazamiento cefálico del implante<sup>16,18</sup>.

El sitio de abordaje quirúrgico con mayor porcentaje de contractura capsular reportado en nuestro estudio fue el periareolar, 73.3%, en comparación con el submamario, 70.7%, sin significancia estadística. Wiener<sup>18</sup> relaciona el enfoque de incisión periareolar con la contractura capsular debido al potencial de contaminación del implante por bacterias que colonizan los conductos mamarios. En contraste, el plano de colocación del implante muestra una significancia estadística, con el 96.76% para el plano submuscular y el 73.8% para el plano subglandular ( $p = 0.0115$ ). Un ensayo controlado aleatorizado encontró una reducción en los síntomas de contractura capsular con el uso de implantes texturizados en el plano submuscular<sup>3</sup>. Sin embargo, cuando se colocaron implantes lisos en el plano subfascial, su tasa de contractura capsular fue significativamente mayor que la de los implantes texturizados<sup>18</sup>.

El tipo de implante más frecuentemente reportado en nuestro estudio fue el texturizado, en el 90% de los casos; en el 10% restante fue liso. La literatura reporta que los implantes texturizados dan como resultado una formación de tejido capsular más grueso e inflamatorio que los implantes de superficie lisa. Se ha reportado que los implantes microtexturizados disminuyen las tasas de contractura capsular debido a los vectores de fuerza de desviación alrededor del implante<sup>19,20</sup>. Filiciani et al.<sup>20</sup> reportan en su estudio que los implantes lisos tuvieron una mayor tasa de contractura capsular al año de la operación en comparación con los implantes texturizados, aunque con una significación estadística límite ( $p = 0.06$ ). Los implantes mamarios de superficie lisa en el plano subfascial tenían un riesgo de contractura cuatro veces mayor que los de superficie texturizada en el mismo plano (*odds ratio*: 4,4; IC95%: 1,6-12,4). Sin embargo, cuando se colocaron en el plano submuscular, ambas texturas tenían un riesgo de contractura similar. La tasa de contractura fue parecida después de 2 años de la operación ( $p = 0.21$ ).

En cuanto a la presentación clínica y el grado de contractura capsular, nuestro estudio concuerda con lo reportado en la literatura<sup>21</sup>. El antecedente de traumatismo lo presentó el 83.3%, lo cual fue estadísticamente

significativo ( $p = 0.004$ ). Este dato es muy importante, ya que en la literatura actual se reporta como un potenciador del proceso inflamatorio relacionado con la biocapa, el sangrado y el gel de silicón irrigado tras la ruptura de un implante<sup>11</sup>.

La cápsula es inicialmente delgada y suave, con poco o ningún efecto en la apariencia de la mama; sin embargo, con el tiempo, se somete a un engrosamiento progresivo, se contrae y se comprime de tal forma que causa asimetría y produce síntomas desde hipersensibilidad local hasta dolor intenso<sup>7,9</sup>. El diagnóstico fue clínico de acuerdo con la clasificación de Baker y los grados con mayor porcentaje fueron el III (32.38%) y el IV (38.10%). Sin embargo, aún no existe evidencia de que esta escala sea la más fidedigna para el diagnóstico de contractura capsular. En un estudio, la fiabilidad interobservador de la clasificación de Baker fue deficiente (IC95%: 0.37-0.72) en los parámetros clínicos de firmeza (0.64; IC95%: 0.49-0.79), dislocación (0.49; IC95%: 0.26-0.73) y simetría (0.61; IC95%: 0.34-0.88). La confiabilidad interobservador y la concordancia de los observadores de la clasificación de Baker para la contractura capsular tuvieron un desempeño pobre<sup>22</sup>. Falta un consenso sobre cómo calificar y graduar adecuadamente los síntomas y signos que presentan las pacientes como datos de contractura capsular temprana para evitar valores subjetivos que infradiagnostiquen esta afección.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, el volumen del implante  $> 355$  ml es un dato que en la literatura se ha reportado como factor de riesgo para desarrollar contractura capsular, pero en nuestro estudio no se logró recabar el dato preciso, ya que la mayoría de las pacientes no contaban con esta información de forma certera ni las garantías del implante para corroborarlo.

Dentro de los resultados de histopatología obtenidos, la cápsula fibrosa se reportó de grado III en el 26.2% y de grado IV en el 30%, con un total del 81.4%; hallazgos que concuerdan con lo reportado en la literatura. Por microscopía de fluorescencia, las poblaciones de fibroblastos asociadas con contracturas graves se orientaron perpendicularmente al eje largo, lo que sugiere una orientación en espiral en la compactación de estas estructuras similares a cables. Estos hallazgos estuvieron ausentes en las contracturas menos graves<sup>23</sup>. En el estudio de Schreml et al.<sup>23</sup> tomaron muestras de 45 pacientes que padecían fibrosis capsular unilateral después de una mamoplastia de aumento con implantes de silicón y no encontraron colonización para contracturas de grados



I o II de Baker, frente al 67.7% de colonización en contracturas de grados III o IV.

Otro aspecto interesante para investigar en los próximos estudios es determinar la biocapa, ya que es una de las teorías descritas para el desarrollo de contractura capsular. En la literatura son pocos los estudios que reportan estos hallazgos histológicos en las cápsulas de implantes mamarios, los mecanismos biológicos involucrados en la reorganización de los haces de fibras de colágeno que conducen a la contractura capsular y que se relacionan con el implante, lo cual es un paso crítico para desarrollar estrategias terapéuticas y que permitan controlar la fisiopatología de esta enfermedad.

## Conclusiones

Se determinó la prevalencia de los factores de riesgo más frecuentes asociados a contractura capsular en pacientes que se someten a la colocación de implantes mamarios. Solo para el antecedente de traumatismo y el plano subglandular hubo significancia estadística, por lo que estos dos factores pueden ser estudiados de forma segura al diagnosticar contractura capsular.

## 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 los datos de los 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. Bachour Y, Bargon CA, de Blok CJM, Ket JCF, Ritt M, Niessen FB. Risk factors for developing capsular contracture in women after breast implant surgery: a systematic review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2018;71:e29-e48.
2. International Society of Aesthetic Plastic Surgery. ISAPS Global Survey 2018. Disponible en: <https://www.isaps.org/media/wifiy300/isaps-global-survey-results-2018-1.pdf>
3. Vega DC. Complicaciones a mediano plazo con y sin el uso del dispositivo aislante en la mamoplastía de aumento [Internet]. [MEXICO]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018. Available from: <https://repositorio.unam.mx/contenidos/185221>.
4. Colombo C, Flores Z. Revisión a 5 años de técnicas quirúrgicas y características de los implantes en 2876 mamoplastias de aumento consecutivas. *Cir Plast Iberolatinoam.* 2015;41:219-33.
5. Chong SJ, Deva AK. Understanding the etiology and prevention of capsular contracture: translating science into practice. *Clin Plast Surg.* 2015;42:427-36.
6. Adams WP Jr. Capsular contracture: what is it? What causes it? How can it be prevented and managed? *Clin Plast Surg.* 2009;36:119-26, vii.
7. Marques M, Brown S, Correia-Sá I, D S Cordeiro MN, Rodrigues-Pereira P, Gonçalves-Rodrigues A, et al. The impact of triamcinolone acetonide in early breast capsule formation in a rabbit model. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36:986-94.
8. Araco A, Caruso R, Araco F, Overton J, Gravante G. Capsular contractures: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:1808-19.
9. Berry MG, Cucchiara V, Davies DM. Breast augmentation: Part II — adverse capsular contracture. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:2098-107.
10. Spear SL, Baker JL Jr. Classification of capsular contracture after prosthetic breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1995;96:1119-23; discussion 24.
11. Wan D, Rohrich RJ. Revisiting the management of capsular contracture in breast augmentation: a systematic review. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137:826-41.
12. Hammond DC, Chaudhry A. Defining the relationship between pocket and breast implant surface area as the basis for a new classification system for capsular contracture. *Plast Reconstr Surg.* 2022;150:496-509.
13. Ganon S, Morinet S, Serror K, Mimoun M, Chaouat M, Boccara D. Epidemiology and prevention of breast prosthesis capsular contracture recurrence. *Plast Reconstr Surg.* 2021;45:15-23.
14. Calobrace MB, Stevens WG, Capizzi PJ, Cohen R, Godinez T, Beckstrand M. Risk factor analysis for capsular contracture: a 10-year Sientra study using round, smooth, and textured implants for breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(Suppl):20s-8s.
15. Marques M, Brown SA, Oliveira I, Cordeiro M, Morales-Helguera A, Rodrigues A, et al. Long-term follow-up of breast capsule contracture rates in cosmetic and reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg.* 2010;126:769-78.
16. Dancy A, Nassimizadeh A, Levick P. Capsular contracture – What are the risk factors? A 14 year series of 1400 consecutive . augmentations, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery.* 2012;65(2):213-218.
17. Largent JA, Reisman NR, Kaplan HM, Oefelein MG, Jewell ML. Clinical trial outcomes of high- and extra high-profile breast implants. *Aesthet Surg J.* 2013;33:529-39.
18. Wiener TC. Relationship of incision choice to capsular contracture. *Plast Reconstr Surg.* 2008;32:303-6.
19. Pollock H. Breast capsular contracture: a retrospective study of textured versus smooth silicone implants. *Plast Reconstr Surg.* 1993;91:404-7.
20. Filiciani S, Siemieniczuk GF, Etcheverry MG. Smooth versus textured implants and their association with the frequency of capsular contracture in primary breast augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2022;149:373-82.
21. Coombs DM, Grover R, Prassinis A, Gurunluoglu R. Breast augmentation surgery: clinical considerations. *Cleve Clin J Med.* 2019;86:111-22.
22. Moyer KE, Ehrlich HP. Capsular contracture after breast reconstruction: collagen fiber orientation and organization. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:680-5.
23. Schreml S, Heine N, Eisenmann-Klein M, Prantl L. Bacterial colonization is of major relevance for high-grade capsular contracture after augmentation mammoplasty. *Ann Plast Surg.* 2007;59:126-30.

# Peritoneal sarcoidosis that simulates peritoneal carcinomatosis: a case report

## *Sarcoidosis peritoneal que simula carcinomatosis peritoneal: a propósito de un caso*

Julieta Zanatta-Scattolini<sup>1\*</sup>, Cecilia I. Rodríguez-Oses<sup>1</sup>, José G. Yaryura-Montero<sup>1</sup>, Juan A. Albiero<sup>2</sup>, Jorge O. Flores<sup>3</sup>, and Carlos I. Ferrero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery; <sup>2</sup>Department of Rheumatology; <sup>3</sup>Department of Pathology. Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina

### Abstract

*Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disorder of unknown cause characterized by the formation of pleomorphic, non-caseating granulomas with predominantly pulmonary involvement. Although abdominal sarcoidosis represents 30% of extrapulmonary manifestations, peritoneal involvement is extremely rare. We will describe a rare case of peritoneal sarcoidosis simulating carcinomatosis in a young patient with abdominal pain who underwent laparoscopic examination.*

**Keywords:** Peritoneal diseases. Sarcoidosis. Laparoscopy. Abdomen acute.

### Resumen

*La sarcoidosis es un trastorno inflamatorio multisistémico de causa desconocida que se caracteriza por la formación de granulomas pleomórficos, no caseificantes, con afectación predominantemente pulmonar. Aunque la sarcoidosis abdominal representa el 30% de las manifestaciones extrapulmonares, la afectación peritoneal es extremadamente rara. Describiremos un caso poco frecuente de sarcoidosis peritoneal simulando carcinomatosis en una paciente joven con dolor abdominal sometida a exploración laparoscópica.*

**Palabras clave:** Enfermedades peritoneales. Sarcoidosis. Laparoscopia. Abdomen agudo.

### Introduction

Sarcoidosis is a multisystem, inflammatory disorder of unknown cause characterized by the formation of epithelioid, non-caseating granulomas<sup>1</sup>. The presence of granulomas in the absence of other granulomatous diseases is characteristic of sarcoidosis<sup>2</sup>. It is usually diagnosed in patients between 20 and 40 years of age, with a greater incidence in female patients<sup>3</sup>. The lungs and lymphoid system are the most commonly involved sites, with a frequency of 90% and 30%, respectively<sup>4</sup>. Extrapulmonary involvement is observed in 30% of

patients, with the abdomen being the most frequent site. However, peritoneal involvement is extremely rare<sup>5</sup>. Abdominal sarcoidosis can occur in the absence of lymphatic or pulmonary disease<sup>6</sup>. The lesions are uncharacteristic, mimicking more common neoplastic or infectious diseases such as lymphoma, peritoneal carcinomatosis, granulomatous, or mycobacterial infections<sup>7</sup>. Although usually asymptomatic, the presence of symptomatic abdominal involvement can affect prognosis and treatment options. Symptomatic abdominal sarcoidosis requires treatment with immunosuppressant agents<sup>1</sup>. We will describe a rare case of peritoneal

#### \*Correspondence:

Julieta Zanatta-Scattolini

E-mail: julietazanatta93@gmail.com

Date of reception: 16-09-2021

Date of acceptance: 12-10-2021

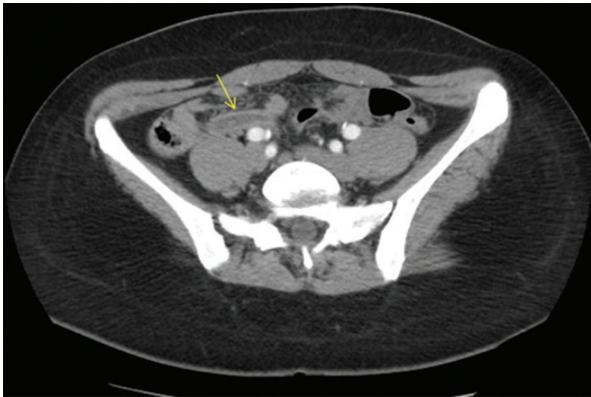
DOI: 10.24875/CIRU.21000715

Cir Cir. 2023;91(4):567-570

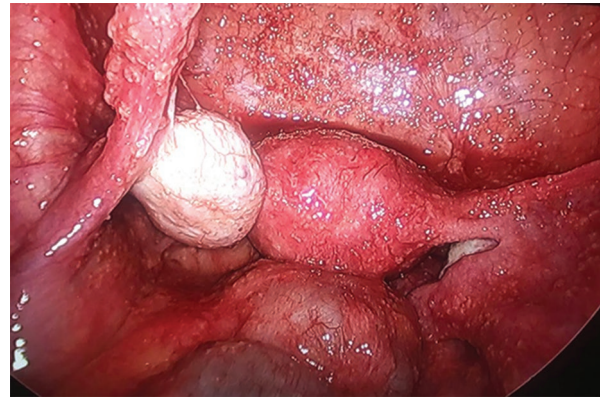
Contents available at PubMed

www.cirugiycirujanos.com

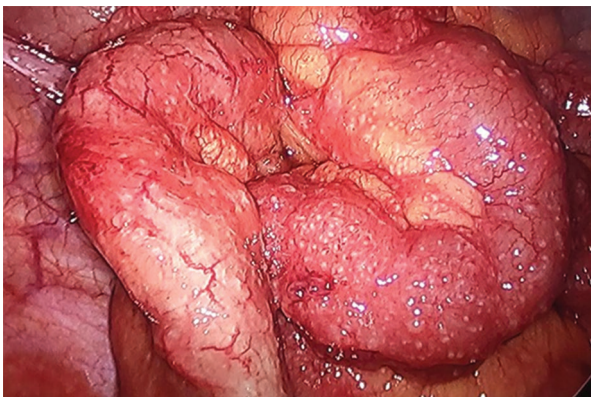
0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



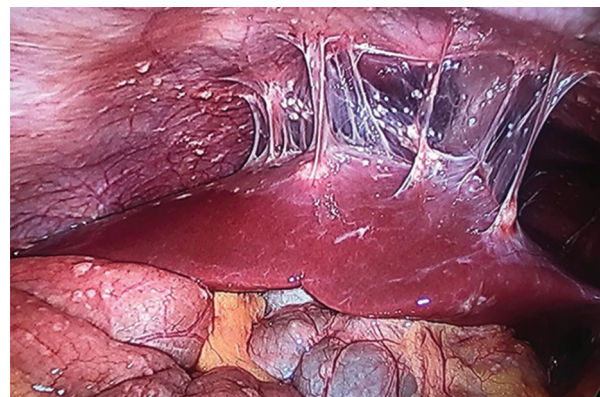
**Figure 1.** Axial computed tomography scan where diffuse thickening of the appendix can be seen (yellow arrow).



**Figure 3.** Intraoperative findings: uterine tubes with punctate lesions and serous free fluid at the pouch of Douglas.



**Figure 2.** Intraoperative findings: small bowel with multiple punctate lesions.



**Figure 4.** Intraoperative findings: hepatic adhesions with seeding of lesions from which samples were taken.

sarcoidosis mimicking carcinomatosis in a young patient.

## Case report

A 29-year-old female patient, with a history of slowly resolving pneumonia associated with pleural effusion 3 years earlier, attended at the Emergency Room with a moderate intensity generalized abdominal pain starting 3 h ago, predominantly located in the hypogastrium, continuous with colic exacerbations, associated with episodes of vomiting of gastro-bilious content. On physical examination, she was clinically and hemodynamically stable, with preserved vital signs and a soft lax abdomen with mild tenderness and guarding over the right iliac quadrant and hypogastric region without definite rigidity as in peritonitis. Laboratory tests showed 7300 white blood cells/dL, with 74% neutrophils and 0% eosinophils, CRP 0.49 mg/dL, erythrocyte sedimentation rate 25 mm/h, negative human chorionic

gonadotropin, and normal urine test results. Abdominal and transvaginal ultrasounds were requested, both normal, and because she continued with symptoms, a CT scan of the abdomen and pelvis with intravenous contrast was requested, which showed diffuse thickening of the appendix with concentric reinforcement, homogeneous post-contrast, and inflammatory edematous appearance (Fig. 1). In addition, minimal thickening was visualized with increased density of the greater omentum on the left margin (non-specific) and a 3-mm calcification in the lower sector of segment 8 of the right hepatic lobe. The patient was admitted and underwent laparoscopic exploration, where multiple punctate lesions were observed throughout the peritoneum, proximal, and distal small intestine and in the colon (Fig. 2). The appendix presented the same characteristics. At the pelvis, both fallopian tubes were found with lesions of the same characteristics and serous free fluid was visualized at the bottom of the pouch of Douglas (Fig. 3). Samples were taken from the peritoneal right



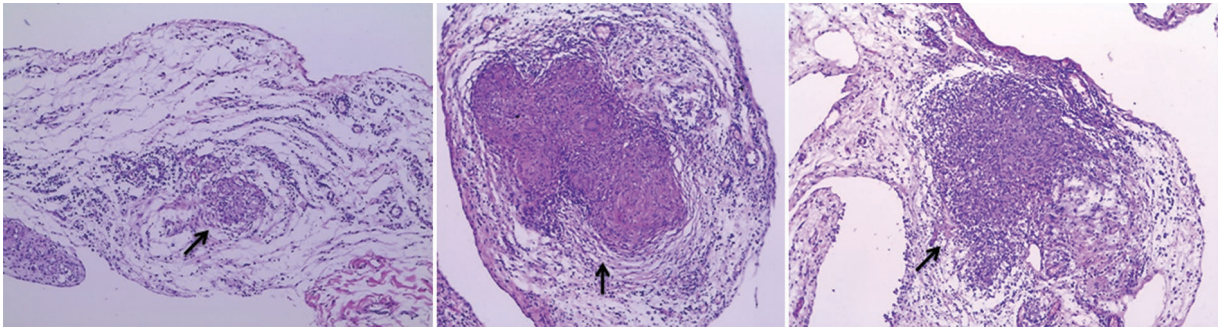


Figure 5. Histopathological examination: granulomas with multinucleated giant cells. Hematoxylin-eosin stain.  $\times 10$  (black arrows).

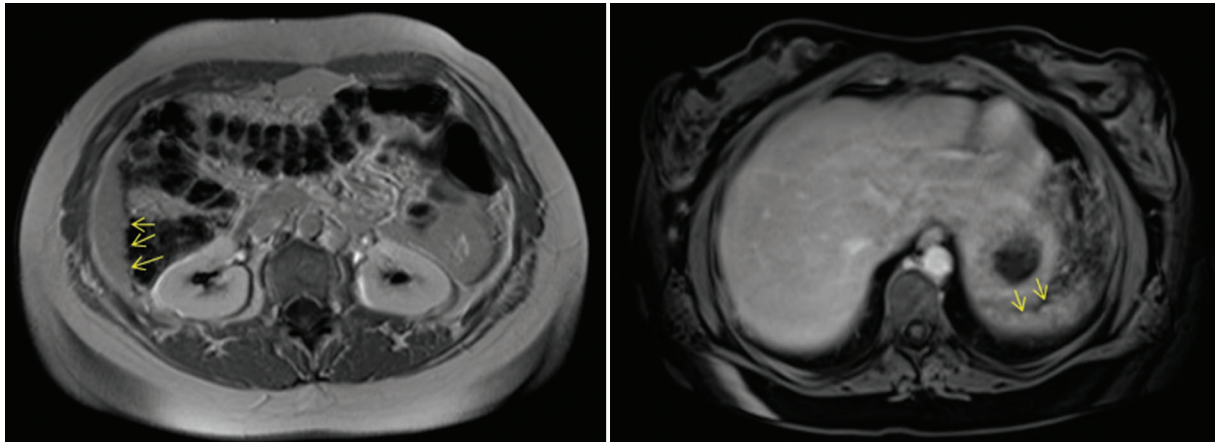


Figure 6. Axial abdominal MRI where small hypointense nodules in the right hepatic lobe and the subcapsular splenic medial border can be seen (yellow arrows).

flank and from the hepatic adhesions, with seeding of lesions (Fig. 4), and the decision was not to perform appendectomy. The histopathological study revealed granulomatous peritonitis with non-necrotizing sarcoid granulomas, PAS, and ZN negative; and the cytological smear of the abdominal fluid showed mesothelial cells, lymphocytes, and neutrophils (Fig. 5). The post-operative period was uneventful without complications and the patient was discharged from the hospital 48 h after surgery. Evaluated by the Rheumatology Department, an immunological laboratory test was requested showing negative ANA, ENA, anti-DNA, ANCA, normal complement, Beta-2 microglobulin 1.7 mg/dL (normal range: 0.8-2.2), ECA 24.2 UI (normal range: 8-52), and normal proteinogram by electrophoresis with 1.5 g% of gamma globulin, normal both serum and urinary calcium levels. In addition, IgG4 was normal, and an MRI of the abdomen showed small hypointense nodules in very small numbers, visible in the right hepatic lobe and the subcapsular splenic medial border, associated with a small amount of laminar perihepatic and perisplenic fluid

(Fig. 6). The patient started treatment with methotrexate 20 mg/week, folic acid 10 mg/week, and colchicine 1 mg/day, with clinical improvement.

## Discussion

Sarcoidosis is a granulomatous disease with predominant pulmonary involvement. Although abdominal sarcoidosis represents 30% of extrapulmonary manifestations, peritoneal involvement is rare, and the exclusive presence of peritoneal sarcoidosis without pulmonary involvement is exceptional<sup>8</sup>. Extrapulmonary involvement depends on gender, age at diagnosis, and ethnicity<sup>9</sup>.

Most cases occur in women between the second and fourth decades of life<sup>10</sup>. A literature search was performed in PubMed, where it was found that there are only 33 cases of peritoneal sarcoidosis reported to date, with the first case reported by Robinson and Ernest in 1954<sup>11</sup>.

The most frequent clinical presentation is abdominal pain, but it is often asymptomatic<sup>12</sup>. It most commonly presents as ascites or granulomatous peritoneal nodules,

requiring pathological examination by a biopsy to rule out peritoneal carcinomatosis or tuberculous peritonitis<sup>13</sup>.

In general, the diagnosis of peritoneal sarcoidosis is established when clinical and imaging findings are supported by typical histopathological findings in the peritoneum. Non-caseating granulomatous inflammation and other causes of granulomas, such as infectious diseases (tuberculosis, histoplasmosis, brucellosis, and toxoplasmosis), autoimmune disorders (granulomatosis with polyangiitis, primary biliary cholangitis, and Crohn's disease), occupational and environmental exposures (beryllium, talc, and fungi), delayed-type hypersensitivity to foreign agents, and neoplasms should be excluded<sup>14</sup>.

As the differential diagnoses of this granulomatous process are extensive, diagnostic laparoscopy is often required to reveal the involvement of granulomatous disease in the visceral and parietal peritoneum since imaging studies such as tomographies are often unable to detect them due to their small size<sup>15</sup>.

Laboratory studies are often unrevealing, and peripheral lymphopenia with CD4 depletion, hypercalcemia, and hypercalciuria may be found. Elevated CA 125 levels have been observed in some cases of peritoneal sarcoidosis, but it is still uncertain whether it would be a reliable marker of sarcoidosis activity<sup>5,16</sup> since it is also present in other causes of benign and malignant peritoneal diseases<sup>16</sup>. Although elevated ACE levels have been repeatedly observed in patients with sarcoidosis, increased concentrations have not been directly correlated with peritoneal involvement<sup>15</sup>.

Most cases of peritoneal sarcoidosis have a benign course, resolving spontaneously or with a short course of corticosteroids<sup>17</sup>, sometimes with the addition of methotrexate<sup>18</sup>, as in the case of our patient.

## Conclusion

Sarcoidosis is a multisystem, inflammatory disorder of unknown cause. Although peritoneal involvement is extremely rare, it may mimic peritoneal carcinomatosis and should be suspected as a differential diagnosis, especially in young women. The diagnosis is established when clinical and imaging findings are supported by typical histopathological findings. Most cases have a benign course.

## Funding

No financial support was provided for this investigation.

## 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. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:45. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:49.
2. Nicolini A, Vita M, Lanata S. Peritoneal sarcoidosis: an unusual presentation and a brief review of the literature. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2011;75:132-4.
3. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr., Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1997;145:234-41.
4. Baughman RP, Lower EE. Sarcoidosis. In: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY, USA: McGraw Hill; 2008.
5. Gorkem U, Gungor T, Bas Y, Togrul C. Abdominal sarcoidosis may mimic peritoneal carcinomatosis. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2015;2015:263945.
6. MacArthur KL, Forouhar F, Wu GY. Intra-abdominal complications of sarcoidosis. *J Formos Med Assoc*. 2010;109:484-92.
7. Gezer NS, Başara I, Altay C, Harman M, Rocher L, Karabulut N, et al. Abdominal sarcoidosis: cross-sectional imaging findings. *Diagn Interv Radiol*. 2015;21:111-7.
8. Gómez-López CE, Arroyo-Prado I, Zaragoza-Valdez D, De la Cruz-Rodríguez KI, Polanco-Cruz J, Gutiérrez-Ureña S, et al. Sarcoidosis peritoneal: reporte de un caso. *Rev Méd MD*. 2016;7:205-207.
9. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: an update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31:19-27.
10. Costa F, Arrobas A. Extra-thoracic sarcoidosis. *Rev Port Pneumol*. 2008;14:127-40.
11. Robinson EK, Ernst RW. Boeck's sarcoid of the peritoneal cavity; a case report. *Surgery*. 1954;36:986-91.
12. Panaccio P, Bellobono M, Esposito L, Ricciardiello M, Cinalli S, Cotellese R. Peritoneal sarcoidosis mimicking peritoneal carcinomatosis. *Ann Ital Chir*. 2019;8:S2239253X19029803. PMID: 30938712.
13. Lee SW, Lee MH, Lee JE, Choi SY, Yi BH, Jung JM. Peritoneal sarcoidosis: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16001.
14. Uthman IW, Bizri AR, Khalifeh MJ. Peritoneal sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31:353.
15. Iyer S, Afshar K, Sharma OP. Peritoneal and pleural sarcoidosis: an unusual association-review and clinical report. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:481-7.
16. Topalak O, Saygili U, Soyuturk M, Karaca N, Batur Y, Uslu T, et al. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. *Gynecol Oncol*. 2002;85:108-13.
17. Bourdillon L, Lanier-Gachon E, Stankovic K, Bancel B, Lapras V, Broussolle C, et al. Lofgren syndrome and peritoneal involvement by sarcoidosis: case report. *Chest*. 2007;132:310-2.
18. Dasilva V, Breuil V, Chevallier P, Euler-Ziegler L. Relapse of severe sarcoidosis with an uncommon peritoneal location after TNFalpha blockade. Efficacy of rituximab, report of a single case. *Joint Bone Spine*. 2010;77:82-3.



# Fístula aortoentérica y su manejo multidisciplinar

## *Aortoenteric fistulae and their multidisciplinary approach*

Haydée Calvo-García<sup>1\*</sup>, Johnn H. Herrera-Kok<sup>1</sup>, Antonio Álvarez-Martínez<sup>1</sup>, Silvia Maqueda-Ara<sup>2</sup>, José M. Ortega-Martín<sup>2</sup>, Tomás Elosua-González<sup>1</sup> y María V. Diago-Santamaría<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Servicio de Angiología y Cirugía Vascular. Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

### Resumen

La fístula aortoentérica es una patología poco frecuente, pero de riesgo vital, asociada a alta morbimortalidad. Puede ser primaria (aneurisma, neoplasia, radioterapia, infección) o secundaria a prótesis vascular. El diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico agresivo son los pilares fundamentales para lograr buenos resultados en estos pacientes. El objetivo de este trabajo es destacar la importancia del diagnóstico precoz de la fístula aortoentérica y su manejo multidisciplinar, mediante la presentación de un caso clínico.

**Palabras clave:** Fístula aortoentérica. Fístula enteroparaprotésica. Prótesis vascular. Hemorragia digestiva. Sepsis.

### Abstract

Aortoenteric fistula is an uncommon life-threatening condition which remains associated with significant morbidity and mortality. It can be primary (aneurysm, neoplasms, radiation therapy, infection) or secondary to vascular prosthesis. Early diagnosis and aggressive surgical treatment are very important to achieve optimal outcomes in these patients. The aim of this article is to highlight the importance of early diagnosis and multidisciplinary approach of aortoenteric fistula through the presentation of a clinical case.

**Keywords:** Aortoenteric fistula. Enteroparaprosthesis fistula. Vascular prosthesis. Gastrointestinal bleeding. Sepsis.

### Introducción

La fístula aortoentérica (FAE) es una patología poco frecuente, pero de riesgo vital, que consiste en la conexión anormal entre la aorta y el tracto gastrointestinal. Puede ser primaria si aparece *de novo* por compresión de un aneurisma, una neoplasia, radioterapia previa o infección, debido a factores mecánicos o inflamatorios, o secundaria a una prótesis vascular tras un procedimiento reconstructivo de aorta.

La fístula secundaria puede presentarse de dos formas: como comunicación anastomótica entre la luz aórtica y el intestino (fístula enteroprotésica verdadera), y menos frecuentemente como erosión aortoentérica (fístula enteroparaprotésica) a consecuencia del contacto directo de la prótesis vascular con el intestino.

El objetivo de este trabajo es destacar la importancia del diagnóstico precoz de la FAE y su manejo multidisciplinar.

#### \*Correspondencia:

Haydée Calvo-García

E-mail: hcalvog@saludcastillayleon.es

0009-7411/© 2021 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/>).

Fecha de recepción: 12-09-2021

Fecha de aceptación: 13-10-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000702

Cir Cir. 2023;91(4):571-575

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

## Caso clínico

Mujer de 80 años con antecedentes de hipertensión, tabaquismo, enfermedad renal en estadio IIIb, intervenida de *bypass* aortobifemoral y posterior *bypass* femorofemoral por trombosis de rama derecha del injerto. Ingresó con diagnóstico de sepsis de probable origen abdominal, anemia y lumbalgia.

Se realizó gastroscopia por hemorragia digestiva (Fig. 1), visualizando en la tercera porción duodenal la presencia de un cuerpo extraño compatible con prótesis parcialmente emergente a la luz duodenal con coágulos adheridos, sin hemorragia activa. La angiografía por tomografía computarizada (angio-TC) (Fig. 2) reportó una ulceración por decúbito de la pared duodenal secundaria al material protésico del *bypass* aortobifemoral, probable hematoma o proceso infeccioso en el psoas derecho y ureterohidronefrosis derecha.

Con diagnóstico de fístula enteroparaprotésica, se programó intervención quirúrgica (Figs. 3 a 5) en la que se realizó *bypass* axilofemoral izquierdo, sección de aorta infrarrenal, sutura del muñón proximal y ligadura de la rama izquierda de la prótesis. En el procedimiento se objetivó perforación de la cara posterior de la tercera-cuarta porción duodenal secundaria a intrusión de la prótesis aórtica; se realizaron maniobra de Cattell-Braasch, sección duodenal, exclusión pilórica y reconstrucción en Y de Roux.

La paciente presentó como complicación posoperatoria (Clavien-Dindo IIIa) una colección abdominal que se solucionó mediante drenaje percutáneo y antibioticoterapia, siendo dada de alta el día 29 de posoperatorio.

## Discusión

### Concepto

La FAE es una patología infrecuente que se asocia a una alta morbimortalidad<sup>1-3</sup>. Se define como una conexión anormal entre la aorta y el tracto gastrointestinal, cuya localización más frecuente es el duodeno. Existen dos tipos: primaria y secundaria. La FAE primaria se produce *de novo* como resultado de la compresión de un aneurisma de aorta abdominal (AAA) contra el intestino, interviniendo en su fisiopatología factores mecánicos, inflamatorios e infecciosos<sup>4-6</sup>. La FAE secundaria, más común, se produce como consecuencia de una reconstrucción quirúrgica<sup>7,8</sup>, por erosión de material protésico aórtico sobre

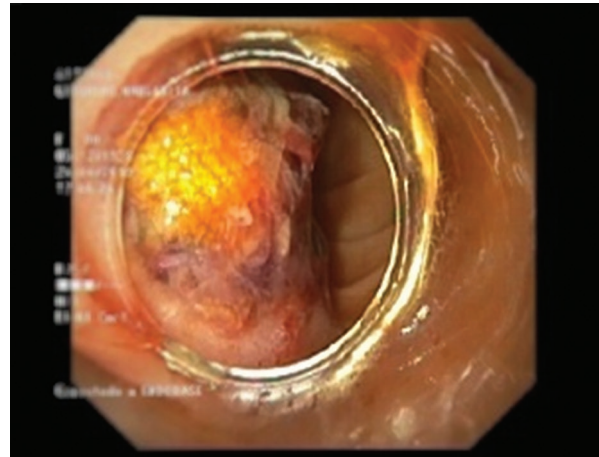


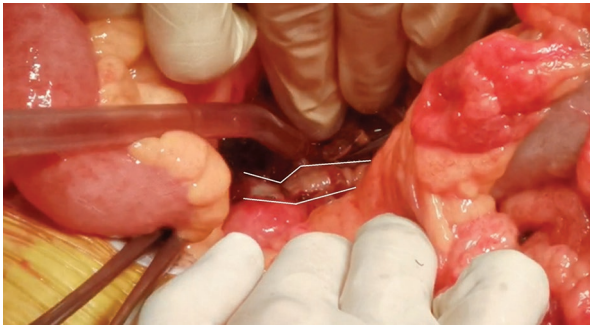
Figura 1. Gastroscopia: material amarillento compatible con prótesis emergente a la luz en la tercera porción duodenal.



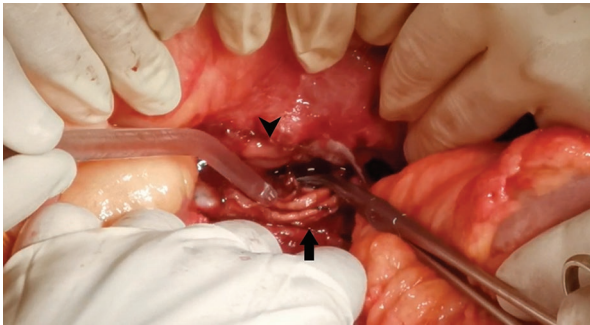
Figura 2. Angiografía por tomografía computarizada, corte coronal, que muestra extravasación de contraste de la luz aórtica al duodeno (flecha).

el intestino adyacente, pudiendo ocurrir también en procedimientos endovasculares<sup>9,10</sup>.

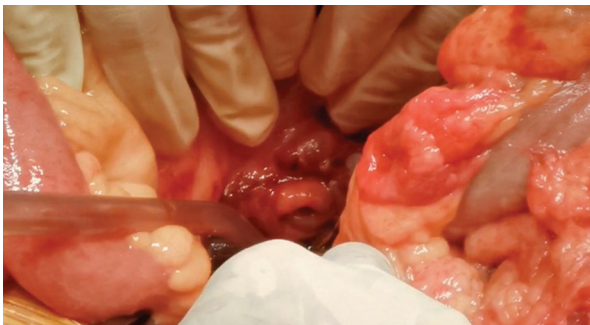
El AAA es el factor de riesgo más importante para desarrollar una FAE, bien como causa de fístula primaria o como reparación subsiguiente produciendo una fístula secundaria<sup>11</sup>. Las fístulas son más frecuentes en los varones, paralelamente a la incidencia de AAA y cirugía aórtica.



**Figura 3.** Intervención quirúrgica: prótesis aortobifemoral íntimamente adherida al duodeno (contorno blanco).



**Figura 4.** Intervención quirúrgica: mucosa duodenal (punta de flecha) y prótesis aortobifemoral (flecha).



**Figura 5.** Intervención quirúrgica: mucosa duodenal tras la liberación de adherencias a la prótesis aortobifemoral.

### **Manifestaciones clínicas**

Su presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva<sup>12</sup> en pacientes con AAA, conocido o no, o cirugía vascular previa. Puede ser más o menos grave debido a la ruptura de la aorta a una porción de intestino íntimamente adherida, lo que puede dar lugar a una rápida exanguinación del paciente. Otras manifestaciones son malestar, pérdida de peso, sepsis, trombosis del injerto con isquemia de miembros inferiores o síntomas inespecíficos.

### **Diagnóstico**

La tríada clásica descrita consiste en hemorragia, dolor abdominal y masa palpable. Sin embargo, en la práctica, el diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y suele retrasarse, sobre todo si el aneurisma no es conocido, la etiología es otra (p. ej., aortitis) o es idiopática.

Los pacientes hemodinámicamente inestables con hemorragia masiva y AAA conocido (reparado o no) deben ser llevados directamente a quirófano para control del sangrado y reparación quirúrgica. En caso de sospecha de AAA por factores de riesgo, se requiere ecografía urgente para identificarlo, aunque no logrará visualizar la fístula.

Los pacientes hemodinámicamente estables con hemorragia digestiva aguda generalmente precisan una gastroscopia, aunque su sensibilidad para el diagnóstico de fístula es de solo un 50%<sup>13</sup>. Así, en casos de alta sospecha se debe realizar una angio-TC, y si esta es negativa, considerar una gastroscopia para visualizar el duodeno distal. El trombo y el material protésico impactado en esa localización no deben retirarse de inicio<sup>14</sup>.

En pacientes con sospecha de hemorragia digestiva y posible FAE se recomienda realizar una TC como prueba de elección no invasiva<sup>15,16</sup>, aunque las características radiológicas de la fístula y la infección periinjerto pueden ser difíciles de diferenciar y precisarán otros estudios complementarios. Los hallazgos radiológicos específicos en la TC que sugieren la presencia de FAE son gas ectópico adyacente o dentro de la aorta, engrosamiento focal de la pared intestinal, discontinuidad de la pared aórtica y extravasación de contraste a la luz intestinal<sup>17,18</sup>. Cualquier característica tomográfica de infección periinjerto debe plantear la posibilidad de una fístula secundaria.

### **Tratamiento**

El tratamiento incluye resucitación inicial y soporte hemodinámico, antibioticoterapia y reparación aórtica, planteando la retirada del material protésico si lo hubiere. El tipo y el momento de la reparación deben ser individualizados, teniendo en cuenta la presentación clínica (gravedad de la hemorragia o infección), el tipo de fístula (primaria o secundaria), la comorbilidad del paciente, la anatomía aórtica, etc. Las opciones terapéuticas comprenden la reparación abierta y endovascular.



El manejo quirúrgico abierto incluye el control vascular, el desbridamiento del tejido necrótico e infectado (intestino y aorta), la restauración de la continuidad gastrointestinal y la revascularización (reparación local, reconstrucción *in situ*, extraanatómica, etc.)<sup>19</sup>.

Los métodos endovasculares, bien únicos o en combinación con la reparación abierta, incluyen la oclusión con balón de la aorta<sup>20</sup>, la embolización endovascular con *coil*<sup>21</sup>, *plug* endovascular<sup>22</sup>, pegamento de fibrina<sup>23</sup> y la reparación con *stent* e injerto<sup>24</sup>. Estas técnicas suelen realizarse como medidas temporales para el control de la hemorragia y proporcionan un periodo ventana para resucitar al paciente y planificar el tratamiento definitivo<sup>25</sup>. En algunos casos, los procedimientos endovasculares se pueden emplear como tratamiento paliativo de pacientes con alto riesgo quirúrgico<sup>26</sup>. En presencia de infección sistémica, la reparación endovascular única condiciona infección recurrente<sup>27-29</sup>.

## Conclusiones

La FAE es una patología poco frecuente que se asocia a una alta morbimortalidad. El pronóstico depende de la celeridad del diagnóstico, del estado basal del paciente, del grado de infección y de la porción aórtica afectada<sup>30</sup>. Así pues, el diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico agresivo son los pilares fundamentales para lograr buenos resultados en pacientes con esta patología.

## Financiamiento

La realización del presente trabajo no ha requerido 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 el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Song Y, Liu Q, Shen H, Jia X, Zhang H, Qiao L. Diagnosis and management of primary aortoenteric fistulas — experience learned from eighteen patients. *Surgery*. 2008;143:43.
2. Batt M, Jean-Baptiste E, O'Connor S, Saint-Lebes B, Feugier P, Patra P, et al. Early and late results of contemporary management of 37 secondary aortoenteric fistulae. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41:748.
3. Chopra A, Cieciora L, Modrall JG, Valentine RJ, Chung J. Twenty-year experience with aorto-enteric fistula repair: gastrointestinal complications predict mortality. *J Am Coll Surg*. 2017;225:9.
4. Lee SM, Lai YK, Wen WD. Aortoenteric fistula secondary to an inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Radiol Case Rep*. 2019;13:8.
5. Skourtis G, Papacharalambous G, Makris S, Kasfikis F, Kastrisios G, Goulas S, et al. Primary aortoenteric fistula due to septic aortitis. *Ann Vasc Surg*. 2010;24:825.e7.
6. Saers SJ, Scheltinga MR. Primary aortoenteric fistula. *Br J Surg*. 2005;92:143.
7. Spinelli F, Mirenda F, Mandolino T, La Spada M, Mondello B, D'Alfonso M, et al. Primary aortoduodenal fistula including the afferent loop of a Billroth II anastomosis. A case report. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2002;43:711.
8. Malekpour M, Irvan JL, Hashmi A, Widom KA, Ryer EJ. Aortoenteric fistula through a thrombosed graft. *Am J Case Rep*. 2020;21:e922153.
9. Zaki M, Tawfik W, Alawy M, ElKassaby M, Hynes N, Sultan S. Secondary aortoduodenal fistula following endovascular repair of inflammatory abdominal aortic aneurysm due to *Streptococcus anginosus* infection: a case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2014;5:710.
10. Riera del Moral L, Fernández Alonso S, Stefanov Kiuri S, Fernández Caballero D, Fernández Heredero A, Gutiérrez Nistal M, et al. Aortoenteric fistula arising as a complication of endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg*. 2009;23:255.e13.
11. Ratchford EV, Morrissey NJ. Aortoenteric fistula: a late complication of endovascular repair of an inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Vasc Endovascular Surg*. 2006;40:487.
12. Bhatti S, Endashaw O, Short J. The herald bleed: a case report of an aortoenteric fistula causing an acute lower gastrointestinal bleed. *Cureus*. 2020;12:e6966.
13. Deijen CL, Smulders YM, Coveliers HME, Wisselink W, Rauwerda JA, Hoksbergen AWJ. The importance of early diagnosis and treatment of patients with aortoenteric fistulas presenting with herald bleeds. *Ann Vasc Surg*. 2016;36:28.
14. Delgado J, Jotkowitz AB, Delgado B, Makarov V, Mizrahi S, Szendro G. Primary aortoduodenal fistula: pitfalls and success in the endoscopic diagnosis. *Eur J Intern Med*. 2005;16:363.
15. Vu QD, Menias CO, Bhalla S, Peterson C, Wang LL, Balfe DM. Aortoenteric fistulas: CT features and potential mimics. *Radiographics*. 2009;29:197.
16. Wildgruber M, Wrede CE, Zorger N, Müller-Wille R, Hamer OW, Zeman F, et al. Computed tomography versus digital subtraction angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Eur J Radiol*. 2017;88:8.
17. Hagspiel KD, Turba UC, Bozlar U, Harthun NL, Cherry KJ, Ahmed H, et al. Diagnosis of aortoenteric fistulas with CT angiography. *J Vasc Interv Radiol*. 2007;18:497.
18. Peirce RM, Jenkins RH, Maceneaney P. Paraprostatic extravasation of enteric contrast: a rare and direct sign of secondary aortoenteric fistula. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:S73.
19. Oderich GS, Bower TC, Hofer J, Kalra M, Duncan AA, Wilson JW, et al. In situ rifampin-soaked grafts with omental coverage and antibiotic suppression are durable with low reinfection rates in patients with aortic graft enteric erosion or fistula. *J Vasc Surg*. 2011;53:99.
20. Leonhardt H, Mellander S, Snygg J, Lönn L. Endovascular management of acute bleeding arterioenteric fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:542.



21. Karkos CD, Vlachou PA, Hayes PD, Fishwick G, Bolia A, Naylor AR. Temporary endovascular control of a bleeding aortoenteric fistula by transcatheter coil embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:867.
22. Beijer E, Scholtes VPW, Moerbeek P, Coveliers HME, Lely RJ, Hoksbergen AWJ. Endovascular treatment of aortic stump blow-out after extra-anatomical repair of aortoduodenal fistula: a case report and review of literature. *CVIR Endovasc.* 2020;3:21.
23. Mok VW, Ting AC, Law S, Wong KH, Cheng SW, Wong J. Combined endovascular stent grafting and endoscopic injection of fibrin sealant for aortoenteric fistula complicating esophagectomy. *J Vasc Surg.* 2004;40:1234.
24. Jayarajan S, Napolitano LM, Rectenwald JE, Upchurch GR Jr. Primary aortoenteric fistula and endovascular repair. *Vasc Endovascular Surg.* 2009;43:592.
25. Kakkos SK, Papadoulas S, Tsolakis IA. Endovascular management of arterioenteric fistulas: a systemic review and meta-analysis of the literature. *J Endovasc Ther.* 2011;18:66.
26. Kakkos SK, Bicknell CD, Tsolakis IA, Bergqvist D; Hellenic Co-operative Group on Aortic Surgery. Editor's Choice — Management of secondary aorto-enteric and other abdominal arterio-enteric fistulas: a review and pooled data analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52:770.
27. Lonn L, Dias N, Veith Schroeder T, Resch T. Is EVAR the treatment of choice for aortoenteric fistula? *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2010;51:319.
28. Antoniou GA, Koutsias S, Antoniou SA, Georgiakakis A, Lazarides MK, Giannoukas AD. Outcome after endovascular stent graft repair of aortoenteric fistula: a systematic review. *J Vasc Surg.* 2009;49:782.
29. Barleben AR, Baig MS, Kubaska SM, Fujitani RM, Gordon IA, Lane JS. Endovascular repair of an actively hemorrhaging aortoduodenal fistula. *Ann Vasc Surg.* 2007;21:629.
30. Howard R, Kurz S, Sherman MA, Underhill J, Eliason JL, Coleman DM. Contemporary management of secondary aortoduodenal fistula. *Ann Vasc Surg.* 2015;29:1614.

# Manejo anestésico en una niña con síndrome de Loeys-Dietz sometida a recambio completo de arco aórtico

## *Anesthetic management of a child with Loeys-Dietz syndrome undergoing complete aortic arch replacement*

Unai Olabarrieta-Zarain<sup>1</sup>, Leire Martínez-Santos<sup>1</sup>, Alex Alberdi-Enríquez<sup>1</sup>, Ane Guereca-Gala<sup>1</sup>, Blanca Bravo-Sevilla<sup>1</sup> y Alberto Martínez-Ruiz<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia de Dolor, Hospital Universitario de Cruces, Osakidetza; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad País Vasco, EHU/UPV. Vizcaya, España

### Resumen

El síndrome de Loeys-Dietz (SDL) es una enfermedad del tejido conectivo debida a mutaciones del factor de crecimiento transformador beta que provocan formación de aneurismas, malformaciones vasculares y esqueléticas. Tiene mal pronóstico y el fallecimiento sobreviene de media a los 27 años sin tratamiento quirúrgico. A pesar de diagnosticarse en la infancia, es infrecuente la cirugía en niños. Presentamos el caso de una niña de 12 años con SDL y aneurisma múltiple en aorta torácica, programada para recambio completo de arco aórtico, proponiendo estrategias para el manejo anestésico, dada la complejidad y las implicaciones de esta cirugía en la población pediátrica.

**Palabras clave:** Síndrome de Loeys-Dietz. Cirugía de arco aórtico. Síndromes marfanoides. Subluxación cervical. Neuroprotección cerebral.

### Abstract

Loeys-Dietz syndrome (LDS) is a connective tissue disease related to  $\beta$ -transforming growth factor mutations, which causes aneurysms formation, vascular tortuosity and skeletal manifestations. The prognosis is very poor, and mortality occurs at the age of 27 in patients without surgical treatment. Despite being diagnosed in childhood, is not usual surgical aortic replacement in children. We report a case of 12 years old child with LDS and multiple aneurysms in thoracic aorta, undergoing complete aortic arch replacement and our proposal for the anesthetic management, due to surgical complexity and implications in pediatric population.

**Keywords:** Loeys Dietz Syndrome. Aortic arch surgery. Marfan like syndrome. Cervical subluxation. Brain injury neuroprotection.

#### \*Correspondencia:

Alberto Martínez-Ruiz

E-mail: [Alberto.martinezruiz@osakidetza.eus](mailto:Alberto.martinezruiz@osakidetza.eus)

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/>).

Fecha de recepción: 25-10-2021

Fecha de aceptación: 07-01-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000786

Cir Cir. 2023;91(4):576-580

Contents available at PubMed

[www.cirugiaycirujanos.com](http://www.cirugiaycirujanos.com)

## Introducción

El síndrome de Loeys-Dietz (SLD) es una conectivopatía genética autosómica dominante debida a mutaciones del factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), descrita en 2005. Es infrecuente, con incidencia de 1/100,000. Se relaciona con seis mutaciones del TGF- $\beta$ . La 1 y 2 (genes *TGFBR1* y *TGFBR2*), de aparición más temprana y grave, son las más frecuentes (25 y 60% respectivamente). La 3 (*SMAD3*), 4 (*TGFB2*) y 5 (*TGFB3*) revisten menor gravedad y su frecuencia oscila entre un 10 y un 25%. La variante 6 (*SMAD2*), recientemente descrita, no supera el 5% de los casos (Tabla 1)<sup>1,2</sup>. Presenta predisposición al desarrollo precoz de aneurismas aórticos y malformaciones vasculares, con agresividad superior a otros síndromes marfanoides.

Clínicamente, lo más grave es la afectación cardiovascular, más frecuente en las variantes 1, 2 y 3. Son típicos los aneurismas aórticos torácicos, de rápido crecimiento y riesgo de rotura con diámetros menores que otros síndromes (3.9 cm frente a los 5 cm del Marfan). Afectan a toda la aorta torácica, a diferencia del síndrome de Marfan. En el SLD 1 y 2 hasta el 95% de pacientes presentan dilatación de raíz aórtica, lo que condiciona en la mayoría insuficiencia aórtica, prolapso mitral y elongación de arteria pulmonar. Un 50% presentan aneurismas distales a la raíz aórtica y la mayoría tortuosidad vascular en cabeza y cuello<sup>2</sup>. También disecciones aórticas, incluso en bebés de tres meses, aneurismas abdominales, ilíacos y poplíteos hasta el 20% de los pacientes y malformaciones vasculares cerebrales. En el SLD tipo 3, además, hasta el 24% presenta fibrilación auricular e hipertrofia de ventrículo izquierdo. Menos frecuentemente, *ductus* persistente y defectos septales, entre otras alteraciones<sup>3</sup>.

Son también habituales las anomalías craneofaciales y esqueléticas. Lo más común, paladar hendido e hipertelorismo, que están presentes en prácticamente todos los pacientes con las variantes 1 y 2 y permiten el diagnóstico a edades tempranas. La craneosinostosis también es común en las formas más graves. Menos frecuentemente, retrognatía, maloclusión dental y úvula bifida. En el SLD tipo 3, las alteraciones craneofaciales son leves o están ausentes. En las variantes 1 y 2 del SLD, la aracnodactilia aparece en el 33% de los pacientes. También, hiperlaxitud ligamentosa, pie equinovaro, subluxaciones cervicales, hipercifosis dorsal y fracturas óseas. En el SLD tipo

3 son típicas las anomalías articulares y artrosis a edades tempranas<sup>3</sup>.

Más raramente se ven alteraciones inmunológicas y alérgicas, hiperreactividad bronquial, restricción ventilatoria, síndrome apnea-hipopnea, piel atrófica, desprendimiento de retina y esclerótica azul, entre otras.

El diagnóstico ha de ser temprano, pues el curso es muy agresivo. Se basa en la sospecha clínica, la historia familiar, presencia de dilatación de raíz aórtica o disección tipo A, y se confirma mediante análisis genético. Requiere diagnóstico diferencial con el síndrome de Marfan y otros como Ehler Danlos, Shprintzen-Goldberg y Turner. Se deberán descartar la *cutis laxa* y el síndrome de Noonan, además de causas no familiares de dilatación y disección aórtica, valvulopatías o displasia fibromuscular.

El tratamiento es esencial para incrementar la supervivencia. Se recomiendan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o betabloqueantes para control hemodinámico e intervención quirúrgica precoz.

El pronóstico es malo con elevada mortalidad. Las principales causas de muerte son la rotura, la disección aórtica y la hemorragia cerebral.

## Caso clínico

Paciente de 12 años y 33 kg con SLD tipo 2 y dilatación aneurismática múltiple en aorta torácica, programada para resección de aneurisma en aorta ascendente y sustitución de válvula y arco aórtico completo.

Como antecedentes destacan un embarazo normal y parto eutócico. Presentaba fenotipo dismórfico con pie equino varo, hiperlaxitud articular, aracnodactilia, camptodactilia y úvula bifida. A los ocho años el análisis genético confirmó heterocigosis de la variante patogénica *de novo* c.1639 G>C en el gen *TGFBR2*. Asociaba raíz aórtica dilatada, *ductus* arterioso persistente, foramen oval permeable y tortuosidad en aorta toraco-abdominal, ambas carótidas internas y arteria vertebral derecha. Se pautaron atenolol y losartán y se intervino, sustituyéndosele la raíz aórtica. En el último año experimentó rápido crecimiento aneurismático distal a la prótesis (diámetro 47 mm), con afectación del tronco braquiocefálico e insuficiencia aórtica moderada-severa. Arco y aorta descendente eran normales. Fue programada nueva intervención para reparación de válvula aórtica y sustitución de arco aórtico.

Valorada en consulta de anestesia estaba asintomática. La exploración de la vía aérea objetivó paladar ojival y Mallampati I/IV con úvula bífida, sin otras malformaciones craneofaciales. La analítica y electrocardiograma fueron normales. La radiografía cervical evidenció subluxación atlanto-axoidea con distancia entre la vértebra C1 y odontoides de 9 mm. Se clasificó como ASA III y se recomendó suspender el losartán 24 horas preprocedimiento, manteniendo el atenolol.

En la preanestesia se canalizó una vía periférica 18 G en antebrazo derecho y administramos midazolam (2.5 mg iv). En quirófano, se monitorizó tensión arterial no invasiva, electrocardiograma, saturación de oxígeno, índice bispectral (BIS) y saturación regional de oxígeno (NIRS). Antes de la inducción, administramos lidocaína (1 mg/kg) y ácido tranexámico (50 mg/kg). Se indujo anestesia general con propofol (4 mg/kg), fentanilo (5 µg/kg) y cisatracurio (0.2 mg/kg). Intubamos con cabeza en posición neutra, evitando la hiperextensión cervical y la subluxación mandibular. Se colocó un tubo endotraqueal n.º 6.5 con un dispositivo Airtraq® (Prodol Meditec, Vizcaya, España). Se canalizó otra vía periférica 18 G, una vía central yugular interna, y la arteria femoral. Introdujimos sonda de ecografía transesofágica (ETE). Para el mantenimiento, optamos por una técnica balanceada con sevoflurano (CAM 0.8-1), cisatracurio (0.1 mg/kg/h) y fentanilo (2-4 µg/kg/h). Tras la esternotomía, se evidenciaron dos nuevos aneurismas en arco y aorta descendente, no diagnosticados preoperatoriamente. Los nuevos hallazgos obligaron a la reparación completa de aorta torácica.

El equipo quirúrgico optó por una canulación periférica para la circulación extracorpórea (CEC), con colocación de cánulas en arteria axilar derecha y vena femoral ipsilateral. Durante la primera parte de la CEC, tras un intento fallido de reparación de la válvula aórtica, se recambió esta y se reseco el aneurisma de aorta ascendente. Posteriormente, en hipotermia profunda (22 °C), con parada circulatoria total (PCT) y perfusión cerebral selectiva (PCS) anterógrada, se sustituyó el arco aórtico. Implementamos medidas neuroprotectoras: tiopental sódico (5 mg/kg), metilprednisolona (30 mg/kg), sulfato de magnesio (25 mg/kg), casco de hielo local y perfusión de insulina. Se colocó una prótesis híbrida con *stent* recubierto distal a arteria subclavia izquierda en aorta descendente, reimplantando ambos troncos supraaórticos. Transcurrieron 153 minutos, de los cuales 30 fueron en hipotermia y PCS. Tras reiniciar la CEC, se

anastomosó la prótesis a aorta proximal. El tiempo total de CEC fue de 200 minutos, con 136 minutos de pinzamiento aórtico. La salida de CEC fue sin incidencias tras comprobar mediante ETE adecuadas contractilidad, función valvular y volemia. Cabe reseñar vasoplejia y hemorragia profusa que precisaron noradrenalina (0.1-0.3 µg/kg/min), sueroterapia, transfusión de sangre y plasma, y fibrinógeno (2 g).

Finalizada la intervención tras 6 horas, se trasladó a la niña intubada a la unidad de cuidados intensivos, donde permaneció ocho días, siendo dada de alta de nuestro centro una semana después.

## Discusión

El SLD tipo 2 presenta una agresividad mayor que otras conectivopatías como el síndrome de Marfan. La muerte sobreviene de media a los 27 años en pacientes no operados, frente a los 50 años del Marfan<sup>2-5</sup>. Se recomienda la sustitución de la raíz aórtica con diámetros  $\geq$  percentil 99, o anillo aórtico  $>$  1.8 cm<sup>2</sup> en niños<sup>2</sup>. Su reciente descripción y el hecho de que la cirugía de arco aórtico es infrecuente en la población pediátrica hace que la experiencia en el manejo sea limitada. Algunos autores refieren que son adoptables aspectos de los pacientes con Marfan. Hay, no obstante, particularidades que tratamos en este artículo.

El manejo es difícil y las complicaciones frecuentes y severas. Entre los factores de riesgo destacan: severidad de la vasculopatía, duración e invasividad de la cirugía, vía aérea difícil, descarga adrenérgica de la laringoscopia, CEC con hipotermia, interrupción del flujo sanguíneo cerebral (FSC) y hemorragia, entre otros.

- Proponemos en la valoración preanestésica una especial atención a la historia de alergias, valoración de la vía aérea y adecuación de la medicación. La valoración preanestésica es obligada. La incidencia elevada de alteraciones inmunológicas provoca muchas alergias, que deben reflejarse. IECA y betabloqueantes pueden retrasar la indicación quirúrgica hasta diámetros de 2-2.2 cm. Se mantendrá el betabloqueante suspendiendo el IECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA) II 24 h antes, a fin de evitar hipotensiones refractarias. La hiperlaxitud del ligamento transversal atlanto-axial condiciona subluxación e inestabilidad cervical. Se solicitarán radiografías cervicales en flexoextensión, para evitar una lesión neurológica durante la ventilación e intubación



orotraqueal (IOT). Es diagnóstica una distancia > 5 mm entre atlas y odontoides frente a los 3 mm en adultos<sup>6</sup>. La exploración de la vía aérea destacará las anomalías craneofaciales que puedan dificultar la ventilación e IOT. En nuestro caso, paladar ojival y úvula bífida no ocasionaron problemas en la cirugía previa. El grado de Mallampati solo es válido para niños mayores.

- Proponemos una monitorización con tensión arterial (TA) invasiva, ETE, NIRS y EEG o BIS. Además de las recomendaciones estándar de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), se deben monitorizar TA invasiva y presión venosa central. Wilkey et al.<sup>7</sup> preconizan la monitorización arterial cruenta previa a la inducción anestésica. Se recomienda ETE en todos los pacientes y catéter en arteria pulmonar si existe hipertensión pulmonar. Las complicaciones neurológicas son frecuentes debido a la CEC, la PCT, embolización, clampaje aórtico e interrupción del FSC. Keenan y Hughes<sup>8</sup> recomiendan la monitorización combinada de NIRS y electroencefalografía en la cirugía de arco aórtico para detectar isquemia. En algunos casos serán útiles los potenciales evocados somatosensoriales o la saturación venosa en el golfo yugular. Debido a la complejidad del EEG, se ha propuesto el BIS para determinar profundidad anestésica y silencio eléctrico en la PCT, y la NIRS para detectar cambios en la saturación regional cerebral de oxígeno (línea basal preinducción 60-70%). Según Svyates et al., el grado y duración de la desaturación predicen complicaciones neurológicas postoperatorias. Niveles < 55% mantenidos > 5 minutos asocian compromiso neurológico.
- Proponemos una inducción con lidocaína. La inducción anestésica será suave con control hemodinámico estricto, la hipertensión arterial podría provocar la rotura aórtica. Una adecuada premedicación es necesaria. Se recomienda un ansiolítico tipo midazolam asociado a un opioide y un fármaco que minimice la descarga adrenérgica, como esmolol, urapidilo o lidocaína, como en nuestro caso. Son recomendables adecuadas profundidad anestésica y relajación previas a IOT. Según Postaci et al.<sup>9</sup> pueden ser útiles los opiáceos de vida media corta a dosis altas como remifentanilo 0.5-1 µg/kg en bolo para la inducción en pediatría, sin embargo la ventaja del uso de este sobre otros no ha sido

demostrada, por ello, en nuestro caso optamos por el fentanilo como alternativa que consideramos válida, por ser poca la experiencia que poseemos en el uso de remifentanilo en bolo intravenoso en niños.

- Proponemos una intubación con fibrobroncoscopio o videolaringoscopia. La subluxación cervical aumenta el riesgo de lesión neurológica durante la IOT. Las estructuras de la vía aérea están muy próximas a la columna cervical en los niños. Esto provoca su desplazamiento durante el posicionamiento, manipulación, tracción mandibular e inserción de dispositivos de ventilación e IOT. Parece prudente evitar maniobras agresivas, pues ninguno de los dispositivos ventilatorios está exento de riesgo. Naola et al.<sup>10</sup> recomiendan cabeza en posición neutra y evitar la hiperextensión cervical o posición de «olfateo», que provocaría máxima extensión e inestabilidad atlanto-axial. En este caso intubamos con Airtraq® (Prodol Meditec, Vizcaya, España), ya que se priorizará el uso de videolaringoscopios para IOT, pues requieren menor fuerza para exponer la vía aérea. No obstante, en manos experimentadas la laringoscopia directa puede ser segura.
- Proponemos hipotermia moderada (22 °C) asociando PCS anterógrada y neuroprotección farmacológica. No existen evidencias de la superioridad de unas técnicas de mantenimiento sobre otras. Nosotros preferimos las técnicas balanceadas en la población pediátrica. El recambio completo de arco aórtico obliga a interrumpir el FSC. Se debe garantizar el equilibrio entre aporte y demanda cerebral de oxígeno, evitando factores que agraven el daño neurológico. Entre las medidas protectoras, la hipotermia profunda permite la interrupción prolongada de FSC, reduciendo la tasa metabólica cerebral (TMC) un 50% por cada 6-10 °C. Sin embargo, provoca CEC más largas, edema, coagulopatía y disfunción orgánica<sup>11</sup>. En nuestro caso, optamos por hipotermia moderada (22 °C) asociando PCS anterógrada, pues las complicaciones se reducen, y neuroprotección farmacológica. Se han propuesto: corticosteroides que disminuyen el daño cerebral isquémico, la inflamación y la isquemia reperusión; barbitúricos que reducen la TMC y protegen frente a la isquemia focal; manitol y furosemida, que reducen el edema cerebral, y calcioantagonistas, sulfato de magnesio y lidocaína, que bloquean los canales de calcio<sup>12</sup>. El enfriamiento local con hielo puede ser eficaz y, aunque

Tabla 1. Clasificación del SLD según el espectro clínico

Variante SLD	Alteración genética	Frecuencia	Manifestaciones clínicas predominantes
SLD 1	TGFBR1	25%	AAT, AAD, hipertelorismo, paladar hendido, craneosinostosis, AA
SLD 2	TGFBR2	60%	AAT, AAD, hipertelorismo, paladar hendido
SLD 3	SMAD 3	10-25%	AAT, artrosis prematura, FA, HVI
SLD 4	TGFB2	5-10%	Tortuosidad y malformaciones vasculares cerebrales. Alteraciones esqueléticas

SLD: síndrome de Loeys-Dietz; AAT: aneurisma de aorta torácica; AAD: disección de aorta torácica; AA: aneurisma abdominal; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia de ventrículo izquierdo.

Adaptada de Meester et al., 2017<sup>1</sup> y MacCarrick et al., 2014<sup>2</sup>.

controvertido, nosotros lo empleamos por sus escasas complicaciones. Se evitará la hiperglucemia, pues agrava la isquemia cerebral, niveles > 180 mg/dl son perjudiciales y > 250 mg/dl asocian pobres resultados neurológicos. El tratamiento con insulina en perfusión es protector. Los anestésicos influyen de manera variable, los halogenados aumentan el FSC y reducen la TMC, mientras que propofol, etomidato y benzodiazepinas disminuyen ambos. Los relajantes reducen la TMC.

- Proponemos ácido tranexámico. La hemorragia post-CEC es frecuente y especialmente grave en niños. La hipotermia inhibe la función plaquetaria y la CEC prolongada diluye los factores de coagulación. El consumo de trombina provoca hipofibrinogenemia, trombocitopenia e hiperfibrinólisis, situación parecida a la coagulación intravascular diseminada (CID). La hemorragia suele ser profusa por las múltiples suturas vasculares. Se recomienda el uso profiláctico de antifibrinolíticos. Nosotros empleamos ácido tranexámico por su eficacia contrastada sobre otros<sup>12</sup>.

En conclusión, el SLD es una entidad grave. Supone un reto anestésico en la población pediátrica por tres factores: vía aérea potencialmente difícil por las malformaciones craneofaciales, alta tasa de complicaciones neurológicas intraoperatorias y postoperatorias, y difícil manejo hemodinámico, por el riesgo de rotura aneurismática antes de su control quirúrgico. Además, la cirugía de arco aórtico es poco habitual en niños y la experiencia es limitada. Es fundamental elaborar un plan que contemple todas estas variables para un correcto manejo anestésico de estos pacientes.

## 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 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.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Meester JAN, Verstraeten A, Schepers D, Alaerts M, van Laer L, Loeys BL. Differences in manifestations of Marfan Syndrome, Ehler Danlos syndrome and Loeys Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg.* 2017;6:592-94.
- MacCarrick MS, Black III JH, Bowdin S, El-Hamamsy I, Frischmeyer-Guerrero PA, Guerrero AL, et al. Loeys-Dietz syndrome: a primer for diagnosis and management. *Genet Med.* 2014;16(8):576-87.
- Loeys BL, Dietz HC. Loeys-Dietz Syndrome. *Gene reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2023 [actualización marzo 2018]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301312>.
- Aftab M, Cikach FS, Zhu Y, Idrees JJ, Rigelsky CM, Kalahasti V, et al. Loeys-Dietz syndrome: Intermediate-term outcomes of medically and surgically managed patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(2):439-50.e5.
- Mühlstädt K, De Backer J, von Kodolitsch Y, Kutsche K, Muiño Mosquera L, Brickwedel J, et al. Case-matched comparison of cardiovascular outcome in Loeys-Dietz syndrome versus Marfan syndrome. *J Clin Med.* 2019;8:2079.
- Ghanem I, El Hage S, Rachkidi R, Kharrat K, Dagher F, Kreichati G. Pediatric cervical spine instability. *J Child Orthop.* 2008;2:71-84.
- Wilkey BJ, Weitzel NS. Anesthetic considerations for surgery on the aortic arch. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;20(4):265-72.
- Keenan JE, Benrashed E, Kale E, Nicoara A, Husain AM, Hughes GC. Neurophysiological intraoperative monitoring during aortic arch surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;20:298-302.
- Aytac I, Postaci A. Anaesthesia recommendations for patients with Loeys-Dietz syndrome. *Prog Asp in Pediatric and Neonat.* 2018;1(4).
- Austin N, Krishnamoorthy V, Dagal A. Airway management in cervical spine injury. *Int J Crit Ill Inj Sci.* 2014;4(1):50-6.
- Svyatets M, Tolani K, Zhang M, Tulman G, Charchaffieh J. Perioperative management of deep hypothermic circulatory arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(4):644-55.
- Gregory SH, Yalamuri S, Bisawi M, Swaminathan M. Management of ascending aortic dissection. *Cardiovascular and Thoracic Anesthesiology.* 2018;127(6):1302-13.

# Utilidad de los marcadores inmunohistoquímicos de células mioepiteliales en el diagnóstico de carcinoma invasor de la mama

## *Usefulness of immunohistochemical markers of myoepithelial cells in the diagnosis of invasive carcinoma of the breast*

Pablo S. Montes-Arcón

Postgrado de Patología, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

Sr. Editor:

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en todo el mundo según los análisis estadísticos de GLOBOCAN (2018), con una incidencia mayor de 45 casos por cada 100,000 habitantes, seguido del cáncer de próstata y el de pulmón. En México se registró como el segundo tipo de cáncer más común en la población, después del cáncer de próstata. Sin embargo, en la población femenina es el cáncer que presenta mayor incidencia, con un 25% de los casos, y tiene una mortalidad estimada de 16 por cada 100,000 mujeres mayores de 20 años, lo que la ubica como la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en México, siendo las más afectadas aquellas de entre 50 y 59 años de edad<sup>1</sup>.

En el interesante artículo «Factores predictivos de invasión en carcinoma ductal *in situ* diagnosticado por biopsia con aguja de corte»<sup>2</sup>, los autores presentan una serie de factores que determinan el riesgo de invasión para pacientes con carcinoma ductal *in situ* (CDIS), dentro de los cuales evaluaron los resultados de estudios de inmunohistoquímica para los marcadores de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, HER-2 e índice de proliferación Ki-67, sin encontrar una asociación estadística entre los resultados de estos estudios y el riesgo de presentar carcinoma invasor. En este estudio no se consideró la realización de marcación inmunohistoquímica para células mioepiteliales como factor determinante de la

disrupción del estroma intralobulillar y el posterior desarrollo de carcinoma invasor<sup>2</sup>.

Las células mioepiteliales son un componente normal de los acinos y los conductos de las glándulas exocrinas, donde se localizan entre las células epiteliales secretoras y la membrana basal. Morfológicamente son delgadas y en forma de huso, similares a las del músculo liso, poseen un núcleo celular irregular, se encuentran adyacentes a la membrana basal y muestran un citoplasma de aspecto estrellado, con numerosas prolongaciones que se interdigitan con otras similares de células mioepiteliales adyacentes<sup>3</sup>.

Estas células tienen múltiples funciones, entre las que destacan asistir en la progresión de la secreción a través de sus contracciones, servir de barrera entre el tejido conjuntivo y el epitelio formando la membrana basal, funciones de sostén y paracrinas de organización y polaridad. Se encuentran presentes en las glándulas sudoríparas, salivales, mamarias, lacrimales y la próstata<sup>4</sup>.

El carcinoma invasor de mama se define como aquella lesión histológica en la cual el tejido mamario neoplásico atraviesa la membrana basal de la unidad ductolobulillar, extendiéndose al estroma adyacente con un mayor riesgo de generar enfermedad diseminada por vía linfática o neural<sup>3</sup>.

Los marcadores inmunohistoquímicos que permiten la delimitación de la membrana basal de las estructuras acinares de la mama son principalmente p40,

### Correspondencia:

Pablo S. Montes-Arcón

E-mail: pmontesarcon@gmail.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/>).

Fecha de recepción: 15-03-2022

Fecha de aceptación: 22-03-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000174

Cir Cir. 2023;91(4):581-582

Contents available at PubMed

[www.cirurgiaycirujanos.com](http://www.cirurgiaycirujanos.com)

p63, la cadena pesada de miosina del músculo liso, la calponina, CK5/6 y CK5, los cuales resaltan la capa de células mioepiteliales intactas circundantes, pero pueden estar atenuadas en comparación con las estructuras mamarias ductolobulillares normales, especialmente en pacientes con CDIS de alto grado, lo cual confirma el diagnóstico de carcinoma invasor<sup>5</sup>.

Teniendo en cuenta la capacidad de estos marcadores de inmunohistoquímica para determinar la invasión del estroma mamario, habría sido de utilidad su aplicación en el estudio para determinar el desarrollo de carcinoma invasor. Por ello se motiva para que, en estudios posteriores, estas variables sean analizadas y puedan determinar el riesgo de las pacientes.

## Financiamiento

El autor certifica que no recibió financiación por parte de ninguna agencia para la publicación de esta carta.

## Conflicto de intereses

El autor certifica que no tiene conflicto de intereses en relación con la publicación de esta carta.

## 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. Arceo-Martínez MT, López-Meza JE, Ochoa-Zarzosa A, Palomera-Sanchez Z. Estado actual del cáncer de mama en México: principales tipos y factores de riesgo. *Gac Mex Oncol.* 2021;20:101-10.
2. Villegas-Carlos F, Andino-Araque V, Valverde-Quintana M, Larios-Cruz KY, Pérez-González Y, Solano-Pérez JJ, et al. Factores predictivos de invasión en carcinoma ductal in situ diagnosticado por biopsia con aguja de corte. *Cir Cir.* 2022;90:41-9.
3. Balachander N, Masthan KM, Babu NA, Anbazhagan V. Myoepithelial cells in pathology. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl1):S190-3.
4. Gudjonsson T, Adriance MC, Sternlicht MD, Petersen OW, Bissell MJ. Myoepithelial cells: their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2005;10:261-72.
5. Duivenvoorden HM, Spurling A, O'Toole SA, Parker BS. Discriminating the earliest stages of mammary carcinoma using myoepithelial and proliferative markers. *PLoS One.* 2018;13:e0201370.



## ¿Síndrome COVID-19 prolongada y las variantes de SARS-COV-2 causa de la hepatitis de origen desconocido en Oaxaca?

*Do prolonged syndrome of COVID-19 and variants of SARS-COV-2 cause hepatitis of unknown origin in Oaxaca?*

Sergio A. Ramírez-García

Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma Benito Juárez, Oax., México

Señor editor,

Retomo con gran interés el artículo de Rojo del Moral. Ciertamente el síndrome COVID-19 prolongada representa un alto porcentaje de la consulta médica actual y tiene alta importancia social<sup>1</sup>. Ante el incremento de hepatitis de origen desconocido, se debe descartar la posibilidad de una hepatopatía post-COVID o bien hepatitis por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Debido a que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de unirse al heparán sulfato, apoE y enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) a nivel endotelial, lo que permite su internalización, activando al factor de crecimiento endotelial vascular y a la catepsina E, almacenándose incluso en las células o en los tejidos en sincitios<sup>2</sup>.

En este sentido presentamos un probado femenino de cuatro años de edad, anictérica. El examen general de orina revelaba coluria y urobilinógeno positivo. Lactato deshidrogenasa (DHL), gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) y bilirrubinas incrementadas (Tabla 1). La ultrasonografía reveló una disminución de flujo biliar en los conductos intrahepáticos. Hepatitis virales negativas (Tabla1). Como antecedente, cuatro meses previos tuvo infección por SARS-CoV-2. Actualmente solo reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) SARS-CoV-2 en heces positiva. Fue manejada con ivermectina a razón de 150 µg/kg cada 24 h, por tres días y OM-85 granulado infantil por 30 días.

Un segundo caso de una paciente de edad 3.7 años, que inició con fiebre de 38.9 grados, coluria, piel y conjuntivas con leve ictericia. A la exploración se encontró enantema palatofaríngeo<sup>3</sup>. Bilirrubinas y transaminasas incrementadas, hepatitis virales negativas. qRT-PCR de nasofaringe y orofaringe y heces para SARS-CoV-2 positivo. Como antecedente, sus padres se contagiaron de la variante combinada BA.1/BA.2 de ómicron en Los Ángeles, California. Fue manejada con ivermectina a razón de 150 µg/kg cada 24 h por tres días, Vita Deyon® One Shot y pirfenidona LP® 50 mg dosis única y OM-85 (Broncho-Vaxom®) granulado infantil por 30 días. A los 21 días postratamiento las pacientes mejoraron (Tabla 1). Así, en el primer caso se trató de una colestasis intrahepática como parte de la COVID-19 prolongada y en el segundo caso una hepatitis aguda por SARS-COV-2.

Para el manejo de la hepatopatía por COVID-19, es muy importante el diagnóstico temprano para inhibir la replicación viral y revertir el daño hepático, en este sentido en el medio rural contamos con ivermectina y el OM-85 así como el Vita Deyon® One Shot y la pirfenidona LP® por su efecto triple antiviral para COVID-19, disminución de la expresión de ECA2, anti-tormenta de citocinas y antioxidantes, atenuando el estrés mitocondrial causado por la infección por COVID-19<sup>4,5</sup>. En conclusión, aportamos evidencia poblacional a la hepatopatía por COVID-19 en México, tanto en la fase aguda como parte del síndrome de

### Correspondencia:

Sergio A. Ramírez-García

E-mail: sergio7genetica@hotmail.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/>).

Fecha de recepción: 16-06-2022

Fecha de aceptación: 29-06-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000323

Cir Cir. 2023;91(4):583-585

Contents available at PubMed

[www.cirugiaycirujanos.com](http://www.cirugiaycirujanos.com)

**Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos en pacientes con hepatitis por COVID-19**

Datos sociodemográficos	Caso clínico 1		Caso clínico 2	
	Al ingreso	21 días posteriores		
Sexo	Femenino		Femenino	
Edad	4 años		3.7 años	
Estado social	Clase media		Clase baja	
Ancestría	Zapoteca/afromexicana		Zapoteca	
Ciudad de origen	Miahutlán de Porfirio Díaz		Putla de Guerrero	
Tipo de vivienda	Semiurbana		Rural sin suelo	
Antecedente de COVID-19	DeltaAY.4/ÓmicronBA.1		No	
Antecedente familiar de COVID-19	Sí, se desconoce la variante		Sí, variante BA.1/BA.2	
Pruebas para SARS-CoV-2				
qRT-PCR de nasofaringe y orofaringe	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
qRT-PCR en heces	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
Pruebas de función hepática				
AST	22 UI/l	25 UI/l	1234 UI/l	33 UI/l
ALT	47 UI/l	34 UI/l	634 UI/l	26 UI/l
DHL	916 UI/l	146 UI/l	803 UI/l	174 UI/l
GGT	435 UI/l	201 UI/l	286 UI/l	155 UI/l
Bilirrubina total	1.4 mg/dl	0.9 mg/dl	1.5 mg/dl	1.1 mg/dl
Bilirrubina directa	1.0 mg/dl	0.5 mg/l	0.9 mg/dl	0.6 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0.4 mg/dl	0.4 mg/l	0.6 mg/dl	0.5 mg/dl
Panel de hepatitis virales				
qRT-PCR VHA	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
qRT-PCR VHB	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
qRT-PCR VHC	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
qRT-PCR VHD	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
qRT-PCR VHE	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
qRT-PCR herpes simple 1 y 2	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
qRT-PCR citomegalovirus	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Marcadores de autoinmunidad				
Anticuerpos anti-TAPO	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Anticuerpos anti-péptido citrulinado	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Anticuerpos anti-ANA	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo
Anticuerpos anti-SMA	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo

ALT: alanina aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; DHL: lactato deshidrogenasa; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real; SMA: anticuerpos anti-músculo liso; TAPO: tiroperoxidasa; VH: virus de la hepatitis.

COVID-19 prolongada. Se aportó una nueva prueba para el seguimiento de COVID-19, el qRT-PCR en heces. Refuerza la teoría de la vía de contagio gastrointestinal por la circulación entero-hepática, considerando que encontramos positivo SARS-CoV-2 en heces.

### Agradecimientos

El autor agradece a CB-Xpert Laboratorio de Patología Clínica, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México, Servicios Médicos Profesionales Particulares A.C, Alfa-Unidad-Ultrasonografía, Miahuatlán de Porfirio

Díaz, Oaxaca, México, por su apoyo en la realización de los estudios paraclínicos y de gabinete.

### Financiamiento

El autor declara que el trabajo fue financiado por la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica A. C.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún 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 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. Rojo del Moral O. Post-COVID-19 syndrome: Something to think about. *Cir Cir.* 2021;89(6):848-9.
2. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS 4<sup>th</sup>, Moon AM, Stamatakis Z, Wong VW, et al. Nat Rev COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(5):348-64.
3. Domínguez-Rodas J, Ramírez-García SA, Dávalos-Rodríguez NO, Cabrera-Pivaral CE. *Cir Cir.* 2021;89(5):692-3.
4. Domínguez-Rodas J, Ramírez-García SA, Rincón-Sánchez AR, Dávalos-Rodríguez NO, Juárez-Pérez MH, Cabrera-Pivaral CE. COVID-19 pandemic experience of the management of outpatient rural population from the Sierra Sur de Oaxaca, Mexico. *Cir Cir.* 2022;90(1):133-4.
5. Aguilar-Lemarroy A, López-Urbe A, Sánchez-Corona J, Jave-Suárez LF. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 ORF3a induces the expression of ACE2 in oral and pulmonary epithelial cells and the food supplement Vita Deyun® diminishes this effect. *Exp Ther Med.* 2021;21(5):485.