



ÓRGANO DE DIFUSIÓN
CIENTÍFICA DE LA
ACADEMIA MEXICANA
DE CIRUGÍA

FUNDADA EN 1933



PERMAYER MÉXICO
www.permayer.com



ISSN: 0009-7411

CIRUGÍA Y CIRUJANOS

Contenido

Editorial

- 1 ¿Más gráficas en los artículos de Cirugía y Cirujanos?
V. Lima-Gómez

Artículos originales

- 3 Meta-analysis of gender inequities in cataract surgical coverage in Latin America
V.C. Lansingh, M.J. Carter, and K.A. Eckert
- 11 Carotid artery screening in high risk asymptomatic individuals: outcomes of 3000 carotid screening
M. Onur-Beyaz, I. Demir, and E. Can-Ata
- 17 Evaluation of the response to vitamin B12 supplementation in patients with atrophy in sleeve gastrectomy materials
Y. Adali, K. Binnetoglu
- 24 The revascularization of the left subclavian artery with a cross over axilloaxillary bypass for the hybrid repair of thoracic aortic aneurysms
D. Melis-Oztas, M. Akif-Onalan, F. Ekiz, M. Onur-Beyaz, Y. Onal, I. Erdinc, M. Ugurlucan, B. Acunas, and U. Alpagut
- 29 Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy
E.R. Marcos-Ramírez, K. Guerra-Leza, A. Téllez-Aguilera, T.E. Benavides-Zavala, J.R. Fernández-Treviño, and G.E. Muñoz Maldonado
- 34 Hypozincemia in Mexican patients with diabetic foot ulcer treated out of hospital
J.F. Sánchez-Cruz, P. Aguilar-Alonso, H.A. Rubio-Zapata, and E.M. Flores-Flores
- 41 Predictive factors of invasion in ductal carcinoma *in situ* diagnosed by core-needle biopsy
F. Villegas-Carlos, V. Andino-Araque, M. Valverde-Quintana, K.Y. Larios-Cruz, Y. Pérez-González, J.J. Solano-Pérez, and E. Ruvalcaba-Limón
- 50 Epidemiological profile of venous thrombosis in the Mexican Republic from 2016 to 2018
V.A. Hernández-Cú, L.S. Fajardo-Ruiz, F.E. Herrero-Torre, A. Álvarez-Baeza, and N. Méndez-Domínguez
- 57 Incidence of fever and bleeding after percutaneous nephrolithotomy: a prospective cohort study
E. Sierra-Díaz, F. Dávila-Radilla, A. Espejo-Vázquez, C.B. Ruiz-Velasco, E. Gaxiola-Pérez, and A. de Jesús Celis-De la Rosa
- 64 Linitis plástica: implicación pronóstica actual de un concepto clásico
A. Sarriugarte-Lasarte, E. García-Alberdi, S. Pérez-Fernández, O. Gutiérrez-Grijalva, P. Mifsut-Porcel, Y. Kataryniuk-Di Costanzo, P. Sendino-Cañizares e I. Rodeño-Esteban
- 74 Eliminación de los efectos de humo en cirugía laparoscópica usando redes antagónicas generativas y el principio del canal oscuro
S. Salazar-Colores, H.A. Moreno, U. Moya, C.J. Ortiz-Echeverri, L.A. Tavares de la Paz y G. Flores
- 84 Factores de riesgo asociados a fuga anastomótica intestinal en cirugía electiva
M.A. Bolívar-Rodríguez, F. Magaña-Olivas, M.A. Cázares-Aguilar, A. Pamanes-Lozano, B.A. Osuna-Wong y F. de J. Peraza-Garay
- 90 Funcionalidad del injerto renal a 1 año del trasplante renal
J.C.H. Hernández-Rivera, R. Espinoza-Pérez, J. Cruz-Santiago, R. Rodríguez-Gómez, G. Meza-Jiménez, J.D. Cancino-López, M. Cruz-López, M.J. Pérez-López, M. Santos-Caballero, M. Salazar-Mendoza y R. Paniagua-Sierra
- 100 Tipo de atresia esofágica y su asociación con malformaciones cardíacas en un hospital del norte de México
J.A. Chaparro-Escudero, Y. García-González, M. Cisneros-Castolo, O. Hernández-Vargas y D. Rosas-Daher

Casos clínicos

- 109 Gastrinoma hepático primario, presentación de caso extremadamente raro y su resolución quirúrgica, en un hospital de tercer nivel en México
R. González-López, J. Ramírez-Castañeda, J.A. Ortega-Jiménez, E. García-Cano, M. Palacios-Rojas, R.A. Núñez-González, A.S. Sosa-Luis y C.T. Gutiérrez-Quiroz
- 114 Endoprótesis intestinal recubierta para manejo de fístula enteroatmosférica, reporte de caso y revisión de la literatura
E.O. Dávila-Ruiz, R.A. García-Manzano, A. Barker-Antonio, E. Hernández-Cruz y E. López-Martínez
- 120 Tumor carcinóide de apéndice con cuadro clínico de apendicitis aguda, intervenido de urgencia por apendicetomía por laparoscopia. Presentación de caso clínico
D. Reynoso-Saldaña, R. Reynoso-González, G.J. Jiménez-Gamas y J.G. Valencia-Martínez

Artículos de revisión

- 124 Main pitfalls of skin surgical suturing – review for junior surgeons and medical students
V. Kunc, J. Pastor, A. Haluza, and D. Kachlik
- 128 Análisis epidemiológico de la depresión perinatal
N.A. Contreras-Carreto, L. Villalobos-Gallegos y J. Mancilla-Ramírez

Cartas al editor

- 133 Experiencia del manejo de la pandemia de COVID-19 en población rural ambulatoria de la Sierra Sur de Oaxaca, México
J. Domínguez-Rodas, S.A. Ramírez-García, A.R. Rincón-Sánchez, N.O. Dávalos-Rodríguez, M.H. Juárez-Pérez y C.E. Cabrera-Pivara
- 135 Gastropatía aguda hemorrágica y epistaxis, marcadores clínicos en el medio rural de la variante B.1617.2 (delta) del SARS-CoV-2
M.E. Aguilar-Aldrete, J. Domínguez-Rodas, C.E. Cabrera-Pivara, N. Villa-Ruano, S. López-Toledo, N.O. Dávalos-Rodríguez, A.R. Rincón-Sánchez, E. Ruiz-Balderas y S.A. Ramírez-García
- 137 Comportamiento de la COVID-19 en personas menores de 60 años en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México
A. Hernández-Solis, M.I. Quintana-Ramírez, A. Quintana-Martínez, C. Casillas-Suárez, P. Álvarez-Maldonado y A. Reding-Bernal

Historia y filosofía de la medicina

- 140 El último descubrimiento anatómico: las glándulas paratiroides o *Glandulae parathyroideae* de Owen-Sandström-Gley
C. Ortiz-Hidalgo

Volumen 90, No. 1, Enero-Febrero 2022

www.cirugiaycirujanos.com

Indexada en Journal Citation Reports (JCR); Medline PubMed

¿Más gráficas en los artículos de *Cirugía y Cirujanos*?

More graphs in the papers of *Cirugía y Cirujanos*?

Virgilio Lima-Gómez*

Academia Mexicana de Cirugía, Ciudad de México, México

En el área de las finanzas, el análisis empieza por las gráficas; en el ámbito de la educación, realizar una representación gráfica implica habilidades mentales de orden superior, por ser un proceso creativo. ¿Cuál es entonces la razón por la cual se resta relevancia a las gráficas en los artículos de investigación médica?

Los artículos de investigación buscan identificar relaciones entre variables, que pueden expresarse gráficamente; aun cuando solo se reporten frecuencias, una gráfica permite representar medidas de dispersión, que facilitan las comparaciones entre grupos y estimar valores probables de la variable en otras muestras. Cuando las variables evaluadas son continuas, una gráfica ayuda a identificar las características de su distribución, a detectar valores atípicos y a delinear tendencias, que podrían omitirse al revisar los datos en un cuadro.

En los estudios longitudinales, las gráficas pueden mostrar el tamaño del efecto observado sobre las variables, y cuando se elaboran series de tiempo, orientan sobre mediciones de tendencia, estacionalidad, ciclicidad y aleatoriedad. Como estímulo visual aportan otra perspectiva para analizar los resultados de la investigación, y su análisis puede llevar a plantear hipótesis nuevas.

En contra de las gráficas se ha planteado que pueden manipularse, que puede jugarse con la escala para mostrar diferencias inexistentes y otras maniobras que se emplean fuera del ámbito científico para

convencer. En la investigación médica esto representa un fraude, que es función de los revisores de una revista identificar; las gráficas, al igual que las conclusiones, requieren sustentarse en los resultados de la investigación, por lo que involucran un ejercicio de síntesis que necesita integrarse adecuadamente.

Algunas escuelas de investigación inician un artículo a partir de una figura, y las gráficas pueden ser la figura que resuma los hallazgos principales de un estudio; los investigadores tienen la oportunidad de seleccionar la representación gráfica que mejor refleje sus resultados, muy probablemente más allá de una imagen que compare 1% vs. 99%. Como lectores, también podría considerarse profundizar la habilidad para interpretar las gráficas, y evitar la precipitación por omitirlas para llegar a las conclusiones del trabajo.

Como ya se sabe, no todos los trabajos requieren una gráfica, pero elaborarla es un ejercicio creativo que permite comprender mejor los resultados y comunicarlos de manera más eficiente. El proceso hace posible descubrir opciones de diseño que habitualmente no se exploran, reevaluar lo que se ha concluido y generar una imagen atractiva que cuente la historia de la investigación realizada; una imagen se difunde más fácilmente que un texto y puede despertar el interés para la lectura del reporte completo.

Cada revista tiene sus normas para publicación de figuras, entre ellas las gráficas. Una vez cumplidos esos requisitos, sería una ventaja competitiva

Correspondencia:

*Virgilio Lima-Gómez

Avda. Cuauhtémoc 330, 3.º piso, B

Col. Doctores, Cuauhtémoc

C.P. 06720, Ciudad de México, México

E-mail: forscher7@gmail.com

Fecha de recepción: 25-10-2021

Fecha de aceptación: 28-10-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000787

Cir Cir. 2022;90(1):1-2

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

enriquecer las publicaciones con gráficas representativas. Aunque este editorial no tenga una.

Financiamiento

No se recibió financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses para la publicación de este trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Meta-analysis of gender inequities in cataract surgical coverage in Latin America

Metaanálisis de inequidades de género en la cobertura quirúrgica de catarata en Latinoamérica

Van C. Lansingh^{1,2*}, Marissa J. Carter³, and Kristen A. Eckert³

¹Instituto Mexicano de Oftalmología, Queretaro, México; ²Help Me See, New York, USA; ³Strategic Solutions, Inc., Bozeman, Montana, United States of America

Abstract

Objective: To perform an updated meta-analysis of cataract surgical coverage (CSC) data in Latin American studies to confirm that gender equity exists in terms of receiving cataract surgery. **Materials and methods:** A literature search of Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB) studies in Latin American published since 2011 was done. Older studies from countries that did not have newer data published were also included. Using summary original study data of CSC rates on an individual basis, a random effects model of meta-analysis was performed to evaluate the differences in CSC between men and women. **Results:** Nineteen studies from 17 countries were included (Mexico data were pooled). The odds ratios at a visual acuity (VA) of <3/60 and <6/18 were 1.04 [95% confidence interval (CI): 0.82-1.32] and 1.04 (95% CI: 0.90-1.19), respectively, without heterogeneity. There were no significant gender differences for CSC at any VA level. **Conclusions:** This updated meta-analysis of CSC data from Latin American countries supports that gender inequity in terms of receiving cataract surgery is not an issue in the region. The results do not provide insight into gender inequity in terms of the quality of cataract surgery and other types of eye care services.

Keywords: Meta-analysis. Cataract surgical coverage. Gender inequity. Latin America.

Resumen

Objetivo: Realizar un metaanálisis actualizado de la cobertura de cirugía de catarata en estudios latinoamericanos para confirmar que existe equidad de género en términos del acceso a cirugía de catarata. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura de "Rapid Assessments of Avoidable Blindness (Encuestas Rápida de Ceguera Evitable)" publicados en Latinoamérica desde el 2011. Se incluyeron también estudios anteriores de países que no tenían publicados datos más recientes. Utilizando el compendio de datos de los estudios originales de la cobertura de cirugía de catarata (Cataract Surgery Coverage, CSC por sus siglas en inglés) en base individual, se realizó un modelo de efectos aleatorios de metaanálisis para evaluar las diferencias en la CSC entre hombres y mujeres. **Resultados:** Se incluyeron 19 estudios de 17 países (los datos de México fueron agrupados). La oportunidad relativa (razón de probabilidades) para una agudeza visual (AV) de <3/60 y <6/18 fueron de 1.04 [95% Intervalo de confianza (IC): 0.82-1.32] y 1.04 (95% IC: 0.90-1.19), respectivamente, sin heterogeneidad. No hubo diferencias significativas para la CSC a ningún nivel de AV. **Conclusiones:** Este metaanálisis actualizado de la CSC de Latinoamérica, confirma que no existe inequidad de género en términos de acceso a cirugía de catarata en esta región.

Palabras clave: Metaanálisis. Cobertura de cirugía de catarata. Inequidad de género. Latinoamérica.

Correspondence:

*Van C. Lansingh

Circuito Exterior Estadio Corregidora S/N,

Col. Colinas del Cimatarío C.P. 76099,

Queretaro, Qro., Mexico

E-mail: van.lansingh@imoap.edu.mx

Date of reception: 10-11-2020

Date of acceptance: 02-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001240

Cir Cir. 2021;90(1):3-10

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

The majority of global blindness and moderate and severe visual impairment is found in women, who are at a higher risk of cataract blindness than men^{1,2}. Women have a longer life expectancy than men, so their risk of developing cataract is greater, and the prevalence of cataract blindness in women can be double of that of men in developing countries³⁻⁶. The degree to which cataract surgical services meet the needs of the population is measured by the global eye health indicator, cataract surgical coverage (CSC), defined as the proportion of people with bilateral cataract eligible for cataract surgery (at 3/60 and 6/18 level, equivalent to 20/400 and 20/60 levels, respectively) who have been operated on in at least 1 eye⁶.

Unfortunately, global data demonstrate gender inequity in CSC in low- and middle-income countries, with less women undergoing cataract surgery than men⁷⁻⁹. Not only is there inequality in CSC among women and men, but women tend to have worse post-operative visual outcomes, compared to men.⁹ The reasons for the inequity in CSC may be attributed to gender-defined roles in patriarchal societies (such as when women have less control over finances and less disposable income than men), costs, the need to travel far to access surgery, and lack of awareness^{7,10-13}.

Health inequities in Latin America are among the greatest in the world^{14,15}. However, gender inequity does not appear to be an issue for eye health in Latin America. The prevalence of blindness in men and women is the same for the age group 50 years and older (1.6%) and for all ages (0.4%)¹⁶. A 2012 meta-analysis using a random effects model evaluated CSC data from 11 epidemiological studies in 11 Latin American countries and did not find gender inequity existed in terms of receiving cataract surgery¹⁷. A similar finding was reported in an assessment of CSC in 7 recent Latin American studies¹⁴. We performed an updated meta-analysis of CSC data reported in Latin American epidemiological studies since 2011 to confirm that gender equity exists in terms of receiving cataract surgery in the region.

Materials and methods

This meta-analysis study adhered to the Declaration of Helsinki and was not approved by an Institutional

Review Board, because the retrospective data extracted from the literature only existed in deidentified format.

Study selection

Earlier ophthalmic epidemiological studies used the Rapid Assessment of Cataract Surgical Services (RACSS) methodology, but this methodology was updated and became the Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB) methodology, which is now the preferred standardized methodology to collect CSC data^{6,18,19}. Because study designs must be similar with comparable outcomes for pooling data in meta-analysis,¹⁷ and RACSS studies are no longer performed, we searched for new RAAB studies for inclusion in this updated meta-analysis. Therefore, an updated literature search was performed on PubMed to identify any new RAAB studies from Latin American countries that were published from January 1, 2011 through September 2, 2019. The search terms employed were “RAAB”, “Rapid Assessment of Avoidable Blindness”, “ERCE”, and “Evaluación Rápida de Ceguera Evitable” in combination with “Argentina”, “Bolivia”, “Brazil”, “Brasil”, “Chile”, “Colombia”, “Costa Rica”, “Cuba”, “Dominican Republic”, “la República Dominicana”, “Ecuador”, “El Salvador”, “Guatemala”, “Honduras”, “Mexico”, “México”, “Nicaragua”, “Panama”, “Panamá”, “Paraguay”, “Peru”, “Perú”, “Uruguay”, and “Venezuela”. We also searched the RAAB Repository (<http://raabdata.info/repository/>), a public online database of RAAB studies, where study authors have the option to upload RAAB data, study reports, and related publications. We combed through RAAB studies for age and sex-reported CSC data for individual men and women for pinhole visual acuity (VA) at 3/60 and 6/18 and at <20/400 and 20/60.

After selecting the new RAAB studies for analysis, we next selected older studies (published before 2011) analyzed in the previous meta-analysis¹⁷ for inclusion in the updated meta-analysis. Any RAAB or RACSS study that was published through December 31, 2010 and based in a Latin American country that did not have a newer study with newer data published after December 2010 was included in the updated meta-analysis.

Data extraction and calculations

Summary-level CSC data for individuals only were extracted from all eligible studies using visual acuity levels of 3/60 (equivalent to 20/400) and 6/18

(equivalent to 20/60). For the purposes of analysis, we used the metric VA levels of 30/60 and 6/18. Calculations and assumptions followed the previous meta-analysis, with the exception that intraclass correlation coefficient (ICC; to determine the probability that, if one eye had cataract, the other eye would develop cataract) was not done, because the results of the previous meta-analysis strongly demonstrated that eye correlation in Latin America was not an issue, with the ICC <3.0.¹⁷ The DE was set to 1.6 for x, y, and z factors. The x values were calculated by solving for x in the following equation: $CSC (\%) = (x + y)/(x + y + z) * 100$, where x = number of persons with 1 operated and 1 visually impaired eye due to cataract, y = number of persons with bilateral (pseudo)aphakia, and z = number of persons bilaterally visually impaired by cataract (pinhole VA <3/60 or <6/18).

Meta-analysis

The numerators and denominators used in the meta-analysis were the same as those calculated for the CSC, representing both a CSC rate and a probability that a person received cataract surgery. Men and women were the comparator groups for each study. In the event a country had data from multiple, regional studies (as opposed to data from 1 national survey), data from the regional studies were pooled for data entry. A random effects model was chosen for meta-analysis to account for some heterogeneity between studies with respect to variation in geographic region and demographics. To be able to compare between studies, the effect measure was odds ratio (OR).

The data were analyzed using Medcalc software (19.0.3; Ostend, Belgium) to calculate the OR, 95% confidence intervals (CIs), and p values using a random effects model. Meta-analysis was done for all studies published since 2011 and for all eligible studies included at VAs of <3/60 and <6/18. The I^2 (inconsistency) statistic and the Cochran Q statistic estimated the statistical heterogeneity¹⁷.

Results

Sixteen RAAB publications were extracted from the literature search; 4 were excluded for being reviews, resulting in 12 new RAAB publications and their study reports included in the meta-analysis²⁰⁻⁴⁴. A 2014 national RAAB survey in Bolivia⁴⁵ and a 2016 nationwide RAAB survey in Cuba were also listed on the RAAB Repository; however, the Cuban study was excluded from this

analysis because the data were not published in the repository and are not available. The Guatemala article had insufficient data, and the study reported was not available to download on the RAAB Repository; thus, a study author was contacted who provided the study report (Personal E-mail Communication, Furtado JF, September, 3, 2019). Therefore, 13 new RAAB studies were included in this analysis. Among the new studies, there were 3 Mexican studies conducted in 3 different states;^{25-27, 38-40} data from these 3 studies were pooled for meta-analysis.

Three older RACSS studies⁴⁶⁻⁴⁸ and 3 RAAB studies⁴⁹⁻⁵¹ that were included in the previous meta-analysis were also included in the updated meta-analysis, because they were in countries that have not had new RAAB data released since 2011. Therefore, a total of 19 studies from 17 countries were included in the updated meta-analysis (Table 1). Thirteen studies were national RAAB surveys. The sample size among the studies varied widely from 1,132 persons in Bolivia to 6,300 in Queretaro, Mexico. Coverage also varied from 76.6% in Costa Rica to 97.7% in Guatemala. The CSC for persons with cataract blindness (VA <3/60) varied drastically from 29.5% in Guatemala to 97.1% in Argentina.

For CSC rates on an individual basis from studies published since 2011, the ORs at a VA of <3/60 and <6/18 were not statistically significant at 0.99 (95% CI: 0.74-1.33) and 1.07 (0.90-1.26), respectively (Tables 2 and 3 and Figures 1 and 2). There was no heterogeneity encountered among studies. Therefore, in Latin American RAAB studies published since 2011, there were no significant differences between men and women in terms of CSC at any VA level.

Meta-analysis results for all eligible studies included were similar to those of more recent studies, with non-statistically significant ORs at a VA of <3/60 and <6/18 of 1.04 (95% CI: 0.82-1.32) and 1.04 (95% CI: 0.90-1.19), respectively (Tables 4 and 5 and Figures 3 and 4). Again, there was no heterogeneity. Thus, in all RAAB and RACSS studies analyzed, there were no significant differences between men and women in terms of CSC at any VA level.

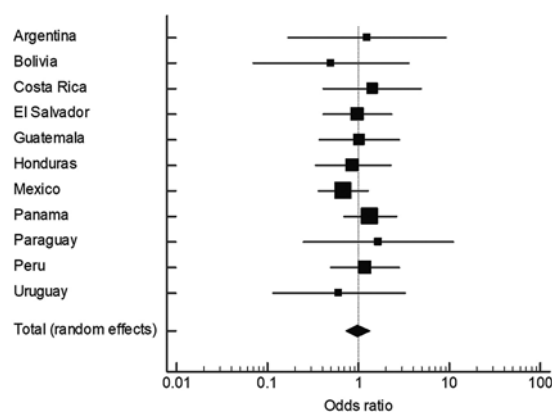
Discussion

Overall, the results of this updated meta-analysis for both the most recent RAAB studies (Tables 2-3) (Figures 1 and 2) and all eligible studies (Tables 4-5) (Figures 3 and 4) are fairly similar to results from the original meta-analysis, which previously demonstrated

Table 1. Study characteristics. All studies were Rapid Assessments of Avoidable Blindness, unless otherwise identified by an asterisk (*) as a Rapid Assessment of Cataract Surgical Services

Country	Study Year	Location, Type	Sample Size	Survey Coverage	CSC<3/60, for All Persons	CSC<6/60, for All Persons
Argentina ^{20,32}	2013	National	4,100	92.0%	97.1%	83.7%
Brazil						
São Paulo ^{46*}	2003	Regional, urban	2,224	92.7%	88.9%	82.2%
Bolivia ⁴⁵	2015	National	1,132	95.9%	57.1%	51.2%
Chile						
Region VI ⁴⁹	2006	Regional, urban and rural	3,000	97.2%	75.8%	71.0%
Costa Rica ^{21,33,34}	2015	National	3,255	76.6%	88.9%	76.6%
Cuba						
Havana ^{48*}	2004	Regional, urban	2,760	98.4%	73.0%	65.0%
Dominican Republic ⁵¹	2008	National	3,873	96.9%	62.5%	50.3%
Ecuador ⁵⁰	2009	National	4,012	95.5%	82.3%	62.4%
El Salvador ^{22,35}	2011	National	3,800	89.4%	59.1%	43.6%
Guatemala ²³	2015	National	3,850	97.7%	29.5%	17.4%
Honduras ²⁴	2013	National	3,150	95.2%	75.2%	66.5%
Mexico						
Chiapas ²⁵	2010	Regional, urban and rural	3,300	87%	69%	63.3%
Nuevo Leon ²⁶	2014	Regional, urban and rural	5,460	92.6%	85.2%	68.2%
Queretaro ²⁷	2015	Regional, urban and rural	6,300	94.2%	91.7%	78.5%
Panama ²⁸	2014	National	4,200	98.2%	66.8%	59.2%
Paraguay ²⁹	2011	National	3,000	95.4%	90%	78%
Peru ³⁰	2011	National	5,000	97.0%	66.9%	57.4%
Uruguay ³¹	2011	National	3,956	94.3%	91.3%	86.0%
Venezuela ^{47*}	2004	National	3,317	97.6%	70.2%	58.75%

CSC=cataract surgical coverage

**Figure 1.** Forest plot of odds ratio (OR) of obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of <3/60 from studies published since 2011. ORs <1 mean women have worse cataract surgical coverage (CSC), and ORs >1 mean that women have better CSC, compared to men.

ORs of 1.12 (95% CI: 0.78-1.63) and 0.94 (95% CI: 0.77-1.15) for women receiving cataract surgery at a VA of <3/60 and <6/18, respectively, compared to men.¹⁷ The main difference between the 2 meta-analyses was that the previous study reported some heterogeneity for results at a VA of <3/60 ($I^2 = 30\%$), while there was no heterogeneity encountered in the current study. The updated meta-analysis demonstrates that the majority of Latin American countries continue to demonstrate gender equity in terms of CSC.

Both the original and updated meta-analyses included unpublished data to avoid publication bias. It should be noted that the original meta-analysis included data from 11 studies from 11 countries, whereas the current study included data from 19 studies in

Table 2. Results of meta-analysis for odds ratio obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of < 3/60 from studies published since 2011

Study (-ies)	Women		Men		Weight	Odds Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
Argentina ^{20,32}	72	74	58	60	2.4%	1.24 (0.17-9.08)
Bolivia ⁴⁵	8	16	4	6	2.5%	0.50 (0.07-3.55)
Costa Rica ^{21,33,34}	56	63	28	33	6.2%	1.43 (0.42-4.91)
El Salvador ^{22,35}	24	41	26	44	12.7%	0.98 (0.41-2.32)
Guatemala ^{23,36}	14	46	9	30	8.7%	1.02 (0.38-2.78)
Honduras ^{24,37}	34	49	26	36	10.6%	0.87 (0.34-2.25)
Mexico ^{25-27,38-40}	135	162	146	166	24.5%	0.69 (0.37-1.28)
Panama ^{28,41}	76	96	79	107	22.2%	1.35 (0.70-2.59)
Paraguay ^{29,42}	22	24	20	23	2.7%	1.65 (0.25-10.91)
Peru ^{30,43}	34	52	24	39	12.8%	1.18 (0.50-2.80)
Uruguay ^{31,44}	49	55	27	29	3.4%	0.61 (0.11-3.21)
Total	524	678	447	573	100.0%	0.99 (0.74-1.33)

CI = Confidence Interval

Heterogeneity: Q = 3.89; df = 10 (P = 0.95); I² (95% CI) = 0.0% (0.00-0.00)

Test for overall random effect: Z = -0.088 (P = 0.93).

Table 3. Results of meta-analysis for odds ratio obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of <6/18 from studies published since 2011

Study (-ies)	Women		Men		Weight	Odds Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
Argentina ^{20,32}	98	137	59	91	9.4%	1.36 (0.72-2.41)
Bolivia ⁴⁵	10	27	4	10	1.4%	0.88 (0.20-3.90)
Costa Rica ^{21,33,34}	64	116	34	67	8.4%	1.2 (0.65-2.18)
El Salvador ^{22,35}	29	106	33	111	8.8%	0.89 (0.49-1.61)
Guatemala ^{23,36}	20	189	13	175	5.4%	1.48 (0.71-3.06)
Honduras ^{24,37}	40	99	30	78	8.3%	1.09 (0.59-1.99)
Mexico ^{25-27,38-40}	151	265	158	250	24.4%	0.77 (0.54-1.10)
Panama ^{28,41}	100	179	98	197	18.5%	1.28 (0.85-1.92)
Paraguay ^{29,42}	27	41	23	43	3.9%	1.68 (0.70-4.05)
Peru ^{30,43}	41	102	31	93	8.9%	1.34 (0.75-2.41)
Uruguay ^{31,44}	55	117	34	63	8.1%	0.76 (0.41-1.40)
Total	635	1,378	517	1,178	100.0%	1.07 (0.90-1.26)

CI = Confidence Interval

Heterogeneity: Q = 8.84; df = 10 (P = 0.55); I² (95% CI) = 0.0% (0.0-55.2)

Test for overall random effect: Z = 0.74 (P = 0.46).

Table 4. Results of meta-analysis for odds ratio obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of < 3/60 from all studies included for analysis

Study (-ies)	Women		Men		Weight	Odds Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
Argentina ^{20,32}	72	74	58	60	1.4%	1.24 (0.17-9.08)
Bolivia ⁴⁵	8	16	4	6	1.5%	0.50 (0.07-3.55)
Brazil ⁴⁶	48	54	37	42	3.6%	1.08 (0.31-3.82)
Chile ⁴⁹	28	33	15	24	3.6%	3.36 (0.95-11.85)
Costa Rica ^{21,33,34}	56	63	28	33	3.7%	1.43 (0.42-4.91)
Cuba ⁴⁸	39	56	35	46	7.2%	0.72 (0.30-1.75)
Dominican Republic ⁵¹	21	35	22	35	6.1%	0.89 (0.34-2.32)
Ecuador ⁵⁰	63	76	56	69	7.9%	1.13 (0.48-2.63)
El Salvador ^{22,35}	24	41	26	44	7.6%	0.98 (0.41-2.32)
Guatemala ^{23,36}	14	46	9	30	5.6%	1.02 (0.38-2.78)
Honduras ^{24,37}	34	49	26	36	6.3%	0.87 (0.34-2.25)
Mexico ^{25-27,38-40}	135	162	146	166	14.6%	0.69 (0.37-1.28)
Panama ^{28,41}	76	96	79	107	13.2%	1.35 (0.70-2.59)
Paraguay ^{29,42}	22	24	20	23	1.6%	1.65 (0.25-10.91)
Peru ^{30,43}	34	52	24	39	7.6%	1.18 (0.50-2.80)
Uruguay ^{31,44}	49	55	27	29	2%	0.61 (0.11-3.21)
Venezuela ⁴⁷	41	56	21	32	6.4%	1.43 (0.56-3.66)
Total	764	988	633	821	100.0%	1.04 (0.82-1.32)

CI = Confidence Interval

Heterogeneity: Q = 8.59; df = 16 (P = 0.93); I² (95% CI) = 0.0% (0.00-8.5)

Test for overall random effect: Z = 0.32 (P = 0.75).

17 countries. Also noteworthy is that among the 13 new studies included, 5 studies presented newer, updated data in 5 countries, 4 of which had only prior regional data before undertaking a national RAAB survey. Therefore, a stronger representation of the Latin American region was observed in the current study.

These CSC findings for Latin America contrast sharply with gender inequity in terms of receiving cataract surgery in other developing countries and regions⁷⁻¹³. For example, a recent systematic review of data from 22 studies in India found that although women had a 69% higher odds of being cataract blind (OR: 1.69, 95% CI: 1.44-1.95), they had a 27% lower odds

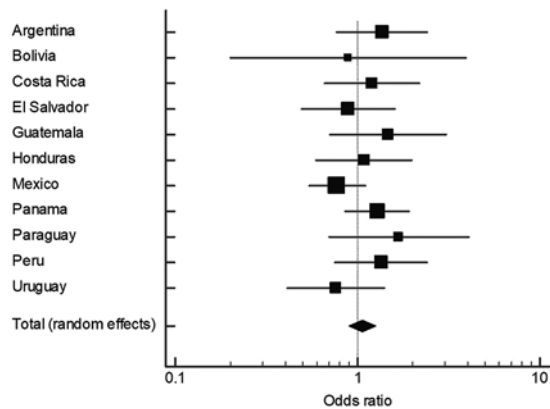


Figure 2. Forest plot of odds ratio (OR) of obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of <6/18 from studies published since 2011. ORs <1 mean women have worse cataract surgical coverage (CSC), and ORs >1 mean that women have better CSC, compared to men.

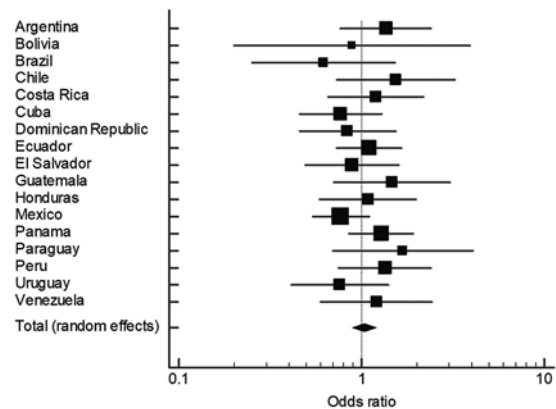


Figure 4. Forest plot of odds ratio (OR) of obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of <6/18 from all studies included for analysis. ORs <1 mean women have worse cataract surgical coverage (CSC), and ORs >1 mean that women have better CSC, compared to men.

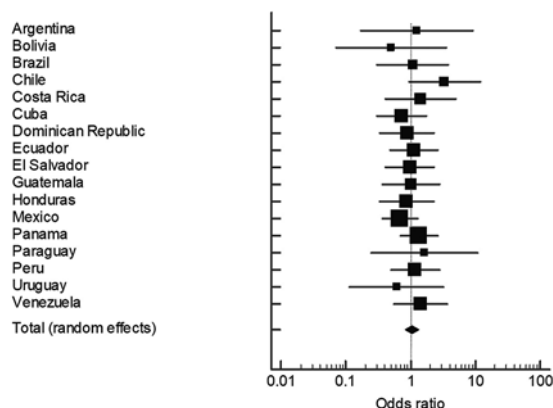


Figure 3. Forest plot of odds ratio (OR) of obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of <3/60 from all studies included for analysis. ORs <1 mean women have worse cataract surgical coverage (CSC), and ORs >1 mean that women have better CSC, compared to men.

of receiving cataract surgery (OR: 0.73, 95%: 0.45-1.01). Where gender inequity in terms of CSC is present, it is not adequate to merely provide eye health services equally to men and women, when the burden of cataract is greater for women. It has been suggested that to achieve gender equity in terms of receiving cataract surgical services, up to 65% of cataract surgeries should be performed on women, which would decrease the incidence of global blindness by 12.5%^{4,5}.

As with the original meta-analysis of CSC in Latin America, the findings of the updated meta-analysis must be taken into consideration with the possibility that there may be gender inequity in countries lacking RAAB

surveys, or there may be inequity in parts of some countries (although the majority of the most recent surveys were national surveys), or there may be inequity reported by epidemiological surveys excluded from this meta-analysis that used methodologies different than the RAAB¹⁷. This last point is especially important because the sample size calculation used in the RAAB methodology is not powered to detect statistically significant gender differences in CSC. Although the provision of cataract surgery is used to measure the overall provision of eye care services,⁶ we do not know from this study if gender inequity exists in terms of the quality of cataract surgery (i.e., postoperative outcomes) or in terms of receiving treatment for other eye diseases.¹⁷ The RAAB methodology now includes a diabetic retinopathy component that has been used in select studies in Latin America that measures coverage for patients with diabetic eye disease,²⁵⁻²⁷ and an effective CSC indicator has been developed to assess surgical quality⁹. Future analysis could explore gender inequity in terms of surgical outcomes and eye care among patients with diabetes, as more relevant data become available.

Although we did not perform a systematic review that assessed the quality of the studies analyzed, the results from this meta-analysis are reliable due to the fact that the studies followed a standard design recommended by the World Health Organization for obtaining ophthalmic epidemiology data,⁶ with analysis of original study data done using the same software. Thus, there was no variation in the quality of data used in this meta-analysis¹⁷. However, for the more comprehensive analysis of all eligible studies, we did

Table 5. Results of meta-analysis for odds ratio obtaining cataract surgery for individuals at a pinhole visual acuity of <6/18 from all studies included in analysis

Study (-ies)	Women		Men		Weight	Odds Ratio (95% CI)
	Events	Total	Events	Total		
Argentina ^{20,32}	98	137	59	91	5.9%	1.36 (0.72-2.41)
Bolivia ⁴⁵	10	27	4	10	0.9%	0.88 (0.20-3.90)
Brazil ⁴⁶	52	70	42	51	2.4%	0.62 (0.25-1.52)
Chile ⁴⁹	35	73	18	48	3.5%	1.54 (0.73-3.23)
Costa Rica ^{21,33,34}	64	116	34	67	5.3%	1.2 (0.65-2.18)
Cuba ⁴⁸	53	145	45	105	7.3%	0.77 (0.46-1.28)
Dominican Republic ⁵¹	28	108	30	102	5.2%	0.84 (0.46-1.54)
Ecuador ⁵⁰	85	183	81	184	11.3%	1.10 (0.73-1.66)
El Salvador ^{22,35}	29	106	33	111	5.5%	0.89 (0.49-1.61)
Guatemala ^{23,36}	20	189	13	175	3.6%	1.48 (0.71-3.06)
Honduras ^{24,37}	40	99	30	78	5.2%	1.09 (0.59-1.99)
Mexico ^{25-27,38-40}	151	265	158	250	15.3%	0.77 (0.54-1.10)
Panama ^{28,41}	100	179	98	197	11.6%	1.28 (0.85-1.92)
Paraguay ^{29,42}	27	41	23	43	2.5%	1.68 (0.70-4.05)
Peru ^{30,43}	41	102	31	93	5.6%	1.34 (0.75-2.41)
Uruguay ^{31,44}	55	117	34	63	5.1%	0.76 (0.41-1.40)
Venezuela ⁴⁷	43	80	25	51	3.9%	1.21 (0.60-2.44)
Total	931	2,037	758	1,719	100.0%	1.04 (0.90-1.19)

CI = Confidence Interval

Heterogeneity: $Q = 13.32$; $df = 16$ ($P = 0.65$); I^2 (95% CI) = 0.0% (0.0-41.33)Test for overall random effect: $Z = 0.51$ ($P = 0.61$).

use data from studies that are over 10 years old, which may not reflect the actual situation of CSC in those countries and regions. Therefore, it is possible that the results of the meta-analysis of studies published since 2011 are more reliable.

Conclusions

This updated meta-analysis of CSC data obtained from ophthalmic epidemiological studies done in Latin America continues to support the finding that gender inequity in terms of receiving cataract surgery is not an issue in the region. The results of this study do not provide further insight into gender inequity in terms of the quality of cataract surgery and other types of eye care services. As more regional data become

available, a more robust analysis of gender inequity in eye care could be done in the future.

Conflicts of interest

The authors have none to declare any conflicts of interest

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, et al; Vision Loss Expert Group. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2017;5:e888-97.
2. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2017;5:e1221-34.
3. Mercer GD, Lyons P, Bassett K. Interventions to improve gender equity in eye care in low-middle income countries: A systematic review. *Ophthalmic Epidemiol*. 2019;26:189-99.
4. Doyal L, Das-Bhaumik RG. Sex, gender and blindness: a new framework for equity. *BMJ Open Ophthalmology*. 2018;3:e000135.
5. Anjum KM, Qureshi MB, Khan MA, Jan N, Ali A, Ahmad K, et al. Cataract blindness and visual outcome of cataract surgery in a tribal area in Pakistan. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:135-8.
6. World Health Organization. Universal eye health: a global action plan 2014–2019. [A66/11 – 28 March 2013]. 2013. Available from: <http://www.who.int/blindness/EyeHealthActionPlanWHA66.pdf>. Accessed September 6, 2019.
7. Prasad M, Malhotra S, Kalaivani M, Vashist P, Gupta SK. Gender differences in blindness, cataract blindness and cataract surgical coverage in India: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2019 Jun 20. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313562. [Epub ahead of print]
8. Lewallen S, Mousa A, Bassett K, Courtright P. Cataract surgical coverage remains lower in women. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:295-8.
9. Ramke J, Gilbert CE, Lee AC, Ackland P, Limburg H, Foster A. Effective cataract surgical coverage: an indicator for measuring quality-of-care in the context of Universal Health Coverage. *PLoS One*. 2017;12:e0172342.
10. Marmot M. Commission on social determinants of health. Achieving health equity: from root causes to fair outcomes. *Lancet*. 2007;370:1153-63.
11. Vaidyanathan K, Limburg H, Foster A, Pandey RM. Changing trends in barriers to cataract surgery in India. *Bull World Health Organ*. 1999;77:104-9.
12. Nirmalan PK, Katz J, Robin AL, Krishnadas R, Ramakrishnan R, Thulasiraj RD, et al. Utilisation of eye care services in rural south India: the Aravind comprehensive eye survey. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1237-41.
13. Brilliant GE, Lepkowski JM, Zurita B, Thulasiraj RD. Social determinants of cataract surgery utilization in South India. The Operations Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:584-9.
14. Silva JC, Mújica OJ, Vega E, Barcelo A, Lansingh VC, McLeod J, et al. A comparative assessment of avoidable blindness and visual impairment in seven Latin American countries: prevalence, coverage, and inequality. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37:13-20.

15. Pan American Health Organization. Health in the Americas: 2012 edition. Regional outlook and country profiles. Washington: PAHO; 2012.
16. Leasher JL, Braithwaite T, Furtado JM, Flaxman SR, Lansingh VC, Silva JC, et al; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Prevalence and causes of vision loss in Latin America and the Caribbean in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:885-93.
17. Carter MJ, Limburg H, Lansingh VC, Silva JC, Resnikoff S. Do gender inequities exist in cataract surgical coverage? Meta-analysis in Latin America. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40:458-66.
18. International Centre for Eye Health. Rapid assessment of avoidable blindness. 2019. Available at: <http://iceh.lshtm.ac.uk/rapid-assessment-of-avoidable-blindness/>. Accessed September 3, 2019.
19. Silva JC. National surveys of avoidable blindness and visual impairment in Argentina, El Salvador, Honduras, Panama, Peru, and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36:214-8.
20. Barrenechea R, de la Fuente I, Plaza RG, Flores N, Segovia L, Villagómez Z, et al. Encuesta nacional de ceguera y deficiencia visual evitable en Argentina, 2013. [Article in Spanish] *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37:7-12.
21. Acevedo Castellón RI, Carranza Vargas E, Cortés Chavarría RE, Rodríguez Vargas GA. Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in individuals aged 50 years or older in Costa Rica. *PLoS One*. 2019;14:e0212660.
22. Rius A, Guisasaola L, Sabido M, Leasher JL, Morfía D, Villalobos A, et al. Prevalence of visual impairment in El Salvador: inequalities in educational level and occupational status. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36:290-9.
23. Chávez GMS, Barrios ARS, Pojoy OLF, Reyes ADRMH, Melgar MY, Melgar JFY, et al. National survey of blindness and visual impairment in Guatemala, 2015. *Arq Bras Oftalmol*. 2019;82:91-97.
24. Alvarado D, Rivera B, Lagos L, Ochoa M, Starkman I, Castillo M, et al. Encuesta nacional de ceguera y deficiencia visual evitables en Honduras. [Article in Spanish] *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36(5):300-5.
25. Polack S, Yarston D, López-Ramos, A, Lepe-Orta S, Baia RM, Alves L, et al. Rapid assessment of avoidable blindness and diabetic retinopathy in Chiapas, Mexico. *Ophthalmology*. 2012;119:1033-40.
26. Lopez-Ramos, Gomez-Bastar PA, Lansingh VC, Rodriguez-Gomez JA, Vargas-Fragoso V, Soria-Arellano FA, et al. Rapid assessment of avoidable blindness: prevalence of blindness, visual impairment and diabetes in Nuevo Leon, Mexico 2014. *Ophthalmic Epidemiol*. 2018;25:412-8.
27. López-Star EM, Eckert KA, Limburg H, Brea-Rodríguez I, Lansingh VC. Rapid assessment of avoidable blindness including diabetic retinopathy in Queretaro, Mexico. *Rev Mex Oftalmol*. 2018;92:70-9.
28. López M, Brea I, Yee R, Yi R, Carles V, Broce A, et al. Encuesta de ceguera y deficiencia visual evitable en Panamá. [Article in Spanish] *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36:355-60.
29. Duerksen R, Limburg H, Lansingh VC, Silva JC. Review of blindness and visual impairment in Paraguay: changes between 1999 and 2011. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20:301-7.
30. Campos V, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzalez C, Tecse A, et al. Prevalencia y causas de ceguera en Perú: encuesta nacional. [Article in Spanish] *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36:283-9.
31. Gallarreta M, Furtado JM, Lansingh VC, Silva JC, Limburg H. Rapid assessment of avoidable blindness in Uruguay: results of a nationwide survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36:219-24.
32. Limburg H. Summary of results of the Rapid Assessment of Avoidable Blindness (RAAB) in Argentina (2013). 2014.
33. Caja Costarricense de Seguro Social. Estimación de la Prevalencia de Enfermedades Asociadas a Ceguera Prevenible y Discapacidad Visual. Costa Rica 2015. 2016. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
34. Costa Rica 2016 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
35. El Salvador 2011 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
36. Guatemala 2015 RAAB Report.
37. Honduras 2013 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
38. Chiapas, Mexico 2010 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
39. Nuevo Leon, Mexico 2014 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
40. Queretaro, Mexico 2015 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
41. Panama 2013 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
42. Paraguay 2011 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
43. Peru 2011 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
44. Uruguay 2011 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
45. Bolivia 2014 RAAB Report. RAAB Repository. Available at: raabdata.info/repository/. Accessed September 2, 2019.
46. Eduardo Leite Arieta C, Nicolini Delgado AM, José NK, Temporini ER, Alves MR, de Carvalho Moreira Filho D. Refractive errors and cataract as causes of visual impairment in Brazil. *Ophthalmic Epidemiol*. 2003;10(1):15-22.
47. Siso F, Esche G, Limburg H. Test nacional de catarata y servicios quirúrgicos [Article in Spanish]. *Rev Oftalmol Venez* 2005;61:112-39.
48. Hernández Silva JR, Torres MR, Padilla González CM. Resultados del RACSS en Ciudad de la Habana, Cuba, 2005. [Article in Spanish] *Rev Cubana Oftalmol*. 2006;19.
49. Barria von-Bischoffshausen F, Silva JC, Limburg H, Muñoz Dr. Análisis de la prevalencia de ceguera y sus causas, determinados mediante encuesta rápida de ceguera evitable (RAAB) en la VI región, Chile. [Article in Spanish] *Arch Chil Oftalmol* 2007;64:69-77.
50. Chang C, Cañizares R, Cuenca VJ, et al. Investigación Rápida de la Ceguera Evitable. Estudio RAAB – Ecuador. Quito, Ecuador: RM Soluciones Gráficas, 2010.
51. Kuper H, Polack S, Limburg H. Encuesta Nacional de Ciegos RAAB República Dominicana. Santo Domingo, Dominican Republic: Amigo del Hogar, 2009.

Carotid artery screening in high risk asymptomatic individuals: outcomes of 3000 carotid screening

Cribado de arterias carótidas en individuos asintomáticos de alto riesgo: resultados del cribado de 3000 carotidos

Metin Onur-Beyaz^{1*}, İbrahim Demir², and Emin Can-Ata³

¹Department of Cardiovascular Surgery, Tayfur Ata Sökmen Medical Faculty, Hatay Mustafa Kemal University, Hatay; ²Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul; ³Department of Cardiovascular Surgery, Haseki Education and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Abstract

Objectives: The primary aims of the study to evaluate the efficacy of carotid screening tests to identify asymptomatic carotid artery stenosis among high-risk patients and early prevention of stroke. **Background:** The estimated prevalence of asymptomatic severe carotid stenosis ($\geq 70\%$) in the general adult population ranges up to 3.1%. However, the prevalence is higher in comorbid individuals. This makes it important to perform screening testing for early diagnosis and treatment in predetermined high-risk patients. **Material and methods:** In this prospective study, 3000 selected patients screened during March 2017 and September 2018 at the most populated family health center. Participants selected among registered individuals who have at least one of the risk factors such as hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, obesity, and smoking. All the participants were asymptomatic and above the age of 55. Bilateral carotid artery screening performed by Duplex Ultrasonography (DUSG) at the first call and one year later. Patients with severe carotid and/or coronary artery stenosis treated by surgical revascularization or stent implantation in the light of the latest guidelines. **Conclusion:** Carotid screening among high-risk asymptomatic individuals is of great importance to identify severe carotid artery as well as coronary artery stenosis. Patient education during screening may play a crucial role in preventing the disease.

Keywords: Carotid artery stenosis. Duplex ultrasonography. Endarterectomy. Modifiable risk. Stroke.

Resumen

Objetivos: Los objetivos principales del estudio fueron evaluar la eficacia de las pruebas de detección de carótidas para identificar la estenosis asintomática de la arteria carótida en pacientes de alto riesgo y la prevención temprana del accidente cerebrovascular. **Antecedentes:** La prevalencia estimada de estenosis carotídea grave asintomática ($\geq 70\%$) en la población adulta general varía hasta el 3,1%. Sin embargo, la prevalencia es mayor en individuos comórbidos. Esto hace que sea importante realizar pruebas de detección para el diagnóstico y el tratamiento tempranos en pacientes predeterminados de alto riesgo. **Material y métodos:** En este estudio prospectivo, 3000 pacientes seleccionados fueron evaluados durante marzo de 2017 y septiembre de 2018 en el centro de salud familiar más poblado. Participantes seleccionados entre individuos registrados que tienen al menos uno de los factores de riesgo como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, obesidad y tabaquismo. Todos los participantes estaban asintomáticos y tenían más de 55 años. Cribado bilateral de la arteria carótida rea-

Correspondence:

*Metin Onur-Beyaz

Göztepe, Metin Sk., 4

C.P. 34214, Bağcılar, İstanbul

E-mail: metinonurbeyaz@gmail.com

Date of reception: 08-12-2020

Date of acceptance: 27-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001356

Cir Cir. 2022;90(1):11-16

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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/>).

lizado por ecografía dúplex (DUSG) en la primera llamada y un año después. Pacientes con estenosis severa de carótidas y/o arterias coronarias tratados mediante revascularización quirúrgica o implantación de stents a la luz de las últimas guías.

Conclusión: El cribado carotídeo en individuos asintomáticos de alto riesgo es de gran importancia para identificar la estenosis grave de la arteria carótida y la arteria coronaria. La educación del paciente durante el cribado puede desempeñar un papel fundamental en la prevención de la enfermedad.

Palabras clave: Estenosis de la arteria carótida. Ecografía doppler. Endarterectomía. Riesgo modificable. Ictus.

Introduction

Stroke is defined as a neurological deficit of vascular origin, which can result in death within 24 hours. The severity of the syndrome varies widely, including the possibilities of complete recovery, partial recovery, disability and death. Transient ischemic attacks (TIA) refers to episodes of loss of focal cerebral function, which are thought to be of ischemic origin usually localized to a vascular area that lasting maximum 24 hours. The prevalence of stroke is around 6/1000¹. Stroke is the second leading cause of death in the population after coronary heart disease for the age of 60's². Strokes are in the form of the first ischemic attack at the rate of 80%. Studies have shown that stroke incidence can be reduced by up to 40% when primary protection is provided³.

There are risk factors such as age, gender, low birth weight, race, and genetic history that directly affect the prevalence of stroke. The risk of stroke in male is higher than in female gender⁴. There are also modifiable risk factors that can reduce the incidence of stroke with primary protection⁵. The most important modifiable risk factor is hypertension. Besides, smoking is one of the definite modifiable risk factors as diabetes and obesity.

In this study, we aimed to investigate the efficacy of the carotid screening tests among high-risk asymptomatic individuals to find out severe carotid stenosis and predict the possibility of early treatment to prevent stroke.

Patients and methods

Ethical consideration

This prospective study carried out after approval of the Ethics Committee (Number:1024). Patient consent forms were signed by participants before inclusion. The study results were accepted by hospital authority, and all of the authors were admitted to the publication of the article.

Inclusion and exclusion

The study included 3000 registered patients of a Family Health Center at our region, a facility which has 55-60 thousand of the registered patients. The survey carried out during March 2017 and September 2018. All the participants were over the age of 55, and have at least one of the risk factors of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus (DM), obesity and smoking.

Patients with the previous diagnosis of carotid arterial or coronary artery disease; under the age of 55; without any registered risk factors of hypertension, DM, obesity, smoking were not included in the study. Chronic renal failure requiring hemodialysis patients also excluded.

Study design and patient management

According to the predefined condition, high-risk patients among the registered population were contacted by phone call. Who agreed to have duplex ultrasonography (DUSG) were appointed to the facility. Bilateral carotid artery were examined with DUSG by two radiologists and two cardiovascular surgeons in turn.

The patients were divided into four groups after DUSG evaluation by NASCET system; The first group was no detectable stenosis. The second group included carotid stenosis of <50%, medical therapy, and annual DUSG was recommended for this group. The last two groups were those with 50-70% and >70% stenosis. Patients with bilateral stenosis and multiple risk factors were undergone cardiology consultation for coronary and carotid angiography in these groups. The carotid revascularization plan was decided by the council formed of neurology, cardiology, and cardiovascular surgeons based on the latest guideline and meta-analysis after the angiogram images were evaluated^{6,7}.

In addition to focusing on reducing the impact of modifiable risk factors in patients with 0-50% stenosis, aspirin, and lipid-lowering treatment were started, and DUSG was performed one year after initial screening.

Table 1. Patients demographics and risk factors

	Number of patient (N=3000) (%)	Degree of stenosis of each carotid artery			
		0 n (%)	<50% n (%)	50-70% n (%)	>70% n (%)
Female	1390 (46.3)	2487 (89.5)	178 (6.4)	89 (3.2)	26 (0.94)
Male	1610 (56.7)	2791 (86.7)	260 (8.1)	126 (3.9)	43 (1.34)
Smoking	1406 (46.9)	2588 (92.0)	155 (5.5)	47 (1.72)	22 (0.78)
Hypertention	2090 (69.7)	3463 (82.8)	514 (12.3)	183 (4.0)	20 (0.9)
Hyperlipidemia	1427 (47.6)	2481 (87.0)	303 (10.6)	51 (1.73)	19 (0.67)
DM	1263 (42.1)	2018 (79.9)	432 (17.1)	58 (2.3)	18 (0.7)
BMI<25	321 (10.7)	592 (92.2)	39 (6.1)	9 (1.4)	2 (0.3)
BMI: 25-30	978 (32.6)	1780 (91.0)	141 (7.2)	35 (1.8)	0
BMI>30	1701 (56.7)	3028 (89.0)	213 (6.3)	139 (4.05)	22 (0.65)
Patients of					
Unilateral stenosis	274 (9.13)	196 (6.5)	132 (4.4)	105 (3.6)	37 (1.23)
Bilateral stenosis	241 (8.03)	2289 (76.3)	153 (5.1)	72 (2.4)	16 (0.53)
Subtotal	515 (17.2)	2485 (82.8)	285 (9.5)	177 (6.0)	53 (1.76)

DM: Diabetes mellitus

BMI: Body mass index.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics software (SPSS Inc. Chicago Illinois, United States of America), version 24.0. The normal distribution of variables was analyzed with the Kolmogorov–Smirnov test. Normally distributed continuous variables are stated as Mean±SD (Standard deviation). Categorical variables are stated as absolute numbers and proportions. Univariate analysis was performed to establish the relationship with the risk factor and the disease, and multivariate analysis was conducted to find out the independent risk factor for the disease. P value <0.05 accepted as statistically significant.

Results

All of the patients in the study were asymptomatic. A total of 6000 carotid arteries of the 3000 selected individuals were screened by DUSG. The mean age was 61±7.6 years. 46.3% of patients were female. Hypertension, obesity and hyperlipidemia were the most common risk factors of the included patients. Nearly half of the patients were smokers. DM was the 5th most common risk factor for inclusion (Table 1).

In 2485 (82.8%) patients, there was no detectable carotid stenosis. There were 37 (1.23%) patients had

unilateral and 16 (0.53%) patients had 70-100% carotid stenosis (Table 1). All of these patients were performed carotid and coronary angiography. 14 (0.47%) of them underwent carotid endarterectomy, and 15 (0.5%) patients underwent stent implantation successfully subsequently. Another 8 (0.27%) patients underwent carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting (CABG) simultaneously. Among the patients with 50-70% stenosis, 26 (0.87%) out of 177 (6%) patients underwent carotid and coronary angiography after cardiology consultation due to bilateral stenosis and multiple risk factors. As a result, carotid endarterectomy and CABG were performed simultaneously 5 (0.17%) of them, and carotid stent implanted 3 (0.1%) of them. 12 (0.4%) patients underwent percutaneous coronary intervention (Table 2).

TIA and complete paralysis developed in 7 (0.23%) patients during the follow-up period. In 3 (0.1%) of them, the surface of the plaque was evaluated irregularly. Carotid stent implantation was performed to these patients. The other 4 (0.13%) patients underwent carotid endarterectomy after CT angiography. 3 (0.1%) patients with 50-70% carotid stenosis died due to cardiac causes during the year. Stenosis advanced by >10% at second DUSG after one year in 27 (0.9%) participants who have 0-50% stenosis

Table 2. Treatment choices for patients had severe carotid stenosis, and events that occurred after or before treatment

Events	Incidence (%) (N=3000)
One year mortality	3 (0.1%)
Carotid endarterectomy	18 (0.77%)
Carotid stent implantation	21 (0.7%)
Coronary+carotid angiography	63 (1.8%)
Percutaneous coronary intervention	12 (0.8%)
Carotid endarterectomy + CABG	13 (0.43%)
Stroke	7 (0.23%)
TIA	3 (0.1%)
Complete paralysis	4 (0.13%)
Stenosis advanced by >10%	27 (0.9%)

CABG: Coronary artery bypass graft

TIA: Transient ischemic attack.

Table 3. Risk factors' comparison between patients had severe and mild carotid stenosis

	Stenosis <50		Stenosis >50		P
	n	%	n	%	
Gender					
Female	989	(71.15)	401	(28.85)	0.012
Male	1211	(75.22)	399	(24.78)	
Smoking	1024	(72.83)	382	(27.17)	0.559
Hypertension	1401	(67.03)	689	(32.97)	<0.001
Hyperlipidemia	894	(62.65)	533	(37.35)	<0.001
DM	752	(59.54)	511	(40.46)	<0.001
BMI					
BMI<25	264	(82.24)	57	(17.76)	<0.001
BMI: 25-30	846	(86.50)	132	(13.50)	
BMI>30	1090	(64.08)	611	(35.92)	

(Table 2). No complications occurred in patients undergoing carotid endarterectomy or stenting.

We also performed univariate and multivariate analyses. Univariate analysis showed that hypertension, hyperlipidemia, DM, and BMI have a significant relationship with the severity of carotid artery stenosis (Table 3).

Similarly, multivariate analysis revealed that the increased age, hypertension, hyperlipidemia, DM, and obesity as independent risk factors for >50% of carotid stenosis (Table 4).

Table 4. Multivariate analysis of independent risk factors for patients had >50% of carotid stenosis

	P	Odds ratio	95% Confidence Interval
Age	0.000	1.036	1.025-1.047
Gender	0.150	0.462	0.695-1.057
Smoking	0.236	0.658	0.919-1.408
Hypertension	0.000	2.025	1.558-2.632
Hyperlipidemia	0.000	3.209	2.464-4.181
DM	0.008	1.396	1.090-1.789
BMI>30	0.000	3.381	2.385-4.791

Discussion

Stroke is a significant healthcare problem throughout the world. Identification of patients who are at risk of stroke as well as cardiovascular disease allows early medical treatment or surgical intervention⁸. Screening for carotid artery stenosis offers one pathway for this, as there is some correlation between carotid stenosis and coronary artery disease^{9,10}. There are no randomized control trials to compare the benefits of screening vs. no screening in the general population and the effect on rates of stroke and cardiovascular disease. Study suggests both medical and surgical interventions to reduce the risk of stroke in asymptomatic patients be effective¹¹. Nevertheless, the biggest problem is who will be screened¹². In our study, we defined five more common modifiable risk factors among our population as inclusion criteria.

Hypertension is one of the leading modifiable risk factors in stroke, which accelerates atherosclerosis. In a study lasting nearly 50 years, it was revealed that stroke and vital organ damage were prevented by the treatment of hypertension. Hypertension is the most crucial parameter in establishing health policies to prevent stroke. In patients over the 7th decade, a decrease of 30% in stroke incidence has been shown with 10 mmHg blood pressure drop¹³. In this series, there were 2090 (69.7%) hypertension patients using antihypertensive drugs. Among the hypertensive patients, we found 0.9% of patients with >70% stenosis and 32.1% patients with 50-70% stenosis in the internal carotid artery. Another important risk factor in stroke is smoking. Regardless of all other risk factors, the risk of stroke is doubled in smokers¹⁴. Smoking increases the

formation of atherosclerosis and thrombus development in atherosclerotic vessels, as hypertension^{15,16}.

Diabetes is one of the preventable causes of death in stroke and ischemic heart disease. It has been shown in studies that vascular diabetic complications and stroke rates are higher in individuals with HbA1c level above 6%. The increased risk of stroke in patients with diabetes is independent of age and blood pressure. Decreased insulin release in diabetic patients increases the risk of atherosclerosis, as well as substances such as glutamate, accumulate after a series of immunological reactions and vascular damage occurs¹⁷.

Treatment of hyperlipidemia is also essential in preventing the development of atherosclerosis in diabetic patients. It has been found that a high cholesterol level is associated with ischemic stroke. Serum high total cholesterol and carotid intima-media thickness were found to be correlated^{18,19}. High HDL cholesterol has been shown to reduce the risk of ischemic stroke. With every 10 mg/dl HDL increase, the risk of stroke decreases by 11-15%²⁰. It has been observed that in individuals with better control of blood glucose, lipid parameters, and blood pressure, a 50% significant decrease in risk is achieved in cardiovascular and microvascular events¹⁷. In our study, 1427 patients were diagnosed with dyslipidemia and LDL blood biochemical value was followed with >160 mg/dl. All patients were started to be given a higher dose of statin group medication.

Obesity is associated with high blood pressure, blood glucose, and serum lipids in individuals. The susceptibility of individuals with central obesity to atherosclerosis has been demonstrated in studies. Although the frequency and duration of physical activity have not been determined for these patients, 30 minutes of exercise is recommended every day by the American National Institute of Health²¹.

From this study, we acknowledged that the screening test not only reveals the disease but, more importantly, it contributes positively to the modifiable risk factors. This observation may explain the low mortality and stroke rates during a one-year follow-up.

In conclusion, carotid screening among high-risk asymptomatic individuals is of great importance to detect severe carotid as well as coronary artery stenosis; thus, early diagnosis and treatment can be possible. Moreover, patient awareness will be more effective in preventing the disease as a result of educating and informing the high-risk patients during the screening test.

Limitation of the study

This is a unilateral prospective study and has not been randomized. Also, since DUSG is practitioner dependent, there is a margin of error. Because patients under the age of 55 are excluded from the study, the incidence of the disease of this age group is still not known.

The risk factor for carotid stenosis is not limited to we mentioned above. Valvular or non-valvular atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, and hyperhomocysteinemia are also risk factors for both stroke and atherosclerosis. This high-risk group was also not included in the study. Finally, lack of cost-effective analysis is another most important limitation of the study. Each country has its unique health insurance system and resources devoted to health protection, the cost-effective analysis should be made first before screening a large population.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest in this study.

Acknowledgments

Thanks to Serkan Özbakış MD and Sezer Kırkızoğlu MD for helping us with patient follow-up and control imaging in our study.

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 declare that no patient data appear in this article.

References

1. Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011;76(Suppl 6):S85-90.
2. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, et al. GBD 2016 Causes of Death Collaborators Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390: 1151-210.
3. Caplan LR. Basic pathology, anatomy, and pathophysiology of stroke. In: Caplan's Stroke: A Clinical Approach. Philadelphia 2009:22.

4. Lackland DT, Elkind MSV, D'Agostino R, et al. Inclusion of Stroke in Cardiovascular Risk Prediction Instruments: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012; 43:1998-2027.
5. Mott M, Koroshetz W, Wright CB. CREST-2: Identifying the Best Method of Stroke Prevention for Carotid Artery Stenosis: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Organizational Update. *Stroke* 2017; 48:e130-e131.
6. Brott TG, Howard G, Roubin GS, et al. Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374:1021-31.
7. Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, et al. Randomized Trial of Stent versus Surgery for Asymptomatic Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 2016; 374:1011-20.
8. de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke* 2010; 41:1294-1297.
9. Kahraman S, Erdim R, Helvacioğlu F, et al. The impact of TFPI on coronary atherosclerotic burden. *Bratisl Lek Listy* 2018; 119:385-90.
10. Migliorino D, Mignano A, Evola S, et al. Correlation between carotid atherosclerosis and coronary artery disease: A retrospective study of 1067 patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2017; 27:e28.
11. LeFevre ML, Siu AL, Peters JJ, et al. Screening for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2014; 2:161:356-62.
12. DE Waard DD, Morris D, DE Borst GJ, Bulbulia R, Halliday A. Asymptomatic Carotid Artery Stenosis: Who Should Be Screened, Who Should Be Treated and How Should We Treat Them? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2017; 58:3-12.
13. Sanossian N, Ovbiagele B. Prevention and Management of Stroke in Very Elderly Patients. *Lancet Neurol* 2009; 8:1031-41.
14. Şahin AD, Üstü Y, Işık D. Management of Preventable Risk Factors of Cerebrovascular Disease. *Ankara Med J* 2015; 15:106-13.
15. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, et al. Synergistic effect of apolipoprotein E polymorphisms and cigarette smoking on risk of ischemic stroke in young adults. *Stroke* 2004; 35:438-42.
16. Jones DW, Hall JE. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Evidence From New Hypertension Trials. *Hypertension* 2004; 43:1-3.
17. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:431-37.
18. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902-09.
19. Sanossian N, Saver JL, Navab M, Ovbiagele B. High-density lipoprotein cholesterol: an emerging target for stroke treatment. *Stroke* 2007; 38:1104-09.
20. Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8:453-63.
21. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Chaturvedi S, Creager MA. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:517-84.

Evaluation of the response to vitamin B12 supplementation in patients with atrophy in sleeve gastrectomy materials

Evaluación de la respuesta a suplementación de vitamina B12 en pacientes con atrofia en materiales de gastrectomía de manga

Yasemen Adalı^{*1}, Kenan Binnetoğlu²

¹Department of Pathology, İzmir University of Economics Faculty of Medicine, İzmir, ²Department of General Surgery, Kafkas University Faculty of Medicine, Kars. İzmir, Turkey

Abstract

Objective: Vitamin B12 deficiency can be seen in the cases with sleeve gastrectomy. Because the chief factor in vitamin B12 deficiency is gastric atrophy, we aimed to evaluate the effect of atrophy on postoperative vitamin B12 levels in patients who underwent sleeve gastrectomy. **Material and methods:** Sixty patients were included in this study. Vitamin B12 levels were compared with presence of atrophy before the operation and after vitamin B12 supplementation. **Results:** Atrophy was observed in 37 (61.7%) of the cases; 23 (38.3%) patients had no atrophy. There was a statistically significant difference between the presence of atrophy and vitamin B12 levels ($p = 0.024$). Despite vitamin B12 support, there were statistically significant low vitamin B12 levels after the operation in female patients having atrophy ($p = 0.023$). The same significance was not observed in males ($p = 0.480$). **Conclusion:** Vitamin B12 deficiency following obesity surgery is a condition that must be monitored and prevented. We found that histopathologically confirmed atrophy had an adverse effect on postoperative vitamin B12 levels. These findings can be a guide for the clinicians in the management of these cases.

Keywords: Gastrectomy. Atrophy. Vitamin B12 deficiency. Obesity

Resumen

Objetivo: La deficiencia de vitamina B12 se puede observar en los casos de gastrectomía en manga. Debido a que el factor principal en la deficiencia de vitamina B12 es la atrofia gástrica, nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la atrofia en los niveles posoperatorios de vitamina B12 en pacientes que se sometieron a gastrectomía en manga. **Material y métodos:** se incluyeron 60 pacientes en este estudio. Los niveles de vitamina B12 se compararon con la presencia de atrofia antes de la operación y después de la suplementación con vitamina B12. **Resultados:** Se observó atrofia en 37(61.7%) de los casos; 23 (38.3%) pacientes no presentaron atrofia. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de atrofia y los niveles de vitamina B12 ($p = 0.024$). A pesar del apoyo de vitamina B12, hubo niveles bajos de vitamina B12 estadísticamente significativos después de la operación en pacientes femeninas con atrofia ($p = 0.023$). No se observó la misma significación en los hombres ($p = 0.480$). **Conclusiones:** La deficiencia de vitamina B12 luego de una cirugía de obesidad es una condición que debe ser monitoreada y prevenida. Encontramos que la atrofia confirmada histopatológicamente tuvo un efecto adverso sobre los niveles posoperatorios de vitamina B12. Estos hallazgos pueden ser una guía para los médicos en el manejo de estos casos.

Palabras clave : Gastrectomía. Atrofia. Deficiencia de vitamina B12. Obesidad

Correspondence:

*Yasemen Adalı,

Korutürk Mahallesi Sakarya Caddesi, 156

C.P. 35330, İzmir, Turkey

E-mail: yasemenadali@hotmail.com

Date of reception: 20-12-2020

Date of acceptance: 17-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001411

Cir Cir. 2022;90(1):17-23

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

Introduction

Due to the increased incidence and comorbidities leading to high mortality, obesity has become an ever-serious health problem. Although many factors may contribute to the development of obesity, the two most important influences are eating habits and a lifestyle lacking exercise. Nutritional change, physical activity, and some herbal products that are frequently applied in weight gain, as well as medications and surgical interventions in obese and morbidly obese patients, constitute substantial treatment options. Although there are various methods of obesity surgery, sleeve gastrectomy is a highly preferred choice¹. After this surgical procedure, where a large part of the stomach and corpus is resected along the greater curvature, the resected gastric tissue is routinely sent to the pathology laboratory for histopathological examination². Histopathological evaluation, includes inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, presence of *Helicobacter pylori* and other findings beyond these.

Although the most common type of anemia caused by nutritional deficiencies is iron deficiency, anemia due to vitamin B12 deficiency, which is encountered with scarcity or lack of intrinsic factor released from the stomach, is also common³. The anemia that is seen in vitamin B12 deficiency is megaloblastic anemia and it can be seen also in folic acid deficiency. In the clinical evaluation of megaloblastic changes mid-corpuscular volume (MCV) can be used in hemogram. Because of its role in the melatonin metabolism, apart from anemia, pigmentation disorders, skin and mucosal symptoms including atrophic glossitis, and neuropsychiatric findings may be observed in vitamin B12 deficiency⁴. With its nonspecific nervous system findings, vitamin B12 deficiency may cause permanent damage if not treated⁵⁻⁶. Etiologically evaluated, the presence of atrophy in the stomach and some surgical stomach procedures are in the forefront among the causes of vitamin B12 deficiency⁷⁻¹⁰.

Patients undergoing partial resection of the stomach may have some vitamin and mineral deficiencies¹¹. There are several theories¹² about the frequencies and the pathophysiological mechanisms of these deficiencies that vary in severity. One reason for vitamin and mineral deficiencies encountered in patients undergoing sleeve gastrectomy may be reduced food intake as a result of decreased gastric volume¹³.

Another important point is that the nutrients stay less in the stomach due to the lack of optimal conditions for absorption¹⁴. Besides, the reduced volume will decrease the amount of iron and vitamin B12 absorption, as it will decrease the number of cells and this, in turn, will diminish intrinsic factor and hydrochloric acid production. Additionally, the frequent use of proton pump inhibitors in obese patients undergoing surgery also leads to similar results¹⁵. A different point of view is that sleeve gastrectomy can affect absorption by decreasing intestinal hormones such as ghrelin, peptide YY, and glucagon-like peptide-1. Due to the single or combined effects of the above mechanisms, the use of prophylactic vitamin B12 appears as a choice in many cases.

In this study, we aimed to evaluate the effect of atrophy observed in the histopathological examinations of the stomach before and after sleeve gastrectomy, an increasingly common surgical procedure, on the response to preventive vitamin B12 treatment. Folic acid levels and MCV levels are also reviewed in terms of potential megaloblastic changes.

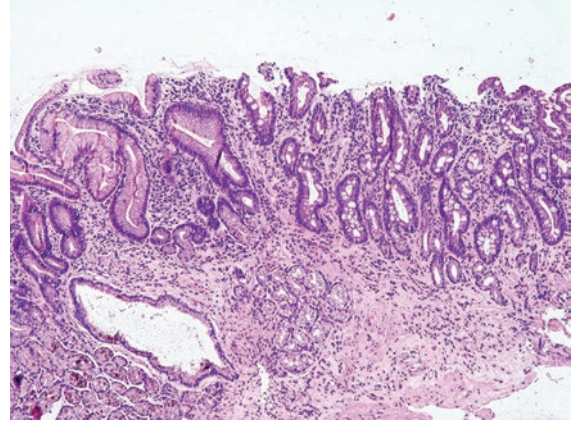
Materials and Methods

Sixty patients who underwent sleeve gastrectomy for morbid obesity between 2014 and 2017 were included in this study. Cases with no records in the pathology archive and those who did not receive vitamin B12 and/or folic acid supplementation were not included in the study. Demographic data, vitamin B12 supplementation situation, and vitamin B12, folic acid and midcorpuscular volume (MCV) values were obtained from the hospital management system. Preoperative levels of vitamin B12, folic acid and MCV were measured within the week of operation, and postoperative levels of vitamin B12, folic acid and MCV were measured at 6 months after the procedure. Deficiency was defined as values less than 200 pg/mL for vitamin B12¹⁶ and 4 ng/mL for folic acid¹⁷. The MCV values between 80 fL- 100 fL was considered as normal while >100 fL was megaloblastic¹⁸.

Hematoxylen& eosin (H&E) stained pathology preparations of resection materials and preoperative endoscopic biopsies were re-evaluated in terms of atrophy. Atrophy was accepted as positive regardless of its severity and magnitude. Preoperative and postoperative vitamin B12 levels, folic acid levels and MCV values were compared with the presence of atrophy. Preoperative and postoperative levels of vitamin B12, folic acid and MCV were also compared. The SPSS

Table 1. The mean values, standard deviations, minimum and maximum levels of preoperative and postoperative vitamin B12 (pg/mL), folic acid (ng/mL) and MCV (fL)

	Mean	STD	Minimum	Maximum
Preoperative vitamin B12	111,48	55,42	40	255
Postoperative vitamin B12	247,69	123,67	38	542
Preoperative folic acid	10,62	3,85	4,31	22,19
Postoperative folic acid	7,51	3,18	3,25	23,03
Preoperative MCV	82,63	6,46	60,0	94,0
Postoperative MCV	81,5	12,30	34,5	94,0

**Figure 1.** Demonstration of atrophic gastric tissue (H&E, 100x).

18.0 package program was used for statistical analysis. The analysis were made with 95% confidence intervals; Mann Whitney-U and one way ANOVA tests were used.

Results

The mean age of the cases was 35.5 ± 9.3 years (median 34) and 45 (75%) of 60 cases were female and 15 (25%) were male. All of the patients were using a daily multivitamin tablet containing 2.5 mcg vitamin B12 and 200 µg folic acid. When serum data are examined, the mean values, standard deviations, minimum and maximum levels of preoperative and postoperative vitamin B12, folic acid and MCV are given in table 1 While 55 (91.7%) cases with preoperative vitamin B12 level below 200 pg/mL were observed, this number was observed to be 19 (31.7%) in the postoperative 6th month. When the folic acid levels were examined, the preoperative case with folic acid level below 4 ng/mL was not observed, but it was found in 3 (5%) postoperative cases. While preoperative 16 (26.7%) and postoperative 15 (25%) cases with MCV below 80 fL were detected; preoperative or postoperative cases with MCV above 100 fL were not observed.

Atrophy was present in 37 cases (61.7%) and absent in 23 (38.3%) in resection materials. Atrophy was observed in 26 (57.8%) of the females and in 11 (73.3%) of the males. A case of atrophic gastric tissue is given in figure 1. When all patients were evaluated for vitamin B12 levels after the operation; in the cases with atrophy in the operation material, despite the administration of vitamin B12, statistically significant lower vitamin B12 levels were found after

the surgery compared to cases with no atrophy ($p=0.024$). When men and women were analyzed separately, the significance continued among females ($p= 0.023$), while there was no significant difference in males ($p=0.480$). In the analyzes performed in terms of vitamin B12 deficiency, it was found that preoperative and postoperative vitamin B12 deficiency was not associated with atrophy (p values 0.862 and 0.121, respectively).

The preoperative and postoperative levels of vitamin B12, folic acid and MCV is given in the table 2 in terms of atrophy in the resected tissue and in the preoperative endoscopic gastric biopsy. When preoperative gastric tissue was examined, 36 (60%) of 60 cases did not have atrophy, while 24 (40%) were observed to have atrophy. In the analyzes performed, it was observed that atrophy observed in the resection material correlated with atrophy detected in preoperative endoscopic biopsies ($p = 0.000$).

In the statistical analyses atrophy in the resected stomach tissue showed no significant correlation with preoperative and postoperative MCV levels (p values were 0.220 and 0.447 respectively. Similarly preoperative folic acid levels and postoperative levels revealed no statistically significant difference compared to the atrophy in resected stomach tissue (p values were 0.621 and 0.475 respectively).

Histopathological findings observed in the preoperative gastric endoscopic biopsy material are presented in table 3. In statistical analyzes, no statistically significant relationship was found between preoperative and postoperative vitamin B12 levels, with *Helicobacter pylori*, intestinal

Table 2. The preoperative and postoperative levels of vitamin B12 (pg/mL), folic acid (ng/mL) and MCV (fL) in atrophy in the resected tissue and in the preoperative endoscopic gastric biopsy

	Resection		Endoscopic biopsy	
	With atrophy	No atrophy	With atrophy	No atrophy
Preoperative vitamin B12	113,22 ± 59,67	108,7 ± 48,96	113,04 ± 64,24	110,44 ± 49,63
Postoperative vitamin B12	219,62 ± 124,81	292,84 ± 109,84	200,71 ± 129,19	279,01 ± 110,86
Preoperative folic acid	10,78 ± 3,71	10,36 ± 4,14	10,81 ± 3,92	10,50 ± 3,85
Postoperative folic acid	7,43 ± 3,62	7,61 ± 2,38	7,47 ± 4,15	7,53 ± 2,41
Preoperative MCV	83,45 ± 6,37	81,80 ± 6,66	82,51 ± 7,61	82,70 ± 5,68
Postoperative MCV	82,09 ± 12,24	80,61 ± 12,61	82,47 ± 11,97	80,89 ± 12,64

metaplasia, lymphoid follicle and lymphoid aggregate observed in the stomach. Statistical evaluation could not be made because gastritis was seen in all cases. In the analyzes performed with atrophy observed in preoperative endoscopic biopsy, as in the resection material, preoperative vitamin B12 levels were not correlated ($p = 0.706$), while the difference between postoperative vitamin B12 levels was statistically significant ($p = 0.010$). Besides, like atrophy observed in the resection material; there was no statistically significant relationship between preoperative and postoperative MCV and preoperative folic acid and post-operative folic acid values and atrophy in the endoscopic biopsy material (p values 0.751, 0.571, 0.734 and 0.323, respectively).

In the evaluation of preoperative MCV and postoperative MCV values, there was no statistical relationship between values ($p = 0.269$). Similarly, it was noted that preoperative vitamin B12 levels and postoperative vitamin B12 levels were not significantly significant ($p = 0.125$), but preoperative and postoperative folic acid values were correlated ($p = 0.018$).

Discussion

Obesity, which is widely prevalent all over the world, is a disease that needs to be prevented and treated because it is associated with comorbidities which can have mortal courses. One of the methods used in the management of obese patients today is the effectively applied surgical approach¹⁹. Gastric tissue removed after surgery is sent to the pathology

laboratory for routine examination. Many studies are reporting on the histopathological findings of sleeve gastrectomy materials^{2, 20, 21}. Vardar et al. from Turkey² said that they observed atrophy in 4.3% of the sleeve gastrectomy materials. Atrophy was found in 61.7% of the patients in resected stomach tissues in our study, where we included all patients with atrophy, regardless of the extent and severity. It is noteworthy to mention that there is more atrophy among males (73.3%) compared to female patients (57.8%). While the frequency of atrophy was observed as 40% in gastric endoscopic biopsies performed preoperatively, it was noted that the atrophy found in resection material and endoscopic biopsy materials was correlated.

Nutritional deficiencies including many vitamins and minerals have been evaluated by various studies after obesity surgery⁷⁻¹⁰. However, studies mostly focus on determining the prevalence of failure, evaluation of the frequency, severity, and duration of the disabilities, or revealing the superiority of the methods and types of selected interventions. Moreover, there is also a meta-analysis of studies comparing obesity surgery methods concerning nutritional insufficiency¹⁰. On the other hand, literature examining the predictivity of the possible nutritional deficiencies after obesity surgery and responses to treatment is scarce.

Our cases were evaluated regarding vitamin B12 deficiency. The proportion of vitamin B12 deficiency pre- and postoperatively was 91.7% and 31.6%, respectively. In the literature, preoperative B12 vitamin deficiency is reported between zero and 16%²²⁻²⁵, while postoperative insufficiency ranges between 12

Table 3. Histopathological findings observed in the preoperative gastric endoscopic biopsy material

Histopathological parameters	Present (N/%)	Absent (N/%)
Gastritis	60/100%	0/0%
Atrophy	24/40%	36/60%
<i>Helicobacter pylori</i>	43/71.1%	17/28.3%
Intestinal metaplasia	55/91.7%	5/8.3%
Lymphoid follicle	17/28.3%	43/71.7%
Lymphoid aggregate	25/41.7%	35/58.3%

and 33%²⁶. In their study evaluating vitamin B12 deficiency preoperatively, one year, and four years after the operation, Ben-Porat et al.⁷ reported proportions of 7.7%, 13.6%, and 15.4%, respectively. Gillon S et al.²⁷, on the other hand, point to an increase of the preoperatively 6.4% vitamin B12 deficiency to 19% at 12 months followed by a decline at 24 months to 12.8%. In a study published in 2018²⁵, it was reported that vitamin B12 deficiency was 16% preoperatively but decreased to 11% after 6 months of regular B12 treatment.

Although vitamin B12 deficiency causes many effects, anemia has an important place among them. Another etiological factor in vitamin B12 deficiency anemia with megaloblastic character is folic acid deficiency. MCV measurement, which can be called old school methods today, is still used as an indicator of megaloblastic changes¹⁸. In our study, it was observed that preoperative and postoperative MCV values were not at the megaloblastic level in the investigations performed to reveal megaloblastic changes due to the possibility of vitamin B12 deficiency. MCV values were also not associated with atrophy examined histopathologically. Similarly, folic acid has not been found to be associated with atrophy. Since folic acid absorption is provided from the small intestine, gastric tissue reduction and/or atrophy are not expected to be directly involved in the etiology of low folic acid. However, in studies, folic acid deficiency that develops after obesity surgery varies by months, and varies between 3.4% and 32% in the 12th month^{8,13,27}. It is thought that the decrease in folic acid intake due to the decrease in gastric volume as well as the increased gastric emptying rate are the basis of this deficiency. However, the

effect of low folic acid levels that are monitored preoperatively should not be ignored. It has been reported that folic acid deficiency is observed 1.2% -5.1% preoperatively^{13,23,27} and this low levels of folic acid is predictive of low postoperative levels⁸. Similarly, in our study, it was noted that postoperative folic acid levels correlated with preoperative folic acid levels ($p = 0.018$).

In this study, the effect of gastric atrophy, which is in the etiology of vitamin B12 deficiency in the normal population, on sleeve gastrectomies was evaluated, and a statistically significant relationship between atrophy found in resected gastric tissue and vitamin B12 deficiency was not shown. However, it was noted that the response to vitamin B12 supplementation was statistically significantly lower in cases with atrophy in the resection material in these cases, all of whom received vitamin B12 supplements ($p=0.024$). We think that the atrophy present in the stomach tissue, combined with the intrinsic factor deficiency resulting from the chief cell loss, increase in gastric emptying rate and narrowing of the gastric surface area, which are the results of sleeve gastrectomy, reduces the absorption efficiency of oral vitamin B12. Considering the level of atrophy in the resected gastric tissue that correlates with preoperative endoscopic biopsies, it can be suggested that patients with atrophy in preoperative gastric endoscopic biopsy materials have a low response to postoperative vitamin B12 supplementation. When the predictive value of preoperative vitamin B12 levels for postoperative vitamin B12 levels was examined, no relationship was found between the two values ($p=0.125$). However, Ben Porat et al. stated that preoperative levels were significant in predicting postoperative vitamin B12 deficiency, as in folic acid⁸.

Conclusion

Like many nutrients, vitamin B12 deficiency is a condition that should be observed after bariatric surgery and precautions should be taken. In addition to the function restriction of sleeve gastrectomy, supplements are used prophylactically against nutrient deficiencies that occur as a result of other negative factors such as increased gastric emptying rate and decreased stomach cells, and it is very important to observe the response to supplements as well as the use of supplements. Although it has been reported that the most important factor to predict deficiencies after bariatric surgery is

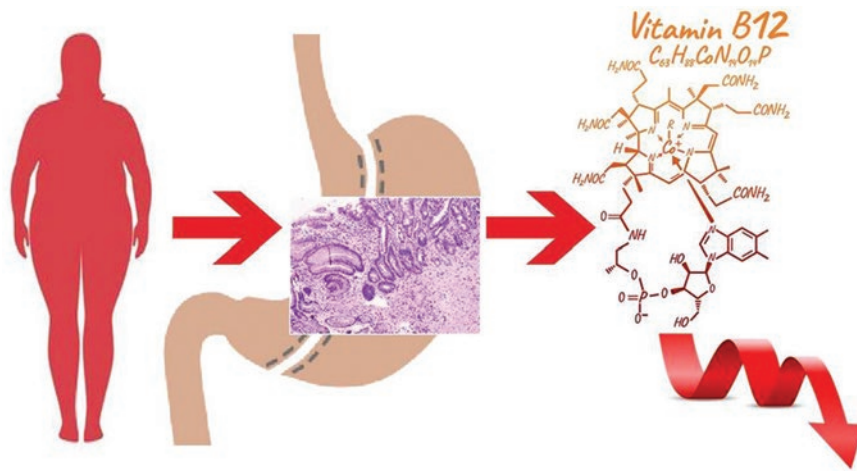


Figure 2. Graphical abstract of conclusion.

preoperative status, studies on this subject are limited. There is no study conducted to predict the response to nutrient support. In this study, the effect of atrophy, which is known to be important in the etiology of vitamin B12 deficiency, in predicting the response to oral therapy in sleeve gastrectomy cases was demonstrated (Figure 2). When the data of the present study were evaluated, it was concluded that the effect of parenteral vitamin B12 support would be more efficient than oral vitamin B12 support used prophylactically in sleeve gastrectomy cases.

Acknowledgements

This study was presented as an oral presentation at the "1st International congress on sports, anthropology, nutrition, anatomy and radiology" on May 3-5, 2018 in Nevşehir- Turkey

Funding

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

Conflicts of interest

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 declare that no patient data appear in this article.

References

- Boza C, Salinas J, Salgado N, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as a stand-alone procedure for morbid obesity: report of 1,000 cases and 3-year follow-up. *Obes Surg*. 2012;22:866–71.
- Vardar E, Öztürk AM, Ersöz D, Comut E, Erkul Z, Yıldırım M. Routine careful histopathological examination should be performed in sleeve gastrectomy specimens. *Journal of Health Sciences* 2017;7(1):44-49.
- Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency—an update. *Haematologica*. 2006 Nov;91(11): 1506–12.
- Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*. 2003;67(5):979–86, 1.
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988;318:1720–8.
- Sally P, Stabler MD. Vitamin B12 deficiency—clinical practice. *N Engl J Med*. 2013;368:149–60.
- Ben-Porat T, Elazary R, Goldenshluger A, Sherf Dagan S, Mintz Y, Weiss R. Nutritional deficiencies four years after laparoscopic sleeve gastrectomy—are supplements required for a lifetime? *Surg Obes Relat Dis*. 2017 Jul;13(7):1138-1144. doi: 10.1016/j.soard.2017.02.021
- Ben-Porat T, Elazary R, Yuval JB, Wieder A, Khalaileh A, Weiss R. Nutritional deficiencies after sleeve gastrectomy: can they be predicted preoperatively? *Surg Obes Relat Dis*. 2015
- van Rutte PW, Aarts EO, Smulders JF, Nienhuijs SW. Nutrient deficiencies before and after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2014 Oct;24(10):1639-46. doi: 10.1007/s11695-014-1225-y.
- Kwon Y, Kim HJ, Lo Menzo E, Park S, Szomstein S, Rosenthal RJ. Anemia, iron and vitamin B12 deficiencies after sleeve gastrectomy compared to Roux-en-Y gastric bypass: a meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2014 Jul-Aug;10(4):589-97. doi: 10.1016/j.soard.2013.12.005.
- Davies DJ, Baxter JM, Baxter JN. Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2007;17:1150–8.
- Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition*. 2009;25:1150–6.
- Coupaye M, Rivière P, Breuil MC, Castel B, Bogard C, Dupré T, Flament M, Msika S, Ledoux S. Comparison of nutritional status during the first year after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2014 Feb;24(2):276-83.
- Braghetto I, Davanzo C, Korn O, et al. Scintigraphic evaluation of gastric emptying in obese patients submitted to sleeve gastrectomy compared to normal subjects. *Obes Surg*. 2009;19(11):1515–21.
- Long A, Atwell C, Yoo W, et al. Vitamin B12 deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. *Diabetes Care*. 2012;35(12):e84–4. <https://doi.org/10.2337/dc12-0980>.

16. Del Villar Madrigal E, Neme-Yunes Y, Clavellina-Gaytan D, Sanchez HA, Mosti M, Herrera MF. Anemia after Roux-en-Y gastric bypass. How feasible to eliminate the risk by proper supplementation? *Obes Surg.* 2015 Jan;25(1):80-4. doi: 10.1007/s11695-014-1356-1
17. Gonzalez-Velez M, Mead-Harvey C, Kosiorek HE, et al. Racial/ethnic differences in patients with anemia and folate deficiency. *Int J Lab Hematol.* 2020 Aug;42(4):403-410. doi: 10.1111/ijlh.13205.
18. Buttarello M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol.* 2016 May;38 Suppl 1:123-32. doi: 10.1111/ijlh.12500. Epub 2016 May 16.
19. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724– 37. <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>.
20. Safaan T, Bashah M, El Ansari W, Karam M. Histopathological Changes in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Specimens: Prevalence, Risk Factors, and Value of Routine Histopathologic Examination. *Obes Surg.* 2017 Jul;27(7):1741-1749. doi: 10.1007/s11695-016-2525-1.
21. Vrabie CD, Cojocaru M, Waller M, Sindelaru R, Copăescu C. The main histopathological gastric lesions in obese patients who underwent sleeve gastrectomy. *Dicle Tip Dergisi/Dicle Medical Journal Cilt/Vol* 37, No 2, 97-103.
22. Sherf Dagan S, Zelber-Sagi S, Webb M, Keidar A, Raziel A, Sakran N, Goitein D, Shibolet O. Nutritional Status Prior to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Surgery. *Obes Surg.* 2016 Sep;26(9):2119-2126. doi: 10.1007/s11695-016-2064-9.
23. Krzizek EC, Brix JM, Herz CT, Kopp HP, Schernthaner GH, Schernthaner G, Ludvik B. Prevalence of Micronutrient Deficiency in Patients with Morbid Obesity Before Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2018 Mar;28(3):643-648. doi: 10.1007/s11695-017-2902-4. PubMed PMID: 28849358.
24. Lefebvre P, Letois F, Sultan A, Nocca D, Mura T, Galtier F. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: a cross-sectional study. *Surg Obes Relat Dis.* 2014 May-Jun;10(3):540-6. doi:10.1016/j.soard.2013.10.003.
25. Al-Mutawa A, Al-Sabah S, Anderson AK, Al-Mutawa M. Evaluation of Nutritional Status Post Laparoscopic Sleeve Gastrectomy-5-Year Outcomes. *Obes Surg.* 2018 Jun;28(6):1473-1483. doi: 10.1007/s11695-017-3041-7.
26. Schilling RD, Gohdes PN, Hardie GH. Vitamin B12 deficiency after gastric bypass for obesity. *Ann Intern Med.* 1984;101:501–2.
27. Gillon S, Jeanes YM, Andersen JR, Våge V. Micronutrient Status in Morbidly Obese Patients Prior to Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Micronutrient Changes 5 years Post-surgery. *Obes Surg.* 2017 Mar;27(3):606-612. doi: 10.1007/s11695-016-2313-y.

The revascularization of the left subclavian artery with a cross over axilloaxillary bypass for the hybrid repair of thoracic aortic aneurysms

La revascularización de la arteria subclavia izquierda con un bypass axiloaxilar cruzado para la reparación híbrida de aneurismas de la aorta torácica

Didem Melis-Oztas¹, Mehmet Akif-Onalan², Feza Ekiz³, Metin Onur-Beyaz⁴, Yilmaz Ona⁵, Ibrahim Erdinc⁶, Murat Ugurlucan^{4*}, Bulent Acunas⁷, and Ufuk Alpagut⁸

¹Cardiovascular Surgery Clinic, Istanbul Training and Research Hospital, Güngören, Istanbul; ²Cardiovascular Surgery Clinic, Istanbul Dr.Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Training and Research Hospital, Istanbul; ³Department of General Surgery, Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Istanbul; ⁴Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul Medipol University Medical Faculty, Istanbul; ⁵Radiology Clinic, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Istanbul; ⁶Cardiovascular Surgery Clinic, Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir; ⁷Department of Radiology, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul; ⁸Department of Cardiovascular Surgery, Istanbul University Istanbul Medical Faculty, Istanbul. Turkey

Abstract

Aim: We present our subclavian artery revascularization experiences in the patients with thoracic aortic aneurysm who underwent hybrid repair. **Material and Methods:** Between May 2015-December 2018, 4 patients underwent TEVAR procedure following axilloaxillary bypass grafting. The mean age of the patients was 72.5 ± 3.01 years. One patient was female and 3 patients were male. Patients had thoracic aortic aneurysms including the left subclavian artery or aberrant right subclavian artery. **Results:** All patients underwent endovascular stent graft repair following axilloaxillary bypass grafting in the same day. Mortality did not occur in the perioperative period. One patient had graft infection at 8th month of the operation and the graft was removed. He was lost due to pneumonia following the operation. The control computed tomographies of the other 3 patients revealed patent grafts together with successful endovascular interventions and they have been following uneventfully a mean of 27 ± 6.2 months (range: 24-32, median: 29). **Conclusion:** The risk of stroke, spinal cord ischemia, and upper extremity ischemia are found higher in the patients who underwent coverage of the left subclavian artery without revascularization. The axilloaxillary bypass grafting may be performed in the patients with high risk to prevent carotid artery manipulation and clamping during carotid-subclavian bypass with long term promising patency rates.

Keywords: Thoracic aortic aneurysm. Hybrid therapy. Axilloaxillary bypass.

Resumen

Objetivo: Presentamos nuestras experiencias de revascularización de la arteria subclavia en los pacientes con aneurisma de aorta torácica sometidos a reparación híbrida. **Material y métodos:** entre mayo de 2015 y diciembre de 2018, 4 pacientes fueron sometidos a TEVAR después de un injerto de derivación axiloaxilar. La edad media de los pacientes fue $72,5 \pm 3,01$

Correspondence:

*Murat Ugurlucan

Goztepe Mahallesi, 2309. Sk. No: 6,

34214 Bagcilar, Istanbul, Turkey

Tel: +90 530 825 11 22

E-mail: muratugurlucan@yahoo.com

Date of reception: 06-01-2021

Date of acceptance: 14-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000013

Cir Cir. 2022;90(1):24-28

Contents available at PubMed

www.cirugiyacirujanos.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/>).

años. Un paciente era mujer y 3 pacientes eran varones. Los pacientes tenían aneurismas de la aorta torácica incluyendo el arteria subclavia izquierda o arteria subclavia derecha aberrante. **Resultados:** Todos los pacientes fueron sometidos a reparación endovascular con endoprótesis vascular en el mismo día después de un bypass axiloaxilar, no hubo mortalidad en el perioperatorio, un paciente presentó infección del injerto a los 8 meses de la operación y se retiró el injerto, se perdió por neumonía. Las tomografías computarizadas de control de los otros 3 pacientes revelaron injertos permeables junto con intervenciones endovasculares exitosas y han estado siguiendo sin incidentes una media de $27 \pm 6,2$ meses (rango: 24-32, mediana: 29). **Conclusión:** El riesgo de ictus, isquemia medular e isquemia de la extremidad superior es mayor en los pacientes sometidos a cobertura de la arteria subclavia izquierda sin revascularización; en los pacientes con alto riesgo se puede realizar un bypass axiloaxilar para prevenir la manipulación de la arteria carótida y pinzamiento durante la derivación carótido-subclavia con tasas de permeabilidad prometedoras a largo plazo.

Palabras clave: Aneurisma de aorta torácica. Terapia híbrida. Bypass axiloaxilar.

Introduction

The conventional surgical therapy of thoracoabdominal aneurysms still includes high mortality and morbidity rates despite it is the gold standard treatment modality of this pathology¹. Even hybrid approaches have some risks, the technique reduces the mortality and morbidity rates especially in high risk patients².

Hybrid repair involves endovascular aortic repair following debranching of the cervical or the visceral arteries². In the treatment of zone 2 thoracic endovascular aortic repair, revascularization of the left subclavian artery (LSA) decreases the ischemic complications such as stroke, spinal cord ischemia, and upper extremity ischemia as well as LSA related type 2 endoleaks³. Also, in the case of the presence of aberrant right subclavian artery (ARSA), the embolization of ARSA is necessary to prevent endoleak when TEVAR is performed following debranching⁴.

In this report, we present our subclavian artery revascularization with a cross over axilloaxillary bypass in the patients with thoracic aortic aneurysm who underwent hybrid repair.

Patients and methods

Between May 2015-December 2018, 4 patients underwent TEVAR procedure following axilloaxillary bypass grafting. Patients had thoracic aortic aneurysms comprising the LSA or aberrant right subclavian artery. The patients who underwent conventional open surgical repair or full endovascular interventions were excluded from the study. The mean age of the patients 72.5 ± 3.01 years (range: 64-78, median: 74).

The first patient was 64 year old female patient. She presented to the clinic with difficulty while swallowing. She had hypertension. Computed tomography

angiography revealed aberrant right subclavian artery aneurysm compressing esophagus together with thoracic aortic aneurysm.

The 75 year old male patient with diabetes mellitus and anemia presented to the clinic with an aneurysmatic dilatation arising from origin of the aberrant right subclavian artery to the thoracic artery (Fig. 1). The patient had also infrarenal abdominal aortic aneurysm.

The 73 year old male patient had a history of previous TEVAR and EVAR. The control computed tomography angiography revealed new ulcerated aortic plaque at the level of left subclavian artery origin and no flow in the right common and external iliac artery. He had diabetes mellitus, gastritis, gastroesophageal reflux disease, hypertension and the history of cerebrovascular event.

The 78 year old male patient had thoracic aortic aneurysm and dissection (Fig. 2). He had coronary artery disease and he was on dialysis 3 days a week through left radiocephalic fistula.

The patients were evaluated and hybrid repair was planned due to their poor conditions and additional pathologies such as aberrant right subclavian artery aneurysm. All patients underwent endovascular stent graft repair following axilloaxillary bypass grafting in the same day.

100 mg of aspirin and 75 mg of clopidogrel were prescribed to the patients for 3 months. After 3 months the patients were treated with single antiplatelet therapy life long. At least 20 mg of atorvastatin was added to the medical therapy for 1 year and it is continued depending on the cholesterol levels in the long term.

Surgical technique and endovascular stent graft repair

Bilateral axillary arteries were dissected through infraclavicular incisions with general anesthesia.



Figure 1. The preoperative computed tomography angiography revealing aberrant right subclavian artery.



Figure 2. The preoperative computed tomography angiography revealing thoracic aortic dissection and aneurysm.

Following systemic 5,000 units of heparin, an 8mm subfascially placed ringed PTFE graft was interposed between the bilateral axillary arteries. Depending on the pathology either the LSA or ARSA was proximally ligated.

For the TEVAR procedures, the right femoral artery was dissected surgically. Superstiff 0.035-inch guide-wire (Back-up Meier, Schneider Co.; Blach, Switzerland) was inserted at the ascending aorta through the arteriotomy. A 5F sheath was inserted percutaneously to the left femoral artery to provide directing a 5F pig-tail catheter for angiographic monitoring. Following

systemic heparinization (5000 U), longitudinal incision was performed in the right common femoral artery and endovascular stent graft delivery system (Endurant Medtronic Endovascular, Santa Roja, CA, USA) was positioned at the thoracic aorta. Then the stent graft was then expanded. The stent graft covered the left subclavian artery in 2 cases and the aberrant subclavian artery orifice in 2 cases. The femoral artery was reconstructed primarily or with a patch when needed.

Results

Mortality did not occur in the perioperative period. All patients were extubated when they were taken to the intensive care unit. Mean intensive care unit stay was 1.75 ± 0.48 days (range: 1-3, median: 1.5). All patients underwent endovascular stent graft repair following axilloaxillary bypass grafting in the same day. Bleeding or hematoma did not occur in any patients. Mean hospital stay was 4.7 ± 0.45 days (range: 4-6, median: 4.5).

The 64 year old female patient with aberrant right subclavian artery underwent axilloaxillary bypass grafting operation. Following the procedure, the patient was taken to the invasive radiology department. The aberrant right subclavian artery was coiled to prevent retrograde endoleak and the stent graft was inserted from distal of the left subclavian artery orifice to mid portion of thoracic aorta (Fig. 3). The postoperative course was uneventful.

The 75 year old male patient underwent the aberrant right subclavian artery coiling to prevent retrograde endoleak and the stent graft was inserted from distal of the left subclavian artery orifice to mid portion of thoracic aorta, following axilloaxillary bypass grafting. In another session, endovascular aortic stent graft repair was performed to treat infrarenal abdominal aortic aneurysm.

The 73 year old male patient with a history of previous TEVAR and EVAR underwent TEVAR extension to the proximal portion of aorta by covering the left subclavian artery origin following axilloaxillary bypass grafting. Cross femoral bypass grafting was performed in the same session with TEVAR extension to treat right external and common iliac artery occlusion.

The 78 year old male patient with thoracic aortic aneurysm and dissection underwent thoracic endovascular stent graft repair by covering the left subclavian artery origin after axilloaxillary bypass grafting (Fig. 4).

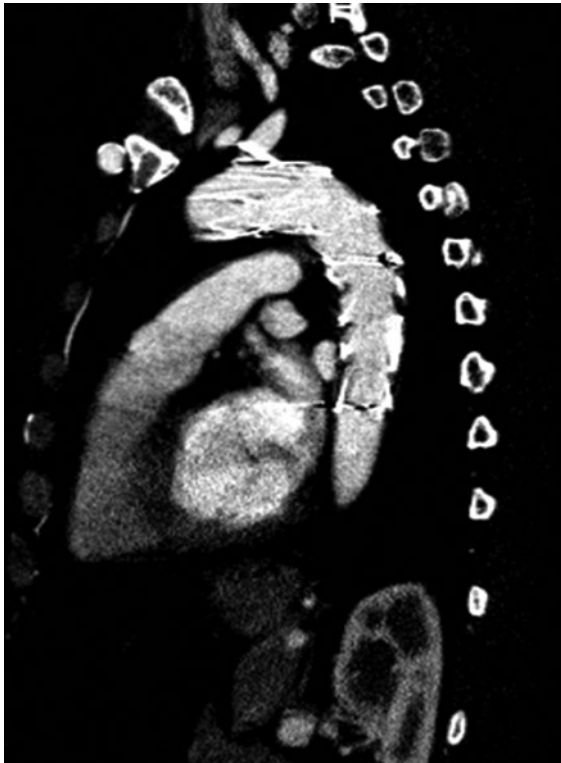


Figure 3. The postoperative computed tomography angiography.



Figure 4. The postoperative computed tomography angiography shows axilloaxillary bypass graft and TEVAR.

In the early period (30 days) of the operation, the mortality or complication did not occur in any patients. The 78 year old patient with chronic renal insufficiency and coronary artery disease presented with graft infection in the 8th month of the operation. The patient had left radiocephalic fistula and the permanent dialysis catheter was inserted in the right subclavian artery due to inappropriate flow of the fistula. The patient underwent graft excision but in the early period of the operation, he was lost due to pneumonia in the intensive care unit.

The control computed tomographies of the other 3 patients revealed patent grafts together with

successful endovascular interventions and they have been following uneventfully a mean of 27 ± 6.2 months (range: 24-32, median: 29).

Discussion

Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) has become standard treatment option for the suitable patients with descending thoracic aortic pathologies in the current era. However, up to one third of these patients require overlapping of the LSA due to involvement of LSA origin in the aortic pathology for an uneventful and successful procedure³.

Although revascularization of the LSCA was recommended as mandatory in the first years of endovascular stent graft repair in the aortic arch, it was thought that it was not necessary due to appropriate collateral flow in later years⁵. Recently, the Society for Vascular Surgery and the European Society for Vascular Surgery recommended routine revascularization of the left subclavian artery in elective patients and selective patients with emergent conditions³. The revascularization may be performed after TEVAR in urgent cases⁶. However, the advices of SVS were based on low quality evidence⁶. The revascularization is mandatory in patients with left internal mammary coronary artery bypass graft, arterial-venous fistula, or dominant left vertebral artery³.

The risk of stroke, spinal cord ischemia, and upper extremity ischemia are reported to be higher in the patients who underwent coverage of the LSA without revascularization in the literature⁶. Left subclavian artery revascularization techniques include surgical and endovascular measures such as LSA to carotid transposition (SCT) or carotid-subclavian bypass (CSB), chimney/snorkel grafting, branched/fenestrated endografts, and creation of insitu fenestration. The advantage of endovascular techniques is elimination of left carotid artery manipulation³. The axilloaxillary artery bypass grafting technique has certain unique advantages. The most effective and optimal revascularization technique of LSA is still unclear in literature^{3,6}.

Aberrant right subclavian artery is the most common aortic arch pathology with 0.5%–2.0% incidence in population^{7,8}. In patients who have ARSA together with thoracoabdominal aneurysms ARSA embolization is necessary to prevent endoleak whom receive TEVAR⁴. Also, the ARSA should be revascularized to prevent ischemic complications in the upper limbs or

vertebrobasilar area and the risk of aneurysmal dilatation and rupture⁸.

Limitations

Small number of patients and retrospective nature of the study are major limitations of the study.

Conclusion

We preferred axilloaxillary bypass to revascularize the LSA or ARSA in our patients. All our patients had certain risks due to older age and comorbidities for conventional thoracic aneurysm repair. The axilloaxillary artery bypass technique prevented the manipulation and clamping of the carotid artery as during carotid-subclavian bypass or transposition. The long term patency rates had been promising. Hence, especially in the patients with certain comorbidities, the revascularization of subclavian artery may be provided with a crossover axillary artery bypass. The technique is simple, durable and prevents the risks due to carotid artery involvement during the surgical therapy.

Funding

The authors declare no funding was received.

Conflicts of interest

The authors declare that does not exist any 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. Alonso Pérez M, Llana Coto JM, Del Castro Madrazo JA, Fernández Prendes C, González Gay M, Zanabali Al-Sibbani A. Debranching aortic surgery. *J Thorac Dis.* 2017 May;9(Suppl 6):S465-S477.
2. Canaud L, Karthikesalingam A, Jackson D, Cresswell L, Cliff M, Markar SS, et al. Clinical outcomes of single versus staged hybrid repair for thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2013 Nov;58(5):1192-200.
3. Johnson CE, Zhang L, Magee GA, Ham SW, Ziegler KR, Weaver FA, et al. Periscope sandwich stenting as an alternative to open cervical revascularization of left subclavian artery during zone 2 thoracic endovascular aortic repair. *J Vasc Surg.* 2020 Jul 1:S0741-5214(20)31424-5.
4. Onzuka T, Oishi Y, Uchiyama H, Ochiai Y, Nakashima A, Shinozaki K. A Case of Tandem Plug Embolization for an Aberrant Right Subclavian Artery during Debranching Thoracic Endovascular Aortic Repair. *Ann Vasc Dis.* 2016;9(3):228-231.
5. Alpagut U, Ugurlucan M, Kafali E, Surmen B, Sayin OA, Guven K, et al. Endoluminal stenting of mycotic saccular aneurysm at the aortic arch. *Tex Heart Inst J.* 2006;33(3):371-5.
6. Zamor KC, Eskandari MK, Rodriguez HE, Ho KJ, Morasch MD, Hoel AW. Outcomes of Thoracic Endovascular Aortic Repair and Subclavian Revascularization Techniques. *J Am Coll Surg.* 2015 Jul; 221(1):93-100.
7. Oztas DM, Umutlu M, Ertan M, Beyaz MO, Badem S, Erdinc I, et al. Brief Review of Right Aortic Arch with Aberrant Left Subclavian Artery. *Aorta (Stamford).* 2019 Dec;7(6):179-180.
8. Komooka M, Higashiue S, Kuroyanagi S, Furuya O, Naito S, Kojima S. Hybrid endovascular repair for an arch aneurysm combined with aberrant right subclavian artery. *Ann Vasc Dis.* 2015;8(1):59-61.

Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy

Colecistectomía laparoscópica durante el embarazo

Edson R. Marcos-Ramírez*, Karla Guerra-Leza, Alejandra Téllez-Aguilera, Tomás E. Benavides-Zavala, José R. Fernández-Treviño, and Gerardo Enrique Muñoz Maldonado

General Surgery Service, University Hospital "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, Mexico

Abstract

Introduction: Biliary pathology is a common disorder during pregnancy and its complications can put the pregnancy at risk.

Material and methods: A retrospective study of laparoscopic cholecystectomies in pregnant women was carried out during the period from January 2017 to April 2020 at Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". **Results:** A total of 46 cases were obtained, only 3 patients had product loss, 1 immediately after surgery, second at 8 weeks' gestation, and the third due to complications of gestational hypertension. **Conclusion:** Pancreatic-biliary cases during pregnancy are high risk for gestation, so it is preferable to perform laparoscopic cholecystectomy in selected cases where arising complications.

Keywords: Laparoscopic. Cholecystectomy. Pregnancy.

Resumen

Introducción: La patología biliar es un trastorno muy común durante el embarazo y sus complicaciones pueden poner en riesgo el embarazo. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo de las colecistectomías laparoscópicas en embarazadas durante el período de enero del 2017 a abril del 2020 en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". **Resultados:** Se obtuvieron 46 casos en total, de los cuales solo 3 pacientes se obtuvo pérdida del producto, 1 inmediatamente posterior a la cirugía, la segunda a las 8 semanas de gestación y la tercera por complicaciones de la hipertensión gestacional. **Conclusiones:** Los cuadros pancreato-biliares en el embarazo son de alto riesgo para la gestación, por lo que es preferible realizar colecistectomía laparoscópica en cuadros seleccionados en vías de complicación.

Palabras clave: Laparoscopia. Colecistectomía. Embarazo.

Introduction

Cholecystectomy is the second most common surgery in pregnant women, gallstones affects up to 7% of nulliparous women and up to 20% of multiparous women¹. Hormonal and physiological changes during

pregnancy condition gallbladder hypomotility with bile sludge formation in 31% and gallstones up to 2%²⁻⁵, however, presenting it is not an indication for intervention. Asymptomatic patients do not require treatment during pregnancy but the need for cholecystectomy during the first year after delivery is likely due to repetitive acute conditions or complications thereof⁶.

Correspondence:

*Edson R. Marcos-Ramírez

Avda. Francisco I Madero S/N

Colonia Mitras Centro C.P. 64460,

Monterrey, N.L., México

E-mail: ermarcos7@gmail.com

Date of reception: 29-09-2020

Date of acceptance: 06-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001053

Cir Cir. 2022;90(1):29-33

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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/>).

Overweight and obesity are another important risk factor for this entity; the increase in the body mass index (BMI) in pregnant patients is a factor that increases the incidence of cholecystolithiasis (5), this caused by a higher concentration of cholesterol in the bile ⁷.

Non-obstetric acute abdomen occurs in 1/500-635 pregnant patients, the first cause being acute appendicitis and secondly cholecystitis with an incidence of 0.05-0.8% ^{5,7-9}. For its diagnostic approach, abdominal ultrasound is the study of choice for gravid patients with suspected biliary pathology with an effectiveness of up to 90% ¹⁰ despite being an operator-dependent study.

Material and methods

A retrospective, observational study was carried out by reviewing the records of all the patients who underwent laparoscopic cholecystectomy during pregnancy from January 2017 to April 2020 at the Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Among the variables to study are the age of the patient, weeks of gestation, clinical diagnosis, surgical procedure performed, postoperative complications, and maternal and perinatal morbidity and mortality. A statistical analysis was carried out with the JMP 10 program of the pregnant patients who underwent laparoscopic cholecystectomies, and a descriptive univariate analysis of the categorical variables was carried out by means of frequencies, percentages and numerical variables by means of measures of central tendency and dispersion.

Pregnant patients who underwent laparoscopic cholecystectomy during any of the three trimesters of pregnancy, who did not suffer severe complications of pancreatic-biliary disease (cholangitis, pancreatic collections, pseudocysts, pancreatic necrosis) who did not need a cholecystectomy as main treatment were included, otherwise patients whose data in the records were not collected in their entirety for this study were excluded.

The decision to perform cholecystectomy in the patients in our study was made jointly by the surgeon in charge of the case and the patient, knowing the risks and benefits of surgery. The indications for performing laparoscopic cholecystectomy in our patients were acute cholecystitis, biliary pancreatitis with previous endoscopic retrograde cholangiopancreatography, bile duct obstruction or risk of choledocholithiasis and cholecystolithiasis without complication data when

Table 1. Clinical predictors of choledocholithiasis according to ASGE

Clinical predictors of choledocholithiasis according to ASGE	
Very strong	- Calculus in the common bile duct evidenced by ultrasound - Ascending cholangitis clinic - Bilirubin > 4 mg / dL
Strong	- Dilation of the common bile duct on ultrasound (> 6 mm with gallbladder in situ) - Bilirubin level 1.8 - 4 mg / dL
Moderated	- Abnormal liver biochemical tests other than bilirubin - Biliary pancreatitis clinic - Age > 55 years

recurrent biliary colic (more than three occasions) or when it was diagnosed during the second trimester of pregnancy.

The diagnosis of uncomplicated cholecystolithiasis was considered to be patients who presented biliary colic on one or more occasions without data of systemic inflammation, negative Murphy's sign, without alteration in laboratory studies, with data of lithiasis or biliary sludge by ultrasound without thickening (<3 mm) or dilation of the common bile duct (<6 mm). The diagnosis of biliary pancreatitis was defined clinically (transfictional pain in the epigastrium, accompanied by nausea and vomiting) coupled with at least one of the following: increase in serum amylase value of at least 3 times the normal value or suggestive imaging data. Acute cholecystitis was classified as patients with pain in the right upper quadrant, with a positive Murphy's sign, with systemic data on inflammation, or imaging data (increased thickness or edema of the gallbladder wall, perivesicular fluid, etc.).

The risk of choledocholithiasis was determined based on the criteria of the ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy)¹⁰(Table 1).

Preterm birth was considered to be that which occurs between weeks 22 and 36 weeks with 6 days of gestation, as well as spontaneous abortion when the product was lost before the 20th week of gestation or weighing less than 500 grams.

It was considered as the first trimester from conception to 13 weeks with 6 days, second trimester from week 14 to week 27 with 6 days and as third trimester from week 28 onwards.

To avoid the risk of preterm delivery induced by surgery or general anesthesia for laparoscopy, the

Table 2. Population table

Age	13–41 years (average 25 years)
Gesta number	– 1: 11 (23.9%) – 2: 7 (15.2%) – 3: 12 (26.1%) – 4: 11 (23.9%) – 5: 3 (6.5%) – 6: 1 (2.2%) – 8: 1 (2.2%)
BMI	– Low (<18.5): 1 (2.2%) – Normal (18.5–24.9): 22 (45.7%) – Overweight (25–29.9): 12 (26.1%) – Obesity Grade I (30–34.9): 7 (15.2%) – Obesity Grade II (35–39.9): 3 (6.5%) – Obesity Grade III (> 40): 1 (2.2%)
Gestational age	– 1 st Trimester: 6 (13%) – 2 nd Trimester: 38 (82.6%) – 3 rd Trimester: 2 (4.3%)

patients entered a protocol of close clinical surveillance by the obstetrician in charge of the case, 24 hours before and 24 hours after surgery with cardiocardiographic record. In the event of preterm birth, a single dose of uterine inhibitors such as indomethacin 100 mg rectally was administered and for pregnancies less than 32 weeks' gestation. Or nifedipine 20 mg, initial dose and reassessment to escalate in pregnancies greater than 32 weeks.

Results

A total of 46 laparoscopic cholecystectomies were performed, of which only one was converted to an open procedure and only in 2 cases was it necessary to perform cholangiography during it. The average age of the patients was 25 years with a minimum of 13 years and a maximum of 41 years (Table 2). Patients from all trimesters were included, finding 6 (13%) patients from the first trimester, 38 (82.6%) from the second and 2 (4.2%) from the third.

It was found that 11 patients (23.9%) were in their first pregnancy and 35 (76%) of them were multipara at the time of the procedure. 54% of the patients had had at least one previous episode of biliary colic.

52% (n = 24) of the patients were overweight and had some degree of obesity (26.1% overweight, 15.2% grade I obesity, 6.5% grade II and 4.3% grade III. While 45.7% (N = 21) had a normal BMI and only one patient (2.2%) was underweight.

Thirty of the patients (65.2%) were admitted with the diagnosis of biliary colic with uncomplicated

cholecystolithiasis, 8 (17.3%) presented acute cholecystitis, 6 (13%) biliary pancreatitis, one (6.7%) with choledocholithiasis resolved by ERCP and another patient (6.7%) with cholecystolithiasis and jaundice who, as jaundice after ERCP and cholecystectomy did not resolve, was diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy (Fig. 1)

The mean surgical time was 57 minutes with a range between 20 minutes and 2 hours and thirty minutes, only 100 cc bleeding occurred in one patient (2.2%). Regarding complications, only 3 patients (6.5%) corresponded to a bilioma, a grade I uterine lesion at the time of the umbilical trocar placement which was resolved intraoperatively without further complications and the loss of a product during the first 24 hours postoperative. The mean length of hospital stay was 8.13 days with a range between 2 and 15 days.

Of the 64 patients, 35 (76.1%) continued to monitor their pregnancy in our institution, of these 35 patients, 57.1% (n = 20) had physiological delivery, 34.3% (n = 12) surgical and 8.6% (n = 3) had product loss. One of the patients lost the product in the first 24 hours after laparoscopic cholecystectomy despite the uterine contraction inhibition measures that were performed for a gestation of less than 32 weeks, in the rest of the patients the need for use was not recorded of uterine inhibitors. In another case, fetal death was found in a control consultation, which was related to poor control of gestational hypertension, and the third was a spontaneous abortion at week 8 of gestation. It is worth mentioning that the patient was unaware of her pregnancy at the time of her surgery, which was carried out electively during week 5 of gestation. In 80% (n = 28) of the population the product reached full term and 11.4% (n = 4) presented preterm delivery. No maternal mortality was found in this series.

Discussion

Traditionally, it is accepted to perform cholecystectomy in patients with complicated biliary pathology, that is, acute cholecystitis, choledocholithiasis, biliary pancreatitis and sometimes the persistence of recurrent biliary colic, however, it has recently been described that surgery in uncomplicated biliary pathology is associated with a low rate of maternal-fetal complication^{11,12}. Cholecystectomy is recommended in symptomatic pregnant patients since the recurrence of symptoms is found in 92% when the first episode occurs in the 1st trimester, 64% in the second and 44%

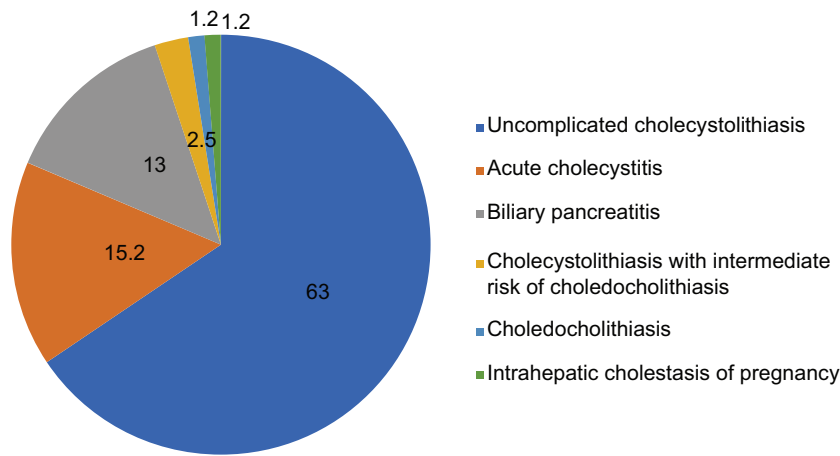


Figure 1. Population diagnoses.

in the third semester¹³. 23-39% of pancreatic-biliary complications have also been found in patients with conservative treatment^{6,9,14,15}. A recurrent acute pancreatitis is associated with high morbidity and mortality in the mother and fetus^{5,16}, with an incidence of maternal mortality of 15% and up to 60% of fetal loss^{8,9}.

Among the main concerns during laparoscopic surgery in pregnant patients are damage to the product during insertion of the trocars, obtaining an adequate technique (which is especially difficult in the third trimester due to the gravid uterus) and the decrease in return venous to the patient during the procedure after the addition of pneumoperitoneum and compression of the vena cava. Even so, it has been found that the benefits of laparoscopic cholecystectomy are greater than conventional surgery in pregnant patients, among the benefits is less post-operative pain (which is related to less use of opioids and therefore less ventilatory depression in the product, lower rate of surgical wound complications, lower risk of thrombotic events, fewer days of hospital stay and prompt reactivation of work activities)^{9,10}. Intra-abdominal pressure during the procedure of 12-15 mmHg and monitoring of the product is recommended⁶.

Post-operative surveillance of these patients is crucial, since it is possible to use uteroinhibitory drugs depending on gestational age if it is the case of facing premature labor after laparoscopic surgery^{17,18}. There is much description in the literature regarding individualization of these treatments and their use is safe to avoid catastrophic results^{6,19-22}, and the use of uteroinhibitors prophylactically is not supported^{23,24}.

In 2010 Dhupar et al. They carried out an observational study in which they compared the evolution of surgical treatment against conservative treatment of patients with a diagnosis of uncomplicated cholecystolithiasis in pregnant patients, finding that women with conservative treatment had 36% obstetric complications compared to 18% in the operated patients¹. Other studies have reported a readmission percentage of between 30-70% in patients managed with conservative treatment²⁵.

No increase in fetal mortality and preterm delivery has been found when comparing conservative versus surgical treatment. The second trimester is considered the safest to perform cholecystectomy; even so, it is considered safe to perform it during the first and third trimesters in an emergency^{6,25}. Historically, the second trimester has been preferred for the intervention because the organogenesis is complete and the gravid uterus is not yet so large as to obstruct the vision²⁵.

In a meta-analysis by Sedaghat et al. Up to 3.8% conversion to conventional technique has been reported²⁶, while in our series of cases it was only found in 2.2%. Cholecystectomy is recommended in symptomatic pregnant patients since the recurrence of symptoms is found in 92% when the first episode occurs in the first trimester, 64% in the second and 44% in the third trimester. 23-39% pancreatic-biliary complications have also been found in patients with conservative treatment^{6,9}. In our series, it was found that 54% of the patients had previously presented symptoms.

A recurrent acute pancreatitis is associated with high morbidity and mortality in the mother and fetus⁵,

with an incidence of maternal mortality of 15% and fetal loss of up to 60%^{8,9}.

Cholecystectomy during pregnancy is an effective and safe procedure and should be considered as it reduces the recurrence of symptoms, obstetric complications, and hospital readmissions.

Conclusions

Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy is a procedure that should be considered in conjunction with an obstetrician and a surgeon with experience in these cases. The complications of untreated gallstones can become risky for pregnancy, so it is preferable to perform surgery with an expert. There are obstetric complications due to surgery, they are reported in the literature, but they are minor compared to the possible consequences of not operating a complicated or on the way to get complicate condition.

Acknowledgments

To our patients who, during this important process in their lives, gave us the confidence to treat their conditions.

Conflicts of interest

The authors declare that does not exist any 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. Dhupar R, Smaldone GM, Hamad GG. Is there a benefit to delaying cholecystectomy for symptomatic gallbladder disease during pregnancy? *Surg Endosc.* 2010;24(1):108–12.
2. Nasioudis D, Tsilimigras D, Economopoulos KP. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy: A systematic review of 590 patients. *Int J Surg [Internet].* 2016;27:165–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.01.070>
3. Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: A review. *J Perinatol.* 2014;34(2):87–94.
4. Cao AM, Eslick GD, Cox MR. Early laparoscopic cholecystectomy is superior to delayed acute cholecystitis: a meta-analysis of case-control studies. *Surg Endosc.* 2016;30(3):1172–82.
5. Hedström J, Nilsson J, Andersson R, Andersson B. Changing management of gallstone-related disease in pregnancy – a retrospective cohort analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2017;55:21.
6. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, van Erpecum KJ, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol [Internet].* 2016;65(1):146–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
7. Ko CW, Napolitano MSPG, Ciol MA, Beresford SAA, Schulte SD. Physical Activity, Maternal Metabolic Measures, and the Incidence of Gallbladder Sludge or Stones during Pregnancy : A Randomized Trial. *Am J Perinatol.* 2014;1(212).
8. Corneille MG, D M, Gallup TM, D M, Bening T, D M, et al. The use of laparoscopic surgery in pregnancy : evaluation of safety and efficacy. *Am J Surg.* 2010;200(3):363–7.
9. Jackson H, Granger AES, Price AER, Rollins AEM, Earle D, Richardson AEW, et al. Diagnosis and laparoscopic treatment of surgical diseases during pregnancy : an evidence-based review. *Surg Endosc.* 2008;19:17–27.
10. Pearl JP, Price RR, Tonkin AE, Richardson WS. Guidelines for the Use of Laparoscopy during Pregnancy Authors. *Soc Am Gastrointest Endosc Surg.* 2017;1–33.
11. Dindo D, Clavien PA. What is a surgical complication? *World J Surg.* 2008;32(6):939–41.
12. Rosenthal R, Hoffmann H, Clavien PA, Bucher HC, Dell-Kuster S. Definition and classification of intraoperative complications (classic): Delphi study and pilot evaluation. *World J Surg [Internet].* 2015;39(7):1663–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-015-3003-y>
13. Paramanathan A, Walsh SZ, Zhou J, Chan S. Laparoscopic cholecystectomy in pregnancy: An Australian retrospective cohort study. *Int J Surg [Internet].* 2015;18:220–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.05.005>
14. Veerappan A, Gawron AJ, Soper NJ, Keswani RN. Delaying Cholecystectomy for Complicated Gallstone Disease in Pregnancy is Associated with Recurrent Postpartum Symptoms. *J Gastrointest Surg.* 2013;17(11):1953–9.
15. Lu EJ, Curet MJ, El-Sayed YY, Kirkwood KS. Medical versus surgical management of biliary tract disease in pregnancy. *Am J Surg.* 2004;188(6):755–9.
16. Chan CHY, Enns RA. ERCP in the management of choledocholithiasis in pregnancy. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(6):504–10.
17. Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1648–59.
18. Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: A systematic review. *Singapore Med J.* 2006;47(5):361–6.
19. Weiner E, Mizrahi Y, Keidar R, Kerner R, Golan A, Sagiv R. Laparoscopic surgery performed in advanced pregnancy compared to early pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(5):1063–8.
20. López-Collada Estrada M, Olvera Martínez R. Cirugía laparoscópica de urgencia en el tercer trimestre de gestación y su manejo anestésico. Experiencia de un hospital general. *Cir Cir [Internet].* 2016;84(5):429–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.053>
21. Rollins MD, Chan KJ, Price RR. Laparoscopy for appendicitis and cholelithiasis during pregnancy: A new standard of care. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2004;18(2):237–41.
22. Upadhyay A, Stanten S, Kazantsev G, Horoupian R, Stanten A. Laparoscopic management of a nonobstetric emergency in the third trimester of pregnancy. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2007;21(8):1344–8.
23. Illanes SE, Pérez-Sepúlveda A, Rice GE, Mitchell MD. Preterm labour: Association between labour physiology, tocolysis and prevention. *Expert Opin Investig Drugs.* 2014;23(6):759–71.
24. Ehsanipoor RM, Shrivastava VK, Lee RM, Chan K, Galyean AM, Garite TJ, et al. A randomized, double-masked trial of prophylactic indomethacin tocolysis versus placebo in women with premature rupture of membranes. *Am J Perinatol.* 2011;28(6):473–8.
25. Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg.* 2008;196(4):599–608.
26. Sedaghat N, Cao AM, Eslick GD, Cox MR. Laparoscopic versus open cholecystectomy in pregnancy : a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2016;

Hypozincemia in Mexican patients with diabetic foot ulcer treated out of hospital

Hipozinquemia en pacientes mexicanos con úlcera de pie diabético tratados en el primer nivel de atención

Juan F. Sánchez-Cruz^{1*}, Patricia Aguilar-Alonso², Héctor A. Rubio-Zapata³, and Elideth M. Flores-Flores⁴

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Estatal en Yucatán, Mérida, Yucatán; ²Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla; ³Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán; ⁴Unidad de Medicina Familiar No. 58 del IMSS, Mérida Yucatán. México

Abstract

Objective: To know the frequency of people with hypozincemia in a group of Mexican patients with Diabetic Foot Ulcers (DFU) and its relationship with metabolic and clinical profile. **Material and methods:** Cross-sectional, analytical, and observational study in patients with and without DFU, treated in Family Medicine Units from Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) in Mérida, Yucatán, México. Frequency of hypozincemia (Zn serum < 70 g/ml) and its relationship with the levels of Glycosylated Hemoglobin (HbA1c), cholesterol and triglycerides was analyzed. **Results:** 70% of patients with DFU and 25% without DFU had hypozincemia (OR = 5.2, 95% CI 2.139-12.65, $p = 0.0004$). Patients with hypozincemia were older and the highest prevalence was between 50 and 60 years. The average area of the DFU showed no differences in patients with and without hypozincemia. Patients with DFU reported higher levels of HbA1c, cholesterol, triglycerides, BMI, and blood pressure compared to patients without DFU. Hypozincemia was associated with higher BMI values. **Conclusion:** The frequency of hypozincemia in diabetic patients with UPD is high and is behaving as a risk factor for presenting UPD, so its identification should be routine.

Keywords: Zinc. Diabetes mellitus. Wounds. Metabolism.

Resumen

Objetivo: Conocer la frecuencia de hipozinquemia en pacientes Mexicanos con úlceras de pie diabético (UPD) y su relación con el perfil clínico y metabólico. **Material y métodos:** Estudio transversal, analítico, en pacientes con y sin úlceras de pie diabético, tratados en unidades de medicina familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Mérida, Yucatán, México, que analizó la frecuencia de Hipozinquemia (Zn sérico de < 70 µg/ml) y su relación con los niveles de Hemoglobina Glucosilada (HbA1c), colesterol y triglicéridos. **Resultados:** 70% de los pacientes con UPD y 25% sin UPD tenían hipozinquemia (OR=5.2, IC95% 2.139-12.65, $p=0.0004$). La mayor prevalencia se encontró entre los 50 y 60 años. El área promedio de las UPD no mostró diferencias entre pacientes con y sin hipozinquemia. Los pacientes con UPD presentaron niveles más altos de HbA1c ($p<0.001$), colesterol ($p<0.001$), triglicéridos ($p<0.001$), IMC ($p=0.01$) y tensión arterial ($p=0.009$) en comparación con los pacientes sin UPD. Los pacientes con UPD e hipozinquemia tenían mayores valores de IMC. **Conclusión:** La frecuencia de hipozinquemia en pacientes diabéticos con UPD es alta y es se comporte como un factor de riesgo para presentar UPD, por lo que su identificación debería ser rutinaria.

Palabras clave: Zinc. Diabetes mellitus. Úlceras. Metabolismo.

Correspondence:

*Juan F. Sánchez-Cruz

Calle 41 NO 439 Colonia Industrial,

C.P.: 97150, Mérida, Yuc., México,

E-mail: juansanchezcr@gmail.com;

juan.sanchezcr@imss.gob.mx

Date of reception: 01-10-2020

Date of acceptance: 06-01-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001065

Cir Cir. 2022;90(1):34-40

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a multifactorial disease in which prevalence, incidence, and trend worldwide¹, as well as locally, represent a huge public health problem^{2,3}. DM tends to behave towards chronicity and the lack of metabolic control is the cause of other alterations, such as neurovascular dysfunctions, which favor the appearance and development of ulcerative skin lesions, feet being the most susceptible site⁴ resulting in diabetic foot syndrome.

It is estimated that 15-30% of people with type 2 DM (T2DM) have had at least one diabetic foot ulcer (DFU) in their lifetime. Clinically, DFU could involve lesions from the epidermis to deep tissues, including fascia, tendons, muscles, and bones. Deeper and more extensive DFU have a worse prognosis, in some cases requiring amputations and even in extreme cases, death from sepsis and/or gangrene^{5,6}. Therefore, early diagnosis and timely treatment of DFU, mainly in first-level health care units, is essential to reduce morbidity and mortality from this cause. Among the risk factors for amputation in patients with DFU are hyperglycemia, dyslipidemia, malnutrition, neuropathy, aggregate infections, high blood pressure, the time of evolution of DM, insulin use, and others⁷. Therefore, reducing these risk factors would mean improving DFU prognosis.

Zinc (Zn) is an essential bioelement for more than 300 biochemical reactions, including immunity, cell growth, tissue repair, and other physiological processes⁸. The involvement of Zn in the diabetic patient is important; it has been reported that serum Zn levels are usually decreased in diabetic patients⁹, especially in those who are not controlled, and that Zn therapy improves insulin secretion and reduces glycemia levels¹⁰. Zn participates in improving the healing process: in injured tissues it could act as an antioxidant agent, reduces the formation and damage produced by free radicals¹¹, reduces the presence of certain bacteria in contaminated wounds¹², modifies the process of angiogenesis, the levels of expression of growth factors and other cellular mechanisms that promote the formation of new epithelial cells and the remodeling of connective tissue¹³. Therefore, Zn is indispensable in the processes of tissue repair.

This study aimed to determine the frequency of hypozincemia in Mexican diabetic patients with superficial foot ulcers, who attended an outpatient clinic at

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), as well as its relationship with other risk factors.

Material and Methods

Design

Transversal and observational study in patients with T2DM and DFU, treated in four family medicine units at IMSS in Merida Yucatan, Mexico, between February 1st and September 30th, 2017. The main objective of this study was to know the levels of Zn in the population of diabetic patients with DFU, as well as its implication with some clinical, metabolic, and epidemiological characteristics.

Population

Patients aged 18 years or older, IMSS beneficiaries, who attended an outpatient clinic in one of the primary health care units, and whose reason for consultation was DFU, were included. Inclusion criteria comprised: non-infected ulcer, in stage I of Waggner classification (WUC),¹⁴ wound size between 50 and 2000 mm³. Excluded patients were those who had consumed zinc supplements and/or antibiotics during the month before consultation, as well as patients who reported intestinal absorption problems such as celiac disease, lactose intolerance, short bowel syndrome and other causes of malabsorption, which could produce biases in the interpretation of Zn levels not related to DFU.

Results of the present study follow the protocol authorized by the National Commission of Scientific Research of the Instituto Mexicano del Seguro Social, registration number R-2016-785-089. All ethical and legal norms were fulfilled. Patients who agreed to participate in the study signed an informed consent. The results included a total of 102 patients who met the selection criteria.

Anthropometry

Anthropometric evaluation was performed with the patient barefoot and with trousers/skirt and blouse/shirt, weight was measured employing a mechanical scale with a stadiometer Seca® model 700, calibrated according to manufacturer's standards, weight was measured in kilos and grams; for the size, the patient was measured standing up, in an upright position, with the view towards stadiometer of the scale, taking the

existing distance from the feet to the zenith of the head, in meters and centimeters. With height and weight, Body Mass Index (BMI) was determined, according to the following formula: weight (Kg)/Size² (m); World Health Organization (WHO) criteria classifies patients according to their BMI as 18.5-24.9 = Normal; 25-29.9 = Overweight and 30 or more = Obesity.

Clinical and epidemiological data.

Vital signs were determined: heart and respiratory rate, temperature, and blood pressure, according to JNC8 criteria for each of these measurements.¹⁵ Besides, they were asked about age, years of diabetes evolution, type of drugs they use and number of days from the onset of DFU to consultation.

Laboratory tests

Biochemical measurements of glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (CT), and serum triglycerides (TG), were performed at clinical analysis laboratory from Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán, México. All the anthropometric and biochemical measurements of the patients were made during the day, after a 12-hour fast, and they were only allowed to take their usual medications. Each patient had 9 ml of whole blood drawn from the ulnar vein of the arm, using a sterile 10 ml disposable syringe and a 20G x 38 mm hypodermic needle (Plastipak TM). Blood volume was divided into three 3-ml aliquots (two test tubes without anticoagulant and one test tube with commercial tripotassium EDTA added) which were used for the different determinations: the Nycocard HbA1c kit (Allere® USA) and the NycocardTM Reader II (Allere Technologies AS, USA) was used for measuring HbA1c. Cholesterol and triglycerides were measured using the PS-120 automated chemistry analyzer (Mindray®). According to the standards of the clinical analysis laboratory. Values considered as physiological were: for HbA1c $\leq 6.5\%$, for cholesterol ≤ 200 mg/dl and triglycerides ≤ 150 mg/dl.

Determination of serum zinc. Zn was measured in aliquots with one ml of serum from each patient with 8-hour fast. Determination was performed by atomic absorption spectrophotometry (SpectrAA-800), each sample was measured by triplicate and the average value was used. The results were expressed in g/dl and the values ≤ 70 g/dl of serum Zn were considered to be hypozincemia.¹⁶

Diabetic Foot Ulcers dimensions.

Lesion measurements were assessed after DFU washing and debridement, considering edges of healthy skin, photographs were taken captured by a Canon® model D70 camera, with a lens for macroscopic photography of 18-125 mm, taking care of the necessary conditions of illumination, angulation, calibration bar and focus, later these images were processed with the ImageJ software¹⁷ to determine the area of the injuries, which were expressed in square millimeters.

Statistical analysis

Descriptive statistics with quantification by means and standard deviation were calculated for continuous variables. Prevalence and frequencies were expressed as percentages. Categorical variables were compared using chi-square, Odds Ratio (OR) with 95% confidence intervals (CI) and numerical variables with unpaired Student t test, after verification of compliance with statistical assumptions of normality according to the Shapiro-Wilks test. The statistical significance was with $p \leq 0.05$.

Results

Diabetic patients with DFU ($n = 48$), included 56% men and 44% women, the average age was 57.4 ± 8.2 years (minimum 42 and maximum 80 years). Patients without DFU ($n = 54$), comprised 28% men and 72% women, aged 52.61 ± 8.6 years (minimum 33 and maximum 72). Average time of evolution of T2DM in patients with DFU was 16.3 ± 7.7 years (minimum 6 and maximum 40) and in patients without DFU it was 6.24 ± 4.89 (minimum 1 and maximum 24). Additionally, 91.1% (93/102) of the patients were managed with oral metformin and glibenclamide, 2.9% (3/102) with thiazolidinediones specifically pioglitazone, and only 5.8% (6/102) with insulin plus oral metformin scheme. No difference in treatment between groups with and without DFU was found

Serum Zinc

Serum Zn levels, in 102 patients reported an average of 81.6 ± 29.5 g/dl: 68.6 ± 4.8 g/dl for patients with DFU and 93.3 ± 36.7 g/dl for patients without DFU. ($p < 0.001$). According to cut-off point of 70 g/dl; 70.83% of the patients with DFU had hypozincemia opposite to 25.9%

Table 1. Serum Zn in male and female patients according age decade

	Male (n=41)		Females (n= 61)		TOTAL n= 102
	DFU	Non DFU	DFU	Non DFU	
41 a 50 years (n)	5	3	5	17	30
Zinc, µg/dl (mean±SD)	70.6±1.82	92.3±20.2	70.2±4.3	94.0±46.6	70.4±3.3
Hypozincemia (%)	4.8	0	3.2	11.4	10.78
51 a 60 years (n)	12	9	8	14	43
Zinc, µg/dl (mean±SD)	68.9±4.0	81.0±27.8	68.6±6.9	92.3±27.4	68.8±5.2
Hypozincemia (%)	21.9	9.7	9.8	1.6	20.58
>61 years (n)	10	2		9	29
Zinc, µg/dl (mean±SD)	68.0±3.2	164.3±1.3		88.2±33.5	88.2±33.5
hypozincemia (%)	19.5	0		3.2	15.68

of patients without DFU ($\chi^2 = 12.48$, OR 5.2, IC 95% 2.13-12.65, $p = 0.0004$). Classified by sex, DFU group reported 70.3% (19/27) men and 71.4% (15/21) women presenting hypozincemia; in the group without DFU, 13.3% of men (2/15) and 30.76% of women (12/39), had hypozincemia. No association was found between sex and the presence of hypozincemia ($p = 0.79$ with DFU and $p = 0.30$, without DFU). The amount of serum zinc in men with DFU averaged 68 ± 83.4 g/dl and in women 68.2 ± 6.2 g/dl. In patients without DFU, serum zinc was 119.73 ± 52.42 in men and 105.19 ± 62.37 in women, so, serum zinc was lower in the group of patients with DFU compared to patients without DFU ($p < 0.001$ in men and $p = 0.009$ in women).

In patients with DFU, the mean age of patients with hypozincemia was 59.3 ± 7.6 years, while patients without hypozincemia were 52.9 ± 8.2 years ($p = 0.013$). The chronicity of MD2 in patients with DFU and hypozincemia was 15.4 ± 6.4 years and for patients without hypozincemia 16.6 ± 8.6 years ($p = 0.385$). In patients without DFU but with hypozincemia they reported 7.2 ± 6.3 years of diabetes mellitus and patients without hypozincemia 5.8 ± 4.2 years ($p = 0.92$). Table 1 shows the percentages of hypozincemia in men and women by the decade of age.

Characteristics of Diabetic Foot Ulcers

Only patients with DFU were considered; area of ulcers in the whole group revealed an average of $430,4 \pm 442$ mm³ in hypozincemia patients the area was 374 ± 379.7 mm³ (minimum of 51 and maximum of 1350 mm²) and in patients without hypozincemia 567.6 ± 558.3 mm² (minimum of 50 and maximum of 1843), $p = 0.17$. No difference was found in areas of

ulcers between men and women, with and without hypozincemia (data not shown).

Time from lesion appearance to attention in health unit, was also assessed; the minimum time was 3 days and the maximum was 368. On average, patients with hypozincemia and wounds attended themselves after 124 ± 50.4 days of evolution and patients without hypozincemia after 79.5 ± 55.9 days ($p = 0.513$).

Metabolic control

To evaluate the metabolic profile of the participants, levels of HbA1c, total cholesterol, triglycerides, and BMI, were compared between patients with and without DFU, with and without hypozincemia, as clinical characteristics between patients with and without DFUs had hypozincemia, the results are shown in Tables No.2 and 3.

Discussion

One of the main chronic complications of DM is DFU in countries where timely and appropriate management from the first level of care is efficient, the incidence seems to decrease¹⁸. However, this behavior has not been observed in Mexico. The implication, in economic costs of medical care in patients with diabetes mellitus, is at least four times greater than in people without the disease¹⁹, the costs of care for DFU, according to Mexican authors, increased proportionally to Wagner's classification; the highest costs were observed in hospitalized patients and were attributed to per diem costs and surgical treatments²⁰. Importance of prevention and timely care at the first level of health care, when the patient could be managed as an outpatient basis, could be inferred from the above. In the present study, we

Table 2. Principal variables in patients with and without DFUs and with/ without hipozincemia

	DFU (n=48)			Non DFU (n=54)			
	Hypo Zn	Nomo Zn	P*	Hypo Zn	Nomo Zn	P*	P**
Hba1c (%)	9.3±1.4	9.4±1.4	0.814	7.9±2.4	7.2±1.8	0.27	0.019
Cholesterol (mg/dl)	252±56	261±55	0.621	173±25	178±33	0.62	<0.001
Triglycerides(mg/dl)	243±102	272±104	0.382	141±80	171±91	0.27	<0.001
BMI (kg/m2)	29.4±5.1	29.8±4.8	0.801	34.0±6.0	31.5±5.6	0.11	0.011
MBP (mm/Hg)	91.3±7.5	92±7.3	0.754	85.9±7.0	85.7±5.6	0.91	0.029

P* hypo zinc vs. normo zinc mean difference (independent intra group student t test).

P**, hypo zinc vs. hypo zinc in patients with and without DFUs (independent intergroup student t test) BMI: Body Mass Index; MBP: Median Blood Pressure.

Table 3. Clinical features comparing hipozincemia in patients with and without DFU

	Hipozinc and DFU	Hipozinc and Non DFU	H.R. (95%CI)	P*
HbA1c >6.5%, n/N (%)	32/34 (94.2)	8/14 (57.1)	0.24 (0.04-1.01)	0.003
cholesterol <300 n/N(%)	29/34 (85.2)	1/14 (7.1)	2.8 (0.5-21.4)	<0.001
Triglycerides >150n/N(%)	29/34 (85.2)	1/14 (7.1)	75.4 (7.9-71.3)	<0.007
Overweight	11/34 (32.3)	2/14 (14.2)	2.8 (80.5- 15.1)	0.178
Obesity n/N(%)	16/34 (47.0)	11/14 (78.5)	0.24 (0.05-1.02)	0.04
hypertension /N(%)	0/34 (0)	0/14 (0)		--

P* Chi² Test. HR: Hazzard Ratio.

found that DFUs occurred in greater percentage in men, although it was not statistically significant, probably due to T2DM prevalence worldwide, where it has been documented greater prevalence in men than in women^{6,21}. Age ranges of Mexican patients with DFUs were very similar to those reported in other studies with diabetic patients²². It should be emphasized that the population studied were people entitled to IMSS, which has the greatest national coverage of Mexican population.

Mean time of evolution of DM is a risk factor to be considered in development of DFU, in our study we documented an average of 16.3±7.7 years. However, in other populations, the incidence has been less²³, which could mean less metabolic control and consequently more comorbidities and worse prognosis, as mentioned by Acar and Kacira; time with DM is a prognostic risk factor for amputation²⁴.

Zinc presence in physiological serum levels is important for cells and tissues to develop repair mechanisms and during healing process, particularly in wounds²⁵⁻²⁷. More than two-thirds of patients with DFUs had hipozincemia, and we considered this

prevalence as very high and worrying, yet, worldwide hipozincemia in people with diabetes has been described as a common finding²²⁻²⁴. DFU represents a trauma able to produce a “stasis response”, which induces a series of neurochemical, inflammatory, and metabolic changes to promote a cellular microenvironment to resist the acute stage and maintain the necessary inputs to repair the injuries. Okada et al.²⁷ have shown that, in surgical injuries, Zn accumulates at sites near the wound, where cell division is required. Another change that occurs after acute inflammatory stage in response to stress is zinc redistribution. Serum zinc is redistributed to the liver, through gene expression favors zinc import into the hepatocyte and the decrease of exporters in the cell membrane, thus, with these changes hepatic zinc bioavailability increases to regulate gluconeogenesis, control reactive oxygen species, activate transcription factors and synthesis of acute-phase inflammatory protein²⁸. Metallothioneins are proteins present in the stress or acute inflammatory phase, they sequester excess of Zn, preventing it from activating certain enzymes and

allowing a return to homeostasis²⁹. This explains the presence of hypozincemia in patients with acute trauma. Nevertheless, the population studied presented wounds with a mean of three or four months of evolution, then, it was assumed that, by not achieving healing, the acute phase induced hypozincemia which could be prolonged and in chronic form, and, instead of favoring repair it could be delaying it. Thus, it becomes necessary to evaluate the molecular behavior of Zn in chronic processes, which leads us to explain related physiopathological mechanisms.

In the present study, we found that Zn levels decrease as the age of diabetic patients increases (with or without DFUs). Interestingly, despite hypozincemia prevalence in diabetic patients, in the Clinical Practice Guidelines and care protocols of Mexican diabetic patients, hypozincemia is not considered as a risk factor for comorbidities such as DFUs and neither is Zn supplementation recommended²⁶.

We have found that patients with DFUs, presented worse metabolic control than diabetics without DFUs. Serum glucose and lipid levels (cholesterol and triglycerides) were in higher ranges than recommended. These findings result from several factors, most of them related to consumption of oral euglycemic, however, treatment adherence was not evaluated as a fundamental pillar in glycemic control and a determining factor to control DM complications³⁰. Very few patients have been managed with insulin and other drugs, although there are national reports of increased use of insulin for glycemic control³¹. On the other hand, the high prevalence of obesity and dyslipidemias, evidenced by higher levels of BMI, cholesterol, and serum triglycerides was higher in patients with DFUs. It is very likely that chronic response to increased stress in patients with DFUs, favors gluconeogenesis, utilization of liver glycogen, mobilization of free fatty acids from adipose tissue and decreased insulin secretion, which would lead directly to hyperglycemia and dyslipidemias, as ultimate factors that block healing and increase the risk of other comorbidities^{32,33}.

In the population studied, both BMI, lipid, and glucose levels were increased in patients with DFU together with a higher prevalence of hypokalemia. We assumed that metal deficiency was involved, as there is evidence that postulates Zn as a risk factor for developing metabolic syndrome³².

In addition to the high rates of Zn deficiency in people with T2DM, there is an obesity “epidemic” in Mexico, which further complicates the outlook and

prognosis for these patients³⁴. However, some reports have shown that Zn supplementation improves glycemic and metabolic rates in diabetic patients³⁵ and that in those with DFUs it decreases wound size together to other therapeutic effects²⁶.

Conclusions

Identification of chronic hypozincemia in patients with DFUs should be done routinely at the first-level care so that timely Zn supplementation could be offered to improve their prognosis and quality of life.

Acknowledgements

To the laboratories of chronic degenerative diseases of the Interinstitutional Unit of clinical and epidemiological research of the Autonomous University of Yucatan and of chemical and biochemical sciences of the Benemerita Universidad Autonoma de Puebla, for all the facilities provided for the enhancement of this study

Conflict of Interest

The authors declare no conflicts of interest in 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 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

- Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3:2011-30. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0030442&cid=17259,15700023,15700124,15700149,15700168,15700186,15700190,15700201,15700208>
- Bello-Chavolla OY, Rojas-Martinez R, Aguilar-Salinas CA, Hernández-Avila M. Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico. *Nutr Rev.* 2017;75:4-12. Available from: https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/75/suppl_1/4/2797601
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Rios Burrows N, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med.* 2014;370:1514-23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1310799>
- Kogani M, Mansournia MA, Doosti-Irani A, Holakouie-Naieni K. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot ulcer in southwest Iran: a matched case-control study. *Epidemiol Health.* 2015;37:e2015044. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4652061>

5. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Supl 1):225-31. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Jan_Apelqvist/publication/303254561_International_consensus_on_the_diabetic_foot_and_practical_guidelines_on_the_management_and_prevention_of_the_diabetic_foot_2011/links/5788de6a08ae59aa6675c202.pdf
6. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis†. *Ann Med*. 2017;49:106-16. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2016.1231932>
7. Pelayun TGD, Naibaho RM, Novitasari D, Amin N, Minuljo TT. Risk factors for lower extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers: a hospital-based case-control study. *Diabet Foot Ankle*. 2015;6(1):29629. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/dfa.v6.29629>
8. Mirastschijski U, Martin A, Jorgensen LN, Sampson B, Ågren MS. Zinc, Copper, and Selenium Tissue Levels and their Relation to Subcutaneous Abscess, Minor Surgery, and Wound Healing in Humans. *Biol Trace Elem Res*. 2013;153:76-83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-013-9658-z>
9. Kamal M, Salem M, Kholousi N, Ashmawy K. Evaluation of trace elements and Malondialdehyde levels in type II diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2009;3(4):214-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402109000678>
10. Singhanian N, Puri D, Madhu SV, Sharma SB. Assessment of oxidative stress and endothelial dysfunction in Asian Indians with type 2 diabetes mellitus with and without macroangiopathy. *Qjm*. 2008;101(6):449-55. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/101/6/449/1547782>
11. Özcelik D, Naziroglu M, Tunçdemir M, Çelik Ö, Öztürk M, Flores-Arce MF. Zinc Supplementation Attenuates Metallothionein and Oxidative Stress Changes in Kidney of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2012;150:342-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-012-9508-4>
12. Kheiralla ZMH, Maklad SS, Ashour SM, El-Sayed Moustafa E. Association of complement C3 and interleukin-1 with foot infections in diabetic patients. *Eur J Microbiol Immunol*. 2012;2(3):220-30. Available from: <https://akjournals.com/view/journals/1886/2/3/article-p220.xml>
13. Al-Rasheed NM, Attia HA, Mohamed RA, Al-Rasheed NM, Al-Amin MA. Preventive Effects of Selenium Yeast, Chromium Picolinate, Zinc Sulfate and their Combination on Oxidative Stress, Inflammation, Impaired Angiogenesis and Atherogenesis in Myocardial Infarction in Rats. *J Pharm Pharm Sci*. 2013;16(5):848-67. Available from: <https://journals.library.ualberta.ca/jpps/index.php/jpps/article/view/19950>
14. Bravo-Molina A, Linares-Palomino JP, Vera-Arroyo B, Salmerón-Febres LM, Ros-Díe E. Inter-observer agreement of the Wagner, University of Texas and PEDIS classification systems for the diabetic foot syndrome. *Foot Ankle Surg*. 2018;24(1):60-4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1268773116304751>
15. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *Jama*. 2014;311(5):507-20. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/1791497>
16. Schneider JM, Fujii MS, Lamp CL, Lönnérdal B, Zidenberg-Cherr S. The Prevalence of Low Serum Zinc and Copper Levels and Oxidative Habits Associated with Serum Zinc and Copper in 12- to 36-Month-Old Children from Low-Income Families at Risk for Iron Deficiency. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(11):1924-9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002822307016215>
17. Aragón-Sánchez J, Quintana-Marrero Y, Aragón-Hernández C, Hernández-Herero MJ. ImageJ: A Free, Easy, and Reliable Method to Measure Leg Ulcers Using Digital Pictures. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(4):269-73. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1534734617744951>
18. Rowley WR, Bezold C. Creating Public Awareness: State 2025 Diabetes Forecasts. *Popul Health Manag*. 2012;15(4):194-200. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/pop.2011.0053>
19. Elrayah-Eliadarous HA, Östenson C-G, Eltom M, Johansson P, Sparring V, Wahlström R. Economic and social impact of diabetes mellitus in a low-income country: A case-control study in Sudan. *J Diabetes*. 2017;9(12):1082-90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1753-0407.12540>
20. Montiel-Jarquín ÁJ, García Villaseñor A, Castillo Rodríguez C, Romero-Figueroa MS, Etchegaray-Morales I, García-Cano E, et al. Costes directos de atención médica del pie diabético en el segundo nivel de atención médica. *Rev Chil Cir*. 2017;69(2):118-23. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-40262017000200005&script=sci_arttext&tlng=p
21. Skrepnek GH, Mills JL, Armstrong DG. A Diabetic Emergency One Million Feet Long: Disparities and Burdens of Illness Among Diabetic Foot Ulcer Cases within Emergency Departments in the United States, 2006-2010. *PLoS One*. 2015;10:1-15. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0134914#abstract0>
22. Matute Martínez CF, Guillermo-Trochez A, Matute-Martínez FJ, Enrique-Padilla J, Fernández Galo E, Perdomo-Vaquero R. Pie diabético y sus complicaciones. *Archivos de medicina*. 2016;12(3):1-6. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5728809>
23. Parisi MCR, Neto AM, Menezes FH, Gomes MB, Teixeira RM, De Oliveira JEP, et al. Baseline characteristics and risk factors for ulcer, amputation and severe neuropathy in diabetic foot at risk: the BRAZUPA study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:1-8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13098-016-0126-8>
24. Acar E, Kacıra BK. Predictors of Lower Extremity Amputation and Reamputation Associated With the Diabetic Foot. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(6):1218-22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1067251617304039>
25. Bozkurt F, Tekin R, Gulsun S, Satıcı Ö, Deveci O, Hosoglu S. The levels of copper, zinc and magnesium in type II diabetic patients complicated with foot infections. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2013;33:165-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%252Fs13410-013-0130-6#citeas>
26. Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, Bahmani F, Gilasi HR, Asemi Z. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Wound Repair Regen*. 2017;25(3):512-520. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/wrr.12537>
27. Akira O, Yoji T, Richihiro N, R, Shoko L. Zinc in clinical surgery -A research review-. *Jpn J Surg*. 1990;20:635-44. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02471026>
28. Brambila E, Luna Aburto V. Metabolismo del Zinc y las Metalotioneinas en los procesos quirúrgicos. *Mensaje Bioquímico*. 2012;XXXVI:39-50. Available from: <https://docplayer.es/33159975-Metabolismo-del-zinc-y-las-metalotioneinas-en-los-procesos-quirurgicos.html>
29. Coyle P, Philcox JC, Carey LC, Rofe AM. Metallothionein: the multipurpose protein. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:627-47. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00018-002-8454-2>
30. Lerman I. Adherence to treatment: The Key for Avoiding Long-Term Complications of Diabetes. *Arch Med Res*. 2005;36(3):300-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0188440904001791>
31. Rojas-Martínez R, Basto-Abreu A, Aguilar-Salinas CA, Zárate-Rojas E, Villalpando S, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Publica Mex*. 2018;60(3):224-32. Available from: <https://www.scielosp.org/article/spm/2018.v60n3/224-232>
32. Prieto-Gómez B, Aguirre-Castañeda A, Saldaña-Lorenzo JA, León Del Ángel JF, Moya-Simarro A. Síndrome metabólico y sus complicaciones: el pie diabético. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2017;60(4):7-18. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=73524>
33. Himoto T, Masaki T. Associations between Zinc Deficiency and Metabolic Abnormalities in Patients with Chronic Liver Disease. *Nutrients*. 2018;10(1):1-17. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/1/88>
34. 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. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0741521417319237>
35. Partida-Hernández G, Arreola F, Fenton B, Cabeza M, Román-Ramos R, Revilla-Monsalve MC. Effect of zinc replacement on lipids and lipoproteins in type 2-diabetic patients. *Biomed Pharmacother*. 2006;60(4):161-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332206000278>

Predictive factors of invasion in ductal carcinoma *in situ* diagnosed by core-needle biopsy

Factores predictivos de invasión en carcinoma ductal *in situ* diagnosticado por biopsia con aguja de corte

Felipe Villegas-Carlos¹, Verónica Andino-Araque², Margarita Valverde-Quintana³, Kictzia Y. Larios-Cruz⁴, Yosef Pérez-González¹, Juan J. Solano-Pérez¹, and Eva Ruvalcaba-Limón^{1*}

¹Department of Breast Surgical Oncology, Fundación del Cáncer de Mama A.C. (FUCAM), Mexico City, Mexico; ²Department of Mastology, Centro Médico Hospital Axxis, Quito, Ecuador; ³Department of Pathology, Fundación del Cáncer de Mama A.C. (FUCAM), Mexico City, Mexico; ⁴Department of Radiology and Imaging, Fundación del Cáncer de Mama A.C. (FUCAM), Mexico City, Mexico

Abstract

Objective: To identify clinical, radiological, and histopathological characteristics that could be predictive factors of microinvasive/invasive breast carcinoma in patients with diagnosis of ductal carcinoma *in situ* (DCIS) by core-needle biopsy. **Material and methods:** This is a retrospective study conducted from 2006-2017, which included women ≥ 18 years of age with initial DCIS, and who were treated with surgery. Final diagnosis was divided in DCIS and microinvasive/invasive carcinoma. **Results:** 334 patients were included: 193 (57.8%) with DCIS and 141 (42.2%) with microinvasive/invasive carcinoma (microinvasive 5.1%, invasive 37.1%). Lymph node metastasis occurred in 16.3%. Differences between DCIS and microinvasive/invasive groups included the presence of palpable nodule (36.7% vs. 63.2%), radiological nodule (29% vs. 51%), bigger radiological-tumor size (1.2 cm vs. 1.7 cm), and larger microcalcification extension (2.5 cm vs. 3.1 cm), all of these variables $p \leq 0.05$. Hormonal receptors and HER2 expression were similar. After logistic regression analysis, predictive factor of invasion was the presence of palpable nodule (OR = 4.072, 95%CI = 2.520–6.582, $p < 0.001$) and radiological multicentric disease (OR = 1.677, 95%CI = 1.036–2.716, $p = 0.035$). **Conclusions:** In patients with DCIS, palpable nodule, and radiological multicentric disease, upgrade to microinvasive/invasive is high, and sentinel lymph node is recommended.

Keywords: Ductal carcinoma *in situ*. Predictive factors. Microinvasive carcinoma

Resumen

Objetivo: Identificar características clínicas, radiológicas e histopatológicas como factores predictivos de carcinoma mamario microinvasor/invasor en pacientes con Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) diagnosticado mediante aguja de corte. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 2006–2017, en mujeres ≥ 18 años con CDIS diagnosticado con aguja de corte y tratadas con cirugía. Los diagnósticos finales fueron CDIS y carcinoma microinvasor/invasor. **Resultados:** Se incluyeron 334 pacientes, 193 (57.8%) con CDIS y 141 (42.2%) con carcinoma microinvasor/invasor (microinvasor 5.1%, invasor 37.1%). Hubo 16.3% casos con afección ganglionar. Las diferencias entre el grupo de CDIS y carcinoma microinvasor/invasor fue la presencia de tumor palpable (36.7% vs. 63.2%), nódulo visto por imagen (29% vs. 51%), tumores más grandes (1.2 cm vs.

Correspondence:

*Eva Ruvalcaba-Limón

Av. Bordo, 100,

Col. Viejo Ejido de Santa Úrsula Coapa C.P. 04980,

Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México, México

E-mail: evaruvalcaba@yahoo.com.mx

Date of reception: 09-02-2021

Date of acceptance: 27-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000136

Cir Cir. 2022;90(1):41-49

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

1.7 cm), y mayor extensión de microcalcificaciones (2.5 cm vs. 3.1 cm), estas variables con $p \leq 0.05$. Los receptores hormonales y HER2 fueron similares. En el análisis de regresión logística, los factores predictivos de invasión fueron tumor palpable ($OR = 4.072$, $IC95\% = 2.520-6.582$, $p < 0.001$) y multicentricidad radiológica ($OR = 1.677$, $IC95\% = 1.036-2.716$, $p = 0.035$). **Conclusiones:** En CDIS, tumor palpable y enfermedad multicéntrica radiológica, el escalamiento a carcinoma microinvasor/invasor es alto y es recomendable realizar ganglio centinela.

Palabras clave: Carcinoma ductal in situ. Factores predictivos. Carcinoma microinvasor

Introduction

Breast cancer is the most frequent malignant neoplasm in women worldwide, both in new cases and in mortality¹. In Mexico, Globocan 2018 estimated 27,283 new cases and 6,884 deaths². Ductal Carcinoma *In Situ* (DCIS) is a heterogeneous group of pathologies with malignant proliferation of the mammary epithelial cells that are confined inside the basal membrane of the lobular duct unit^{3,4}. Before 1980, DCIS was considered a rare condition, fewer than 5% of all cases of breast cancer. The most common presentation of DCIS comprise microcalcifications, and the diagnosis of this pre-invasive lesion has increased during recent years due to breast-cancer screening programs with mammography, with an incidence of up to 20%⁵. The prevalence of DCIS at our Institution is reported as 6.8%⁶.

DCIS is considered a precursor to invasive carcinoma, although not all DCIS progresses. Patients with untreated DCIS could be diagnosed with invasive breast cancer in 20-53%, according to data obtained from long-term studies. Some cases with DCIS have a slow growth disease and that never exerted an impact on health⁷⁻⁹. Invasive carcinoma usually developed within the first decade of the DCIS diagnosis⁸. Breast cancer mortality 10 years after the diagnosis of DCIS is less than 2%¹⁰.

Some factors are related to the recurrence of DCIS, such as younger age, positive surgical margins, tumor size, grade, and the presence of comedonecrosis¹¹. Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) is indicated in patients with DCIS undergoing mastectomy when there is a high suspicion of invasive carcinoma in the surgical specimen, such as younger age (less than 40 years), palpable tumor¹², tumors >2.5 cm, multicentricity, extensive microcalcifications, high-grade lesions, and comedonecrosis. The upgrade or coexistence of an invasive component and/or microinvasion is reported in 25-35.9% in final surgical specimens of patients with an initial biopsy of DCIS^{13,14}. SLNB also could be carried out in patients in whom

surgery could affect lymphatic flow drainage¹⁵, with a reported procedure in 18% of SLNB in patients with DCIS who underwent conservative surgery¹⁶. The objective of the present study is to identify the clinical, radiological, and histopathological characteristics that could be predictive factors of microinvasive/invasive carcinoma in patients with an initial diagnosis of DCIS by core-needle biopsy.

Materials and Methods

This is a retrospective, cross-sectional, and analytical study that included consecutive patients with an initial diagnosis of DCIS and who were treated with surgery from January 2006 to June 2017, at a breast pathology referral institution that cares for women from an open population of the metropolitan area of Mexico City. Inclusion criteria were women aged ≥ 18 years, a diagnosis of DCIS performed with guided imaging or office core-needle biopsy, and treatment with mastectomy or conservative breast surgery. Patients were excluded if they underwent a previous excisional biopsy, they had incomplete information in their clinical records, and/or if they had metaplastic carcinoma in the final histopathological study. SLNB was conducted if the patient underwent mastectomy or if conservative surgery could compromise the performance of a future SLNB. At the Institution, SLNB is carried out with a double technique employing a preoperative radiotracer and 1 ml of peri-areolar Patent Blue V (Bleu patenté V, Sodique Guerbet 2.5%; Laboratory Guerbet, 95943 Roissy CdG Cedex, France).

Analyzed variables included age, Body Mass Index (BMI), clinical aspects of the disease, breast density, imaging features and the extension of radiological lesions, tumor grade, and immunohistochemistry. DCIS grade was evaluated in the biopsy specimen and was catalogued as grade I, II, or III. Immunohistochemistry for hormonal receptor status, HER2 expression, and Ki67 was carried out on the final surgical specimen (mastectomy or conservative surgery). Positive

hormonal receptor status was considered if the Estrogen Receptor (ER) or the Progesterone Receptor (PR) was $\geq 1\%$. Ki67 was classified as low if it was $<20\%$ ¹⁷, this cut-off point apparently better for classifying sub-rogate subtypes^{18,19}.

Patients were divided into two groups: those with an initial and final diagnosis of DCIS, and those with an initial diagnosis of DCIS and a final diagnosis of invasive or microinvasive carcinoma in the histopathological surgical specimen.

Statistical analysis

Descriptive statistics with central tendency, dispersion, measurement of frequencies, and a univariate analysis were carried out to describe the included population. Fisher exact test was used for categorical variables, while Mann–Whitney *U* test was utilized for differences between quantitative variables. A non-conditional logistic regression model was performed for multivariate analysis. Covariates were selected in a forward stepwise manner to identify predictive factors for invasive or microinvasive carcinoma. The study was approved by the Institutional Ethics and Research Committee. Two-sided $p \leq 0.05$ was considered statistically significant, and the SPSS ver. 23.0 statistical software package for Windows was used.

Results

From 2006–2017, we included 334 patients in the study with an initial diagnosis of DCIS who underwent surgical treatment. Average age was 51.7 years (range, 24–98 years). Mean BMI was 27.9 ± 5.3 kg/m², with 67% in overweight/obesity (Table 1). A family history of breast cancer in at least one first-degree member or in two second-degree members of the family was documented in 41 (12.3%) of patients. The presence of a palpable lump was documented in 117 (35%) cases, with a median tumor size of 3 cm.

All patients had digital mammography and high-resolution ultrasound. According to the American College of Radiology (ACR) classification, the most frequent breast density was B type with 211 (63.2%) cases, (Table 1). Imaging findings were evaluated. The presence of a nodule or mass detected by imaging studies occurred in 128 (38.3%) of patients, with a clinical median tumor size of 1.5 cm; microcalcifications was present in 276 (82.6%), with a median

Table 1. Sociodemographic, disease, and immunohistochemical characteristics

Variable	Total
Patients	334
Age (years)	51.7 $\pm$ 10.9
BMI (kg/m ²)	27.9 $\pm$ 5.3
Normal	110 (32.9%)
Overweight	131 (39.2%)
Obesity	93 (27.8%)
Palpable nodule	117 (35%)
Palpable nodule size (cm)	3 (0.8–7.5)
Breast density	
A	19 (5.7%)
B	211 (63.2%)
C	94 (28.1%)
D	10 (3%)
Presence of radiological nodule	128 (38.3%)
Radiological tumor size (cm)	1.5 (0.2–7.1)
Microcalcifications	276 (82.6%)
Microcalcification extension (cm)	2.7 (0.4–12)
Multicentricity	117 (35%)
Grade*	
I	39 (11.7%)
II	131 (39.2%)
III	164 (49.1%)
Surgical procedure	
Conservative surgery	91 (27.2%)
Mastectomy	237 (70.9%)
Pathological stage	
0	193 (57.8%)
I (mic)	17 (5.1%)
I	57 (17.1%)
IIA	39 (11.7%)
IIB	17 (5.1%)
IIIA	8 (2.4%)
IIIB	0
IIIC	2 (0.6%)
SLNB	275 (82.3%)
Lymph node metastasis in SLNB, <i>n</i> = 275	45 (16.3%)
Immunohistochemistry**	
Estrogen receptor	
Positive	239 (71.6%)
Negative	95 (28.4%)
Progesterone receptor	
Positive	200 (60%)
Negative	134 (40%)
HER2 (<i>n</i> = 239)	
Positive	97 (40.6%)
Negative	142 (59.4%)
Ki 67 (<i>n</i> = 262)	
Median expression (%)	10% (0–85)
Ki67 expression	
Low ($\leq 20\%$)	214 (81.7%)
High ($> 20\%$)	48 (18.3%)

Nominal variables are expressed as number and percentage. Scale variables are expressed as mean $\pm$ Standard Deviation (SD) or median with minimal-maximal values.

BMI = Body Mass index; SLNB=Sentinel Lymph Node Biopsy.

* Biopsy specimen; ** Final surgical specimen.

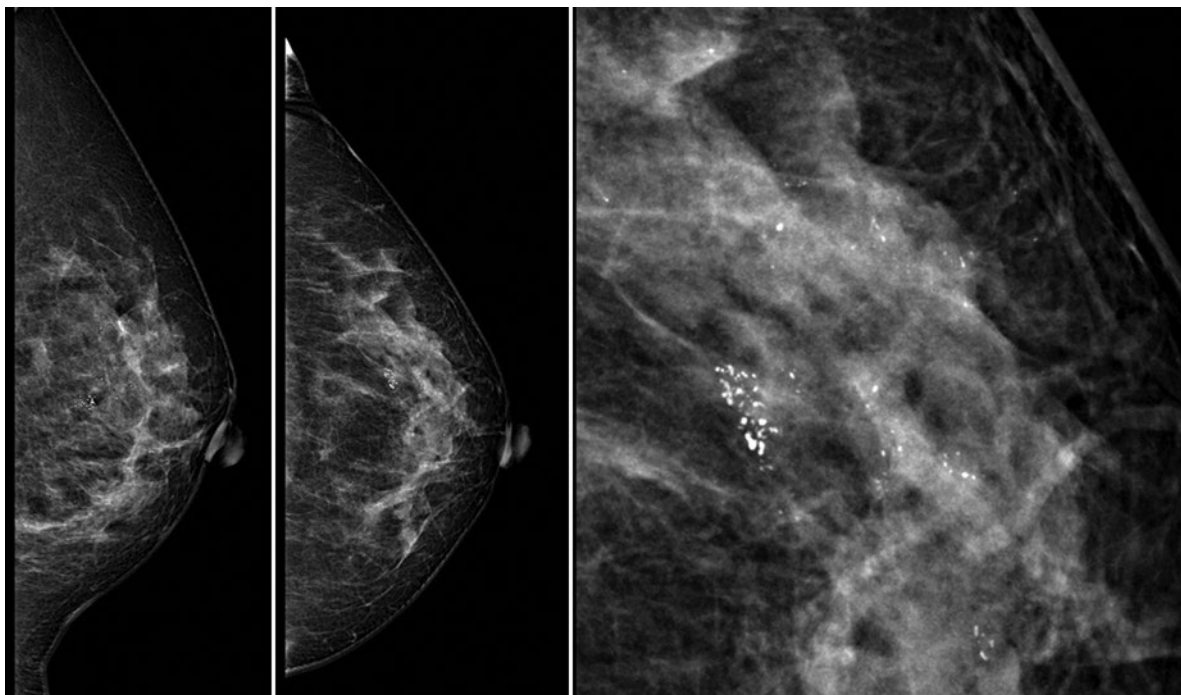


Figure 1. Digital mammography on left breast with cluster pleomorphic microcalcifications with a biopsy histopathological report of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS), with the definitive histopathological study reporting two microinvasion foci within the DCIS.

extension size of 2.7 cm, and one-third of the included population had multicentric disease in radiological studies, the majority of these with a microcalcification focus (Fig. 1). In the biopsy specimen, DCIS grade III was the most frequent histopathological grade in 164 (49.1%) patients (Figs. 2-3). The most frequent surgery was mastectomy in 237 (70.9%) patients.

According to immunohistochemistry in the final surgical specimen, positive ER and PR were identified in 71.6% and 60% of patients, respectively. HER2 expression was evaluated in 239 patients. The most common HER2 status was negative expression in 142 (59.4%) patients. Determination of Ki67 has been carried out since the year 2010 at the Institution. Since that date and according to the inclusion criteria, 262 had a Ki67 evaluation. The median proliferation marker Ki67 was 10%, considered as high expression (>20%) in 48 (18.3%) patients.

After surgery, the final histopathological study of the surgical specimen identified 193 (57.8%) patients with DCIS, microinvasive carcinoma in 17 (5.1%), and invasive carcinoma in 124 (37.1%) patients. The predominant invasive pathological stages were pI and pIIA in 113 (33.8%) patients.

Sociodemographic variables did not reveal any differences between patients with final DCIS or with

invasive carcinoma (Table 2). According to disease features and immunohistochemistry, the variables associated with the presence of invasion or microinvasion were the presence of a palpable lump (36.7% vs. 63.2%), and the presence of a radiological nodule (29% vs. 51%), both features with statistically significant differences. Tumor size in imaging studies also demonstrated significant differences between groups (1.2 vs. 1.75 cm, $p = 0.015$), and between the extension of microcalcifications (2.5 vs 3.1 cm, $p < 0.001$). According to the core-needle biopsy device information ($n=200$), the thinner the cutting needle, the greater the chance of invasive component, being 29.3%, 38%, and 58.7% with 10-gauge, 11-gauge, and 14-gauge, respectively ($p=0.006$).

Median Ki67 expression was higher in patients with invasive carcinoma (5% vs. 10%, $p = 0.005$), but if the comparison had employed the cut-off point of 20%, there were no differences. Other variables, such as palpable tumor size, breast density, the presence of microcalcifications, radiological multicentric disease, grade, hormonal receptor, and overexpression of HER2 had no statistically significant differences.

SLNB was carried out in 275 patients, 43 conservative surgeries, and in 232 mastectomies. Sentinel lymph node detection was 99.2%; in two patients,

Table 2. Sociodemographic, disease, and immunohistochemistry characteristics between DCIS and microinvasive/invasive carcinoma

Variable	DCIS	Microinvasive/invasive carcinoma	p
Patients	193	141	
Age (years)	52.5±11.4	50.5±10	0.175
BMI (kg/m ²)	27.6±5.2	28.4±5.3	0.118
BMI (WHO classification)			0.130
Normal	69 (35.6%)	41 (29.3%)	
Overweight	79 (40.7%)	52 (37.1%)	
Obesity	46 (23.7%)	47 (33.6%)	
Palpable nodule, n = 117	43 (36.7%)	74 (63.2%)	<0.001
Palpable nodule size (cm)	3 (1–6.9)	3 (0.8–7.5)	0.634
Palpable nodule by range			0.343
≤2 cm	12 (27.9%)	27 (36.5%)	
>2 cm	31 (72.1%)	47 (63.5%)	
Breast density			0.691
A	9 (4.6%)	10 (7.1%)	
B	121 (62.4%)	90 (64.3%)	
C	58 (29.9%)	36 (25.7%)	
D	6 (3.1%)	4 (2.9%)	
Presence of radiological nodule	56 (29%)	72 (51%)	<0.001
Radiological nodule tumor size (cm)	1.2 (0.2 – 6)	1.7 (0.4–7.1)	0.015
Microcalcifications	159 (82.3%)	117 (82.9%)	0.137
Microcalcification size (cm)	2.5 (0.4 –12)	3.1 (0.4–12)	<0.001
Multicentricity	60 (31.1%)	57 (40.4%)	0.146
Core-needle biopsy, n = 200			0.006
10-gauge	12 (70.6%)	5 (29.4%)	
11-gauge	49 (62.0%)	30 (38.0%)	
14-gauge	43 (41.3%)	61 (58.7%)	
Grade*			0.510
I	26 (13.4%)	13 (9.3%)	
II	75 (38.7%)	56 (40.0%)	
III	93 (47.9%)	71 (50.7%)	
Grade I/II	101 (52.1%)	69 (49.3%)	
Grade III	93 (47.9%)	71 (50.7%)	0.617
Surgical procedure			
Conservative surgery	48 (24.8%)	0	
Conservative surgery + SLNB	22 (11.4%)	21 (14.9%)	
Mastectomy	4 (2%)	1 (0.7%)	
Mastectomy + SLNB	115 (59.6%)	117 (82.9%)	
Immunohistochemistry**			
Estrogen receptor			0.592
Positive	141 (72.7%)	98 (70%)	
Negative	53 (27.3%)	42 (30%)	
Progesterone receptor			0.386
Positive	120 (61.9%)	80 (57.1%)	
Negative	74 (38.1%)	60 (42.9%)	
HER2 (n = 239)	108	131	0.453
Positive	41 (38%)	56 (42.7%)	
Negative	67 (62%)	75 (57.3%)	
Ki 67 (n = 262)	150	112	
Median expression (%)	5% (0–85)	10% (1–80)	0.005
Ki67 expression			0.425
Low (≤20%)	125 (83.3%)	89 (79.5%)	
High (>20%)	25 (16.7%)	23 (20.5%)	

Nominal variables are expressed as number and percentage. Scale variables are expressed as mean±Standard Deviation (SD) or median with minimal-maximal values.

DCIS=Ductal Carcinoma In Situ; BMI=Body Mass Index; SLNB=Sentinel Lymph Node Biopsy;

*Biopsy specimen; **Final surgical specimen.

axillary lymph node dissection was performed because there was no migration of radiotracer nor of the blue dye, both cases without lymph node metastases at the final histopathological study. Lymph node metastasis was reported in 45 (16.3%) of the 275 cases who underwent SLNB.

In the multivariate analysis using the logistic regression model, including all variables except immunohistochemistry ($n = 344$), the variables considered as predictive factors for invasive/microinvasive carcinoma were the presence of a palpable nodule (OR = 4.072) and radiological multicentric disease (OR = 1.677), both with statistically significant differences (Table 3). In the logistic regression model, including all variables and immunohistochemical features ($n = 170$), the sole variable found associated with invasion was a palpable nodule (OR = 3.248, 95%CI = 1.642–6.421, $p = 0.001$).

Discussion

The presence of invasive and microinvasive carcinoma at the final histopathological study in patients with an initial diagnosis of DCIS reported in 21% and 14%, respectively²⁰. In the present study, the prevalence of invasive carcinoma was much higher (38%), and that of microinvasive carcinoma was much lower (4.2%).

The variables identified predicting invasion were palpable nodule, high DCIS grade, and the presence of an opacity by mammography²⁰. In the meta-analysis published by Brennan et al.¹³, which included 52 studies with 7,350 patients, the preoperative variables associated with the underestimation of invasive carcinoma were the presence of a palpable lesion, the use of a 14-gauge automated biopsy device, high-grade DCIS, the presence of a mammographic mass, and a BI-RADS category of 4 or 5. The underestimation of invasive carcinoma was 25.9% (95% CI = 22.5%–29.5%). When the lesion is observed as a mass, an ultrasound guided biopsy is conducted, upstaging is as high as 42.7%, with the identification of four predictive factors in order to upstage as follows: a palpable lesion; a lesion size of >2 cm; a high-grade lesion, and the use of the 14-gauge needle method²¹. In the present study, with 334 patients with an initial diagnosis of DCIS, upstaging with different biopsy techniques was 42.2%, and the only predictive factors identified in the present study were the presence of palpable tumor and multicentric disease in the imaging studies. Even the thinner the cutting needle, the greater the chance of invasive component, but it

Table 3. Logistic regression model for predicting microinvasion/invasion in patients with an initial diagnosis of DCIS

Variable	OR	95% CI	<i>p</i>
Palpable nodule	4.072	2.520–6.582	<0.001
Multicentric disease	1.677	1.036–2.716	0.035

DCIS = Ductal Carcinoma In Situ.

had no statistical significance in multivariable analysis.

There is a great deal of variability in predictive factors, both in the characteristics and in the number of features to take into account on suspecting the presence of microinvasive/invasive carcinoma and for considering a patient as a candidate for SLNB, even in conservative surgery. The more frequent variables identified in patients with DCIS as diagnosed by core-needle biopsy are palpable tumor^{13,20,22}, the presence of a nodule or mass in imaging studies (mammogram and/or ultrasound)^{13,20,23}, High-grade DCIS^{13,19,20,21,24}, and a tumor size of >2 cm^{13,21,23-25}. Some authors proposed a larger tumor size, such as Maffuz et al.²⁶ with tumors >2.5 cm, and Yen et al.²⁷ with ≥ 4 cm as a predictive factor of invasion. In the present study, after multivariate analysis, the sole two predictive factors of microinvasion/invasion were palpable tumor and the presence of multicentric disease in the imaging studies.

Other predictive factors for microinvasion that are described in the literature with less frequency are the presence of comedo-like necrosis, hormone receptor negativity, and radiological features such as a high degree of vascularization²⁸, peri-tumoral vascular invasion, multifocality/multicentricity that correlate with larger lesions, and a tumor grade of ≥ 2 ²⁹. In the present study, multicentric disease identified in imaging studies was one of the two predictive factors in the multivariate analysis.

Younger age is also reported as a predictive factor of the invasive component. Trentin et al.²³ reported an age of <40 years, a mammographic size of >2 cm, and residual lesion on post-vacuum-assisted breast biopsy mammogram, such variables being associated with the invasive component. Yen et al.²⁷ reported 20% of invasive carcinoma at final pathology and identified four variables associated with the former: an age of ≤ 55 years; diagnosis by core-needle biopsy; mammographic lesion of ≥ 4 cm, and high-grade DCIS. In the present study, age was similar between groups.

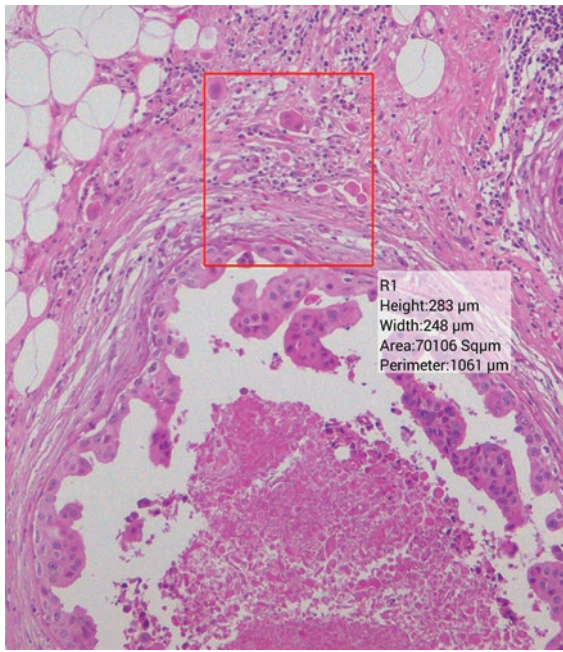


Figure 2. Photomicrograph (10X) H&E section. Presence of micro-invasive foci (<1 mm) associated with high-grade Ductal Carcinoma In Situ (DCIS), with a micropapillary and comedonecrosis pattern.

For DCIS masses that underwent ultrasound-guided biopsy, predictive factors of invasion were the final BI-RADS assessment category and a high nuclear grade. With elastography, the maximal stiffness value was higher in the invasive carcinoma group³⁰. Recently, Sun et al.³¹ proposed a nomogram including five independent factors associated with a histological upgrade from DCIS to invasive carcinoma. The included variables comprised the presence of high-grade DCIS, positive HER2 expression, a pattern of comedonecrosis, larger lesion size, and a higher mean of shear-wave velocity value identified by elastography, with an Area Under the Curve (AUC) of 0.896. If elastography is not included, the AUC was 0.788. This tool could be helpful in deciding which patient should undergo SLNB even in breast conservative surgery, due to the high suspicion of invasive carcinoma. The limitation of this nomogram lies in that not all DCIS lesions are visible by ultrasound, and elastography could not be performed.

Considering immunohistochemistry, in a retrospective study of 219 cases, Wan et al.¹⁹ identified that patients with DCIS with microinvasion have a lesser expression of hormonal receptors and a higher expression of HER2. In our study, hormonal receptor status and HER2 expression (in patients in whom the test was

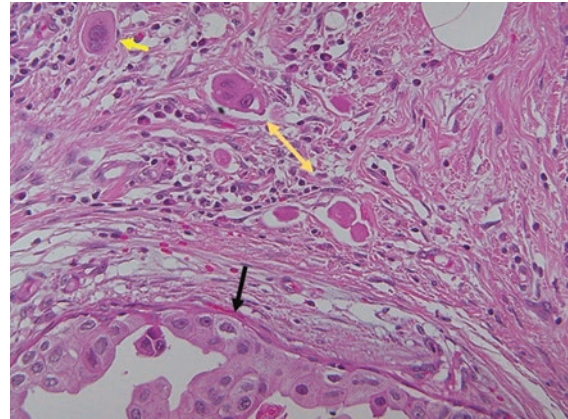


Figure 3. Photomicrograph (40X) H&E section. Presence of invasive neoplastic cells (yellow arrows) with basal membrane rupture (black arrow) without myoepithelial cells (microinvasive carcinoma).

carried out), there were no differences between them. A high proliferation index based on Ki67 expression in a DCIS biopsy is considered as a risk factor for disease recurrence³², and a lack of evidence for considering this marker as a predictive factor of upstaging to invasive carcinoma, in addition to their being a controversy in terms of the cut-off point. In a recent study by Lui et al.³³, upstaging to microinvasive carcinoma was associated with high-grade DCIS, large tumor size, comedonecrosis, the absence of hormonal receptors, HER2 overexpression, and a high Ki67 index ($\geq 14\%$), while for invasive carcinoma, the associated variables were high-grade DCIS, large tumor size, a high Ki67 index ($\geq 14\%$), and lymph node metastasis.

In the present study, Ki67 was not processed in 21.8% of the included patients, because this tumor marker has been employed at the Institution since 2010 and is usually carried out in the final histopathological surgical specimen. Even if Ki67 expression were higher in patients with a microinvasive/invasive component, we would not be able to recommend this marker as a predictive factor due to the incomplete information available on these variables.

SLNB should not be performed routinely for all patients with an initial diagnosis of DCIS. Given the low probability of positive lymph node metastasis, this one is documented approximately 1%–13%. The majority of these identified such micrometastases and detected these by immunohistochemistry^{20,34,35}. American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines³⁶ recommended SLNB in patients with DCIS when mastectomy is performed. There are efforts to identify predictive

factors of lymph node metastasis in patients with an initial diagnosis of DCIS who underwent breast conservative surgery, with published SLNB published in 18% and positive sentinel lymph node metastasis in 0.9%¹⁶. In patients with a high suspicion of the invasive component, SLNB is indicated^{24,33}. These factors usually are the same factors as those identified by the underestimation of invasive carcinoma. Yen et al.²⁷ recommended SLNB in younger patients, DCIS diagnosed by core-needle biopsy, or high-grade DCIS. The only variable identified as a predictive factor of positive sentinel lymph node was the presence of a palpable lesion. There is no consensus for decision-making. In a previous report deriving from our Institution of patients with as initial diagnosis of DCIS, SLNB were performed in patients undergoing mastectomy, in those with a palpable tumor, a radiological lesion of ≥ 5 cm, with an inadequate breast/tumor relationship, and/or in patients in whom surgery could affect lymphatic flow drainage. Patients with positive sentinel lymph nodes were younger (44.5 vs. 51 years), with more palpable tumors, larger clinical and radiological lesions, with a greater comedonecrosis pattern, more undifferentiated tumors, and fewer cases with hormonal receptors, all of these variables without statistically significant differences²². The predictive factors of nodal involvement identified by Trentin et al.²³ included a mammographic size of >2 cm and residual lesion in the post vacuum-assisted breast-biopsy mammogram.

Conclusions

In this retrospective study of 334 patients with an initial diagnosis of DCIS with core-needle biopsy, the global upgrade was 42.2% (38% invasive and 4.2% microinvasive carcinoma), higher than reports in the literature. In the presence of DCIS with palpable nodule and radiological multicentric disease, SLNB should be conducted due to the high probability of an upgrade and the chance of axillary lymph node metastasis, regardless of the type of surgery. Another aspect that needs to be explored in order to diminish underestimation of the invasive component is improvement in biopsy techniques to obtain more tissue samples with thicker needles.

Acknowledgements

The authors thank FUCAM for supporting research.

Conflicts of interest

The authors who took part in this study declare that they do not have anything to disclose regarding funding or conflicts of interest concerning this manuscript.

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. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today. GLOBOCAN 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf> Consultation date: 26 November 2020.
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Cancer Today. GLOBOCAN 2018. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf> Consultation date: 26 November 2020.
3. Broders AC. Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. *JAMA* 1932;99(2):1670-4.
4. Wellings SR, Jensen HM. On the origin and progression of ductal carcinoma in the human breast. *J Natl Cancer Inst* 1973;50(5):1111-8.
5. DeSantis CE, Ma J, Goding Sauer A, Newman LA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2017, racial disparity in mortality by state. *CA Cancer J Clin*. 2017;67: 439-48.
6. Maffuz-Aziz A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clinicopatológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México Clinical and pathological features of breast cancer in a population of Mexico. *Cir Cir*. 2017 May-Jun;85(3):201-207.
7. Erbas B, Provenzano E, Armes J, Gertig D. The natural history of ductal carcinoma in situ of the breast: a review. *Breast Cancer Res Treat*. 2006;97(2):135-44.
8. Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, Page DL, Dupont WD. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol*. 2015;28(5):662-9.
9. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2005;103(9):1778-84.
10. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer*. 1999; 86(3):429-38.
11. Virnig BA, Tuttle T, Shamlan T, Kane RL. Ductal Carcinoma in situ of the breast: a Systematic review of incidence, treatment and outcomes. *JNCI*; 2010;102:170-8.
12. Schneider C, Trocha S, McKinley B, Shaw J, Bielby S, Blackhurst D, et al. The use of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma in situ. *Am Surg* 2010;76(9):943-6.
13. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, Marinovich ML, French JR, Macaskill P, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology*. 2011;260:119-28.
14. Miyake T, Shimazu K, Ohashi H, Taguchi T, Ueda S, Nakayama T, et al. Indication for sentinel lymph node biopsy for breast cancer when core biopsy shows ductal carcinoma in situ. *Am J Surg*. 2011;202:59-65.
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer, NCCN Evidence Block. Version 1.2021.

16. James TA, Palis B, McCabe R, Pardo JA, Alapati A, Ukandu O, et al. Evaluating the role of sentinel lymph node biopsy in patients with DCIS treated with breast conserving surgery. *Am J Surg*. 2020;220(3):654-9.
17. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-46.
18. Escala-Cornejo RA, García-Muñoz M, Olivares-Hernández A, Sancho de Salas M, Gómez-Muñoz MA, Claros Ampuero J, et al. Identifying the best Ki67 cut-off for determining luminal breast cancer subtypes using immunohistochemical analysis and PAM 50 genomic classification. *EMJ Oncol*. 2020;8(1):47-8. Abstract Review No. AR3.
19. Wan Z-B, Gao H-Y, Wei L, Zhang A-Q, Zhang J-Y, Wang Y, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and Ki-67 in ductal carcinoma in situ (DCIS) and DCIS with microinvasion. *Medicine* (2018) 97(44): e13055.
20. Guillot E, Vaysse C, Goetgheuck J, Falcou MC, Couturaud B, Fitoussi A et al. Extensive pure ductal carcinoma in situ of the breast: Identification of predictors of associated infiltrating carcinoma and Lymph node metastasis before immediate reconstructive surgery. *Breast* 2014; 23 (2): 97 – 103.
21. Kim J, Han W, Lee JW, You J-M, Shin H-C, Ahn SK, et al. Factors associated with upstaging from ductal carcinoma in situ following core needle biopsy to invasive cancer in subsequent surgical excision. *Breast* 2012; 21(5):641-5.
22. Ruvalcaba-Limon E, de Jesús Garduño-Raya M, Bautista-Piña V, Trejo-Martínez C, Maffuz-Aziz A, Rodríguez-Cuevas S. Sentinel lymph node metastasis in patients with ductal breast carcinoma in situ. *Cir Cir* 2014; 82:107-18.
23. Trentin C, Dominelli V, Maisonneuve P, Menna S, Bazolli B, Luini A, et al. Predictors of invasive breast cancer and lymph node involvement in ductal carcinoma in situ initially diagnosed by vacuum – assisted breast biopsy: experience of 733 cases. *Breast* 2012; 21(5): 635-40.
24. Chehade EH, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel, K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2017;213(1):171 – 180.
25. Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, Crow JR, Yi M, Mittendorf EA, et al. Is sentinel lymph node dissection warranted for patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? *Ann Surg Oncol*; 2015; 22(13):4270-9.
26. Maffuz A, Barroso-Bravo S, Nájera I, Zarco G, Alvarado-Cabrero I, Rodríguez-Cuevas SA. Tumor size as predictor of microinvasion, invasion, and axillary metastasis in ductal carcinoma in situ. *J Exp Clin Cancer Res*. 2006;25(2):223-7.
27. Yen TWF, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, et al. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. *J Am Coll Surg* 2005; 200(4):516-26.
28. Yao JJ, ZhanWW, Chen M, Zhang XX, Zhu Y, Fei XC, et al. Sonographic features of ductal carcinoma in situ of the breast with microinvasion: correlation with clinicopathologic findings and biomarkers. *J Ultrasound Med* 2015; 34(10):1761–8.
29. Bertozzi S, Cedolini C, Londero AP, Baita B, Giacomuzzi F, Capobianco D, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients affected by breast ductal carcinoma in situ with and without microinvasion: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan;98(1):e13831.
30. Shin YJ, Kim SM, Yun BL, Jang M, Kim B, Lee SH. Predictors of invasive breast cancer in patients with ductal carcinoma in situ in ultrasound-guided core needle biopsy. *J Ultrasound Med* 2018; 00:1–8.
31. Sun X-L, Dai Y-P, Chen Z, Zhang J. An improved nomogram including elastography to predict the histological upgrade of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(20):10586-93.
32. Poulakaki N, Makris GM, Papanota AM, Marineli F, Marineli A, Battista MJ, et al. Ki-67 expression as a factor predicting recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast: a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer* 2018, 18(2):157-67.
33. Liu BT, Ding JN, Wang JL, Li ZS, Ding YL, Ma R. Differences in pathologic characteristics between ductal carcinoma in situ (DCIS), DCIS with microinvasion and DCIS with invasive ductal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2020;13(5):1066-72.
34. Huo L, Sneige N, Hunt KK, Albarracín CT, Lopez A, Reshetkova E. Predictors of Invasion in Patients With Core-Needle Biopsy-Diagnosed Ductal Carcinoma in Situ and Recommendations for a Selective Approach to Sentinel Lymph Node Biopsy in Ductal Carcinoma in Situ. *Cancer* 2006;107(8):1760–8.
35. Han JS, Molberg KH, Sarode V. Predictors of invasion and axillary lymph node metastasis in patients with a core biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: an analysis of 255 cases. *Breast J* 2011;17(3):223-9.
36. Lyman GH, Somerfield MR, Bosserman LD, Perkins CL, Weaver DL, Giuliano AE. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017; 35(5):561-4.

Epidemiological profile of venous thrombosis in the Mexican Republic from 2016 to 2018

Perfil epidemiológico de trombosis venosa en la República Mexicana del 2016 al 2018

Vianey A. Hernandez-Cú¹, Lizbeth S. Fajardo-Ruiz², Fabiola E. Herrero-Torre², Alberto Álvarez-Baeza², and Nina Méndez-Domínguez^{1*}

¹School of Medicine, Universidad Anáhuac Mayab; ²School of Medicine, Universidad Marista de Mérida Merida, Yucatán, Mexico

Abstract

Objective: This study aims to analyze the probability of an increase in mortality due to venous thrombosis of the lower limbs (VTLL), and it's relation to days of hospital stay. **Materials and methods:** We included all hospital records of patients with thrombosis in the lower limbs as main diagnosis from open access national datasets, we obtained epidemiological description of diagnosis, length of stay and mortality. **Results:** Deep vein thrombosis (DVT) constituted 69% (1223/1785) of cases. From all the patients registered, 47 (2.63%) died. The highest mortality rate was observed in older adults, and patients with a longer hospital stay. **Conclusions:** Patients diagnosed with DVT, who endure a longer hospital stay, face a major risk of death.

Keywords: Venous thrombosis. Mortality. Mexico. Epidemiology.

Resumen

Objetivo: Analizar la probabilidad de un aumento de la mortalidad por trombosis venosa de miembros inferiores (TVMI) y su relación con los días de estancia hospitalaria. **Material y métodos:** Se incluyeron los registros de egreso hospitalario con el diagnóstico de VTLL, obtenido de las bases de datos de los hospitales públicos de México. **Resultados:** El diagnóstico más frecuente fue la trombosis venosa profunda (TVP) con el 69% (1223/1785) de los casos. Del total de casos se registraron 47 (2.63%) muertes, la mortalidad fue más alta a mayor edad y estancia hospitalaria. **Conclusiones:** Los pacientes diagnosticados por TVP y con estancia hospitalaria prolongada, presentaron mayor mortalidad.

Palabras clave: Trombosis venosa. Mortalidad. México. Epidemiología.

Background

Venous Thrombosis (VT) is the medical term for a clot formed within the venous vascular network; it is a common disorder that frequently appears in the lower extremities, affecting mainly the superficial and deep veins¹⁻³.

Superficial Venous Thrombosis (SVT), also called superficial thrombophlebitis, is a common pathology, in which inflammatory and prothrombotic factors affect a superficial vein⁴. The Saphenous vein is the most affected, approximately 60-80% of the SVT occur within the greater saphenous vein, and 10-20% in the minor saphenous vein^{5,6}.

Correspondence:

*Nina Méndez-Domínguez

Carretera Mérida Progreso Km 15.5

C.P 97300 Mérida Yucatán, México

E-mail: ninamendezdominguez@gmail.com

Date of reception: 12-10-2020

Date of acceptance: 16-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001127

Cir Cir. 2022;90(1):50-56

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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/>).

Deep Vein Thrombosis (DVT) refers to the formation of clots within the deep veins, which are satellite-related to an artery. This pathology mainly affects the deep veins of the lower extremities, such as the femoral or popliteal vein^{3,7}. Another frequent form of presentation is pulmonary embolism (PE). It rarely manifests itself elsewhere (i.e., upper limbs, liver, brain sinus, retina or mesenterium)^{1,3}.

The global prevalence of DVT is 100 people per 100,000 inhabitants per year. The incidence of DVT and its recurrence is higher in men than in women. However, due to the risk factors associated with reproduction (i.e., pregnancy, puerperium, and oral contraceptives) the rates are higher in young women². Likewise, it has been identified more frequently in the African-American and Hispanic ethnic communities than in the Caucasian⁸.

SVT is two to four times more frequent than venous thromboembolic disease (VTE). The former, has an incidence of 3-11%, and even though its prevalence has not been well established, some studies estimate that it appears in up to 1% of the population, and in patients with varicose veins the prevalence is 4-59%. The average age of presentation of SVT is the sixth decade of life, and it mainly affects the female gender^{9,10}.

Venous thrombosis is a common pathology that affects patients both as a result of hospital internment and otherwise¹¹. The etiology of the VT subtypes is clearly related, they share the same risk factors and the origin of both can be both hereditary and/or acquired^{6,12}. However, SVT and DVT are frequently found simultaneously¹³. This is because patients who present VT have the particular characteristic of having the three components of Virchow's triad: (a) impairment in blood flow such as stasis, (b) acquired or inherited hypercoagulability (c) vascular endothelial injuries¹⁴⁻¹⁶.

Over time, SVT has been recognized as a self-limited benign pathology, as it is mostly local and non-systemic implications, and to the fact that it can be managed effectively with no invasive measures^{17,18}.

However, recent evidences suggest that recurrence may not be that infrequent and has raised new questions about the factors that may increase the odds for recurrence, in consequence recurrence may also increase the probability for a DVT or PE event around the time of diagnosis^{10,19,20}. DVT and PE constitute the two main variants of VTE, which are associated to both morbidity and mortality²¹.

VT incidence depends on demographic factors such as population aging comorbidities distribution and associated with venous thromboembolism and environmental aspects that may affect thrombolism frequency in a certain population, such as obesity, heart failure and cancer; as well as improved sensitivity of imaging tests used to detect VTE and the now widespread use of such tests²².

During youth, a lower risk due to the capacity for the formation of anti-thrombin and alpha 2 -macroglobulin, as well as a lower production of thrombin has been reported⁸. As age is an important risk indicator for developing VT and for undergoing adverse outcomes since there is a higher incidence in the later stages of life, mainly from the age of 50 onwards in the case of DVT, and from 60 years in the case of SVT^{3,23}.

Patients in need of orthopedic or pelvic surgery (trauma, urological or gynecological), constitute one of the groups with the highest risk of developing a DVT episode. Within this group, the incidence of this pathology ranges between 40-60% in patients without prophylaxis²⁴. Any procedure involving the venous wall may act as predisposing factor for SVT⁹.

Less frequent predisposing risk factors for VT are immobilization, hospitalization, trauma, pregnancy, postpartum, hormonal therapy, hereditary or acquired hypercoagulable states, myocardial infarction, infections, inflammatory bowel disease, and kidney disease^{4,8}.

Early approach of VT is key to prevent acute complications such as PE (15-32%), long-term complications such as post-phlebotic syndrome and pulmonary hypertension, as well as to avoid recurrence within 12 months (10%)^{7,25}. A common obstacle to early diagnosis is the frequent asymptomatic presentation of DVT. Occasionally, the presence of edema, erythema and pain from the affected anatomical part, can help to timely identify a possible episode.²⁵ Diagnosis can be established using clinical scores, determination of the D-dimer and imaging studies; even when angiography is considered the gold standard, ultrasound can also orient the diagnosis of VT^{3,5,25,26}.

Considering the frequency of development and the prevalence of VT and similar interrelated conditions amongst the Mexican population, and the recent advances in therapeutic and diagnostic strategies, there is very little information available on the Mexican population.

Mexico as many other countries is undergoing an increase in life expectancy which means having a

growing elderly population. Mexican population is characterized by having high prevalence of chronic disease in adult population that may increase the odds of developing VT. Therefore, knowing and analyzing the mobility and mortality trends due to TV is pertinent for preventing, clinical and even administrative purposes.

For this reason, the aim of the present study is to describe hospital mobility and mortality for superficial, deep and nonspecific venous thrombosis of the lower limbs in Mexico between 2016 and 2018.

Material and Methods

The present is an observational and retrospective study based Mexican hospitalized patients diagnosed with the primary diagnosis of venous thrombosis of the lower limbs (VTLL). The information was obtained from the public hospitals provided by the General Directorate of Health Information (DGIS)^{27,28}.

The main condition, defined as the primary cause that originated the need for treatment for the patient whose discharge is included in the database, uses the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems, Tenth Review (ICD-10). For the purposes of this study, the code "I" with numeral 800-803 was used, which corresponds to phlebitis and thrombophlebitis of superficial vessels, of the femoral vein, and other deep and nonspecific vessels of the lower limbs²⁹.

All Mexican patients from public hospitals in Mexico in the period between January 1, 2016 through December 31, 2018, which were diagnosed with thrombotic diseases (phlebitis and thrombophlebitis) of the veins of the lower limbs. Therefore, excluding those patients whose initial diagnosis was not "I" 800 – 803.

The information derived from hospital includes the date of admission and discharge, the sociodemographic data of the patient, the days of hospital stay, the reason for discharge (including deceased patient and non-deceased patient), main disease during the hospital stay, and infections^{27,28}.

All mentioned variables were considered as binary, except for age, length of hospital stay and residence of the hospitalized.

Statistic analysis

for descriptive statistics, the frequencies of the variables were generally represented. Regarding the categorical variables, they were described as proportions

raised to percentages with their respective observed numbers. As for the numerical variables of hospital discharges, they were represented by measures of central tendency (means) and measures of dispersion (the standard error (ES) corresponding to the mean used as well as the standard deviation (ED) with confidence intervals (95% CI).

For the comparison of the obtained data, one-tailed hypothesis contrast tests were used. For the categorical variables, the two-sample proportions test was used for the variable of female and male gender of the hospitalized patient as a grouping variable for mortality. For the numerical variables of age and days of hospital stay, the two-sample mean contrast test was used, using hospital mortality as the grouping variable. A p value of <0.050 and a 95% CI were taken for statistical significance regarding the differences in the means and proportions obtained in the study. Likewise, for the association of variables, the linear regression model was used taking the days of hospital stay as a dependent variable, and age and death as independent variables. The statistical data was processed using the Stata 14® program. The results obtained were represented as figures and tables.

For the epidemiological description, the following frequency was established:

a) Hospital mortality rate by state, which was obtained by dividing the numerator (total deaths from VTLL in patients hospitalized in a given state during the period observed) multiplied by 1,000 between the denominator (total hospital discharges by VTLL in Mexico during the period observed).

b) Rate of hospitalizations by state: it is the quotient of the number of patients discharged with the main diagnosis of VTLL in a given state, multiplied by one hundred thousand, and divided by the population mid-year in the studied period

Results

Nationwide, the total number of patients hospitalized for DVT, SVT and IVT of the lower limb was 1,785 between 2016 and 2018.

The most frequent form of VTLL during the three years, was DVT with 1223 cases (69%), followed by IVT with 488 cases (27%), and SVT with 74 cases (4%) (Fig. 1).

All VTLL reported a higher presence in females with 1109 (62%) cases compared to males with 676 (38%) cases. Presenting a female: male ratio of 1.64 (Table 1).

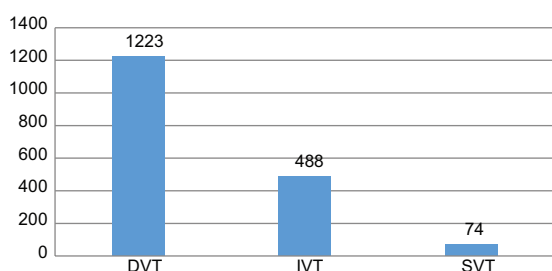


Figure 1. Number of hospitalized and discharged patients with the diagnosis of DVT, SVT and IVT of lower limbs in Mexico during the years 2016 to 2018. $n = 1785$.

Table 1. Epidemiological variables of DVT and SVT in Mexico during the years 2016 to 2018 ($n = 1785$)

Variables	DVT	% DVT	SVT	% SVT	Total VTLL cases
Male	475	38.83%	18	24.32%	676
Female	750	61.32%	56	75.67%	1109
First presentation	1059	86.59%	69	93.24%	1059
Recurrence	164	13.40%	4	5.40%	191
Infection	10	0.81%	0	-	19
Average days of hospitalization	6	-	4	-	-
Average age	53	-	44	-	-
Mortality	38	2.12%	0	-	47

* VTLL: venous thrombosis of the lower limbs, DVT: deep vein thrombosis, SVT: superficial vein thrombosis.

* Results are expressed in number and percentage.

The mean age of all patients hospitalized for VTLL was 54 years (53 years in women and 55 years in men). However, the mean age was different for each type of thrombosis, being higher in patients with DVT (mean age of 53 years) compared to patients with SVT (mean age of 44 years). The presentation of VTLL by age is presented in figure 2 (Table 2).

The national average incidence of hospitalization was 1.40 per 100,000; there was a certain variation by federal entity. The states of the Mexican Republic with the highest hospitalization rate were Guanajuato with 4.46, Aguascalientes with 3.20, Baja California Sur with 2.48, Jalisco with 2.25, and Veracruz with 2.27 per 100,000 people during the years 2016 to 2018. The rate of hospitalization by state is presented in figure 3.

The average number of days of hospital stay was higher in the patients with the diagnosis of DVT,

compared with the patients with SVT (mean of 6 and 4 days respectively) (Table 1).

Most of the patients belonged in the initial presentation category with a total of 1,593 cases (1059 cases in DVT and 69 cases in SVT). The number of patients that belonged in the recurrent presentation category was lower, with a total of 191 cases (164 cases in DVT and 4 cases in SVT) (Table 1).

Ninety percent of the patients were discharged with a diagnosis of clinical improvement. However, 47 deaths were registered, of which 38 were from DVT and nine from SVT; resulting in a hospital mortality rate of 26 cases per 1000 patients (Table 1).

At the national level, the states with the highest hospital mortality were Yucatan, with a rate of 125, followed by Morelos, Nuevo León and Querétaro with 77, and Tamaulipas with 70 (mortality rate per 1000 hospitalized patients) (Fig. 4).

In relation to the deceased patients, two (4.25%) of those diagnosed with DVT presented an infection. Most of the diseased patients presented DVT and SVT for the first time (34 patients and nine patients respectively), and four of the diseased patients had a recurrent presentation, all of them in the DVT diagnosis category.

Using the proportions comparison test, it was identified that mortality in men (53%) is higher than in women (46%) (95% CI, $p < 0.05$) (Table 2).

In the mean comparison test, it was obtained as a statistically significant result that, as patient age and hospital stay increase, there is a higher probability of mortality; deceased patients had an average age of 65, and an average hospital stay of ten days. Non-deceased patients had an average age of 53, and an average of hospital stay of five days (95% CI, $p < 0.05$).

In the linear regression test, it was obtained that regardless of the age of the patient, the mortality rate is related to the number of days of hospital stay; the greater the number of days, there is a 4.38 times greater risk of death (95% CI, 2.46-6.31).

Discussion

We have described the incidence of VTLL in Mexico, the hospitalization rates differ between federal entities and some variables were different compared to other studies.

The state of the Mexican republic with the highest hospitalization rate was Guanajuato with 4.46 per 100,000 inhabitants, however Yucatan was the state with the highest mortality rate (125 per 1000 hospitalized patients).

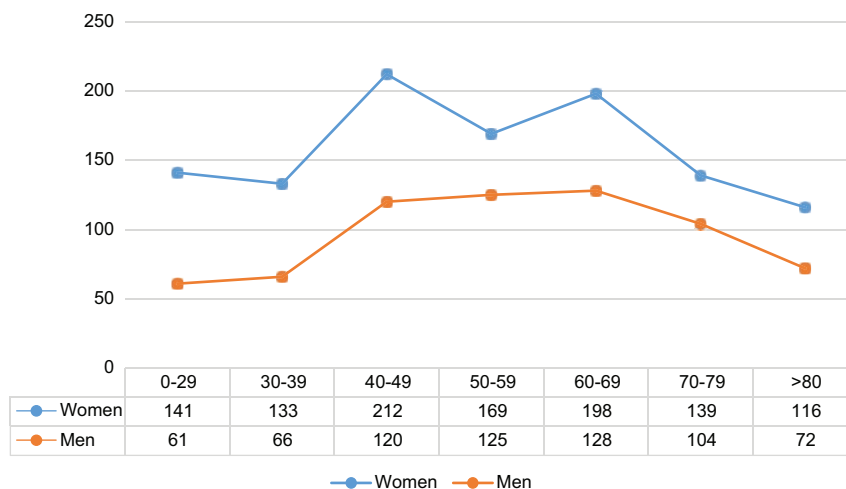


Figure 2. Distribution of cases of VTLL by age and sex in Mexico during the years 2016 to 2018. $n = 1785$.

Venous Thrombosis of the Lower Legs Hospitalization Rate in Mexico by Federal Entity 2016-2018



Figure 3. VTLL hospitalization rate by state during 2016-2018 ($n=1785$).

Hospital Mortality Rate of Venous Thrombosis by federal entities in Mexico 2016-2018



Figure 4. Hospital mortality rate by state in Mexico between 2016 and 2018.

In the reviewed literature, it is estimated that SVT is two to four times more frequent than DVT. Although, in this study, most of the patients had DVT (69%) compared to SVT (4%). A history of SVT has been identified to result in a six-fold increased risk of DVT, and at the time of diagnosis approximately 25% of patients with SVT have a concomitant VTE disease (23.4% DVT and 3.9% PE). In this review we

Table 2. Epidemiological variables of VTLL according to gender in the Mexican population during the years 2016 to 2018

Variables	Men	% Men	Women	% Women	Total
VTLL	676	38%	1109	62%	1785
DVT	474	39%	749	61%	1223
SVT	18	24%	56	76%	74
IVT	184	38%	304	62%	488
Average age	55	-	53	-	-
Average days of hospitalization	6.91	-	5.59	-	-
In-hospital infection	9	47%	10	53%	19
Recurrence	71	37%	120	63%	191
Mortality	25	53%	22	47%	47

*VTLL: venous thrombosis of the lower limbs, DVT: deep vein thrombosis, SVT: superficial venous thrombosis, IVT: nonspecific venous thrombosis.

*Results are expressed in number and percentage.

did not describe patients with this simultaneous presentation^{9,19,20}.

During the years 2016-2018 covered in this study, it was observed that the majority of cases of VTLL occurred in the female sex (62%). In the case of SVT, this proportion is even higher (76%). The incidence rate of DVT differs according to the age range, it is higher in women during the reproductive stage (16-44 years), while after 45 years of age, the disease is more common in men²⁷. This can be explained by the already known correlation with certain risk factors related to women, such as pregnancy, consumption of

hormonal therapy and contraceptives. Pregnant women are at higher risk of VTLL than non-pregnant women of similar age⁷.

Mortality rates increase markedly with age. As age increases, there is a greater risk of immobility and comorbidities, and also a decrease in muscle tone and aging of the veins, particularly in the valves². In this study, the mean age of all patients hospitalized for VTLL was 54 years; specifically in women was 53 (close to the onset of menopause), which may be related to hormonal therapy used as menopause treatment, since it increases the risk of developing VTE from two to four times. However, the average age in patients with SVT was 44 years, which contrasts with other studies reporting an average age of 60 years at the time of diagnosis⁹.

The total number of recurrent cases of VTLL were 191 (10%), of which 164 (9%) were due to DVT. Duffett et al, analyzed the recurrence rate in patients with VTE, which was 10% in one year and 30% in 5 years.⁴ VTE recurrence can be related to multiple factors. Patients who receive anticoagulant treatment for less than three months have a higher recurrence rate during the first six months after the initial event; the decision to prolong anticoagulation depends not only on the risk of recurrence, but also on the bleeding risk. Male sex has also been shown to be an independent predictor of recurrence. However, the recurrence percentage in the studied patients was the same in men and women (10%), taking as 100% the total number of cases according to gender³⁰⁻³².

In recent years, risk stratification and treatment protocols have been implemented in patients with VTE, which has generated a better choice between outpatient and in-hospital management.³⁰ It has been studied that prolonging days of hospital stay increases costs, the use of medical services, and the risk of complications, such as infections and pressure ulcers; otherwise, decreasing days of hospital stay and the use of more effective therapies, such as oral anticoagulants and local thrombolysis, have been documented to have contributed to a significant reduction in mortality³³⁻³⁵.

In this study, it was observed that the patients who died had an average of ten days of hospital stay, and in the non-deceased patients, the average was five days, so the probability of mortality from VTLL increases as the days of hospital stay. And the death of patients in whom active infection was reported (4.25%) occurred exclusively in patients diagnosed with DVT. Various epidemiological studies have

investigated the effect of infection on VT events, it has been established as an acute precipitating or triggering factor. The proposed mechanisms include the activation of the inflammatory, coagulation and fibrinolysis processes associated with thrombosis³⁶⁻³⁹.

Current evidence recommends outpatient treatment in the hospital setting in those patients at low risk and with the appropriate circumstances at home to comply with the treatment; this helps prevent exposure to nosocomial infections and contributes to increased availability of hospital beds and reduced costs. On the other hand, outpatient treatment promotes better mobility and well-being of patients, thus reducing the risk factor of physical inactivity³³⁻³⁵.

The prognostic tools such as the Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) or the Geneva Criteria, and also the treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH) and the new non-vitamin K-dependent oral anticoagulants (NACO), offer advantages in providing outpatient treatment^{33,40}.

Conclusion

Hospitalization due to VTLL is more frequent in deep veins than in superficial and nonspecific veins; it mainly affects women, however mortality is higher in men. The longer hospital stay is an important mortality factor in patients with VTLL. This statistical report is the first to report the epidemiology of venous thrombosis in Mexico for more than ten years.

Conflicts of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Coon WW, Willis PW 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation*. 1973; 48(4):839-46.

2. Rosendaal FR, VAN Hylckama Vlieg A, Doggen CJ. Venous thrombosis in the elderly. *J Thromb Haemost.* 2007; (1):310-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02489
3. Mounneh T, Penaloza A, Roy PM. Trombosis venosa profunda. *EMC-Tratado de medicina.* 2018; 22 (1): 1-6.
4. Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost.* 2019; 119(3):479-489.
5. Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(5):964-72.
6. Decousus H, Leizorovicz A. Superficial thrombophlebitis of the legs: still a lot to learn. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(6):1149-51.
7. Kesieme E, Kesieme C, Jebbin N, Irekpita E, Dongo A. Deep vein thrombosis: a clinical review. *J Blood Med.* 2011;(2): 59-69.
8. Osman AA, Ju W, Sun D, Qi B. Deep venous thrombosis: a literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2018; 11(3): 1551-1561.
9. Frías-Vargas M, García-Vallejo O, Vázquez-Gómez N, Rial-Horcajo R, Carrasco-Carrasco E, Moñux-Ducájú G, Ramírez-Torres J. Documento de consenso de la Sociedad Española de Médicos Atención Primaria y Capítulo Español de Flebología y Linfología de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular: trombosis venosa superficial de miembros inferiores en Atención Primaria. *Medicina de Familia. SEMERGEN.* 2018: 1-8.
10. Brenes M. Tromboflebitis superficial. *Rev Med Sinerg.* 2019; (4):50 -57.
11. Kafaza M, Shalhoub J, Salooja N, Bingham L, Spagou K, Davies AH. A systematic review of clinical prediction scores for deep vein thrombosis. *Phlebology.* 2017 Sep; 32(8):516-531.
12. Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med.* 2006; 21(7):722-7.
13. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg.* 1996; 24(5):745-9.
14. Kumar DR, Hanlin E, Glurich I, Mazza JJ, Yale SH. Virchow's contribution to the understanding of thrombosis and cellular biology. *Clin Med Res.* 2010; 8(3-4):168-72.
15. Dickson BC. Venous thrombosis: on the history of Virchow's triad. *Univ Toronto Med J.* 2004; 81(3):166-171.
16. Buesing KL, Mullanpudi B, Flowers KA. Deep venous thrombosis and venous thromboembolism prophylaxis. *Surg Clin North Am.* 2015; 95(2):285-300.
17. Decousus H, Epinat M, Guillot K, Quenet S, Boissier C, Tardy B. Superficial vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2003; 9(5):393-7.
18. Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, Chan P, Labropoulos N. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2005; 29(1):10-7.
19. Decousus H, Quéré I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, et al. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med.* 2010; 152 (4):218-24.
20. Cannegieter SC, Horváth E, Schmidt M, Dekkers OM, Pedersen L, Vandenbroucke JP, et al. Risk of venous and arterial thrombotic events in patients diagnosed with superficial vein thrombosis: a nationwide cohort study. *Blood.* 2015; 125(2):229-35.
21. Miri M, Goharani R, Sistanizad M. Deep Vein Thrombosis among Intensive Care Unit Patients; an Epidemiologic Study. *Emerg (Tehran).* 2017; 5(1):13.
22. Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet.* 2016; 388: 3060-3073. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)30514-1.
23. Werth S, Bauersachs R, Gerlach H, Rabe E, Schellong S, Beyer-Westendorf J. Superficial vein thrombosis treated for 45 days with rivaroxaban versus fondaparinux: rationale and design of the SURPRISE trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42(2):197-204.
24. Sicras A, De Salas M, Ruiz MB, Cuesta D, Lizano I, Betegón L, et al. Utilización de recursos sanitarios y costes asociados al diagnóstico y tratamiento de cada episodio de trombosis venosa profunda y sangrado en pacientes intervenidos de cirugía ortopédica de cadera o rodilla. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012; 56: 341-353.
25. Al-Hameed F, Al-Dorzi HM, Shamy A, Qadi A, Bakhsh E, Aboelnazar E, Abdelaal M, Al Khuwaitir T, Al-Moamary MS, Al-Hajjaj MS, Brozek J, Schünemann H, Mustafa R, Falavigna M. The Saudi clinical practice guideline for the diagnosis of the first deep venous thrombosis of the lower extremity. *Ann Thorac Med.* 2015; 10(1):3-15.
26. Wheeler HB, Anderson FA. Diagnostic methods for deep vein thrombosis. *Haemostasis.* 1995; 25(1-2):6-26. Doi: 10.1159/000217140
27. Dirección General de Información en Salud (DGIS) [Internet]. Datos abiertos. [2020, May 29]. Available from: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/da_egresoshosp_gobmx.html
28. DGIS [Internet]. Normas. [2020, May 29]. Available from: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/normatividad/normas_gobmx.html
29. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. [2020, May 29]. Available from: <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume1.pdf>
30. Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(8):464-74. (27)
31. Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2017; 23 (20):376-382.
32. Franco AI, de Ancos CL, García MJ. Recurrence risk of idiopathic venous thromboembolism. *Rev Clin Esp.* 2016; 216(9):488-494.
33. White B, Rosovsky R, Parry BA, Kabrheh C. The Outpatient Treatment of Venous Thromboembolism: Operational Impact and the Role of Novel Anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2016; 42(8):846-856.
34. Kehl W. Deep vein thrombosis in hospitalized patients: a review of evidence-based guidelines for prevention. *Dimens Crit Care Nurs.* 2006; 25(2):53-9
35. Lozano F, Trujillo-Santos J, Barrón M, Gallego P, Babalis D, Santos M, et al. Home versus in-hospital treatment of outpatients with acute deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Vasc Surg.* 2014; 59(5):1362-7
36. Lippi G, Franchini M, Favalaro EJ. Unsuspected triggers of venous thromboembolism trivial or not so trivial? *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(7):597-604.
37. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012; 125(17):2092-9
38. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Cushman M, Folsom AR. Hospitalization with infection and incident venous thromboembolism: The ARIC study. *Thromb Res.* 2017; 151:74-78.
39. Morillo R, Jiménez D, Aibar MÁ, Mastroiaco D, Wells PS, Sampéris Á, et al. RIETE investigators. DVT Management and Outcome Trends, 2001 to 2014. *Chest.* 2016; 150(2):374-83.
40. Dentali F, Di Micco G, Giorgi Pierfranceschi M, Gussoni G, Barillari G, et al. Rate and duration of hospitalization for deep vein thrombosis and pulmonary embolism in real-world clinical practice. *Ann Med.* 2015; 47(7):546-54.

Incidence of fever and bleeding after percutaneous nephrolithotomy: a prospective cohort study

Incidencia de fiebre y hemorragia post nefrolitotomía percutánea: un estudio de cohorte prospectivo

Erick Sierra-Díaz^{1,2*}, Fernando Dávila-Radilla³, Analía Espejo-Vázquez⁴, Carlos B. Ruiz-Velasco¹, Efrén Gaxiola-Pérez⁵, and Alfredo de Jesús Celis-De la Rosa²

¹Urology Department, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco; ²Public Health Department, Centro Universitarios de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco; ³Urology Department, Hospital General de Zona 33, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Bahía Banderas, Nayarit; ⁴Urology Department, Hospital General Regional Miguel Hidalgo, Secretaría de Salud, Aguascalientes, Aguascalientes; ⁵Urology Department, Hospital Ángeles Culiacán, Culiacán, Sinaloa, Mexico

Abstract

Objective: Despite relative agreement on the need for immediate peri-operative antibiotic prophylaxis in percutaneous nephrolithotomy (PCNL), there is no consensus regarding antibiotic use the days leading up to PCNL. This study aimed to report the incidence of complications during and after PCNL based on a cohort study design. **Material and methods:** We included 101 patients in a prospective schedule for PCNL. Patients were divided into 2 groups. In the exposed patients (positive urine culture) the antibiotic was indicated according to the antibiogram report, 7 days before surgery, and 7 days after surgery, and in the non-exposed patient's intravenous antibiotic empirically was administered 8 h and 1 h before surgery. **Results:** The incidence of complications for both groups was 19%. The exposed group presented complications in 27%, and 16% for the non-exposed. The relative risk of complications, in general, was 1.68 (95% CI, 0.77-3.6), the attributable risk was 11.09, and the percentage of attributable risk was 40.68%. **Conclusions:** The presence of positive urine culture is the main risk factor for the development of post-PCNL fever. Each treatment center needs to standardize its protocols to reduce the morbidity associated with surgery and to identify the main risk factors.

Keywords: Percutaneous nephrolithotomy (PCNL). Post-operative fever. Trans-operative bleeding. Antimicrobial prophylaxis. Prospective cohort. Relative risk complications.

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio es reportar la incidencia de complicaciones durante y después de la nefrolitotomía percutánea (NLP) con base en un diseño de cohorte prospectivo. **Material y métodos:** Se incluyeron 101 pacientes de forma prospectiva programados para NLP. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos. En el grupo de expuestos (cultivo de orina positivo) el antibiótico se indicó según el reporte del antibiograma, 7 días antes y 7 días después de la cirugía. En los pacientes no expuestos (cultivo de orina negativo) se administró empíricamente antibiótico intravenoso 8 h y 1 h antes de la cirugía. **Resultados:** La incidencia de complicaciones para ambos grupos fue del 19%. El grupo de expuestos presentó complicaciones

Correspondence:

*Erick Sierra-Díaz

Belisario Domínguez, 1000

Col. Independencia Oriente,

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México

E-mail: erksland@hotmail.com

Date of reception: 14-10-2020

Date of acceptance: 10-03-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001130

Cir Cir. 2022;90(1):57-63

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

en 27% mientras que para los no expuestos fue de 16%. El riesgo relativo de complicaciones en general fue de 1.68 (IC 95%, 0.77-3.6), el riesgo atribuible fue de 11.09 y el porcentaje de riesgo atribuible fue de 40.68%. **Conclusiones:** la presencia de urocultivo positivo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de fiebre post-NLP. Es importante que cada centro de tratamiento estandarice sus protocolos para reducir la morbilidad asociada con la cirugía e identificar los principales factores de riesgo.

Palabras clave: Nefrolitotomía percutánea (NLP). Fiebre post-operatoria. Hemorragia transoperatoria. Profilaxis con antibióticos. Cohorte prospectiva. Riesgo relativo de complicaciones

Introduction

Nephrolithiasis is a highly prevalent disease worldwide, with rates ranging from 7-13% in North America, 5-9% in Europe, and from 1-5% in Asia¹. In 2002, a survey reported the prevalence of kidney stones of 5.5% in Southern Mexico, and one of even up to 11% in subjects aged more than 50 years². Heritability and modifiable factors, especially environmental and dietary, have been reported to be associated with the risk of stones, including overweight and obesity, the amount and composition of fluid intake, a diet high in fruits, vegetables, and low-fat dairy products and amounts of dietary calcium intake³.

Before 2000, rates and distribution of minimally invasive surgical procedures, namely Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL), UReteroScopy (URS), and Percutaneous NephroLithotomy (PCNL) were relative stable in Medicare population. ESWL comprised 51-54%, URS 40-41%, and PCNL 3-4% of these procedures⁴. However, over time, PCNL has come to be used more frequently, especially for stones over 2 cm in size⁵.

Minimally invasive patterns regarding kidney stone management vary by country and region. In Mexico, PCNL is performed throughout the country in secondary- and tertiary-care medical centers as a favorable option for patients and physicians. The Centro Medico Nacional de Occidente (IMSS) is a tertiary reference center for patients with kidney stones from western Mexico. In 2014, the number of PCNL performed was around 126. In 2015, the number increased to 215 and, during the first half of 2016, nearly 100 PCNL were carried out.

The purpose of this study was to report the incidence of complications during and after PCNL based on a cohort study design.

Material and Methods

The research project was presented to the Local Committee for Research and Research Ethics in

Health number 1301 of The Western National Medical Center of Mexican Social Security Institute with registration number 13 CI 14 039 204 according to COFEPRIS (Federal Commission for Protection of Health Risks) as a prospective cohort design projected at 18 months (Authorization R-2016-1301-108). The cohort included patients with a diagnosis of renal lithiasis treated at the Department of Urology of the Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional de Occidente in Guadalajara, Jalisco, Mexico. All procedures were performed based on national and international standards and guidelines in order to protect patient's safety. An informed consent was obtained from all patients and if patients were under 18, from a parent and/or legal guardian.

Inclusion criteria for the cohort comprised men and women older than 16 years of age with non-complex kidney stones (staghorn calculi, associated encrusted or calcified double J stents and kidney malformations) and who were candidates for PCNL. All patients complied with the pre-surgical protocol of the institution (pre-anesthetic assessment, Internal Medicine or Cardiology). Two study groups were formed. The first was for patients of both genders, older than 16 years of age, with a positive pre-operative urine culture (exposed). The second group was made up of patients with the same characteristics as those of the first one, but with a negative urine culture report (non-exposed). The first group was given antibiotics 7 days before surgery based on the antibiogram report and continued with the same management during and 7 days after the surgery. The second group was given intravenous (i.v.) antibiotic empirically (Cefuroxime and Ciprofloxacin in case of allergy to beta lactams), two doses, 8 h and 1 h before surgery.

The procedures in both groups regarding technique were the same (same surgeon, general anesthesia, and double-flex prone position). For puncture and dilation of the tract, the bull's eye technique and the one-shot method (Amplatz sheath 26F dilators; Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) were used,

respectively, with the assistance of fluoroscopy. Details in the technique, such as fluoroscopy time and radiation received by medical personnel, may be consulted elsewhere⁶.

Patients with horseshoe kidney or other congenital malformations, those who were transplanted, and surgeries that required two or more times were not included in the study.

For the statistical analysis, univariate methods were used for absolute and relative frequencies, while means and Standard Deviation (SD) were employed for quantitative variables. The bivariate analysis-estimated Relative Risk (RR), Attributable Risk (RA), and Percentage of Attributable Risk (PRA) were utilized for complications between the two groups. The relationship between dependent and independent variables was calculated based on a crude model using a multivariate analysis. All stages of the statistical analysis were calculated with a 95% Confidence Interval (95% CI). Statistical inference was calculated with an alpha value of 0.05. The calculations were made with the Excel, Epi-Info, SPSS, and Open Epi statistical software.

Results

A total of 101 patients were included for the study. The age range was 34 to 75 years, with an average of 49.8 years for both groups. The exposed group (positive urine culture prior to surgery) was composed of 33 patients (33.67%) and the non-exposed group (negative urine culture) was composed of 68 patients (1:2.06). Table 1 shows demographic data from groups. Isolated bacteria from infected patients (exposed group) is shown in Table 2.

Forty-eight procedures were performed on the right side. Average stone volume was 6.89 cm³ for both groups (8.4 cc men, and 5.8 cc women). Average stone density was 913 Hounsfield Units (HU), and average surgical time was 40.79 min (men 45.9, and women 37.1). Table 3 summarizes general data about surgical variables.

Trans-operative bleeding requiring transfusion and post-operative fever were the complications considered. Both of these were grade II according to the modified Clavien grading system⁷.

Trans-operative bleeding (transfusion required) and post-operative fever were considered as dependent variables for the study. Regarding the former, it only presented in four patients (3.96%). In two of these patients (1.98%), the bleeding persisted for more than

Table 1. Demographic data

Variable (means)	Female	Male
Age (years)	43.3	49.1
Weight (Kilograms)	71.9	80.4
Height (meters)	1.58	1.70
Corporal Mass Index	28.77	27.93
Exposed (positive urine culture)	15	18

Table 2. Isolated microorganism from exposed group (n=33)

Microorganism	Number of cases (%)
<i>Escherichia coli</i>	23 (69.7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2 (6.06)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (12.12)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (9.09)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (3.03)

72 h; therefore, nephrectomy was necessary (Clavien grading system IV). Both of these patients were women. One of these had a pre-PCNL diagnosis of chronic kidney failure (in the kidney transplantation protocol), thus, she was not a candidate for endovascular therapy. The second patient presented hypovolemic shock and elevated levels of creatinine and urea, so neither was she selected for endovascular management.

Fever was present in 14 patients (13.86%) during the first 48 h post-PCNL (five men and nine women). An extended hospitalization time, ranging from 3-days on average, was required. No other type of complication was presented.

The nephrostomy tube was removed at 24-36 h after surgery. After hospital discharge, no patient required hospital readmission. The stone-free rate was 84%, and this was verified 1 month after surgery with a non-contrast abdominal Computed Tomography (CT) scan.

In general terms, total incidence of complications for both groups was 19%. The exposed group presented complications in 27%, while complications were found in 16% of the non-exposed group. RR of complications in general was 1.68 (95% CI, 0.77-3.6), AR was 11.09, and PAR was 40.68 of complications.

Regarding transfusion, total incidence was 3% (exposed 6%, and non-exposed 2.9%). Patients with

Table 3. Arithmetic mean of study variables

Stone volume	Stone density	Surgery time*	Used water (NS0.9%)	Fluoroscopy time*
6.89 cm ²	913 HU	40.79 minutes	4.94 liters	57 seconds
SD 7.04	SD 368.04	SD 26.88	SD 4.5	SD 24.90
95%CI 5.50-8.27	95%CI 840.3-985.6	95%CI 35.48-46.09	95%CI 4.05-5.82	95%CI 52.08-61.91

*The surgery time was measured from puncture to nephrostomy tube colocation

*The fluoroscope was adjusted to minimal dosage (10 mSv per minute)

CI: Confidence interval (t test); SD: Standard deviation.

Table 4. Multivariate analysis results (crude model)

Dependent variable	Independent variable	P value (Chi squared test)	Dependent variable	Independent variable	P value (Chi squared test)
Fever	Diabetes mellitus	>0,05	Transfusion	Diabetes mellitus	>0,05
	Chronic hypertension	>0,05		Chronic hypertension	>0,05
	Chronic kidney disease	>0,05		Chronic kidney disease	>0,05
	Amount of water	>0,05		Amount of water	>0,05
	Surgery time	>0,05		Surgery time	>0,05
	Number of tracts	>0,05		Number of tracts	>0,05

positive urine cultures presented an RR of 2.06 (95% CI, 0.30-13.9), an RA of 2.1, and a PRA of 51.47.

The incidence of fever in both groups was 13.8% (18.1% in exposed and 11.7% in non-exposed). RR was 1.54 (95% CI, 0.58-4.0), RA was 6.41, and PRA was 35.29.

Multivariate analysis included fever and transfusion as dependent variables. To complete the model as independent variables, diabetes mellitus, hypertension, chronic kidney disease, surgery time, amount of water used, and number of tracts were employed obtaining a crude model without no $p < 0.05$ between dependent and independent variables; thus, it was not possible to construct an adjusted model. Table 4 shows results of crude model.

Discussion

The results obtained in our study clearly showed that the frequency of bleeding and fever in patients submitted to a PCNL procedure is higher when the pre-operative urine culture is positive, despite the antibiotic treatment administered. The latter questions whether a 7-day antibiotic treatment prior to surgery is sufficient to avoid these two specific complications.

In 2013, a study reviewed the incidence of Urinary Tract Infections (UTI), post-operative fever, and risk

factors of post-PCNL in 96 centers⁸. A total of 5,803 patients were included in the study, in which 10% of the cases ($n = 550$) presented fever after PCNL despite receiving antibiotic prophylaxis. A total of 865 cases (16.2%) presented positive urine culture, and of these, 18.2% presented fever. Only 8.8% of patients with negative urine culture had fever⁸. These results are similar to those reported in our work; however, a multicenter study tends to entertain greater variability with regard to the results obtained. The strength in our study lies in that it was performed at a single center with the same protocol for all of patients included in the study. Another difference is that our work did not reveal a significant relationship between fever and diabetes (Odds Ratio [OR], 1.9; 95% Confidence Interval [CI], 0.70-5.5; $p = 0.2$). Our study also demonstrated a higher RR for fever in exposed patients; however, the PAR was 35.29, indicating that about 65% of fever episodes can be attributed to another cause (OR, 1.5; 95% CI, 0.58-4.0; $p = 0.3$).

In 2016, a study was published that included 138 patients with negative urine culture, renal lithiasis greater than 2 cm, hydronephrosis, and a history of previous UTI⁹. The authors considered these latter three variables as high-risk factors. Twenty-seven of these patients were treated with 7 days of

prophylaxis, other 39 patients received 2 days of prophylaxis, and 72 did not receive pre-operative antibiotics. The authors concluded that prophylaxis extended to 7 days revealed no decrease in risk of fever or tachycardia ($p > 0.05$). The analysis between groups only showed a statistically significant difference in terms of the leukocyte count ($p > 0.02$)⁹. In our study, the non-exposed group had only one of these high-risk factors, which was renal lithiasis, which was greater than 2 cm. None of the non-exposed patients presented hydronephrosis or had a history of previous UTI. A total of eight patients presented fever after PCNL (11.7%), unlike 1 patients (1.4%) in the group reported in the study by Potretzke et al.⁹. The difference between the studies regarding this percentage is evident; therefore, it is not possible to consider the same recommendation.

The meta-analysis conducted by de Jonge et al.¹⁰ included 14 studies with 54,552 patients who underwent various surgical procedures. The authors concluded that risk of surgical-site infection is nearly twice that when the prophylactic antibiotic is administered 0-60 min prior to the incision (OR, 1.89; 95% CI, 1.05-3.40) and five times higher when administered 2 h before the incision (OR, 5.26; 95% CI, 3.29-8.39)¹⁰. It is noteworthy that this report included the four types of surgical procedures described by the CDC (Centers for Disease Control and Prevention)¹¹. Our work included only clean contaminated surgery. Regarding patients who presented fever, none of these required more than 48 extra h of hospitalization, in that they registered a single peak higher than 38°C. Hospital discharge was ordered 24 h after fever, and oral antibiotics management was extended to 10 days maximum, while for those without fever, the antibiotic was administered for 7 days post-operatively in both groups.

Lojanapiwat et al., in a PCNL review study, defines the procedure in two ways: clean contaminated (uncomplicated stone without obstruction, stent, or UTI history), or contaminated (complex stone, with obstruction, nephrostomy tube, or double J stent placement). The authors also suggest that, despite a pre-operative negative urine culture, prophylaxis must be administered routinely and a culture must be performed in the presence of fever¹². Our cohort included only patients considered as clean contaminated. Despite the two prophylactic schemes used, fever was present in both groups. Although the proportion was higher in the exposed group, there was no statistically significant difference ($p = 0.6$).

Multiple authors have recommended treatment schemes based on their research, such as Chew et al., who conducted a multicenter study in 2018 that included 86 PCNL candidates considered low-risk patients. Low risk was defined as a negative pre-operative urine culture and no history of urinary drain. Forty-three patients were managed with Nitrofurantoin 100 mg every 12 h for 7 days prior to PCNL. The control group did not receive Nitrofurantoin. All patients received Ampicillin or Gentamicin in a single pre-operative dose. No statistically significant difference was shown between groups in relation to sepsis (12% vs. 14%; 95% CI, 0.163-0.122; $p = 1.0$)¹³.

Regarding European guidelines, it has been mentioned that the risk of infection in PCNL is high, that the use of antimicrobial prophylaxis has shown to reduce the risk of infectious complications in a significant manner, and that a single dose has demonstrated to be sufficient¹⁴. American Urological Association (AUA) Guidelines (Surgical Management of Stones). Statement 37, considered as a clinical principle, states that antibiotic prophylaxis should be administered even with a negative urine culture. The panel argues in this section that there is not sufficient evidence to recommend 1 week of prophylactic antibiotics in patients with a negative urine culture¹⁵.

The exposed group included in our cohort received targeted prophylaxis based on the urine culture. Despite management, the incidence of fever was greater than that of the non-exposed group. But it is important to mention that none of the patients presented fever for more than 24 h, in addition to that in two patients, the fever was probably secondary to atelectasis due to the degree of obesity. Ambulation started 24 h after PCNL.

It is very complicated to measure trans-operative bleeding due to the amount of water used in the procedure. We considered it to be a complication as long as the patient presented hypotension data during the trans-operative period and the need for transfusion. RR and PAR have already been mentioned, that is, close to 50%. The bivariate analysis of risk factors for transfusion did not show statistically significant data: diabetes mellitus (OR, 5.4; 95% CI, 0.71-41.8; $p = 0.70$); hypertension (OR, 2.7; 95% CI 0.36-20; $p = 0.3$), and chronic kidney disease (OR, 2.1; 95% CI, 0.28-15; $p = 0.4$). Other variables, such as surgical time, amount of water used, stone volume, gender, and

Body Mass Index (BMI), did not show any statistically significant relationship ($p > 0.05$).

Our study design allowed us to calculate the RR of the two complications that presented in the cohort. The results are reliable due to the standardization of the peri-operative protocol of patients with stone disease. This protocol complied with the norms of safe surgery since, despite the presence of fever and bleeding in some patients, the final results were satisfactory, achieving a very acceptable free rate of morbidity and a mortality of zero.

A few months ago, we reported the microbiological profile of urinary tract infections in our institution¹⁶. Our report showed a high resistance for most available antibiotics, such as ciprofloxacin, levofloxacin and ceftriaxone with resistances of 72.87, 69.36 and 49.27% respectively. This report allows us now to prescribe the best option of antibiotics based on antibiogram and in an empirical way for those patients who are not infected previous to PCNL.

It is clear in our results that the comorbidity plays a null role in the complications related to infection, and we agree that the presence of a positive pre-surgical urine culture comprises the main risk factor for the development of post-NLP fever. Based on the results obtained and those reported by other authors, it should be possible to investigate the use of pre-surgical treatment schemes for more than 7 days and to look for other factors that cause post-PCNL fever. The main limitations of this study were the sample ($n=101$), and the non-significative RR based on the confidence intervals. It is necessary to perform prospective, randomized cohort studies that define whether longer-term schedules are convenient, in addition to analyzing the relationship of complications with the various confounders related to PCNL.

Conclusion

To date, there is no international consensus on the ideal prophylactic scheme for PCNL with the intention of reducing complications. There are many studies that suggest prophylactic schemes; however, the variability of peri-operative protocols and confounder factors renders it difficult to generalize its application in various places. It is important for each center to standardize its protocols in order to reduce the morbidity associated with the surgery and to identify the main associated risk factors. If the latter could be achieved, it would be possible to formalize a consensus and

define the best prophylaxis and treatment scheme for reducing the incidence of post-PCNL complications.

Acknowledgments

The authors thank the surgery room personnel (anesthesiologist and nurses) and special thanks to the patients who placed their trust in the Mexican Social Security Institute and its medical personnel.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Funding

The present research has not received specific aids from agencies of the public or commercial sector. The corresponding author is responsible for submitting a competing interest statement on behalf of all authors of the paper.

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. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017;35(9):1301–20.
2. Medina-escobedo M, Zaidi M, León ER, Orozco-rivadeneira S. Prevalencia y factores de riesgo en Yucatán, México, para litiasis urinaria. *Salud Publica Mex.* 2002;44(6):541–6.
3. Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. Dietary and Lifestyle Risk Factors Associated with Incident Kidney Stones in Men and Women. *J Urol.* 2017;198(4):858–63. A
4. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC, Editorial S. Urologic Diseases in America project: Urolithiasis. *J Urol.* 2005;173(3):848–57.
5. Kerbl K, Rehman J, Landman J, Lee D, Sundaram C, Clayman R V. Current Management of Urolithiasis : Progress or Regress ? *J Endourol.* 2002;16(5):281–8.
6. Sierra-Diaz E, Gaxiola-Perez E, Beas-Ruiz Velasco C, Sedano-Portillo I, Gonzalez-Gonzalez CA, Adel-Dominguez M, et al. Exposure to Radioactive Emanations of Medical Personnel in Percutaneous Nephrolithotomy. Dose Response. 2018;16(2):1–5.
7. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205–13
8. Gutierrez J, Smith A, Geavlete P, Shah H, Kural AR, de Sio M, et al. Urinary tract infections and post-operative fever in percutaneous nephrolithotomy. *World J Urol.* 2013;31(5):1135–40.

9. Potretzke AM, Park AM, Bauman TM, Larson JA, Vetter JM, Benway BM, et al. Is extended preoperative antibiotic prophylaxis for high-risk patients necessary before percutaneous nephrolithotomy ? *Investig Clin Urol.* 2016;57:417–23.
10. de Jonge SW, Gans SL, Ateman JJ, Solomkin JS, Dellinger PE, Boermeester MA. Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(29):e6903.
11. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg.* 2017;224(1):59–74.
12. Lojanapiwat B. Infective complication following percutaneous nephrolithotomy. *Urol Sci.* 2016;27(1):8–12.
13. Chew BH, Miller NL, Abbott JE, Lange D, Humphreys MR, Pais VM, et al. A Randomized Controlled Trial of Preoperative Prophylactic Antibiotics Prior to Percutaneous Nephrolithotomy in a Low Infectious Risk Population: A Report from the EDGE Consortium. *J Urol.* 2018;200(4):801–8.
14. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, et al. EAU Guidelines on Interventional Treatment for Urolithiasis. *Eur Urol.* 2018;69(3):475–82.
15. Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, Hollenbeck BK, Pearle MS, Schaeffer AJ. Best Practice Policy Statement on Urologic Surgery Antimicrobial Prophylaxis. *J Urol.* 2008;179(4):1379–90.
16. Sierra-Díaz E, Hernández-Ríos CJ, Bravo-Cuéllar A. Antibiotic resistance: Microbiological profile of urinary tract infections in Mexico. *Cir Cir.* 2019;87(2):176–182. doi: 10.24875/CIRU.18000494

Linitis plástica: implicación pronóstica actual de un concepto clásico

Linitis plastica: current prognostic implication of a classic concept

Aingeru Sarriugarte-Lasarte^{1,2,3*}, Eva García-Alberdi⁴, Silvia Pérez-Fernández², Oihane Gutiérrez-Grijalba¹, Patricia Mifsut-Porcel¹, Yanina Kataryniuk-Di Costanzo¹, Patricia Sendino-Cañizares¹ e Iratxe Rodeño-Esteban¹

¹Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Cruces; ²Cirugía Computacional, Biocruces Bizkaia; ³Departamento de Cirugía, Universidad del País Vasco (UPV/EHU); ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Vizcaya, España

Resumen

Antecedentes: A pesar de haber sido descrita hace varios siglos, sigue sin estar clara la implicación pronóstica de la linitis plástica (LP). **Objetivo:** Analizar el impacto de la LP en la supervivencia de los pacientes intervenidos de gastrectomía por adenocarcinoma gástrico. **Método:** Estudio retrospectivo unicéntrico de los casos de LP diagnosticados en nuestro centro durante 5 años. **Resultados:** Se agruparon en LP, carcinomas difusos no LP (DNLP) y resto de adenocarcinomas (ADC). En el análisis comparativo se incluyeron 199 gastrectomías realizadas en el mismo periodo de tiempo. Con una mediana de seguimiento de 54.5 meses (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 37.0-65.0), la supervivencia mediana de la LP fue de 14 meses (IC 95%: 9-27), significativamente menor ($p = 0.002$) que en los DNLP, que fue de 51.5 meses (IC 95%: 25-70), y que en el resto de los ADC, en los que fue de 62 meses (IC 95%: 43-68). La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue estadísticamente peor en el grupo de LP (69, 15 y 8%) comparado con los grupos de DNLP (82, 54 y 44%) y ADC (89, 63 y 54%) ($p = 0.073$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$, respectivamente). En el análisis multivariante se identificó la LP como un factor de riesgo independiente de supervivencia (hazard ratio: 3.26; $p = 0.001$). **Conclusiones:** La LP es un factor pronóstico independiente asociado a mayor mortalidad por cáncer gástrico.

Palabras clave: Cáncer gástrico. Linitis plástica. Pronóstico.

Abstract

Background: Despite having been described for several centuries linitis plastica's (LP) prognostic implication remain unclear. **Objective:** To analyze the impact of LP on the survival of patients undergoing gastrectomy for gastric adenocarcinoma. **Method:** A single-center retrospective study of cases of LP diagnosed and confirmed by pathological anatomy has been carried out in a third-level center for 5 years. **Results:** They were grouped into Linitis Plastica (LP), diffuse non-LP carcinomas (DNLP) and other adenocarcinomas (ADC). 199 gastrectomies performed in the same period of time were included in the comparative analysis. With a median follow-up of 54.5 months (95% CI: 37.0-65.0), the median survival of LP was 14 months (95% CI: 9-27) significantly lower ($p = 0.002$) compared to DNLP 51.5 months (95% CI: 25-70) and the rest of ADC 62 months (95% CI: 43-68). The OS at 1, 3 and 5 years was statistically worse in the LP group (69, 15, 8%) compared to DNLP (82, 54, 44%) and ADC (89, 63, 54%) ($p = 0.073$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). In the multivariate analysis, LP was identified as an independent risk factor for OS with an HR of 3.26 ($p = 0.001$). **Conclusions:** LP is an independent prognostic factor associated with higher mortality in gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer. Linitis plastica. Prognostic.

Correspondencia:

*Aingeru Sarriugarte-Lasarte

Lukieta 3

C.P. 48100, Mungia, Bizkaia, España

E-mail: aingeru.sarriugartelasarte@osakidetza.eus

Fecha de recepción: 09-10-2020

Fecha de aceptación: 28-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001106

Cir Cir. 2022;90(1):64-73

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

Introducción

Se conoce como linitis plástica (LP) al aspecto macroscópico engrosado, rígido y sin aparente ulceración mucosa que presentan los órganos a los que afecta un carcinoma de tipo difuso. Conocido y descrito desde hace varios siglos, se ha asociado habitualmente a tumores gástricos; no obstante, aunque excepcionalmente, puede presentarse en otras localizaciones, como la colorrectal, sea como tumor primario o secundario metastásico¹. Se trata de un proceso incierto y enigmático desde el punto de vista patológico y clínico, pero sobre todo se desconoce claramente su pronóstico y cuál debe ser la actitud terapéutica². Con el objeto de valorar la implicación pronóstica que dicho proceso presenta en nuestro centro, se ha realizado un estudio de supervivencia con los casos detectados.

Método

Población de estudio

Se han estudiado todas las gastrectomías con intención curativa realizadas durante 5 años (2010 a 2014) en un hospital terciario. Por otro lado, se han analizado los casos de LP detectados por valoración macroscópica intraoperatoria y confirmación anatómopatológica de las muestras durante el mismo periodo de tiempo. Se han excluido los casos con sospecha preoperatoria por prueba de imagen no confirmada en vivo. Se ha realizado un estudio descriptivo de los casos de LP y se han comparado con los casos de cáncer gástrico resecados en el mismo periodo de tiempo.

Definición

Se define como LP el carcinoma, habitualmente de localización gástrica, que a causa de la infiltración difusa de las células tumorales produce un engrosamiento circunferencial de la pared gástrica, que sin presentar necesariamente masa tumoral conlleva una rigidez de la pared.

Características clínico-patológicas

Se resecaron con intención curativa 199 casos de cáncer gástrico, de los cuales 63 (32.8%) fueron de tipo difuso y 13 (6.5%) de ellos presentaron LP. En el

mismo periodo de tiempo, el servicio de anatomía patológica confirmó un total de 25 casos de LP. No obstante, fueron excluidos del análisis comparativo los tumores resecados sin intención curativa y los de localización extragástrica: tres casos de cáncer de localización colorrectal, solo uno de ellos de localización primaria rectal y dos como metástasis a distancia de cáncer gástrico difuso en el contexto del proceso conocido como «escudo de Blumer»³; dos de localización esofágica primaria, y otro de localización en el intestino delgado como metástasis de cáncer gástrico difuso.

Tipo de resección tumoral

El objetivo principal de la cirugía fue lograr la extirpación completa del tumor (resección R0), aunque en los casos de irresecabilidad o diseminación peritoneal no se realizó resección o se llevaron a cabo procedimientos paliativos (R2) para tratar las complicaciones relacionadas con el tumor. Los casos se clasificaron por estadios y ganglios linfáticos, según la clasificación patológica pTNM (8.ª ed.) del American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Análisis de los datos

Las variables categóricas se describen mediante frecuencias y porcentajes, y las variables continuas mediante la media y la desviación típica, en caso de seguir una distribución normal, o mediante la mediana y el rango intercuartílico en caso contrario. La comparación entre las variables categóricas se realizó con la prueba de ji al cuadrado o el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas eran < 5. Para las variables continuas se usó la prueba t de Student cuando seguían una distribución normal o el test U de Mann-Whitney en caso contrario.

Las curvas de supervivencia se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de *log-rank*, con el tiempo de supervivencia medido desde la fecha de diagnóstico por imagen o por biopsia hasta la fecha del fallecimiento o del último seguimiento. Para ver qué variables influyen en la supervivencia se realizó un análisis de regresión de Cox univariante, y aquellas variables con $p < 0.200$ se incluyeron en un análisis de regresión de Cox multivariante. Se eliminaron las variables que perdían la significación estadística ($p > 0.05$), hasta quedarnos con el modelo que se presenta en

el apartado de resultados. Estos se han expresado mediante *hazard ratio* (HR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico R (versión 3.6.1) (<https://www.R-project.org/>).

Comité de ética

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para que su información fuera utilizada con fines de investigación. Se obtuvo la aprobación del comité de ética del hospital para la realización del estudio, el cual se realizó de acuerdo con los estándares éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Resultados

Tasa de resección

Durante el periodo estudiado se han detectado 19 casos de LP de localización gástrica, de los cuales 13 (68%) pudieron ser resecados con intención curativa. Todos los tumores se presentaron en estadio localmente avanzado T3 o T4 y N+ (estadios II/III). El 32% restante mostró como hallazgo intraoperatorio enfermedad a distancia M1, a modo de carcinomatosis peritoneal, por lo que no se realizó resección tumoral completa (R2). Únicamente el 61.5% de los tumores resecados pudo considerarse R0, ya que el 38.5% presentaron afectación microscópica del margen de resección (R1).

Los casos con resección paliativa recibieron quimioterapia paliativa y aquellos con resección R0 fueron tratados mediante quimioterapia y radioterapia con intención adyuvante.

De los 199 casos intervenidos con intención curativa presentaron LP el 6.5%. De los pacientes con LP, el 76.9% eran hombres, con una edad media de 64.8 (± 12.2) años. Todos los casos de LP fueron pobremente diferenciados o indiferenciados. Según la clasificación de Lauren, todos los casos de LP fueron de histología difusa, con lo que el 15.9% de todos los tumores difusos presentaron LP. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 38.5% de los casos de LP tuvieron histología de células en anillo de sello y el 61.5% fueron de tipo pobremente cohesivo. Por otro lado, destaca que el 100% de los casos de LP presentaron afectación

gástrica transmural T3/T4, frente al 65% del resto de los casos, y una muy importante carga ganglionar tumoral: N0 7.69% vs. 30.1% y N3 71.6% vs. 23.5%, respectivamente.

La tabla 1 presenta las principales características demográficas y clínicas de la cohorte en estudio.

Análisis de supervivencia

La mediana de supervivencia de los pacientes con LP fue de 12 meses (IC 95%: 1-54): 14 meses (IC 95%: 9-27) en el grupo de tumores resecados (16,8 meses en los R0) y 3 meses en el de no resecados. El análisis univariado se refleja en los gráficos de Kaplan-Meier, mostrados en la figura 1, y en la tabla 2. La supervivencia a 1, 3 y 5 años de los casos de LP fue significativamente menor que en los grupos de tumores difusos sin LP y el resto de los adenocarcinomas. La supervivencia mediana de los pacientes con LP fue significativamente menor que la de aquellos con carcinoma gástrico difuso no LP o con el resto de los adenocarcinomas resecados en el mismo periodo de tiempo: 14 meses (IC 95%: 9-27) vs. 51.5 meses (IC 95%: 25-70) y 62 meses (IC 95%: 43-68), respectivamente. En el análisis multivariante de supervivencia global, la presencia de LP se ha mostrado como un factor de riesgo independiente de mortalidad (HR: 3.26; IC 95%: 1.58-6.72). Otros factores independientes de supervivencia global han sido la infiltración ganglionar (N) ($p < 0.002$), la linfadenectomía con más de 15 ganglios ($p < 0.001$), la resección tumoral completa (R0) ($p < 0.001$) y el tratamiento adyuvante recibido ($p < 0.013$) (Tabla 3). En un análisis multivariante realizado para valorar exclusivamente el grupo de carcinomas difusos, la LP también se muestra como un factor independiente de menor supervivencia global (HR: 2.97; IC 95%: 1.49-5.94).

Discusión

Anatomía patológica

El término «linitis plástica» fue acuñado para describir el engrosamiento de la pared gástrica que produce esta patología, refiriéndose a la semejanza con las fibras de lino que la submucosa adquiere macroscópicamente⁴. Con el tiempo, se ha utilizado para describir el aspecto macroscópico de un carcinoma con infiltración difusa que afecta cualquier órgano hueco, conservando su forma, pero quedando rígido

Tabla 1. Características clínico-patológicas

	Todos (n=199)	No LP (n=186)	LP (n=13)	p
Edad, años	68.2 ($\pm$ 11.8)	68.5 ($\pm$ 11.8)	64.8 ($\pm$ 12.2)	0.315
Edad categórica > 65 años	123 (61.8%)	117 (62.9%)	6 (46.2%)	0.249
Sexo				0.552
Hombres	134 (67.3%)	124 (66.7%)	10 (76.9%)	
Localización				0.021
Tercio superior	39 (19.6%)	33 (17.7%)	6 (46.2%)	
Cuerpo	54 (27.1%)	50 (26.9%)	4 (30.8%)	
Antro	106 (53.3%)	103 (55.4%)	3 (23.1%)	
Técnica				0.001
Gastrectomía total	60 (31.6%)	50 (28.2%)	10 (76.9%)	
Gastrectomía subtotal	130 (68.4%)	127 (71.8%)	3 (23.1%)	
Histología Lauren				< 0.001
Indeterminado o mixto	47 (24.5%)	47 (26.3%)	0 (0.00%)	
Intestinal	82 (42.7%)	82 (45.8%)	0 (0.00%)	
Difuso	63 (32.8%)	50 (27.9%)	13 (100%)	
Histología OMS				< 0.001
Indeterminado o mixto	54 (27.1%)	54 (29.0%)	0 (0.00%)	
Papilar/tubular	73 (36.7%)	73 (39.2%)	0 (0.00%)	
Células en anillo de sello	29 (14.6%)	24 (12.9%)	5 (38.5%)	
Mucinoso	10 (5.03%)	10 (5.38%)	0 (0.00%)	
Pobremente cohesivo	33 (16.6%)	25 (13.4%)	8 (61.5%)	
T patológico				0.008
T1	25 (12.6%)	25 (13.4%)	0 (0.00%)	
T2	40 (20.1%)	40 (21.5%)	0 (0.00%)	
T3	94 (47.2%)	88 (47.3%)	6 (46.2%)	
T4a/T4b	40 (20.1%)	33 (17.7%)	7 (53.8%)	
N patológico				0.011
N0	56 (28.6%)	55 (30.1%)	1 (7.69%)	
N1	37 (18.9%)	37 (20.2%)	0 (0.00%)	
N2	52 (26.5%)	48 (26.2%)	4 (30.8%)	
N3a	38 (19.4%)	32 (17.5%)	6 (46.2%)	
N3b	13 (6.63%)	11 (6.01%)	2 (15.4%)	
Linfadenectomía D				1.000
Paliativa (< 15)	11 (5.64%)	11 (6.04%)	0 (0.00%)	
D1	113 (57.9%)	105 (57.7%)	8 (61.5%)	
D2	71 (36.4%)	66 (36.3%)	5 (38.5%)	
Resección ampliada				0.074
Sí	16 (8.04%)	13 (6.99%)	3 (23.1%)	
Bordes anastomosis				0.008
Negativos	175 (88.8%)	167 (90.8%)	8 (61.5%)	
Positivos	22 (11.2%)	17 (9.24%)	5 (38.5%)	
G				<0.001
Bien diferenciado	47 (25.7%)	47 (27.6%)	0 (0.00%)	
Moderadamente diferenciado	45 (24.6%)	45 (26.5%)	0 (0.00%)	
Pobremente diferenciado o Indiferenciado	91 (49.7%)	78 (45.9%)	13 (100%)	
R				0.005
1 o 2	20 (10.2%)	15 (8.15%)	5 (38.5%)	
Adyuvancia				0.447
No	71 (45.2%)	67 (46.5%)	4 (30.8%)	
QT	23 (14.6%)	20 (13.9%)	3 (23.1%)	
QT-RT	63 (40.1%)	57 (39.6%)	6 (46.2%)	

(Continúa)

Tabla 1. Características clínico-patológicas (Continuación)

	Todos (n=199)	No LP (n=186)	LP (n=13)	p
Recidiva				0.001
Sí	103 (52.8%)	90 (49.5%)	13 (100%)	
Estadio TNM (8.ª ed.)				0.055
IA	18 (9.28%)	18 (9.94%)	0 (0.00%)	
IB	23 (11.9%)	23 (12.7%)	0 (0.00%)	
IIA	28 (14.4%)	27 (14.9%)	1 (7.69%)	
IIB	25 (12.9%)	25 (13.8%)	0 (0.00%)	
IIIA	51 (26.3%)	47 (26.0%)	4 (30.8%)	
IIIB	37 (19.1%)	31 (17.1%)	6 (46.2%)	
IIIC	12 (6.19%)	10 (5.52%)	2 (15.4%)	

LP: linitis plástica; OMS: Organización Mundial de la Salud; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

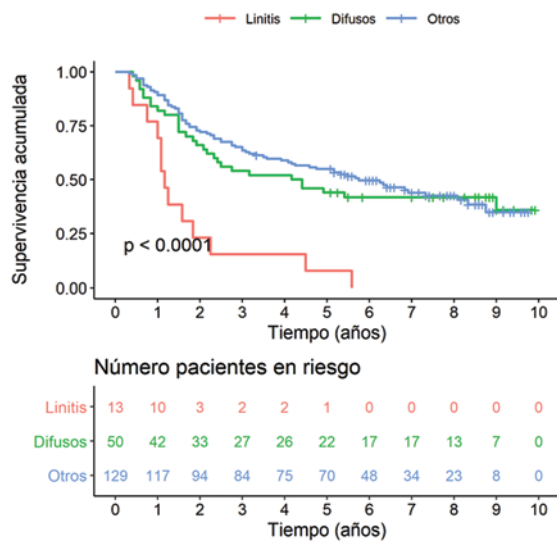


Figura 1. Gráficas de Kaplan-Meier de supervivencia global.

y contraído, como una bota de cuero. Microscópicamente se caracteriza por el aumento de tejido conectivo en la capa submucosa, con escasa celularidad pobremente cohesiva y en algunas ocasiones en forma de anillo de sello⁵.

Aunque habitualmente hace referencia a tumores gástricos, en ocasiones la LP puede afectar a otras localizaciones del tracto digestivo y urinario, presentándose como metástasis de tumores gástricos o de mama⁶. Se han descrito LP secundarias en localización colorrectal y excepcionalmente como metástasis tardía, años tras el diagnóstico, en localización intestinal^{7,8}. No obstante, también existen algunos casos en la literatura de linitis rectal primaria por adenocarcinoma de células de anillo de sello, representando menos del 0.1% de los tumores colorrectales⁹⁻¹³.

Tabla 2. Supervivencia global

Supervivencia global	LP	Difusos	No LP ni difuso	p
A 1 año	69%	82%	89%	0.073
A 3 años:	15%	54%	63%	< 0.001
A 5 años	8%	44%	54%	< 0.001
Mediana, meses	14 (9-27)	51.5 (25-70)	62 (43-68)	0.002

LP: linitis plástica.

Es complejo identificar la LP dentro de los subtipos de las clasificaciones histopatológicas de cáncer gástrico, pero casi siempre se ha reportado como morfología macroscópica de los estadios avanzados de dicha enfermedad, sin ser realmente equivalente a ninguno de estos. El tipo IV de la clasificación de Bormann hace referencia al tipo infiltrativo y difuso que produce engrosamiento gástrico sin afectación mucosa y con margen tumoral incierto^{14,15}. Microscópicamente se relaciona con el carcinoma escirro de la clasificación japonesa, clasificado por su abundante estroma formado por colágeno I y III, secretado por fibroblastos y miofibroblastos modulados por las escasas células cancerosas, dentro del proceso conocido como reacción desmoplásica¹⁶. En la clasificación de Lauren, el carcinoma de tipo difuso es el que más presenta morfología de LP, y dentro de la clasificación de la OMS suele considerarse dentro de los tumores poco cohesivos, incluyendo los tumores con células en anillo de sello y en raras ocasiones los carcinomas mucinosos. Aparentemente, tal como ocurre en el cáncer gástrico difuso hereditario ligado al gen CDH1, la desregulación de las moléculas de adhesión intercelular E-cadherinas produce la desunión celular,

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante de la supervivencia global

	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	HR	(IC 95%)	p	HR	(IC 95%)	p
Edad, años	1.02	(1.00-1.03)	0.028	1	(0.98-1.03)	0.7
Sexo, mujeres	0.93	(0.63-1,35)	0.689	1.33	(0.85-2.09)	0.213
LP AP, sí	4.11	(2.28-7.39)	< 0.001	3.26	(1.58-6.72)	0.001
Localización (ref. cardias)			0.106			
Cuerpo	0.59	(0.35-1.00)	0.049			
Antro	0.67	(0.43-1.05)	0.080			
Grado diferenciación (ref. 1)			0.001			
2	1.86	(1.02-3.38)	0.041			
3-4	2.56	(1.52-4.32)	< 0.001			
T patológico_rec1 (ref. T1)			< 0.001			
2	1.48	(0.60-3.64)	0.389			
3	3.74	(1.71-8.17)	0.001			
4	7.93	(3.49-18.0)	< 0.001			
N patológico rec (ref. N0)			< 0.001			
N patológico: N1	1.56	(0.82-2.96)	0.173			
N patológico: N2	3.28	(1.92-5.60)	< 0.001	3.44	(1.57-7.54)	0.002
N patológico: N3	5,13	(2.07-12.7)	< 0.001	4.33	(2.01-9.33)	< 0.001
Linfadenectomía D: D1	0.29	(0.15-0.56)	< 0.001	0.15	(0.07-0.33)	< 0.001
Linfadenectomía D: D2	0.28	(0.14-0.56)	< 0.001	0.14	(0.06-0.31)	< 0.001
R (ref. R0)			< 0.001			
1 o 2	3,01	(1.84-4.91)	< 0.001	3.62	(1.92-6.81)	< 0.001
Adyuvancia (ref. No)			0,003			
QT	0.76	(0.44-1.31)	0.318	0.43	(0.22-0.84)	0.013
QT-RT	0.49	(0.32-0.74)	0.001	0.31	(0.18-0.54)	< 0.001

AP: anatomía patológica; HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LP: linitis plástica; QT: quimioterapia; RT: radioterapia.

favoreciendo la migración y la infiltración tumoral. Por otro lado, las nuevas clasificaciones moleculares basadas en el comportamiento biológico de los tumores permiten clasificar más concretamente, sin grupos indeterminados, los diferentes tipos de tumores gástricos en relación con la genómica y la epigenética, orientando hacia la posible detección de dianas terapéuticas¹⁷. No obstante, aunque posiblemente la mayor parte de los casos de LP se engloben dentro del grupo estable genómicamente, muy relacionado así mismo con el cáncer gástrico difuso, ninguna de las clasificaciones hace clara referencia a la LP.

En la literatura existen escasas series y con pocos casos que definan y analicen por separado los pacientes con LP dentro de los pacientes con cáncer gástrico tratados con intención curativa². Además, son muy diversas las definiciones, tanto preoperatorias como intraoperatorias o posoperatorias, utilizadas para fijar los casos, por lo que los grupos resultan

muy diversos. En nuestro estudio se clasificaron como LP los casos con hallazgo intraoperatorio de engrosamiento circunferencial de la pared intestinal, habitualmente gástrica, que conlleva su rigidez, y con posterior confirmación anatomopatológica de la afectación tumoral difusa con reacción desmoplásica sin presencia necesaria de masa tumoral mucosa (Fig. 2).

Tal como se expone en nuestro estudio, la literatura también muestra que la LP afecta en su mayoría a hombres algo más jóvenes que aquellos con cáncer gástrico en general. La LP se presenta de manera silente, sin producir sintomatología hasta estadios avanzados, en los que la disminución de la distensibilidad gástrica puede producir náuseas y vómitos, por lo que el diagnóstico precoz resulta complejo. La endoscopia y la biopsia son el método de referencia en el diagnóstico del cáncer gástrico¹⁸. No obstante, en los casos de LP, las células pueden difundir por la submucosa hasta convertirse con rapidez en un tumor

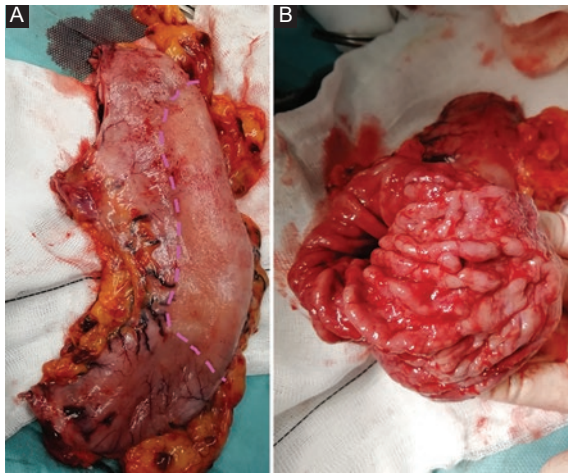


Figura 2. A: pieza quirúrgica en la que se aprecia el engrosamiento mural gástrico producido por la linitis plástica. B: pieza quirúrgica en la que se aprecia normalidad de la mucosa.

transmural, respetando hasta en el 30% de los casos la mucosa intacta¹⁹. En las ocasiones en que no se aprecia ulceración en la mucosa, esta puede mostrarse como una superficie plana de aspecto atrófico o como pliegues engrosados causados por la contracción submucosa. Por lo tanto, la LP puede afectar solo a una parte del estómago, produciendo una menor distensibilidad de ese segmento, y progresivamente ir extendiéndose a todo el estómago²⁰. Aunque la literatura muestra que puede ser diagnosticada desde estadios iniciales (T1-2), la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios avanzados de infiltración local (T3-4 > 70%). En nuestro estudio, la presentación como un tumor transmural desde el diagnóstico ha supuesto el 100% de los casos, lo que probablemente está en relación con la definición que ha servido como criterio de inclusión.

Por otro lado, la escasa celularidad del tumor comparada con el abundante estroma puede conllevar un importante número de biopsias negativas (30-36%), por lo que es preciso un alto grado de sospecha clínica para realizar biopsias aleatorias o guiadas por ecoendoscopia que, aunque con posibles falsos negativos, conducirán al diagnóstico²¹. La biopsia óptica *in vivo* mediante microscopía confocal se encuentra en desarrollo y podría ser de utilidad para el diagnóstico temprano de la LP²².

En caso de sospecharse la presencia de LP preoperatoriamente, bien por la identificación en pruebas de imagen (tránsito baritado, tomografía computarizada o resonancia magnética) o por la visualización directa por endoscopia o ecoendoscopia, con o sin

confirmación anatomopatológica en biopsias, se debe valorar la realización de una laparoscopia exploradora con lavado intraoperatorio y toma de macrobiopsias, pues al igual que en nuestro estudio (32%) varias series han mostrado la coexistencia de carcinomatosis peritoneal hasta en el 64% de los casos²³. No obstante, en muchas ocasiones la primera sospecha de LP es intraoperatoria, por observarse en el acto quirúrgico una zona gástrica con apariencia sospechosa, sin tener previamente un diagnóstico anatomopatológico de tumor indiferenciado, lo que dificulta la toma de decisiones en lo que al tratamiento respecta. Por otro lado, se han descrito metástasis a distancia con el mismo perfil de infiltración difusa, en ocasiones de neoplasias de células en anillo de sello gástricas o de mama en colon, recto o intestino delgado, incluso años después del diagnóstico de la enfermedad⁹.

Diversos estudios han buscado biomarcadores en sangre periférica, así como células circulantes, cDNA o miRNA, pero posiblemente la escasa celularidad de estos tumores no ha permitido encontrar un método diagnóstico estandarizable^{24,25}. Los futuros análisis proteómicos sobre tejido de biopsias o muestras sanguíneas podrían llegar a un diagnóstico preoperatorio más temprano y certero, con el fin de conseguir personalizar el tratamiento y mejorar el pronóstico.

En nuestra serie, un importante número de casos de LP se localizaron en el tercio superior (46.2%) del estómago, y con el objetivo de lograr unos márgenes amplios de resección, la gastrectomía total fue la técnica más utilizada (76.9%), al igual que se reporta en la literatura (62.5-88%). Aunque algunos autores llegan a dudar de la posibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico curativo en los casos de LP, clásicamente se han propuesto unos márgenes de seguridad amplios (5-8 cm) con el objetivo de conseguir una resección R0 en los tumores con infiltración difusa²⁶. No obstante, algunos estudios han intentado probar que no son necesarios unos márgenes tan amplios para la resección de este tipo de tumores²⁷. Ante la ausencia específica de estudios que analicen el valor de los márgenes de seguridad en caso de LP, se recomienda reseccionar un margen de seguridad lo suficientemente amplio que evite la resección R1, evaluándolo mediante secciones intraoperatorias congeladas, sin necesidad de realizar de entrada una gastrectomía total a todos los pacientes con LP, con el fin de evitar la morbilidad que esta conlleva. Además, la gastrectomía total sistemática tampoco garantiza la extirpación R0 del tumor en la pieza quirúrgica, ya que los

límites de infiltración son macroscópicamente imprecisos y pueden sobrepasar microscópicamente la unión esofagogástrica hacia el esófago. En nuestro caso, el 38.5% presentaron márgenes positivos (R1), cifra acorde con la literatura, en la que se reportan altas tasas de resección insuficiente (31-69%). Por lo tanto, hay que ser cauto con las resecciones limitadas, ya que en ocasiones se han descrito falsos negativos de los márgenes de resección por congelación causados por la baja celularidad de los tumores escirros con reacción desmoplásica. Posiblemente, la gastrectomía casi total o del 95%, con biopsia intraoperatoria de los márgenes quirúrgicos, podría cumplir las condiciones de resección en algunos casos, aunando las ventajas de los amplios márgenes de seguridad y las bajas tasas de morbilidad posoperatoria de la gastrectomía subtotal²⁸. Dicha resección, junto con una linfadenectomía D2 completa, podría ser el estándar de tratamiento del cáncer gástrico con LP resecable.

Ante el mayor número de casos de implantes peritoneales microscópicos, técnicas como la omentectomía completa y la bursectomía toman mayor importancia en el caso de la LP, pudiendo estar recomendadas en tumores T3/T4²⁹. Por otro lado, en los últimos años ha comenzado a desarrollarse la quimioterapia intraoperatoria (HIPEC, *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*) en el cáncer gástrico³⁰. Aunque por el momento ningún estudio ha descrito específicamente su utilidad en la LP, esta técnica resulta esperanzadora debido a la importancia de la diseminación peritoneal de estos tumores, por lo que se están llevando a cabo nuevos estudios³¹.

De la misma manera, cuando la LP se presenta en otra localización distinta de la gástrica, en caso de lesiones primarias se recomienda la resección tumoral en bloque con márgenes amplios y linfadenectomía extensa. No obstante, la mayoría de las veces se trata de lesiones secundarias metastásicas de un tumor primario gástrico o de mama, por lo que el tratamiento se realizará con carácter paliativo⁶⁻¹³.

El tratamiento neoadyuvante del cáncer gástrico presenta varias teóricas ventajas, como un mejor control local y una menor tasa de resecciones R1, y al tratarse en general de tumores localmente avanzados en el momento del diagnóstico podría considerarse en muchos casos de LP. No obstante, los resultados de diferentes esquemas quimioterápicos, desde el MAGIC hasta el actual FLOT, parecen mostrar una menor respuesta de los tumores de tipo infiltrante difuso^{32,33}. Por lo tanto, aunque algunos estudios proponen la cirugía radical de entrada basándose en la posible futilidad de

estos tratamientos y la progresión de la enfermedad durante su aplicación, probablemente presenten un perfil de quimiosensibilidad distinto, por lo que se están realizando nuevos estudios para determinar la utilidad de los tratamientos adyuvantes en este tipo de tumores³⁴. En nuestra serie, el tratamiento más utilizado en los pacientes con LP fue la quimioterapia y radioterapia posoperatoria según el esquema de Mc Donald (46.2%), que es el tratamiento más utilizado en los tumores localmente avanzados previo a la utilización de las terapias neoadyuvantes actualmente más aceptadas.

Por otro lado, la mayoría de los tumores que pueden producir LP son negativos para HER-2, por lo que la terapia dirigida con trastuzumab no está indicada. Los futuros ensayos sobre proteómica deben dirigirse a detectar posibles dianas terapéuticas, no solo celulares, sino también en el abundante estroma que presentan los tumores con LP, de modo que puedan aplicarse terapias personalizadas.

Pronóstico

Varios estudios han tratado de establecer el pronóstico de los tumores que pueden producir LP, pero las diferentes definiciones de esta hacen que los resultados sean heterogéneos. La supervivencia media es de 8 a 13.8 meses, llegando a 16.7 meses en los pacientes con tumores resecados². Del mismo modo que se observa en nuestra serie, la LP parece tener características pronósticas diferentes de los casos sin LP: estadios más avanzados en el momento del diagnóstico; mayor infiltración linfática, con gran carga ganglionar y diseminación peritoneal, pero con menor tasa de metástasis hepáticas; mayor tasa de resecciones R1 (31-69%) con positividad de márgenes quirúrgicos a pesar de una mayor tasa de gastrectomía total (62.5-100%); y mayor morbilidad perioperatoria. No obstante, aunque algunos grupos refieren que la LP no difiere en cuanto a pronóstico del resto de los cánceres gástricos si se ajusta por estadios^{35,36}, en nuestro estudio se ha mostrado como factor de riesgo independiente de mortalidad global por cáncer (HR: 3.26; IC 95%: 1.58-6.72). Incluso realizando un análisis multivariado teniendo en cuenta solo los tumores difusos, la LP se muestra como un factor independiente de mal pronóstico (HR: 2.97; IC 95%: 1.49-5.94).

Conclusiones

La LP es un concepto antiguo que ha llegado hasta el día de hoy en diferentes clasificaciones

histopatológicas sin que realmente exista una clara definición de ella. Se trata de una afección macroscópica, en la que se aprecia un órgano rígido y de paredes engrosadas, con expresión microscópica, causado por tumores con baja celularidad de escasa cohesión entre sí y abundante estroma intercelular que presenta una infiltración difusa de los tejidos afectos. A pesar de que la gran mayoría de las veces afecta al estómago de manera primaria, puede aparecer en todo el tubo digestivo y se ha descrito en localización colorrectal e intestinal, bien como origen de la enfermedad o como metástasis de carcinomas poco cohesivos de otras localizaciones.

Se trata de un proceso incierto desde el punto de vista tanto terapéutico como pronóstico. En este estudio, la LP se ha mostrado como un factor independiente relacionado con la mortalidad por cáncer. Por lo tanto, es preciso un alto grado de sospecha clínica para posibilitar un diagnóstico precoz de esta insidiosa patología, que permita un tratamiento con intención curativa. En este sentido, la cirugía debe seguir proponiéndose como parte de un tratamiento multidisciplinario potencialmente curativo del cáncer gástrico que produce LP. No obstante, son necesarias más herramientas diagnósticas, como marcadores biológicos, que permitan tomar decisiones terapéuticas individualizadas y modificar las estrategias quirúrgicas, así como detectar dianas terapéuticas dentro del contexto de la medicina personalizada.

Agradecimientos

Especial agradecimiento al Dr. Oleagoitia Cilaurre, jefe de la Sección de Cirugía Esófago-Gástrica del Hospital de Cruces, recién jubilado.

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. Brinton W. The diseases of the stomach, with an introduction on its anatomy and physiology; being lectures delivered at St. Thomas's hospital. London: J. Churchill; 1859.
2. Agnes A, Estrella JS, Badgwell B. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Oncol*. 2017;15:123.
3. Haubrich, WS. Blumer's shelf. *Gastroenterology*. 2000;118:30.
4. IARC Publications. Digestive System Tumours. World Health Organization. 5th ed. Volume 1. Chapter 3. Tumours of the stomach. Lyon, Francia. 2019.
5. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182-188. doi:10.1111/his.13975
6. Dixon CF. Carcinoma of linitis plastica type involving intestine. *Ann Surg*. 1936;103:263-72.
7. Katsinelos P, Papaziogas B, Chatzimavroudis G, Katsinelos T, Dimou E, Atmatzidis S, et al. Secondary rectal linitis plastica as first manifestation of urinary bladder carcinoma. *Ann Gastroenterol*. 2012;25:173-5.
8. Fahl JC, Dockerty MB, Judd ES. Scirrhus carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1960;111:759-66.
9. Rodríguez Ortega M, Carabias Hernández A, Rodríguez Barbero JM, Montano Navarro E, Limones Esteban M. Linitis plástica intestinal, metástasis tardía de adenocarcinoma gástrico en anillo de sello. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:391-2.
10. Laufman H, Saphir O. Primary linitis plastica type carcinoma the colon. *Arch Surg*. 1951;62:79-91.
11. Murayama H, Miura K, Sakamoto J. Primary linitis plastica of the rectum: report of four cases and review of the literature. *Surg Today*. 1996;26: 875-81.
12. Nadel L, Mori K, Shinya H. Primary linitis plastica of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 183;26:738-42.
13. Domínguez-Adame E. Linitis plástica primaria rectal: presentación de un caso clínico con abordaje quirúrgico laparoscópico. *Cirugía. Casos Clínicos*. 2008;3:2-7.
14. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (2nd edition). *Gastric Cancer*. 2021;24(1):1-21.
15. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:251-61.
16. Minamoto T, Ooi A, Okada Y, Mai M, Nagai Y, Nakanishi I. Desmoplastic reaction of gastric carcinoma: a light- and electron-microscopic immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies. *Hum Pathol*. 1988;19:815-21.
17. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al.; Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513: 202-9.
18. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v38-v49.
19. Jung K, Park MI, Kim SE, Park SJ. Borrmann type 4 advanced gastric cancer: focus on the development of scirrhus gastric cancer. *Clin Endosc*. 2016;49:336-45.
20. Endo K, Sakurai M, Kusumoto E, Uehara H, Yamaguchi S, Tsutsumi N, et al. Biological significance of localized type IV scirrhus gastric cancer. *Oncol Lett*. 2012;3:94-9.
21. Park MS, Ha HK, Choi BS, Kim KW, Myung SJ, Kim AY, et al. Scirrhus gastric carcinoma: endoscopy versus upper gastrointestinal radiography. *Radiology*. 2004;231:421-6.
22. Goetz M, Watson A, Kiesslich R. Confocal laser endomicroscopy in gastrointestinal diseases. *J Biophotonics*. 2011;4:498-508.
23. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Mochizuki Y, Yamamura Y, Fujiwara M, et al. Detection of disseminated cancer cells in linitis plastica-type gastric carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:525-31.

24. Ichikawa Y, Koshikawa N, Hasegawa S, Ishikawa T, Momiyama N, Kunizaki C, et al. Marked increase of trypsin(ogen) in serum of linitis plastica (gastric cancer, borrmann 4) patients. *Clin Cancer Res.* 2000;6:1385-8.
25. Dakubo GD. Cancer biomarkers in body fluids. Switzerland: Springer; 2017. 509 p.
26. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017;20:1-19.
27. Squires 3rd MH, Kooby DA, Poultsides GA, Pawlik TM, Weber SM, Schmidt CR, et al. Is it time to abandon the 5-cm margin rule during resection of distal gastric adenocarcinoma? A multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1243-51.
28. Azagra JS, Sarriugarte A, Ibáñez FJ. Estado actual de la gastrectomía por cáncer. «Less is often more». *Cir Esp.* 2018;96:603-5.
29. Marano L, Polom K, Bartoli A, Spaziani A, De Luca R, Lorenzon L, et al. Oncologic effectiveness and safety of bursectomy in patients with advanced gastric cancer: a systematic review and updated meta-analysis. *J Invest Surg.* 2018;31:529-38.
30. Yonemura Y, Canbay E, Li Y, Coccolini F, Glehen O, Sugarbaker PH, et al. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1123-31.
31. Brown ZJ, Hernandez JM, Ripley, RT, Davis JL. Heated intraperitoneal chemotherapy and gastrectomy for gastric cancer in the U.S.: the time is now. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8:1109-13.
32. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
33. Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:1697-708.
34. Piessen G, Messager M, Le Malicot K, Robb WB, Di Fiore F, Guilbert M, et al. Phase II/III multicentre randomised controlled trial evaluating a strategy of primary surgery and adjuvant chemotherapy versus peri-operative chemotherapy for resectable gastric signet ring cell adenocarcinomas - PRODIGE 19 - FFCD1103 - ADCl002. *BMC Cancer.* 2013;13:281.
35. Blackham AU, Swords DS, Levine EA, Fino NF, Squires MH, Poultsides G, et al. Is linitis plastica a contraindication for surgical resection: a multi-institution study of the U.S. Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1203-11.
36. Thompson RJ, Ranaghan L, Kennedy R, Clements W, Carey PD, Kennedy JA. Survival following operative management of gastric linitis plastica compared with non-operative management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017;99:228-32.

Eliminación de los efectos de humo en cirugía laparoscópica usando redes antagónicas generativas y el principio del canal oscuro

Removal of smoke effects in laparoscopic surgery via adversarial neural network and the dark channel prior

Sebastián Salazar-Colores¹, Hugo A. Moreno¹, Ulises Moya², César J. Ortiz-Echeverri³,
Luis A. Tavares de la Paz⁴ y Gerardo Flores^{1*}

¹Centro de Investigaciones en Óptica, León, Guanajuato; ²Centro de Inteligencia Artificial, Gobierno del Estado de Jalisco y Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; ³Universidad Autónoma de Querétaro, Facultad de Informática, Querétaro, Querétaro; ⁴Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato. México

Resumen

Antecedentes: Durante la cirugía laparoscópica, la calidad de la imagen puede verse gravemente degradada por el humo quirúrgico causado por el uso de herramientas de disección de tejidos que reducen la visibilidad de los órganos y tejidos.

Objetivo: Mejorar la visibilidad en cirugía laparoscópica mediante la combinación de técnicas de procesamiento de imágenes basadas en técnicas clásicas e inteligencia artificial. **Método:** Desarrollo de un enfoque híbrido para la eliminación de los efectos del humo quirúrgico, basado en la combinación del método del principio del canal oscuro (DCP, dark channel prior) y una arquitectura de red neuronal píxel a píxel conocida como red antagónica generativa (GAN, generative adversarial network). **Resultados:** Los resultados experimentales han demostrado que el método propuesto logra un mejor rendimiento que los resultados individuales de DCP y GAN en cuanto a calidad de la restauración, obteniendo (según las métricas de la proporción máxima de señal a ruido [PSNR, Peak Signal-to-Noise Ratio] y el índice de similitud estructural [SSIM, Structural Similarity Index]) mejores resultados que otros métodos relacionados. **Conclusiones:** El enfoque propuesto disminuye los riesgos y el tiempo de la cirugía laparoscópica, ya que una vez que la red está correctamente entrenada, el sistema puede mejorar la visibilidad en tiempo real.

Palabras clave: Laparoscopia. Mejoramiento de imágenes. Eliminación de humo. Procesamiento de imágenes. Red antagónica generativa.

Abstract

Background: In laparoscopic surgery, image quality can be severely degraded by surgical smoke caused by the use of tissue dissection tools that reduce the visibility of the observed organs and tissues. **Objective:** Improve visibility in laparoscopic surgery by combining image processing techniques based on classical methods and artificial intelligence. **Method:** Development of a hybrid approach to eliminating the effects of surgical smoke, based on the combination of the dark channel prior (DCP) method and a pixel-to-pixel neural network architecture known as a generative adversarial network (GAN). **Results:** Experimental results have shown that the proposed method achieves better performance than individual DCP and GAN results in terms of restoration quality, obtaining (according to PSNR and SSIM index metrics) better results than some

Correspondencia:

*Gerardo Flores

Lomas del Bosque 115

Lomas del Campestre

C.P. 37150, León, Guanajuato, México

E-mail: gfflores@cio.mx

Fecha de recepción: 31-08-2020

Fecha de aceptación: 06-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000951

Cir Cir. 2022;90(1):74-83

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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/>).

related state-of-the-art methods. **Conclusions:** The proposed approach decreases the risks and time of laparoscopic surgery because once the network is trained, the system can improve real-time visibility.

Keywords: Laparoscopy. Haze removal. Image processing. Generative adversarial network.

Introducción

La cirugía laparoscópica consiste en la inserción de una cámara y dispositivos quirúrgicos a través de pequeñas incisiones. Ha reemplazado en gran medida a la cirugía tradicional en diversos campos quirúrgicos, como la cirugía abdominal, ginecología, torácica, etc., debido a que presenta una menor incidencia de infecciones y una recuperación más rápida, y generalmente deja menos secuelas que la cirugía tradicional. En este tipo de procedimientos se realizan cauterizaciones en los tejidos, lo cual origina vapor de agua y monóxido de carbono que disminuyen la visibilidad de las cámaras usadas. Esta falta de visibilidad aumenta el tiempo de la cirugía e incluso la probabilidad de errores cometidos por el cirujano, lo que puede derivar en consecuencias negativas para la salud del paciente¹. Comúnmente, el proceso de eliminación de humo se realiza con instrumentos médicos, pero esta manera resulta costosa y poco práctica, por lo que se requiere otra opción para resolver el problema. Lo anteriormente mencionado ha motivado el desarrollo de investigación en procesamiento digital de imágenes, la cual se ha enfocado en la búsqueda de métodos para reducir los efectos del humo y, por tanto, aumentar la visibilidad.

Una de las técnicas clásicas más usadas para este propósito parte del modelo de dispersión atmosférica, en el que se estima el mapa de transmisión (el cual contiene información acerca de la densidad de humo) y las componentes de la luz en una imagen determinada². Por ejemplo, Wang, et al.¹ proponen una técnica basada en el modelo físico de la dispersión del humo, similar al modelo usado en el procesamiento de imágenes para eliminar los efectos de niebla (*dehazing*), en el que se determina el nivel de humo considerando el hecho de que en los píxeles que lo contienen se presenta un bajo contraste, así como bajas diferencias entre canales. Basándose en esta observación, se define una función de costo y se resuelve utilizando un método de Lagrange. Kotwal, et al.³ formulan la cuestión de la niebla y la eliminación de humo en las imágenes laparoscópicas como un problema de inferencia bayesiana, en el cual se usa un sistema probabilístico con modelos de las imágenes sin niebla, así como un mapa de transmisión que indica la atenuación del color

en presencia de humo. Gu, et al.⁴ implementan un sistema digital basado en el principio del canal oscuro (DCP, *Dark Channel Prior*), en donde se observa que estadísticamente las imágenes libres de niebla en exteriores contienen algunos píxeles con muy baja intensidad al menos en uno de los canales de color.

Muchos problemas en el procesamiento de imágenes, gráficos y visión requieren la conversión de una imagen de entrada a una imagen de salida determinada. Hasta hace un par de años, como se ha comentado, la mayor parte de la investigación se realizaba mediante métodos diseñados «ingenierilmente», es decir, el investigador analizaba y buscaba patrones sobre los que diseñaba un algoritmo explícito. En la actualidad, con los nuevos avances del aprendizaje automático (*machine learning*), el cual es una parte de la inteligencia artificial y trata sobre modelos que mejoran con la experiencia, la situación ha cambiado radicalmente. Ahora, gracias sobre todo al aprendizaje profundo (*deep learning*) basado en redes neuronales convolucionales (CNN, *Convolutional Neural Network*) que son capaces de encontrar patrones y abstracciones autónomamente, la tarea del investigador se enfoca en adaptar o desarrollar y ajustar un modelo de aprendizaje automático. Las redes generativas antagónicas (GAN, *Generative Adversarial Network*) propuestas en 2014 están formadas por dos redes neuronales y son una solución de propósito general que ha obtenido buenos resultados en una amplia variedad de aplicaciones que requieren un mapeo de imagen a imagen, siendo actualmente la tecnología puntera en muchas de ellas⁵⁻⁹. Las GAN constan de dos partes principales: una red neuronal que actúa como una función generadora, en la cual a partir de una imagen de entrada se genera una imagen de salida con determinados cambios, y una función discriminadora que evalúa la imagen generada con una imagen real con el fin de clasificarla como real o falsa. La idea básica de las GAN es lograr la generación de imágenes tan fieles a las originales que el discriminador no logre encontrar diferencia alguna. Isola, et al.⁵ demuestran que este enfoque es efectivo para sintetizar imágenes a partir de mapas de etiquetas, reconstruir objetos a partir de mapas de bordes y colorear imágenes originalmente en escala de grises. En

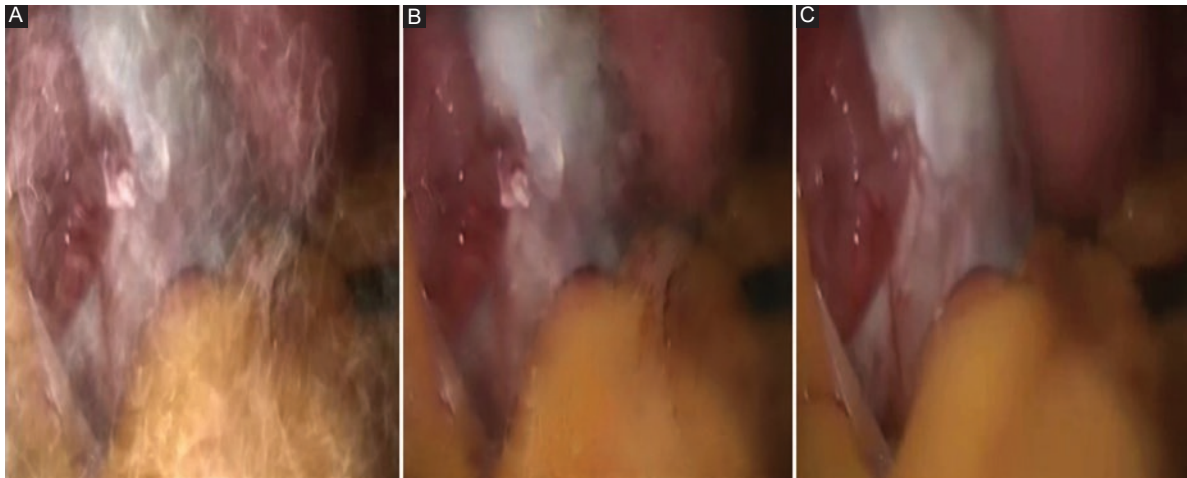


Figura 1. Funcionamiento del modelo DCP + GAN en una imagen quirúrgica laparoscópica. **A:** imágenes de entrada con humo de CO₂ sintético. **B:** nuestro resultado con DCP + GAN. **C:** ground-truth.

trabajos recientes se han propuesto arquitecturas de aprendizaje profundo para reducir el efecto del humo en las imágenes laparoscópicas^{10,11}. Chen, et al.¹² proponen el uso de las GAN para el aprendizaje no supervisado y la eliminación del humo en las imágenes. En este trabajo presentamos los resultados de aplicar una GAN y además proponemos un método híbrido que combina una técnica de procesamiento de imágenes con una GAN. En la figura 1 se muestra un ejemplo de la arquitectura aquí propuesta, en donde se usa el DCP como etapa de preprocesamiento bajo la hipótesis de la reducción en la complejidad de los patrones presentes en las imágenes que posteriormente ingresan a una arquitectura GAN.

Los experimentos fueron realizados sobre un conjunto de datos con imágenes de laparoscopia a las cuales se les generó artificialmente el efecto del humo mediante un *software* de edición de vídeo. De acuerdo con las métricas usadas para evaluar los métodos propuestos, el uso de GAN para reducir el efecto del humo mejora la reconstrucción de la imagen frente al enfoque basado en el DCP y el modelo de dispersión.

El presente trabajo está estructurado de la siguiente forma: en el apartado «II» (marco teórico) se presentan los fundamentos teóricos y conceptuales usados para la implementación de la red, así como las métricas para la evaluación de los resultados; en el apartado «III» (método propuesto) se explican las configuraciones usadas en el diseño del experimento; en el apartado «IV» (resultados) se presentan los resultados obtenidos, así como las tablas comparativas respecto a trabajos relacionados; y finalmente se incluyen una

discusión, unas conclusiones y una perspectiva de futuras investigaciones.

Marco teórico

En este apartado se presentan los fundamentos teóricos necesarios para la implementación de la metodología propuesta.

MODELO DE DISPERSIÓN ATMOSFÉRICA

La degradación atmosférica es un fenómeno físico causado por partículas en el medio atmosférico que absorben y dispersan la luz¹³. Esta degradación puede ser expresada, utilizando el modelo dicromático¹⁴, como:

$$I(x,y) = J(x,y)t(x,y) + A(1-t(x,y))$$

donde $I(x,y)$ es la intensidad de la imagen de color en cada píxel (x,y) con presencia de niebla, $J(x,y)$ es la intensidad de la imagen RGB en cada píxel (x,y) sin degradación, A es la matriz normalizada de la componente de la luz atmosférica en cada canal de la imagen y $t(x,y)$ representa el mapa de transmisión en un atmósfera homogénea, modelado por:

$$t(x,y) = e^{-\beta d(x,y)}, 0 < t(x,y) < 1,$$

donde β es el coeficiente de dispersión, que depende principalmente del tamaño de la partícula de dispersión¹⁴ y $d(x,y)$ representa la distancia de la cámara a la escena en la posición del píxel (x,y) .

Utilizando el modelo dicromático es posible obtener la imagen sin los efectos de neblina $J(x,y)$ siempre y cuando se pueda obtener una estimación precisa de $t(x,y)$ y A ¹³.

CANAL OSCURO

El canal oscuro I^{dark} para cada píxel se define como:

$$I^{dark}(x, y) = \min c \in \{RGB\} \left(\min z \in \Omega\{x, y\} \frac{I^c(z)}{A^c} \right)$$

donde $\Omega\{x, y\}$ es un kernel generalmente cuadrado centrado en la posición (x, y) (utilizar un kernel cuadrado no tiene mayor motivación que reducir al máximo el tiempo requerido para el procesamiento), $I^c(z)$ son los elementos de la imagen en las posiciones $z \in \Omega\{x, y\}$, representa cada imagen en los respectivos canales RGB y es el valor de en cada una de las componentes c .

El DCP se basa en la observación de que, en imágenes sin neblina, al menos un canal de color tiene una intensidad muy baja en algunos píxeles. En otras palabras, la intensidad en una sección Ω de la imagen debería tener un valor muy bajo en algún canal si no hay neblina entre la cámara y el objeto capturado. Esto se encuentra definido como la relación estadística entre el canal oscuro y las regiones sin neblina, donde se cumple:

$$I^{dark}(x, y) \rightarrow 0$$

La relación existente entre I^{dark} y t se expresa como:

$$t(x, y) = 1 - \omega I^{dark}(x, y)$$

donde $0 < \omega < 1$ representa el nivel de restauración. De acuerdo con He, et al.¹⁵, $\omega = 0.95$, argumentando que este valor produce un mejor aspecto en las imágenes restauradas. Por otra parte, la luz atmosférica puede ser estimada mediante la ecuación:

$$A_c = \max \sum_{c=1}^3 \left(\arg \max (x, y) \in 0.1\% \right) (h, \omega) (I^{dark}(x, y))$$

donde h es la altura y ω es el ancho de la imagen.

REDES ANTAGÓNICAS GENERATIVAS

Las GAN, presentadas en 2014 por Goodfellow, et al.¹⁶, son una clase de métodos de inteligencia artificial de aprendizaje no supervisado, implementados por un sistema de dos redes neuronales que compiten mutuamente, y un generador (G) que se encarga de generar una imagen falsa a partir del entrenamiento de muchas imágenes originales, que aprende las características fundamentales de un tipo de imagen en particular; por ejemplo, si esta etapa es entrenada con muchos rostros diferentes, tendrá la capacidad de generar

rostros falsos con características reales. En una segunda etapa se conecta un discriminador (D) que tiene como objetivo identificar si una imagen es real o falsa. Al estar conectadas las dos etapas en un proceso iterativo, el trabajo G es generar imágenes falsas con características tan reales que logre «engañar» a la etapa D, momento en que se considera que la GAN está entrenada y en la aplicación se usa solo la etapa G. Tanto la etapa G como la etapa D se implementan usando capas convolucionales. En el caso de G, se realizan operaciones convolucionales para hacer una reducción de dimensionalidad en las imágenes y posteriormente una operación inversa o deconvolucional, hasta generar una imagen de iguales dimensiones a la imagen de entrada. La etapa D, por su parte, usa operaciones convolucionales hasta el punto de tener un clasificador binario que decida si la imagen generada es real (se asigna un valor de 1) o falsa (se asigna un valor de 0).

CAPAS CONVOLUCIONALES

Las operaciones convolucionales en imágenes están inspiradas en el córtex visual del ojo humano, en donde algunas células se especializan en detectar formas particulares, como líneas y bordes. A lo largo de la jerarquía de la corteza, la complejidad de los estímulos se va incrementando. De manera análoga, las capas convolucionales conectadas en una jerarquía permiten que las primeras capas detecten características simples de la imagen y, a medida que se incrementan las capas, se van logrando niveles mayores de abstracción. Esta cualidad confiere a las redes neuronales convolucionales la capacidad de «ver» e identificar objetos. Específicamente, cada neurona de un mapa de características está conectada a una región de neuronas vecinas en la capa anterior. El nuevo mapa de características se puede obtener haciendo una convolución de la entrada y luego aplicando una función de activación.

UNIDAD LINEAL RECTIFICADA

La unidad lineal rectificada (ReLU, *Rectified Linear Unit*) es una de las funciones de activación no saturada más notable, la cual se define como:

$$a_{i,j,k} = \max(z_{i,j,k}, 0)$$

donde $z_{(i,j,k)}$ es la entrada de la función de activación en la ubicación (i, j) en el canal k -th. ReLU es una función lineal por partes que poda la parte negativa a cero y retiene la parte positiva. La simple operación

$\max(\cdot)$ de ReLU le permite computar mucho más rápido que las funciones de activación sigmoide o $\tanh(\cdot)$, y también induce la dispersión en las unidades ocultas y permite a la red obtener fácilmente representaciones dispersas. Se ha demostrado que las redes profundas pueden ser entrenadas eficientemente usando ReLU¹⁷.

REDES CONDICIONALES GENERATIVAS ANTAGÓNICAS

Las GAN son modelos generativos que aprenden un mapeo a partir de un vector de ruido aleatorio z para una imagen de salida y , $G:z \rightarrow y$. Por su parte, las redes condicionales generativas antagónicas (cGAN) aprenden a partir de la imagen de entrada x y el vector de ruido aleatorio z^5 , es decir, $G:x, z \rightarrow y$. Este tipo de red es muy utilizado en métodos que requieren una traslación de imagen a imagen.

Método

En este apartado se describe la metodología usada para la obtención de los datos y la implementación del algoritmo propuesto.

Obtención de la base de datos

Las imágenes utilizadas en este trabajo se obtuvieron de vídeos de distintos repositorios públicos, así como de vídeos proporcionados por un grupo de médicos especialistas en cirugía laparoscópica. Puede verse un vídeo comparativo de los resultados de los métodos propuestos en un vídeo quirúrgico real en <https://www.youtube.com/watch?v=QvUKcHonCHw&feature=youtu.be>. De los vídeos disponibles se obtuvieron 6000 imágenes representativas de diferentes niveles de afectaciones por humo. Para generar los datos de entrada se simuló artificialmente el humo, usando el *software* de procesamiento gráfico de código abierto Blender, formando imágenes de entrada con dimensiones de 512 × 512 píxeles.

Métricas

Para tener una visión del desempeño del método propuesto en este trabajo se evalúan los resultados empleando métricas ampliamente utilizadas en la literatura: la proporción máxima de señal a ruido (PSNR, *Peak Signal-to-Noise Ratio*) y el índice de similitud estructural (SSIM, *Structural Similarity*

Index). A continuación se explican brevemente estos conceptos:

- La PSNR es una medida cuantitativa de la calidad de una reconstrucción¹⁸. Se utiliza ampliamente en imágenes. Para definir la métrica PSNR es necesario definir el error cuadrático medio (MSE, *Mean Squared Error*), el cual, para dos imágenes monocromas I y J de tamaño $m \times n$, se define como:

$$MSE = \frac{1}{mn} \sum_{i=0}^{m-1} \sum_{j=0}^{n-1} \|I(i, j) - J(i, j)\|^2$$

Y la PSNR se obtiene mediante una relación logarítmica de base 10 dada por:

$$PSNR = 10 \log \left(\frac{MAX_I^2}{MSE} \right) = 20 \log \left(\frac{MAX_I}{\sqrt{MSE}} \right)$$

donde $MAX = 2^B - 1$ y B es el número de bits utilizados en la imagen. Valores altos de PSNR indican mejores restauraciones.

- El SSIM es una métrica de similitud de imagen perceptiva que fue propuesta como alternativa al MSE y la PSNR para aumentar la correlación con la evaluación subjetiva. Para las imágenes originales y reconstruidas I y J , el SSIM se define como:

$$SSIM(I, J) = \frac{(2\mu_I\mu_J + C_1)(2\sigma_{IJ} + C_2)}{(\mu_I^2 + \mu_J^2 + C_1)(\sigma_I^2 + \sigma_J^2 + C_2)}$$

donde μ , σ y σ_{IJ} son la media, la varianza y la covarianza de las imágenes, respectivamente.

Método propuesto

El método propuesto se basa en el supuesto de que una red neuronal cGAN tiene un mejor rendimiento en tanto su entrada sea más parecida a su salida esperada. Se espera entonces que al aplicar el canal oscuro antes de entrenar la red neuronal, el rendimiento de esta se vea incrementado. Para realizar un análisis del rendimiento del enfoque propuesto se propusieron tres experimentos:

- 1) Técnica basada en el canal oscuro:

El canal oscuro ha dado excelentes resultados en tareas de *dehazing*; no obstante, el problema abordado es distinto, ya que la atmósfera no es homogénea, por lo que ya no existe una relación entre el canal oscuro y la distancia de los objetos. Sin embargo, la distancia $d(x)$ de la cámara al cuerpo humano es despreciable, por lo cual el canal oscuro

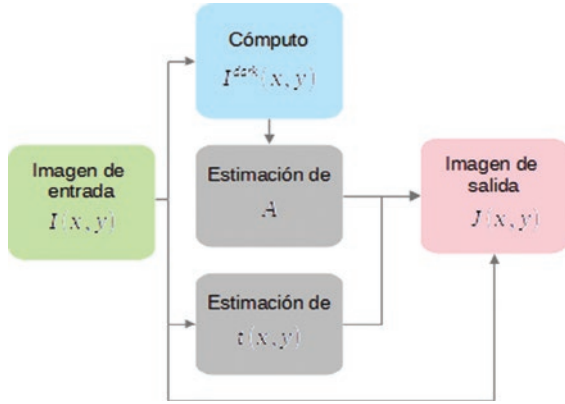


Figura 2. Método basado en DCP.

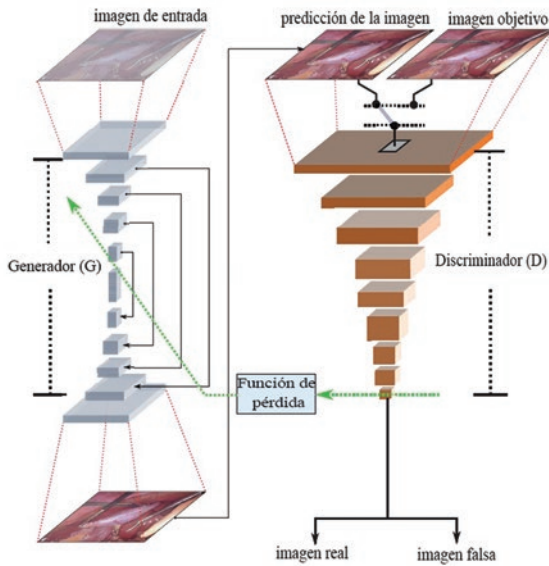


Figura 3. Método basado en DCP. Diagrama de la arquitectura cGAN. La imagen de entrada pasa a través de varias capas convolucionales hasta lograr una reducción de dimensionalidad en la capa intermedia de la estructura generadora (G). Seguidamente se realiza un proceso inverso con capas convolucionales transpuestas, hasta llegar a una imagen con igual dimensionalidad a la imagen de entrada, la cual será la predicción de la imagen sin ruido (humo de CO₂). Por otra parte, un discriminador (D) basado en operaciones convolucionales compara la predicción de la imagen con la imagen objetivo.

tiene una correspondencia directa con el coeficiente de dispersión β . Por esta razón, el canal oscuro tiene también validez para esta condición. La relación entre el canal oscuro y la transmisión se puede expresar como:

$$t(x, y) = 1 - \omega I^{\text{dark}}(x, y)$$

Sustituyendo (1) en (5) y considerando además que la atmósfera no es homogénea, se obtienen diferentes coeficientes de dispersión para cada elemento (x, y) :

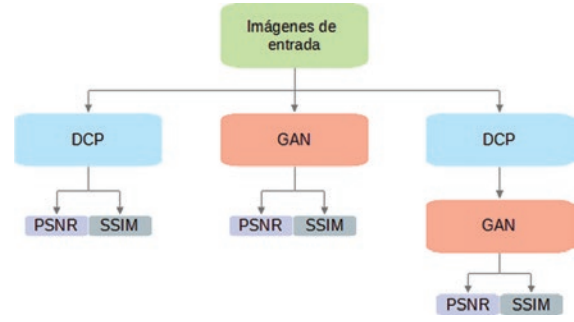


Figura 4. Metodología propuesta para la evaluación de desempeño.

$$e^{-\beta(x,y)d(x,y)} = 1 - \omega I^{\text{dark}}(x, y)$$

Por tanto:

$$I^{\text{dark}}(x, y) = \frac{1 - e^{-\beta(x,y)d(x,y)}}{\omega}$$

Suponiendo la distancia del cuerpo constante y $\omega=1$:

$$I^{\text{dark}}(x, y) = 1 - e^{-\beta(x,y)d(x,y)}$$

Podemos decir que la relación del canal oscuro con la transmisión está en función ahora del coeficiente y la densidad de partículas β en cada uno de los píxeles, resultando útil para la eliminación de los efectos.

En la figura 2 se muestra el método basado en el DCP implementado.

2) Utilizando la cGAN propuesta:

En la figura 3 se muestra un diagrama de la red neuronal utilizada. En las tablas 1 y 2 se muestran la arquitectura y los hiperparámetros del generador y del discriminador empleados. Como función de optimización en la red neuronal se empleó la estimación del momento adaptativo (ADAM, *Adaptive Moment Estimation*). Este algoritmo es una extensión del descenso de gradiente estocástico para actualizar los pesos de red de forma iterativa en función de los datos de entrenamiento; recientemente ha visto una adopción más amplia para aplicaciones de aprendizaje profundo en visión por computadora y procesamiento de lenguaje natural. Como métrica de pérdida se utiliza el MSE, el cual se usa como la función de pérdida para la regresión.

3) Usando una combinación de los enfoques mencionados:

Las imágenes de entrada en la figura 3 son las imágenes de salida J de la figura 2. La evaluación del desempeño para cada caso se representa en la figura 4, en la que se muestra la metodología

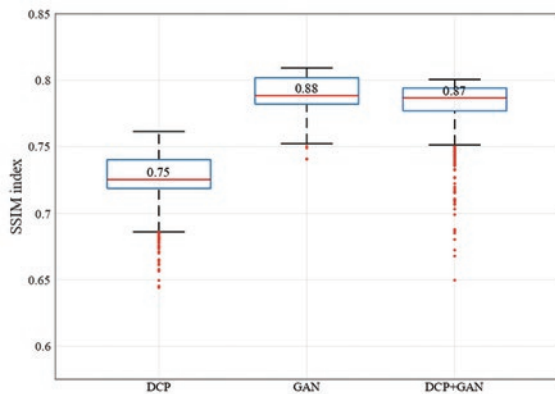


Figura 5. Comparación del desempeño de los métodos propuestos de acuerdo con el SSIM.

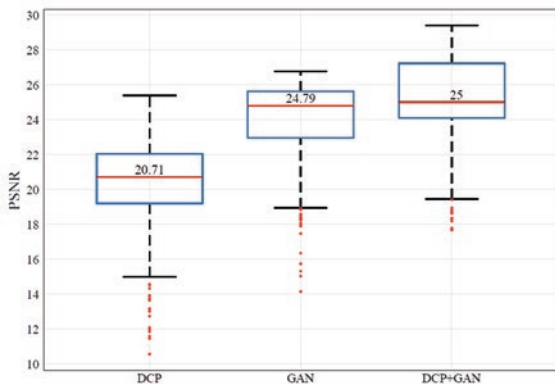


Figura 6. Comparación del desempeño de los métodos propuestos de acuerdo con la PSNR.

propuesta para evaluar el desempeño de las tres configuraciones mencionadas.

Configuración de los experimentos

Los experimentos fueron realizados con una computadora con un procesador Ryzen Threadripper 1900, 128 Gb de memoria RAM y una tarjeta gráfica Nvidia RTX 2080 Ti, usando Linux Ubuntu 18.10, Python 3.5, Librerías OpenCV 3.3 y Keras 2.1.0.

Resultados

En las figuras 5 y 6 se muestra la comparación de las métricas SSIM y PSNR para los métodos DCP, cGAN y DCP-cGAN. La primera observación importante en estas figuras es la mejora significativa de los métodos cGAN y DCP-cGAN frente a la reconstrucción basada únicamente en DCP, el cual alcanzó valores de SSIM =

Tabla 1. Arquitectura de la red generadora utilizada

Capa	Conv	Kernel	Salto	Definición	Tamaño
1	64	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(256, 256, 4)
2	128	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(128, 128, 128)
3	256	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(64, 64, 256)
4	512	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(32, 32, 512)
5	512	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(16, 16, 512)
6	512	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(8, 8, 512)
7	512	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(4, 4, 512)
8	512	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(1, 1, 512)
9	512	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU->Dp(0.5)	(2, 2, 1024)
10	512	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU->Dp(0.5)	(4, 4, 1024)
11	512	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU->Dp(0.5)	(8, 8, 1024)
12	512	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU->Dp(0.5)	(16, 16, 1024)
13	512	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU	(32, 32, 1024)
14	256	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU	(64, 64, 512)
15	128	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU	(128, 128, 256)
16	64	4	2	Deconv->Batchnorm->ReLU	(256, 256, 128)
17	3	4	2	Tanh	(512, 512, 3)

0.75 y PSNR = 20.71, mientras cGAN alcanzó valores de SSIM = 0.88 y PSNR = 24.79. En cuanto al desempeño entre cGAN y DCP-cGAN, se observa que la métrica de PSNR fue ligeramente superior para DCP-cGAN, con un valor PSNR = 25.00, frente a PSNR = 24.79 logrado por cGAN. En el caso de la métrica SSIM, cGAN obtuvo un valor medio de SSIM = 0.88, frente a SSIM = 0.87 con DCP-cGAN. El hecho de agregar una etapa previa DCP antes de la cGAN abre un camino a una arquitectura de *deep learning* que enfoque el aprendizaje en las regiones de mayor incidencia de humo.



Figura 7. Comparación de los resultados con los métodos utilizados. **A:** imágenes de entrada con humo de CO_2 sintético. **B:** DCP. **C:** GAN. **D:** DCP + GAN. **E:** ground-truth.

Los resultados actuales pueden ser mejorados ajustando los parámetros del canal oscuro, así como hiperparámetros como el número de capas ocultas, el número de convoluciones por capa y tamaño de los filtros en la convolución, entre otros.

Discusión

La figura 7 muestra una comparación que permite observar cualitativamente el desempeño de los distintos métodos implementados. Si bien la técnica basada

Tabla 2. Arquitectura de la red neuronal discriminadora utilizada

Capa	Conv	Kernel	Salto	Definición	Tamaño
1	64	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(256, 256, 4)
2	128	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(128, 128, 128)
3	256	4	2	Conv->Batchnorm->Leaky ReLU	(64, 64, 256)
4	0	0	0	ZeroPadding2D	(32, 32, 512)
5	512	4	1	Conv	(16, 16, 512)
6	0	0	0	BatchNorm->Leaky ReLU->ZeroPadding	(8, 8, 512)
7	1	4	1	Conv	(4, 4, 512)

únicamente en DCP logra reducir de manera significativa la presencia de humo en las imágenes, se puede apreciar también una alteración en los colores originales. Por su parte, la técnica basada solo en GAN conserva mejor los colores originales de la imagen y logra una buena reducción del humo, pero algunos detalles finos, principalmente los bordes y los reflejos de luz, se ven alterados con respecto al *ground-truth*. Finalmente, el método propuesto DCP + GAN logra una reducción del humo conservando también los colores originales, así como una mejor recuperación de zonas con altos niveles de brillo y de bordes, en comparación con cada una de las técnicas por sí solas.

Los resultados cuantitativos y cualitativos indican que la combinación de cGAN con una etapa previa en la que se calcule el canal oscuro ayuda a la identificación de las regiones con presencia de humo, haciendo que la generación de imágenes sintéticas por parte de cGAN se enfoque más en dichas regiones que en el resto de la imagen. Algo muy importante que se debe mencionar es que, aunque se visualiza un mejor rendimiento con el método propuesto DCP + cGAN, la ventaja no es significativa en términos estadísticos, ya que como se puede ver en las figuras 5 y 6 existe un solapamiento en los *boxplots*; sin embargo, los resultados son un buen punto de inicio para la experimentación de una mezcla de conceptos más refinada.

Conclusiones

En este artículo se propone un método para mejorar la reducida visibilidad en imágenes laparoscópicas causada por la obstrucción visual debida al humo generado por la combustión de los tejidos durante la

cirugía. El método propuesto se basa en la combinación de un método clásico de procesamiento, el DCP, y un método de inteligencia artificial, la cGAN. Este método es capaz de reducir la influencia del humo en la imagen de salida y recuperar la gama de colores similar a la imagen original, mostrando que un método híbrido puede incrementar el desempeño de otros métodos. Esta combinación de técnicas ha mostrado tener un alto desempeño en la reconstrucción de las imágenes objetivo, de acuerdo con las métricas PSNR e SSIM usadas en el presente trabajo.

Este artículo abre un nuevo panorama en la investigación relacionada al mostrar que la mezcla de un método clásico con uno de inteligencia artificial puede superar los resultados de ambos aislados. Como trabajo futuro, se espera mejorar el comportamiento de la cGAN al agregar una función de pérdida especialmente diseñada para la resolución del problema expuesto. Por otra parte, se plantea hacer una búsqueda exhaustiva de los parámetros en el modelo de dispersión con el fin de ajustar la etapa de preprocesamiento en la entrada de la cGAN.

Agradecimientos

Hugo A. Moreno desea agradecer especialmente al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo financiero brindado para sus estudios de maestría.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe 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. Wang C, Cheikh FA, Kaaniche M, Beghdadi A, Elle OJ. (2018). Variational based smoke removal in laparoscopic images. Biomed Eng Online. 2018;17:139.

2. Xu Y, Wen J, Fei L, Zhang Z. Review of video and image defogging algorithms and related studies on image restoration and enhancement. *IEEE Access*. 2015;4:165-88.
3. Kotwal A, Bhalodia R, Awate SP. Joint desmoking and denoising of laparoscopy images. En: 2016 IEEE 13th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI). p. 1050-4.
4. Gu L, Liu P, Jiang C, Luo M, Xu Q. Virtual digital defogging technology improves laparoscopic imaging quality. *Surg Innov*. 2015;22:171-6.
5. Isola P, Zhu JY, Zhou T, Efros AA. (2017). Image-to-image translation with conditional adversarial networks. En: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*; 2017. p. 1125-34.
6. Karras T, Laine S, Aila T. (2019). A style-based generator architecture for generative adversarial networks. En: *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*; 2019. p. 4401-10.
7. Chen Y, Jakary A, Avadiappan S, Hess CP, Lupo JM. Qsmgan: improved quantitative susceptibility mapping using 3d generative adversarial networks with increased receptive field. *NeuroImage*. 2020;207:116389.
8. Zhang Y, Gan Z, Fan K, Chen Z, Henao R, Shen D, et al. Adversarial feature matching for text generation. *arXiv:1706.03850 [stat.ML]*. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1706.03850>
9. Zhang H, Sindagi V, Patel VM. (2019). Image de-raining using a conditional generative adversarial network. *arXiv:1701.05957 [cs.CV]*. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1701.05957>
10. Wang C, Mohammed AK, Cheikh FA, Beghdadi A, Elle OJ. Multiscale deep desmoking for laparoscopic surgery. *Medical Imaging 2019: Image Processing*. International Society for Optics and Photonics. 2019;10949:109491Y.
11. Bolkar S, Wang C, Cheikh FA, Yildirim S. Deep smoke removal from minimally invasive surgery videos. En: 25th IEEE International Conference on Image Processing (ICIP); 2018. p. 3403-7.
12. Chen L, Tang W, John WN. Unsupervised learning of surgical smoke removal from simulation. The 11th Hamlyn Symposium on Medical Robotics Proceedings, June 2018. p. 24- 27. 2018.
13. Li B, Ren W, Fu D, Tao D, Feng D, Zeng W, et al. Benchmarking single-image dehazing and beyond. *IEEE Trans Image Process*. 2018;28:492-505.
14. Gibson KB, Nguyen TQ. Fast single image fog removal using the adaptive Wiener filter. En: 2013 IEEE International Conference on Image Processing; 2013. p. 714-8.
15. He K, Sun J, Tang X. Single image haze removal using dark channel prior. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell*. 2011;33:2341-53.
16. Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, Xu B, Warde-Farley D, Ozair S, et al. (2014). Generative adversarial nets. *arXiv:1406.2661 [stat.ML]*. Disponible en: <https://arxiv.org/abs/1406.2661>.
17. Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. En: *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2012. Disponible en: <https://proceedings.neurips.cc/paper/2012/file/c399862d3b9d6b76c8436e924a-68c45b-Paper.pdf>.
18. Huynh-Thu Q, Ghanbari M. Scope of validity of PSNR in image/video quality assessment. *Electronics Letters*. 2008;44:800-1.

Factores de riesgo asociados a fuga anastomótica intestinal en cirugía electiva

Risk factors associated to intestinal anastomotic leakage in elective surgery

Martín A. Bolívar-Rodríguez^{1*}, Francisco Magaña-Olivas¹, Marcel A. Cázarez-Aguilar¹, Adrián Pamanes-Lozano¹, Benny A. Osuna-Wong² y Felipe de J. Peraza-Garay³

¹Servicio de Cirugía General; ²Servicio de Coloproctología; ³Departamento de Estadística. Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital Civil de Culiacán, Culiacán, Sinaloa, México

Resumen

Antecedentes: La fuga de una anastomosis intestinal es la complicación quirúrgica más temida de la cirugía digestiva y se asocia con un aumento significativo de la morbilidad y de la estancia hospitalaria. **Objetivo:** Analizar los factores de riesgo asociados a la fuga de anastomosis intestinal en cirugía electiva. **Método:** Estudio observacional y retrospectivo en el que se recabaron los expedientes de los pacientes operados de anastomosis intestinal en forma electiva en un hospital de segundo nivel de enero de 2007 a enero de 2017. **Resultados:** Se incluyeron 64 pacientes, de los cuales siete presentaron fuga de la anastomosis. Los factores de riesgo asociados a fuga anastomótica estadísticamente significativos fueron consumo de cocaína ($p = 0.030$), neoplasia como patología primaria ($p = 0.008$), tratamiento con neoadyuvantes para neoplasia ($p = 0.003$) y anastomosis término-terminal ($p = 0.037$). Los pacientes con fuga tuvieron una estancia intrahospitalaria más prolongada y una mortalidad del 14.3%. **Conclusiones:** Los factores de riesgo asociados con la presencia de fuga anastomótica encontrados en este estudio son consistentes con los reportados en la literatura mundial. Sin embargo, en nuestros resultados cabe destacar el uso de cocaína como factor de riesgo, con significancia estadística.

Palabras clave: Anastomosis. Factores de riesgo. Fuga anastomótica. Cirugía electiva.

Abstract

Background: The intestinal anastomotic leakage is the most feared surgical complication of a digestive surgery and is associated with a significant increase of morbidity, mortality and hospital stay. **Objective:** Analyze the risk factors to the intestinal anastomotic leakage in elective surgery. **Method:** Observational and retrospective study in which we include patients with intestinal anastomosis, in elective surgery at the second level hospital from January 2007 to January 2017. **Results:** 64 patients were included in the study, in which 7 presented anastomotic leakage. The statistically significant risk factors associated with anastomotic leakage were, cocaine use ($p = 0.030$), neoplasia as a primary pathology ($p = 0.008$), neoadjuvant treatment for neoplasia ($p = 0.003$), and end-to-end anastomosis ($p = 0.037$). Patients with a leakage had a longer hospital stay and a mortality of 14.3%. **Conclusions:** The risk factors associated with the presence of anastomotic leakage found in this study are consistent with the reported worldwide literature. However, in our results, it is worth highlighting the use of cocaine as a risk factor, with statistical significance.

Keywords: Anastomosis. Risk factors. Anastomotic leakage. Elective surgery.

Correspondencia:

*Martín A. Bolívar-Rodríguez

Eustaquio Buelna, 91

Col. Gabriel Leyva

C.P. 80030, Culiacán, Sin., México

E-mail: bolivarmartin64@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-12-2020

Fecha de aceptación: 16-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001324

Cir Cir. 2022;90(1):84-89

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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

La fuga anastomótica (FA) es una de las complicaciones más temidas en cirugía digestiva. A pesar de los avances en las técnicas anastomóticas, la monitorización posoperatoria y el diagnóstico, su incidencia y sus consecuencias no han cambiado durante los últimos 50 años. La FA puede tener repercusiones en los pacientes en cuanto a mortalidad y morbilidad a corto y largo plazo. Muchos cirujanos consideran que la FA es el mayor desafío en la cirugía digestiva¹.

Desde 1991 se han introducido más de 50 definiciones de fuga (dehiscencia) anastomótica, sin que haya una ampliamente aceptada. En 2015, un grupo internacional de expertos en cirugía gastrointestinal, denominado International Multispecialty Anastomotic Leak Global Improvement Exchange (IMAGInE), definió en consenso la fuga anastomótica en cualquier parte del tracto digestivo como un «defecto de la integridad en una unión quirúrgica entre dos vísceras huecas con comunicación entre el compartimiento intraluminal y extraluminal», clasificándola en A, B o C según las necesidades terapéuticas de la FA^{1,2}.

La incidencia de FA es variable (1-24%) dependiendo del tipo de anastomosis realizada y a qué nivel del tracto digestivo³.

Dentro de su fisiopatología se menciona con frecuencia la disminución del flujo sanguíneo, ya que ocasiona una perfusión intestinal deficiente, aunque no ha sido probado debido a que la detección de una perfusión inadecuada en el transcurso de la cirugía es complicada⁴.

El diagnóstico es sencillo al observar la salida de material intestinal a través del drenaje o de la herida quirúrgica; sin embargo, puede ser un signo tardío y es de gran importancia tener un diagnóstico temprano para un tratamiento exitoso y así disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad⁵. La capacidad del cirujano de predecir una fuga antes o poco después de la cirugía es muy baja (sensibilidad del 38-62% y especificidad del 46-52%)⁶, por lo que se han buscado marcadores bioquímicos para su diagnóstico temprano, antes de la aparición de signos sistémicos del paciente, incluso antes de la leucocitosis, como la proteína C reactiva y la procalcitonina; sin embargo, tienen altos valores predictivos negativos (89-97%), baja sensibilidad y bajos valores predictivos positivos².

La tomografía computarizada contrastada con medio hidrosoluble es el estudio de imagen más usado para el diagnóstico de FA, pero la literatura no es

concluyente en cuanto a que sea lo mejor (sensibilidad del 74,3% frente al 68% sin contraste)⁷.

Hay estudios, la gran mayoría en pacientes con cirugía colorrectal, que han descrito múltiples factores de riesgo para que se presente una FA, como los relacionados con el paciente, el entorno hospitalario, la experiencia del cirujano y la técnica quirúrgica, entre otros⁸.

El propósito de este estudio fue analizar los factores de riesgo que llevaron a los pacientes a presentar una FA en cirugía electiva en nuestro centro hospitalario.

Método

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en el que se recabaron los expedientes de los pacientes que fueron sometidos a una anastomosis intestinal de manera electiva en un hospital de segundo nivel en un periodo de 10 años, de enero de 2007 a enero de 2017. Se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes a partir de 18 años de edad, sin distinción de sexo, que fueron intervenidos quirúrgicamente de anastomosis intestinal mecánica o manual, con y sin FA, que contaban con expediente clínico completo para la extracción de las variables de interés. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, con cirugía de urgencia y los sometidos a una anastomosis intestinal con expediente clínico que no presentaba todas las variables de interés.

Se hicieron dos grupos, uno con los pacientes que no presentaron FA y otro con los que sí la presentaron. Se siguió la definición de FA del grupo IMAGInE. Las variables categóricas y sus definiciones fueron la edad en años desde el nacimiento hasta el momento de la cirugía; el sexo, conforme a los caracteres sexuales externos para su atribución fenotípica como masculino o femenino; las toxicomanías, por referencia del paciente de ser usuario de compuestos químicos adictivos y nocivos para la salud (específicamente tabaco, alcohol o drogas como cocaína y otras); la comorbilidad, por la presencia de otras afecciones que pudieran condicionar o agravar la patología (neuropatía, nefropatía, hepatopatía, cardiopatía, neoplasia, diabetes o hipertensión); la causa, determinada por la patología que originó la intervención para realizar la anastomosis (trauma, neoplasia o patología benigna abdominal); la localización, conforme a la situación anatómica donde se realizó la anastomosis, considerada como alta o baja; la técnica, manual o mecánica, del procedimiento quirúrgico realizado para la anastomosis; la preparación intestinal,

determinada por la utilización de Macrogol/NaHCO₃/HCl/KCl, enema de fosfato sódico, enema jabonoso, picosulfato de sodio o desconocido; y el drenaje, condicionado por la utilización al término de la cirugía de anastomosis de Penrose, drenaje de silicón con presión negativa baja, drenaje de plástico con presión negativa alta o ninguno.

Para comparar las variables categóricas se utilizó la prueba χ^2 y se estimó la razón de momios (RM), con intervalo de confianza del 95%. Se utilizó la prueba t de Student para las variables numéricas.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS v25 y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 64 pacientes que cumplieron los criterios, de los cuales 7 (10.9%) presentaron FA, con una edad media de 49.3 ± 9 años, y 57 (89.1%) no tuvieron fuga, con una edad media de 44.2 ± 18 años. No se encontró diferencia significativa en cuanto a sexo ($p = 0.109$) y edad ($p = 0.463$).

Los factores de riesgo asociados a fuga anastomótica fueron el uso de cocaína (RM: 22.4; $p = 0.030$), alcohol (RM: 0.19; $p = 0.096$), neoplasia (RM: 20.63; $p = 0.008$) y terapia neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia para cáncer de recto (RM: 42; $p = 0.003$). En cuanto a la preparación mecánica intestinal, el uso de picosulfato de sodio con ácido cítrico y óxido de magnesio tuvo significancia estadística (RM: 89.4; $p = 0.001$). La localización de la anastomosis colorrectal baja (cuando se realizó a 8 cm o menos del margen anal) resultó ser un factor de riesgo (RM: 2.47; $p = 0.410$), pero no significativo; el tipo de anastomosis término-terminal fue un mayor factor de riesgo (RM: 9.55; $p = 0.037$). El uso de drenaje cerrado de aspiración leve también fue un factor de riesgo, aunque no significativo (RM: 2.55; $p = 0.662$) (Tabla 1).

Los pacientes que presentaron FA tuvieron en promedio 8.2 más días de estancia hospitalaria, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

En cuanto a la mortalidad, falleció un paciente (14.3%) con FA (RM: 26.54; $p = 0.109$) y ninguno de los que no tuvieron FA.

Discusión

La anastomosis intestinal es un procedimiento quirúrgico que se realiza frecuentemente por el cirujano,

y la FA es una de las complicaciones más temidas por sus altas tasas de morbilidad. Generalmente se presenta durante los primeros 7 días después de la cirugía, pero existen reportes de que puede ocurrir hasta 30 días después de la realización de una anastomosis².

En nuestro estudio, de los 64 pacientes que se sometieron a anastomosis intestinal, 7 (10.9%) presentaron FA; resultados similares a los del estudio de Pacheco et al.⁹, en el que encontraron una tasa de FA del 10.7%. Sin embargo, contrastan con el estudio de Konishi et al.¹⁰, quienes reportan un porcentaje de fuga del 2.8%. En nuestra revisión de la literatura vemos que estos porcentajes varían del 1% al 24%³.

De los factores de riesgo, la neoplasia fue la etiología más común asociada a FA ($p = 0.008$), y aún más cuando los pacientes fueron sometidos a terapia neoadyuvante ($p = 0.003$); desafortunadamente, en el estudio no se documentó el tiempo transcurrido entre la finalización de este tratamiento y la realización de la cirugía. Nuestros resultados estuvieron acorde con los del estudio de Konishi et al.¹⁰, quienes mencionan que la cirugía oncológica se asocia directamente con el desenlace de la FA, así como con el pronóstico de los pacientes que presentan esta complicación con esta patología como etiología primaria en cuanto a recurrencia local de la enfermedad tumoral.

Respecto a las toxicomanías como factor de riesgo, 2 (28.6%) pacientes con FA presentaban tabaquismo, resultado que concuerda con el estudio de Midura et al.¹¹, en el que de 13,684 pacientes 520 (3.8%) presentaron FA, y de estos el 27.3% eran fumadores crónicos. Dentro de las toxicomanías como factor de riesgo, en nuestro estudio se encontró el uso de cocaína en 2 (28.6%) pacientes que presentaron FA. En nuestra revisión de la literatura no encontramos ningún estudio que lo relacione como factor de riesgo, pero está comprobada la alteración que ocasiona la cocaína en la circulación mesentérica, como infartos viscerales, isquemia intestinal y colitis isquémica desde 3 hasta 48 horas después de su uso, además de los efectos de vasoconstricción en las membranas del endotelio y el incremento en la agregación plaquetaria que lleva a la formación de trombos arteriolares en la circulación intestinal¹². Ante esta aseveración es indudable que el uso crónico de cocaína puede considerarse como factor de riesgo por la disminución del aporte sanguíneo en el sitio de la anastomosis, produciendo alteración en la cicatrización y la consiguiente fuga anastomótica. Ahora bien, si hacemos hincapié en el estudio de Peacock et al.¹³, en el que encontraron una prevalencia

Tabla 1. Factores de riesgo asociados a fuga anastomótica

	Total n = 64				p	RM	IC95%
	Sin FA n = 57 (89%)		Con FA n = 7 (11%)				
	n	%	n	%			
Toxicomanías							
Tabaco	27	47.4	2	28.6	0.125	0.44	0.08-2.48
Alcohol	27	47.4	1	14.3	0.096	0.19	0.02-1.64
Cocaína	1	1.8	2	28.6	0.030	22.4	1.72-292.36
Otras	1	1.8	1	14.3	0.208	9.33	0.52-169.10
Comorbilidad							
Neumopatía	0	0.0	1	14.3	0.109	—	
HTA	8	14.0	1	14.3	1.000	1.02	0.11-9.64
DM	4	7.0	0	0.0	1.000	—	
Cardiopatía	2	3.5	0	0.0	1.000	—	
Terapia neoadyuvante	1	1.8	3	42.9	0.003	42	3.52-501.61
Tipo de cirugía							
Oncológica	2	3.5	3	42.9	0.008	20.63	2.64-162.35
Preparación intestinal							
Macrogol/NaHCO ₃ /HCl/KCl	42	73.7	4	57.1	0.391	0.48	0.10-2.38
Fosfato sódico enema	4	7.0	0	0.0	—		
Enema jabonoso	3	5.3	0	0.0	—		
Desconocido	8	14.0	0	0.0	—		
Picosulfato de sodio	0	0.0	3	42.9	0.001	89.4	3.97-201.4
Anastomosis							
Latero-lateral	32	56.1	1	14.3	0.050	0.13	0.01-1.15
Término-terminal	22	38.6	6	85.7	0.037	9.55	1.08-84.7
Término-lateral	2	3.5	0	0.0	—		
Reservorio en J	1	1.8	0	0.0	—		
Localización							
Baja	20	35.1	4	57.1	0.410	2.47	0.50-12.13
Técnica							
Mecánica	34	59.6	5	71.4	0.695	1.69	0.30-9.47
Drenaje							
Ninguno	8	14.0	0	0.0	0.773	1.02	0.28-22.83
Penrose	5	8.8	1	14.3	0.516	2.55	0.11-9.64
Silicón con presión negativa baja	40	70.2	6	85.7	0.662		
Plástico con presión negativa alta	4	7.0	0	0.0	—		
Causa de la cirugía							
Trauma	18	31.6	1	14.3	0.664	0.36	0.04-3.22
Neoplasia	2	3.5	3	43.0	0.008	20.63	2.64-161.35
Patología abdominal	19	33.3	1	14.3	0.419	0.33	0.04-2.97

DM: diabetes mellitus; FA: fuga anastomótica; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RM: razón de momios.

global de un 0.35% (0.27-0.46) de personas de 15 a 64 años de edad que consumieron cocaína durante 12 meses antes del estudio realizado, representando un número considerable, tomando en cuenta que, al ser ilegal, no todas las personas declaran su uso, siendo esta prevalencia subregistrada, por lo que habrá que poner énfasis en este dato.

La preparación intestinal como factor de riesgo estadísticamente significativo ($p = 0.001$ con picosulfato de sodio) tiene similitud con lo publicado por Kumar et al.¹⁴, que a la vez comentan que la preparación mecánica del colon repercute directamente en la anastomosis por realizarse con agentes osmóticos que acumulan líquido en la zona, provocando edema

de asas intestinales, por lo que recomiendan solamente la preparación con antibióticos intraluminales.

En adición, en nuestro estudio se evidenció que los pacientes con FA muestran una clara diferencia estadísticamente significativa en cuanto a prolongación de la estancia hospitalaria ($p < 0.001$), aumentando los costos del paciente, así como el riesgo de infecciones. Estos resultados son similares a los del estudio de Gessler et al.¹⁵, quienes manifiestan que los pacientes con FA tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada, incrementando así la mortalidad asociada hasta el 5%, comparada con el 0.6% en los pacientes sin FA.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad y localización de la anastomosis, aunque las anastomosis bajas fueron más susceptibles de presentar FA: de 24 pacientes a quienes se realizó anastomosis baja, 4 presentaron FA, representando el 57.1% de los 7 que presentaron FA, y en cambio, de 28 pacientes a quienes se realizó una anastomosis término-terminal, 6 presentaron FA, representando la gran mayoría (85.7%), con significancia estadística ($p = 0.037$). Estos datos guardan relación con los resultados de los estudios de Trencheva et al.¹⁶ y Bannura et al.¹⁷, quienes reportaron que la localización de las anastomosis, principalmente las bajas y las término-terminales, son un factor de riesgo para dehiscencia. En su estudio, Park et al.¹⁸ obtuvieron resultados similares a los nuestros, aunque ellos encontraron que el sexo masculino tuvo mayor riesgo de FA con significancia estadística, lo cual atribuyen a la dificultad en el manejo del intestino por la estrechez pélvica en este sexo, por lo que proponen efectuar una desfuncionalización selectiva en ciertos pacientes con una ostomía de protección, estableciéndose en los últimos años como un factor independiente de riesgo de FA, y agregándolo en su *score* preoperatorio predictivo para FA colorrectales.

En nuestro estudio no se evaluó como factor de riesgo el estado nutricional del paciente, ya que el universo de estudio fueron los pacientes programados con cirugía electiva, por lo que todos contaban con un perfil nutricional dentro de parámetros normales, aunque estudios como el de Silva-Godínez et al.³ y el de Gutiérrez-Rangel et al.¹⁹ han demostrado que la hipoalbuminemia y un índice de masa corporal bajo no se asocian de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de FA.

Nuestro estudio, a pesar de ser de un periodo de 10 años, tuvo sus limitaciones por ser retrospectivo y unicéntrico; sin embargo, los resultados obtenidos son comparables con los de la literatura internacional,

llamando la atención el uso de cocaína como factor de riesgo estadísticamente significativo.

Conclusiones

Los factores de riesgo asociados a la presencia de FA encontrados en este estudio concuerdan con los reportados en la literatura mundial, sobresaliendo la cirugía oncológica, el tratamiento neoadyuvante y la preparación mecánica. Un factor de riesgo que se debe tomar en cuenta en estudios posteriores es el uso de cocaína, de preferencia prospectivos y multicéntricos, pues si bien el número de casos en nuestro estudio fue pequeño, tuvo significancia estadística, y el número de consumidores en todo el mundo es considerable.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la realización del 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. Vallance A, Wexner S, Berho M, Cahill R, Coleman M, Haboubi N, et al. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2017;19:O1-12.
2. Chadi SA, Fingerhut A, Bertho M, DeMeester SR, Fleshman JW, Hyman NH, et al. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:2035-51.
3. Silva-Godínez JC, Vásquez-Ciriaco S, Jarquín-Arremilla A, Vela Maqueda P. El estado nutricional no influye en el desarrollo de dehiscencia de anastomosis en una población mexicana. *Cir Gen.* 2013;35:9-15.
4. Tavy ALM, de Bruin AFJ, Smits AB, Boerma EC, Ince C, Noordzij PG, et al. Intestinal mucosal and serosal microcirculation at the planned anastomosis during abdominal surgery. *Eur Surg Res.* 2019;60:248-56.
5. Den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:420-6.

6. 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.
7. Samji KB, Kielar AZ, Connolly M, Fasih N, Doherty G, Chung A, et al. Anastomotic leaks after small- and large-bowel surgery: diagnostic performance of CT and the importance of intraluminal contrast administration. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210:1259-65.
8. 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.
9. Pacheco MA, Aldana GE, Martínez LE, Forero JC, Gómez CA, Coral EM, et al. Incidencia de falla anastomótica en intestino delgado, colon y recto. *Rev Colomb Cir.* 2017;32:269-76.
10. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg.* 2006;202:439-44.
11. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, Atkinson SJ, Abbott DE, Shah SA, et al. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:333-8.
12. Martínez-Vieira A, Camacho-Ramírez A, Díaz-Godoy A, Calvo-Durán A, Pérez-Alberca CM, de la Vega-Olías C, et al. Isquemia intestinal y consumo de cocaína; presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:354-8.
13. Peacock A, Leung J, Larney S, Colledge S, Hickman M, Rehm J, et al. Global statistics on alcohol, tobacco and illicit drug use: 2017 status report. *Addiction.* 2018;113:1905-26.
14. Kumar AS, Kelleher DC, Sigle GW. Bowel preparation before elective surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26:146-52.
15. Gessler B, Eriksson O, Angenete E. Diagnosis, treatment, and consequences of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32:549-56.
16. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013;257:108-13.
17. Bannura CG, Cumsille GMA, Barrera EA, Contreras PJ, Melo IC, Soto CD, et al. Factores asociados a la dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal grapada: análisis multivariado de 610 pacientes consecutivos. *Rev Chil Cir.* 2006;58:341-6.
18. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Risk factors of anastomotic leakage and long-term survival after colorectal surgery. *Medicine.* 2016;95:e2890.
19. Gutiérrez-Rangel A, Reyna-Sepúlveda F, Salinas-Domínguez R, Muñoz-Maldonado G. Evaluación del estado nutricional y su impacto en pacientes post operados de anastomosis intestinal. *Nutrición y fuga anastomosis. Nutr Clin Diet Hosp.* 2016;36:82-8.

Funcionalidad del injerto renal a 1 año del trasplante renal

Kidney graft functionality 1 year after kidney transplantation

Juan C. H. Hernández-Rivera^{1*}, Ramón Espinoza-Pérez², José Cruz-Santiago³, Raúl Rodríguez-Gómez², Guillermo Meza-Jiménez³, Jorge D. Cancino-López², Martha Cruz-López², M. Juana Pérez-López³, Marlene Santos-Caballero⁴, Mariana Salazar-Mendoza⁵ y Ramón Paniagua-Sierra¹

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS); ²Unidad de Trasplante Renal, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; ³Unidad de Trasplante Renal, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; ⁴Unidad de Trasplante Renal, Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; ⁵Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Determinar la funcionalidad del injerto renal a 1 año en una cohorte retrospectiva en México. **Método:** Cohorte de trasplante renal de 2013 a 2017 en México. Se analizaron 1118 pacientes. Se estudiaron cinco desenlaces: supervivencia global, supervivencia del injerto renal, supervivencia del paciente, función retardada y disfunción aguda. Para la supervivencia del injerto renal se usó Kaplan-Meier. Para el riesgo se realizó análisis bivariado y multivariado con valor significativo $p < 0.05$. **Resultados:** De los 1118 pacientes con trasplante renal, 57 (5.09%) tuvieron pérdida del injerto, 52 (4.65 %) fallecieron durante el año de seguimiento; la supervivencia del paciente fue del 95.35% y la supervivencia del injerto fue del 90.25%. **Conclusiones:** Los factores de riesgo para los desenlaces fueron trasplante de donante fallecido, receptor mayor de 50 años y uso de agentes policlonales. Las infecciones y la edad están relacionadas con la muerte del paciente.

Palabras clave: Trasplante renal. Supervivencia. Mortalidad. Función retardada.

Abstract

Objective: To determine the evolution, associated factors and the outcomes of transplanted people one year after the evolution of a cohort in Mexico. **Method:** Kidney transplant cohort from 2013 to 2017 in Mexico. 1118 patients were analyzed. Five outcomes were studied: overall survival, kidney graft, patient survival, delayed function, and acute dysfunction. Kaplan-Meier was used for kidney graft survival. For risk, bivariate and multivariate analyzes were performed with a significant value of $p < 0.05$. **Results:** Of the 1118 kidney transplant patients, 57 (5.09%) had kidney graft loss, 52 (4.65%) died during the one-year follow-up; survival of the patient of 95.35% and of the graft 90.25%. **Conclusions:** The risk factors for the outcomes were transplantation from a deceased donor, recipient over 50 years of age and use of polyclonal agents. Infections and age are related to the death of the patient.

Keywords: Kidney transplant. Survival. Mortality. Delayed function.

Correspondencia:

*Juan C. H. Hernández-Rivera

Avda. Cuauhtémoc, 330

Col. Doctores

C.P. 06722, Ciudad de México, México

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

Fecha de recepción: 17-09-2020

Fecha de aceptación: 02-09-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001011

Cir Cir. 2022;90(1):90-99

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Introducción

El trasplante renal es considerado como la mejor modalidad terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica terminal¹. Las ventajas del trasplante renal son la reincorporación a las actividades laborales y a la vida familiar, la mejor calidad de vida y la mejor relación costo-beneficio en comparación con cualquier modalidad de diálisis²⁻⁵.

El trasplante renal no está exento de desventajas, y entre ellas, la disponibilidad de donantes es una de las más importantes⁵. En el caso de tener potenciales donadores vivos relacionados, la selección requiere, además de la compatibilidad inmunológica, las evaluaciones necesarias que garanticen la salud del donante⁶. En México, después de la creación del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), se ha observado una necesidad creciente de órganos y tejidos, de acuerdo con los registros⁷. El proceso puede prolongarse cuando la población tiene características epidemiológicas poco favorables, como son prevalencias elevadas de obesidad, diabetes o hipertensión. En la población mexicana, estas enfermedades tienen unas tasas de prevalencia de las más elevadas del mundo⁸⁻¹¹. Un estudio de Amato et al.¹² mostró que la población en México con enfermedad renal crónica terminal tenía una prevalencia de 1142 por millón de habitantes en el año 2005, y además se ha establecido que de forma general la enfermedad renal crónica tiene una prevalencia del 14.7% en todos los estadios¹³.

Cuando el paciente requiere donante cadavérico, la permanencia en lista de espera puede prolongarse cuando, por factores culturales, religiosos o legales, la tasa de donación es baja¹⁴. En México, la disponibilidad de donantes cadavéricos es baja por todas las razones anteriores. La espera prolongada incrementa la mortalidad de los pacientes y puede superar a la mortalidad de los que se encuentran en diálisis crónica sin expectativa de trasplante renal⁷.

El monitoreo de los programas de trasplante renal es útil en la detección de oportunidades para incrementar el número de procedimientos y mejorar las tasas de resultados exitosos¹⁵⁻¹⁸. El monitoreo es particularmente importante en poblaciones como la mexicana, que tiene una incidencia elevada de enfermedad renal crónica terminal, muchas veces sin un diagnóstico, por lo cual se ha desarrollado enfermedad renal crónica¹⁹⁻²¹, además de poca disponibilidad de donantes vivos y cadavéricos⁷.

El objetivo de este estudio es conocer la tasa de desenlaces adversos, como mortalidad, pérdida del injerto, función renal retardada, rechazo, disfunción aguda del injerto y supervivencia, así como los factores relacionados con ellos.

Método

Diseño

Se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes que recibieron trasplante renal en dos hospitales pertenecientes a la red del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México: el Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Pacientes

Se consideraron elegibles los pacientes que recibieron un trasplante renal en el periodo entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2017. Se incluyeron aquellos que tenían los datos clínicos y bioquímicos necesarios para el análisis en la etapa basal y durante el seguimiento por 12 meses. Se excluyeron los pacientes con información incompleta o que perdieron la cobertura de la seguridad social.

Obtención de datos

Se obtuvieron los datos somatométricos, demográficos, clínicos y de comorbilidad de cada uno de los pacientes, a partir de sus expedientes, por personal específicamente capacitado. Se recabó toda la información de variables relacionadas con el trasplante, como tipo de trasplante renal, esquema de inducción (el cual está en relación con el riesgo inmunológico pretrasplante, siendo de dos tipos: bajo riesgo con basiliximab, que es un agente monoclonal, y alto riesgo con timoglobulina, un agente policlonal) e inmunosupresión primaria, tiempos de isquemia fría y caliente, y creatinina al egreso. Se registraron las variables bioquímicas en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 postrasplante, así como los eventos adversos, las hospitalizaciones y los días de hospitalización.

Estadística

Los datos se presentan como promedios y desviación estándar (DE) para las variables continuas, o

como frecuencias o medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) para las variables nominales o de libre distribución. Para los análisis de supervivencia se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y el análisis de factores de riesgo se realizó con regresión logística, bivariado y multivariado. La significancia estadística se estableció en $p < 0.05$. Para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSSw v25.

Resultados

Se incluyeron 1118 pacientes de las dos unidades de trasplante renal. Los datos demográficos, clínicos y bioquímicos más relevantes se muestran en la tabla 1. Debe señalarse que se trató de una cohorte de pacientes jóvenes, la mayoría hombres, y el donante vivo fue el más frecuente. La creatinina basal fue de 1.14 mg/dl (RIQ: 0.92-1.43). Hubo un número importante de pacientes con anemia (hemoglobina 11.9 g/dl; RIQ: 10.6-13.2). Se usaron agentes policlonales en 404 pacientes (315 de donante fallecido y 89 de donante vivo, con panel reactivo alto o anticuerpos donante-específicos presentes).

En los 12 meses de seguimiento, de los 1118 pacientes hubo 52 muertes, 57 tuvieron pérdidas del injerto, 64 tuvieron función retardada del injerto, 103 tuvieron disfunción aguda del injerto no relacionada con rechazo y 122 tuvieron rechazo, ya fuera de tipo humoral, celular o mixto. Al transcurso del año de seguimiento en la cohorte de 1118 pacientes, 1066 (95.35%) sobrevivían y la funcionalidad del injerto renal era buena en 1009, descartando los pacientes que fallecieron y aquellos que tuvieron pérdida del injerto renal y pasaron a otra modalidad de terapia de remplazo renal, como diálisis peritoneal o hemodiálisis (90.25%) (Figs. 1 and 2).

De la totalidad de la población, la mediana de edad fue de 29 años (RIQ: 24-40), 803 trasplantes (71.8%) fueron de donante vivo y 315 (28.2%) de donante fallecido, y la distribución por sexo fue de 659 hombres (58.9%) y 459 mujeres (41.1%) (Fig. 2).

En relación con los cinco desenlaces, los resultados fueron:

- La función retardada del injerto renal se presentó en 64 casos, de los cuales 13 (20.31%) fueron de donante vivo y 51 (79.69%) de donante fallecido, asociado sobre todo a los tiempos prolongados de isquemia fría y a donantes con criterios expandidos.
- La disfunción aguda del injerto, no asociada a rechazo, se presentó en 103 pacientes en algún

Tabla 1. Características basales de los 1118 pacientes con trasplante renal

Variable	Mediana	RIQ 25-75	Media (DE)
Edad (años)	29	24-40	33.25 (12.11)
Peso (kg)	63.3	54-72	63.76 (12.82)
Talla (m)	1.63	1.56-1.69	1.62 (0.09)
Cr (mg/dL) 1. ^{er} mes	1.14	0.92-1.43	1.42 (1.43)
AU (mg/dL) 1. ^{er} mes	4.5	3.7-5.5	4.73 (1.53)
Hb (g/dL) 1. ^{er} mes	11.9	10.6-13.2	11.87 (2.02)
Ca (mg/dL) 1. ^{er} mes	9.4	9.0-9.9	9.38 (0.88)
P (mg/dL) 1. ^{er} mes	2.6	1.9-3.5	2.8 (1.24)
PTH 1. ^{er} mes	99.2	31.8-265.4	216.9 (303.09)
Variable	Número	Porcentaje	
Tipo de trasplante renal			
Donante vivo	803	71.8	
Donante fallecido	315	28.2	
Sexo			
Masculino	659	41.1	
Femenino	459	58.9	
Dicotómico por edad			
Menos de 50 años	979	87.6	
Más de 50 años	139	12.4	

AU: ácido úrico; Ca: calcio; Cr: creatinina; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; P: fósforo; PTH: paratohormona; RIQ: rango intercuartílico.

momento de la evolución en los 12 meses; cuatro de estos pacientes ya habían cursado con función retardada del injerto. De los pacientes con disfunción aguda del injerto, 10 tuvieron pérdida del injerto, uno de ellos falleció y 92 están con injerto funcional. Algunas características observadas en este grupo de pacientes fueron más de donante fallecido, hombres e índice de masa corporal $> 25 \text{ kg/m}^2$.

- El rechazo se presentó en 122 pacientes, dos de ellos inclusive con dos eventos de rechazo. De estos 122 pacientes con rechazo, 13 ya habían tenido función retardada del injerto, 34 tuvieron pérdida del injerto renal y 3 muerte asociada a dicho evento de rechazo por ser de tipo humoral. Finalmente, 85 pacientes de los 122 se mantuvieron a los 12 meses con injerto funcional. Pacientes con uso de inducción policlonal por riesgo inmunológico alto.
- La pérdida del injerto renal se observó en 57 pacientes en el tiempo de vigilancia de 12 meses, y se vio relacionado con condiciones propias del injerto, en 34 pacientes con rechazo, en

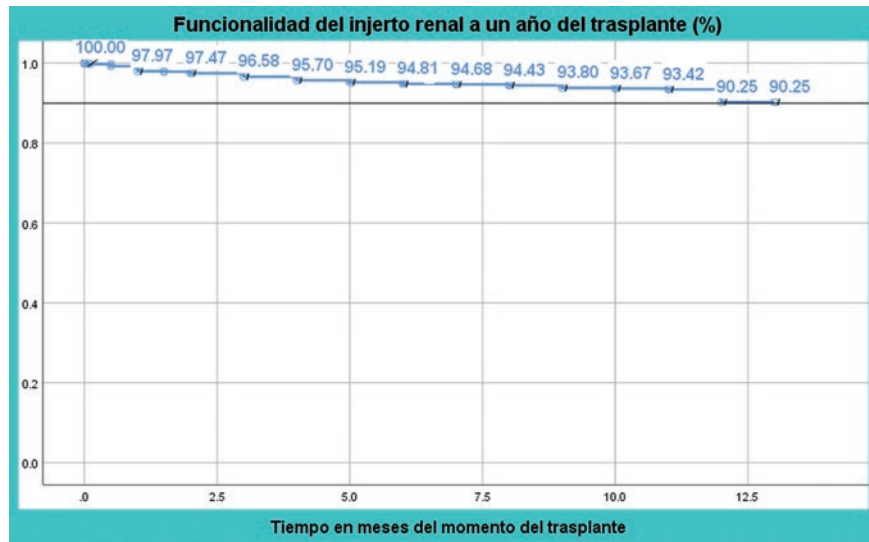


Figura 1. Funcionalidad (supervivencia) del injerto renal al año de evolución.

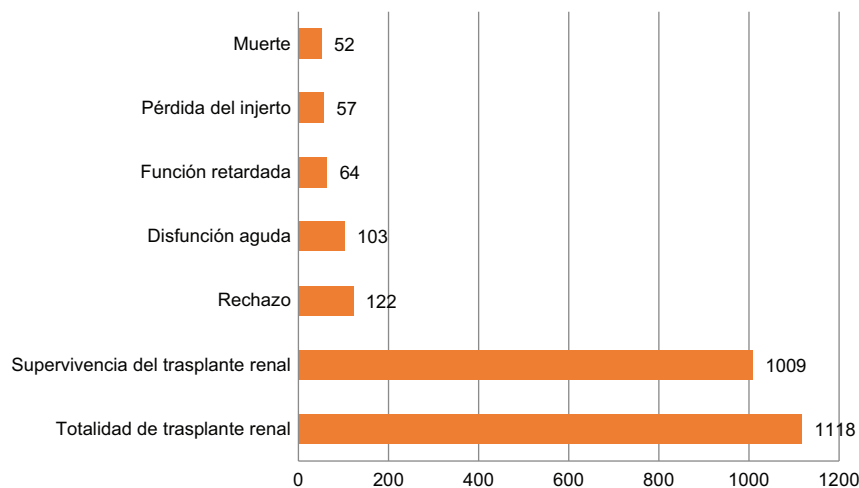


Figura 2. Número de pacientes por desenlaces clínicos importantes al año de evolución.

13 con función retardada del injerto y en 10 con disfunción aguda del injerto. Solo uno falleció. Cinco de estos pacientes tuvieron una serie de eventos múltiples, iniciando con función retardada del injerto y posteriormente sin un orden establecido, pero pasando por disfunción aguda, rechazo y finalmente pérdida del injerto. El caso de muerte fue un rechazo humoral no relacionado con el antígeno leucocitario humano, con pérdida del injerto, y un par de días después con neumonía y muerte.

- La muerte ocurrió en 52 pacientes, 3 de ellos que anteriormente habían tenido función retardada del

injerto, 3 con rechazo de tipo humoral y 1 con disfunción aguda del injerto. Sin embargo, lo que estuvo más relacionado con la muerte fueron los procesos infecciosos, en el siguiente orden: 17 pacientes tuvieron neumonía atípica, 6 neumonía bacteriana, 4 choque séptico relacionado con neumonía, 3 sepsis abdominal, 3 sepsis, 1 neumonía por *Pseudomonas*, 1 neumonía con coriocarcinoma de pulmón, 1 infarto agudo al miocardio, 1 neumonía con infección urinaria grave, 1 pancreatitis, 1 choque séptico con influenza, 1 absceso abdominal; 1 paciente falleció en casa a las 2 semanas del trasplante sin tener determinada la

causa de defunción, y 8 más de causa no clara con respuesta inflamatoria sistémica sin proceso infeccioso identificado, sin rechazo.

En las tablas 2 y 3 se hace una separación de los 1009 pacientes con injerto funcional a los 12 meses en grupos separados por tres condiciones: sexo (masculino y femenino), tipo de donante (vivo o fallecido) y edad (< 50 años y > 50 años). La distribución de los injertos funcionales fue: 590 hombres (recibieron trasplante 659, correspondiente al 89.52% de los hombres con injerto funcional) y 419 mujeres (459 injertos iniciales para este rubro, 91.28% para este sexo). En cuanto al tipo de donante, a los 12 meses se mantenían con injerto funcional 755 de donante vivo (se operaron 803, el 94.02% de la totalidad de donante vivo funcional al año) y 254 de donante fallecido (315 fueron los receptores de trasplante de donante fallecido, 80.63%). Por último, en relación a la edad, estaban funcionales 882 menores de 50 años (979 operados, 90.09%) y 127 mayores de 50 años al momento del trasplante (139 fueron los receptores de trasplante, 91.36%) (Tabla 2).

La distribución por sexo, tipo de trasplante y edad para cada uno de los desenlaces se muestra en la tabla 3.

En relación con la edad, de los pacientes que tenía injerto funcional, en comparación con aquellos que fallecieron o regresaron a terapia de reemplazo renal (pérdida del injerto renal), se observó que los pacientes que fallecieron tuvieron una media de edad de 44.24 años (DE: 14.11), frente a una media de los pacientes con pérdida del injerto de 33.63 años (DE: 13.68), contrastando con los pacientes con injerto funcional a los 12 meses, de 33.25 años (DE: 12.11) (Fig. 3).

Se estudiaron cinco desenlaces principales (Tabla 4): mortalidad, pérdida del injerto renal, función retardada del injerto, disfunción aguda del injerto renal y supervivencia. Estos desenlaces se combinaron con nueve factores: donante fallecido, edad > 50 años del receptor al momento del trasplante renal, sexo femenino, índice de masa corporal > 25 kg/m², fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 50%, disfunción diastólica de algún grado previa al trasplante renal e inducción con agente policlonal (por indicación del riesgo inmunológico). Se realizó análisis bivariado en la primera parte de cada tabla y multivariado en el apartado inferior de cada tabla correspondiente.

Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 2. Características al mes del trasplante renal, dicotomizado

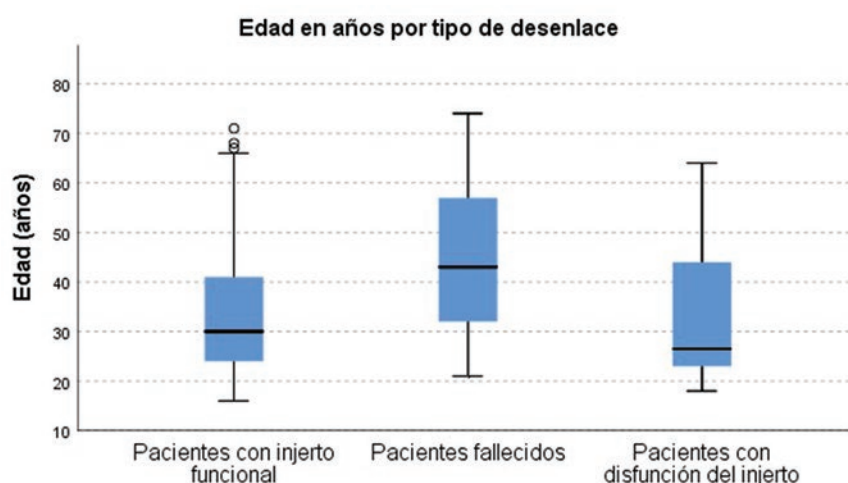
Variable	Hombres (659) Mediana (RIQ 25-75)	Mujeres (459) Mediana (RIQ 25-75)	p (*)
Edad (años)	30 (24-41)	31 (25-41)	0.474
Peso (kg)	68 (60.5-75.5)	55 (49-63)	0.001
Talla (m)	1.67 (1.62-1.71)	1.55 (1.50-1.60)	0.001
Cr (mg/dL) 1.º mes	1.30 (1.10-1.57)	0.97 (0.80-1.16)	0.001
AU (mg/dL) 1.º mes	4.8 (4.0-5.7)	4.2 (3.4-5.1)	0.001
Hb (g/dL) 1.º mes	12.2 (10.7-13.6)	11.4 (10.3-12.6)	0.483
Ca (mg/dL) 1.º mes	9.5 (9.0-10.0)	9.4 (9.0-9.9)	0.429
P (mg/dL) 1.º mes	2.5 (1.8-3.5)	2.8 (2.1-3.5)	0.153
PTH (pg/mL) 1er mes	92 (61.35-238.32)	138 (25.9-277.4)	0.441
	Donante vivo (803)	Donante fallecido (315)	p*
Edad (años)	28 (23.25-36.00)	37 (29-48)	0.001
Peso (kg)	62 (53-71)	65 (55-74)	0.619
Talla (m)	1.64 (1.56-1.70)	1.62 (1.55-1.68)	0.249
Cr (mg/dL) 1.º mes	1.1 (0.90-1.33)	1.30 (1.05-1.78)	0.001
AU (mg/dL) 1.º mes	4.4 (3.7-5.2)	5.0 (4.0-6.3)	0.005
Hb (g/dL) 1.º mes	12.1 (10.0-13.5)	10.9 (9.2-12.4)	0.001
Ca (mg/dL) 1.º mes	9.5 (9-10)	9.2 (8.5-9.8)	0.001
P (mg/dL) 1.º mes	2.8 (2.0-3.5)	2.4 (1.7-3.2)	0.023
PTH (pg/mL) 1.º mes	85.7 (31.25-203.20)	124 (66.49-522.30)	0.441
	< 50 años (979)	≥ 50 años (139)	p*
Peso (kg)	62 (53-71.5)	67 (59.75-75.00)	0.137
Talla (m)	1.63 (1.55-1.69)	1.62 (1.56-1.68)	0.353
Cr (mg/dL) 1.º mes	1.13 (0.92-1.40)	1.14 (0.90-1.51)	0.378
AU (mg/dL) 1.º mes	4.59 (3.8-5.5)	4.3 (2.56-5.6)	0.011
Hb (g/dL) 1.º mes	11.9 (10.6-13.3)	11.3 (9.9-13.0)	0.087
Ca (mg/dL) 1.º mes	9.5 (9-10)	9.3 (8.6-9.7)	0.013
P (mg/dL) 1.º mes	2.7 (1.9-3.5)	2.5 (1.75-3.50)	0.316
PTH (pg/mL) 1.º mes	103.10 (30.75-274.40)	115 (85.5-419.9)	0.439

AU: ácido úrico; Ca: calcio; Cr: creatinina; DE: desviación estándar; Hb: hemoglobina; P: fósforo; PTH: paratohormona; RIQ: rango intercuartílico.

* Prueba χ^2 .

Tabla 3. Factores de riesgo relacionados con los desenlaces en trasplante renal

Variable	Total (1118)	Muerte (52)	p*	Pérdida del injerto (57)	p*
Sexo			0.083		0.233
Hombres	659 (58.95)	32 (61.53)		37 (64.91)	
Mujeres	459 (41.05)	20 (38.47)		20 (35.09)	
Tipo de donante			0.001		0.567
Vivo	803 (71.82)	17 (32.69)		26 (45.61)	
Fallecido	315 (28.18)	35 (67.31)		31 (54.39)	
Edad			0.508		0.218
< 50 años	979 (87.56)	44 (84.61)		53 (92.98)	
≥ 50 años	139 (12.44)	8 (15.39)		4 (7.02)	
Variable		Función retardada (64)	p*	Injerto funcional (1009)	p*
Sexo			0.573		0.001
Hombres	803 (71.82)	44 (68.75)		755 (74.82)	
Mujeres	315 (28.18)	20 (31.25)		254 (25.18)	
Tipo de donante			0.001		0.330
Vivo	659 (58.94)	13 (20.31)		590 (58.47)	
Fallecido	459 (41.06)	51 (79.69)		419 (41.53)	
Edad			0.053		0.635
< 50 años	979 (87.56)	61 (95.31)		882 (87.41)	
≥ 50 años	139 (12.44)	3 (4.69)		127 (12.59)	

* Prueba χ^2 .Figura 3. Diferencia de edades entre los grupos de pacientes con injerto funcional, fallecidos y con pérdida del injerto. Con diferencia por prueba de Kruskal-Wallis entre los grupos ($p = 0.001$).

- Para la mortalidad, los factores de riesgo estadísticamente significativos asociados en el análisis bivariado fueron donante fallecido y edad > 50 años, mismos que continuaron siendo significativos en el análisis multivariado.
- Para el desenlace de pérdida del injerto, ninguno de los factores estuvo relacionado con riesgo o protección.
- La función retardada tuvo significancia para riesgo en el análisis bivariado en caso de donante fallecido, edad > 50 años, índice de masa corporal > 25 kg/m² e inducción con agente policlonal.
- La disfunción aguda del injerto en el transcurso de los 12 meses de seguimiento mostró dos factores significativos en el análisis bivariado: un

Tabla 4. Análisis de factores para cada uno de los desenlaces en trasplante renal a 1 año

Variable/desenlace	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
	Análisis bivariado			Análisis multivariado		
Mortalidad						
Donante fallecido	4.26	2.10-8.63	0.001	2.34	1.00-5.47	0.050
Edad > 50 años	4.16	2.07-8.37	0.001	4.01	1.85-8.71	0.001
Femenino	0.94	0.45-1.78	0.904	1.06	0.52-2.15	0.859
IMC > 25	1.17	0.60-2.27	0.645	1.26	0.61-2.57	0.525
Hb < 12 g/dl	0.79	0.40-1.53	0.490	0.89	0.43-1.83	0.760
Uso previo de EPO	0.81	0.41-1.63	0.568	0.64	0.29-1.39	0.263
FEVI < 50%	1.09	0.37-3.17	0.866	1.12	0.33-3.74	0.851
Disfunción diastólica	1.18	0.59-2.33	0.631	1.21	0.56-2.62	0.616
Inducción policlonal	3.18	1.54-6.53	0.002	2.05	0.86-4.88	0.104
Función retardada del injerto						
Donante fallecido	8.62	4.08-18.21	0.001	13.85	5.21-36.76	0.001
Edad > 50 años	2.40	1.19-4.80	0.013	1.08	0.47-2.44	0.851
Femenino	0.65	0.34-1.25	0.207	0.69	0.35-1.36	0.289
IMC > 25	2.40	1.30-4.45	0.005	1.90	0.98-3.67	0.055
Hb < 12 g/dl	0.66	0.36-1.21	0.180	0.70	0.36-1.36	0.294
Uso previo de EPO	0.67	0.35-1.28	0.232	0.66	0.32-1.35	0.259
FEVI < 50%	1.41	0.58-3.45	0.445	2.26	0.77-6.61	0.135
Disfunción diastólica	1.06	0.56-2.00	0.841	1.28	0.61-2.70	0.507
Inducción policlonal	1.99	1.02-3.68	0.028	2.36	1.02-5.46	0.044
Disfunción aguda del injerto						
Donante fallecido	1.55	0.95-2.52	0.078	1.18	0.63-2.24	0.593
Edad > 50 años	0.63	0.28-1.41	0.265	0.64	0.27-1.49	0.643
Femenino	0.57	0.33-0.97	0.040	0.49	0.28-0.84	0.010
IMC > 25	0.82	0.50-1.36	0.463	0.74	0.44-1.25	0.268
Hb < 12 g/dl	0.91	0.56-1.47	0.703	0.74	0.44-1.24	0.260
Uso previo de EPO	0.43	0.24-0.75	0.003	0.37	0.20-0.68	0.001
FEVI < 50%	0.79	0.33-1.88	0.595	0.61	0.23-1.59	0.315
Disfunción diastólica	1.00	0.60-1.66	0.990	1.02	0.58-1.79	0.920
Inducción policlonal	1.72	1.05-2.79	0.028	1.57	0.84-2.91	0.151
Disfunción aguda del injerto						
Donante fallecido	2.67	1.66-4.30	0.001	2.00	1.09-3.67	0.025
Edad > 50 años	3.06	1.79-5.24	0.001	3.17	1.75-5.73	0.001
Femenino	0.83	0.51-1.36	0.479	0.84	0.50-1.39	0.511
IMC > 25	0.97	0.59-1.57	0.901	0.73	0.43-1.22	0.232
Hb < 12 g/dl	1.21	0.75-1.95	0.430	1.26	0.75-2.13	0.373
Uso previo de EPO	0.66	0.41-1.10	0.112	0.63	0.36-1.10	0.111
FEVI < 50%	1.33	0.68-2.83	0.360	1.27	0.56-2.87	0.552
Disfunción diastólica	1.33	0.82-2.16	0.237	1.26	0.73-2.17	0.401
Inducción policlonal	1.91	1.18-3.08	0.008	1.36	0.74-2.48	0.309

EPO: eritropoyetina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; IC95%: intervalo de confianza al 95%; IMC: índice de masa corporal; OR: odds ratio.

factor protector, que fue el sexo femenino y se mantuvo en el análisis multivariado, y un factor de riesgo, solo en el análisis bivariado, que fue la inducción con un agente policlonal.

- Por último, la supervivencia mostró como factores de riesgo el donante fallecido, el receptor mayor de 50 años al momento del trasplante y la inducción con agente policlonal, continuando con la significancia estadística solo los dos primeros factores.

Discusión

Los datos obtenidos en nuestro estudio son muy variados debido a que fueron cinco los desenlaces estudiados (retardo en la función del injerto, disfunción aguda, rechazo, supervivencia del injerto renal y supervivencia del paciente) y siete los factores potenciales influyentes; se excluyeron los factores ya comprobados, como la edad del donante y la proteinuria postrasplante, entre otros²². La inducción con un

agente policlonal fue el factor de mayor riesgo para los desenlaces de mortalidad (*odds ratio* [OR]: 3.18; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 1.54-6.53), seguido de la función retardada (OR: 1.99; IC95%: 1.02-3.68), la disfunción aguda (OR: 1.72; IC95%: 1.05-2.79) y la supervivencia del trasplante (OR: 1.91; IC95%: 1.18-3.08). Hay que ser cautelosos con la interpretación de estos resultados, ya que son pacientes con alto riesgo inmunológico (sensibilizados, altamente sensibilizados, fallecidos, etc.); sin embargo, nos obliga a pensar que también serán pacientes más susceptibles a presentar infecciones (complicación comprobada que influye en la función del injerto, enfermedades sistémicas y pérdida asociada, sobre todo por citomegalovirus, virus herpes zóster, virus Epstein-Barr, poliomavirus, etc.)^{23,24} y rechazo, que requieren una profilaxis postrasplante inmediata, con una vigilancia inmunológica y clínica más estrecha debido a los resultados obtenidos en este estudio, similares a los de otros estudios realizados en México²⁵.

La mortalidad estuvo mayormente relacionada con infecciones asociadas con sepsis, y la supervivencia del injerto renal mantuvo un nexo con la función retardada del injerto, la disfunción aguda y el rechazo. Este dato contrasta un poco con los de otros estudios que relacionan la supervivencia del injerto y la mortalidad con la función retardada; en nuestro estudio, en cambio, la función retardada solo se relacionó con la supervivencia del injerto renal²⁶. La disfunción del injerto estuvo más relacionada en el donante fallecido durante el primer año y existió una fuerte correlación con una mejor calidad del riñón trasplantado basado en el índice de perfil de donantes de riñón (KDPI, *Kidney donor profile index*)²⁷. Existen registros muy contundentes en otros países; por ejemplo, en los Estados Unidos de América cuentan con una base de datos donde tienen registrada la supervivencia y, por ende, la mortalidad²⁸. En el caso de la supervivencia para el donante vivo tienen cifras del 98.8% a los 12 meses del trasplante, contrastando con nuestra cohorte, en la que la supervivencia con este tipo de donante es del 97.43% (fallecieron 17 de 659 receptores de donante vivo a los 12 meses). Del mismo modo, la supervivencia en caso de donante fallecido a los 12 meses es del 93.8%, frente al 92.38% en nuestros pacientes (35 defunciones de 459 pacientes receptores de trasplante de donante fallecido)²⁸.

El trasplante de donante fallecido es otro de los factores con mayor impacto en los desenlaces estudiados, con unas OR para mortalidad de 4.26 (IC95%: 2.10-8.63; $p = 0.001$), para función retardada del

injerto de 8.62 (IC95%: 4.08-18.21; $p = 0.001$) y para supervivencia de 2.67 (IC95%: 1.66-4.30; $p = 0.001$), con una tendencia a riesgo sin significancia estadística para pérdida del injerto renal y disfunción aguda en el análisis tanto bivariado como multivariado. Hay algunos estudios de supervivencia y mortalidad con resultados similares^{15,19}, sin embargo, dichos estudios expresan sus datos finales en frecuencias y porcentaje, con poblaciones menores que la estudiada por nosotros, con 164 y 184 pacientes comparado con 1,118 trasplantados del nuestro^{19,29}. Nuestro estudio no analizó otros factores relacionados fuertemente con el donante fallecido, como son la isquemia fría o contar con criterios extendidos o ampliados para muerte; en este caso, hay estudios que hablan claramente de la relación entre un mayor tiempo de isquemia fría y la función retardada del injerto, y de los criterios extendidos para muerte en el caso del donante fallecido³⁰.

La edad del receptor del trasplante renal también se ha estudiado. En nuestro estudio, ser mayor de 50 años al momento del trasplante renal fue estadísticamente un riesgo de mortalidad, con OR de 4.16 (IC95%: 2.07-8.37; $p = 0.001$), así como de función retardada y supervivencia; además de presentar una tendencia a riesgo de pérdida del injerto renal, sin ser significativo el resultado. La edad se ha estudiado mucho en el receptor y el donante, con riesgo incrementado si este tiene más de 65 años: *hazard ratio* (HR): 2.59, IC95%: 1.12-6.00 y HR: 5.65, IC95%: 2.31-13.79, respectivamente³¹. Se ha demostrado también riesgo con cohortes de edad distintas.

El sexo femenino demostró estadísticamente ser protector para disfunción aguda retardada en el injerto renal (OR: 0.57; IC95%: 0.33-0.97), sin presentar significancia estadística para los otros cinco rubros. El sexo representa un papel en la incidencia y la progresión de afecciones y del comportamiento del trasplante renal, sobre todo al modificar la farmacocinética y la farmacodinamia de los inmunosupresores; sin embargo, existen muchas investigaciones que permitan determinar el verdadero impacto en este aspecto³². Carrero et al.³³ establecen que el sexo femenino es afectado mayormente en la enfermedad renal crónica terminal en comparación con los hombres, pero no es definido claramente el involucro del sexo en el contexto del trasplante renal.

En el caso del factor de sobrepeso hay controversia, debido a que algunos estudios lo mencionan como un riesgo y otros han encontrado que no lo es. No hay un consenso sobre los efectos de la obesidad

en los pacientes antes y después del trasplante renal, y estudios relacionados con la obesidad y que han tenido diferentes puntos de vista sobre el tema revelan la necesidad de más investigación³⁴. En nuestro estudio, el sobrepeso pretrasplante renal mostró una significancia estadística en los desenlaces clínicos únicamente para la función retardada del injerto, con una OR de 2.4 (IC95%: 1.30-4.45; $p = 0.005$). Hay estudios que afirman, en el tema de la obesidad, mejorar el enfoque para el manejo adecuado de candidatos y receptores con algún grado de exceso de peso³⁵.

Por último, los dos únicos factores que no presentaron una significancia estadística fueron la dicotomización por FEVI en menos y más del 50%, así como la disfunción diastólica detectada dentro de protocolo de trasplante renal; no obstante, con una tendencia de riesgo en ambos para pérdida del injerto renal y para supervivencia. Esto se explica en parte por la complejidad del sistema cardiovascular, ya que hay efectos de protección proaterogénicos que están compensados con un efecto deletéreo de los fármacos inmunosupresores al endotelio, y hoy toma además relevancia el efecto inmunológico con la inclusión de anticuerpos donante-específicos y su daño directo endotelial en el aloinjerto y sistémico, lo que lleva a la búsqueda de marcadores que orienten a una mejor individualización de los inmunosupresores que no modifiquen la condición cardíaca y endotelial³⁶.

Conclusiones

Se trata de uno de los mayores estudios retrospectivos en México, con 1118 trasplantes renales estudiados y vigilados a lo largo de 12 meses en cuanto a cinco desenlaces: mortalidad, pérdida del injerto renal, función retardada del injerto, disfunción aguda y supervivencia. Se ha encontrado significancia de tres factores de riesgo para dichos desenlaces: recibir el trasplante de un donante fallecido, edad del receptor > 50 años y uso de agente policlonal en la inducción, que está asociado más a riesgo inmunológico alto. La supervivencia a los 12 meses fue del 90.25% (1009 pacientes vivos con injerto funcional), la mortalidad del 4.65% (52 pacientes), la pérdida del injerto del 5.09% (57 pacientes regresaron a diálisis peritoneal o hemodiálisis), la función retardada del injerto del 5.72% (64 pacientes) y hubo 103 pacientes (9.21%) con disfunción aguda del injerto y recuperación a lo largo de los 12 meses de seguimiento; por último, 122 pacientes (10.91%) presentaron rechazo.

En relación con la supervivencia del injerto, se observó que la pérdida de este tuvo una marcada evolución por pacientes que presentaron fallas en la funcionalidad inicial, disfunción aguda o rechazo; en cambio, en la supervivencia del paciente (mortalidad) se observó una relación directa con la sepsis, sobre todo por el gran número de pacientes con neumonía (30 casos de los 52 que fallecieron, 57.69%), y también hubo problemas infecciosos abdominales y cardiovasculares.

El sexo femenino se encontró como protección para disfunción aguda del injerto, sin tener un impacto en los otros cuatro desenlaces. El sobrepeso influyó como factor de riesgo en la función retardada del injerto. Los factores FEVI < 50% y disfunción diastólica no impactaron estadísticamente en ningún desenlace; sin embargo, sí se observó una tendencia a ser de riesgo para pérdida del injerto y disfunción aguda.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las unidades de trasplante renal por las facilidades otorgadas para la realización de este escrito.

Financiamiento

Los autores declaran que no se recurrió a ningún financiamiento para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses

Todos 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.

Bibliografía

1. Treviño-Becerra A. Insuficiencia renal crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. *Cir Cir.* 2004;72:3-4.
2. Arrieta J. Evaluación económica del tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante) en España. *Nefrología.* 2010;1(Supl Ext 1):37-47.

3. Loza-Concha R, Quispe A. Costo-utilidad del trasplante renal frente a la hemodiálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal en un hospital peruano. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28:432-9.
4. Acosta P, Chaparro L, Rey C. Calidad de vida y estrategias de afrontamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. *Rev Colomb Psico*. 2008;17:9-26.
5. García H, Calvanese N. Calidad de vida percibida y locus de control en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal: diálisis y trasplante renal. *Anales de la Universidad Metropolitana*. 2007;7:205-22.
6. Khalkhali HR, Ghafari A, Hajizadeh E, Kazemnejad A. Risk factors of long-term graft loss in renal transplant recipients with chronic allograft dysfunction. *Exp Clin Transplant*. 2010;4:277-82.
7. Dib-Kuri A, Aburto-Morales S, Espinosa-Álvarez A, Sánchez-Ramírez O. Trasplante de órganos y tejidos en México. *Rev Invest Clin*. 2005;57:163-9.
8. Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología*. 2013;33:14-26.
9. Schold JD, Kaplan B, Baliga RS, Meier-Kriesche HU. The broad spectrum of quality in deceased donor's kidneys. *Am J Transplant*. 2005;(4 pt 1):757-65.
10. Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, Andreoni KA, Wolfe RA, Merion RM, et al. A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys: The Kidney Donor Risk Index. *Transplantation*. 2009;88:231-6.
11. Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in cadaveric renal transplant recipients independent of acute rejection. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2967-74.
12. Amato D, Álvarez-Aguilar C, Castañeda-Limones R, Rodríguez E, Ávila-Díaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int*. 2005;68(Suppl 97):S11-7.
13. Cueto-Manzano A, Cortés-Sanabria L, Martínez-Ramírez H, Rojas-Campos E, Gómez-Navarro B, Castellero-Manzano M. Prevalence of chronic kidney disease in an adult population. *Arch Med Res*. 2014;45:507-13.
14. Hernández-Rivera JCH, Damián-Mojica O, Salazar-Mendoza M, Sánchez-Barbosa L, Serrano-Alejandri L, Silva-Rueda RI. Factors that influence the attitude of the population to be a donor in Mexico. *Transplant Proc*. 2020;52:1036e1041.
15. Crespo M, Esforzado N, Ricart M, Oppenheimer F. Resultados a largo plazo del trasplante renal de donante vivo: supervivencia de injerto y receptor. *Arch Esp Urol*. 2005;58:537-42.
16. Espinoza-Pérez R, Rodríguez-Gómez R, Cruz-López M, Silva-Rueda R, Bautista-Olayo R, Reyes-Díaz E, et al. Uncommon complications in the first year after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2020;52:1163e1168.
17. Cruz-Santiago J, Velázquez-Zambrano C, Escamilla-Galindo P, Díaz-Rosas G, Rojas-Rodríguez F, Venegas-Vera A, et al. Change in the pattern of post-transplantation anemia in kidney receptors: sex role in recipients and type of donor. *Transplant Proc*. 2020;52:1163e1168.
18. Rojas-Rodríguez F, Cruz-Santiago J, Meza-Jiménez G, Carreño-Rodríguez Y, Robledo-Meléndez A, Medina-Uicab C, et al. Post-transplant cholesterol and triglyceride behavior: effects of sex, age of the recipient, and type of donor. *Transplant Proc*. 2020;52:1157e1162.
19. Hernández-Rivera J, Salazar-Mendoza M, Pérez-López M, González-Ramos J, Espinoza-Pérez R, Martínez-Álvarez J, et al. Alelos HLA más comunes y asociados con riesgo o protección en enfermedad renal crónica de etiología no determinada. *Gac Med Mex*. 2019;155:243-8.
20. Hernández D, Alonso-Titos J, Armas-Padrón A, Ruiz-Esteban P, Cabello M, López V, et al. Mortality in elderly waiting-list patients versus age-matched kidney transplant recipients: ¿where is the risk? *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:256-75.
21. Schold J, Srinivas TR, Sehgal AR, Meier-Kriesche HU. Half of kidney transplant candidates who are older than 60 years now placed on the waiting list will die before receiving a deceased-donor transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1239-45.
22. Jiménez L, Franco A, Rivera F, Olivares J. Evolución de la función renal en el trasplante renal. Factores predictivos del deterioro funcional. *Nefrología*. 2001;21:295-304.
23. Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Avihingsanon Y, Jutivorakool K. Common viral infections in kidney transplant recipients. *Kidney Res Clin Pract*. 2018;37:323-37.
24. Masutani K. Viral infections directly involved in kidney allograft function. *Nephrology*. 2018;23(Suppl 2):31-7.
25. Pérez-Gutiérrez A, Morales-Buenrostro L, Vilatobá-Chapa M, Mendoza-De la Garza A, Vega-Vega O, Gabilondo-Pliego B, et al. Factores de riesgo para el desarrollo de función retardada del injerto en receptores de trasplante renal de donante fallecido y su impacto en la supervivencia de paciente e injerto. *Rev Invest Clin*. 2013;65:109-15.
26. Otaibi T, Ahmadpoor P, Dyab A, Habhab W, Reza M, Nafar M, et al. Delayed graft function in living-donor kidney transplant: a Middle Eastern perspective. *Exp Clin Transplant*. 2016;1:1-11.
27. Gill J, Dong J, Rose C, Gill J. The risk of allograft failure and the survival benefit of kidney transplantation are complicated by delayed graft function. *Kidney Int*. 2016;89:1331-6.
28. United States Renal Data System (USRDS). Annual Data Report. End Stage Renal Disease. 5: Mortality. Disponible en: <https://adr.usrds.org/2020/end-stage-renal-disease/5-mortality>
29. Dávila F, Luna R, Pardo D. Análisis de supervivencia del injerto post-trasplante renal. *Rev Colomb Nefrol*. 2015;2:96-101.
30. Fragoso S, Espinoza R, Cruz M, Moreno L, Hernández J. Impact of cold ischemia time in clinical outcomes in deceased donor renal transplant. *Transplant Proc*. 2020;52:1118e1122.
31. Veroux M, Grosso G, Corona D, Mistretta A, Giaquinta A, Giuffrida G, et al. Age is an important predictor of kidney transplantation outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1663-71.
32. Momper J, Misel M, McKay D. Sex differences in transplantation. *Transplant Rev*. 2017;31:145-50.
33. Carrero J, Hecking M, Chesnaye N, Jager K. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nature Rev Nephrol*. 2018;14:151-64.
34. Ates D, Cebeci F. Obesity in the kidney transplant process. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(Suppl 1):61-3.
35. Glicklich D, Mustafa M. Obesity in kidney transplantation: impact on transplant candidates, recipients and donors. *Cardiol Rev*. 2019;27:63-72.
36. Laecke S, Malfait T, Schepers E, Van Biesen W. Cardiovascular disease after transplantation: an emerging role of the immune system. *Transpl Int*. 2018;31:689-99.

Tipo de atresia esofágica y su asociación con malformaciones cardíacas en un hospital del norte de México

Esophagic atresia type and its association with heart malformations in a Northern Mexico hospital

Jesús A. Chaparro-Escudero^{1*}, Yazmín García-González², Martín Cisneros-Castolo³, Omar Hernández-Vargas⁴ y Daniel Rosas-Daher⁵

¹Servicio de Pediatría; ²Servicio de Cirugía Pediátrica; ³Servicio de Epidemiología; ⁴Servicio de Neonatología; ⁵Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, Chihuahua, México

Resumen

Objetivo: Conocer la frecuencia de malformaciones cardíacas asociadas en pacientes con atresia de esófago y su tipo en el Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua, así como las características sociodemográficas relacionadas. **Método:** Se estudiaron la epidemiología, la clínica y la evolución de los pacientes con diagnóstico de atresia esofágica que ingresaron a dicho nosocomio durante un periodo de 2 años. Se analizaron variables como sexo, edad gestacional, peso al nacer, Apgar, tipo de atresia, malformaciones congénitas asociadas, complicaciones durante la estancia hospitalaria y aspectos relacionados con los padres. **Resultados:** Se estudiaron 12 pacientes, de los cuales el 50% eran de sexo masculino, y la mayoría de ellos fueron producto a término con peso adecuado al nacimiento. Predominio de etnia mestiza, hijos de madres jóvenes con nivel socioeconómico medio, sin predominio geográfico. El 82% de los casos correspondían a atresia esofágica tipo III, y las malformaciones congénitas más frecuentes asociadas fueron las cardíacas en el 83% de los casos, de las cuales el 90% correspondían a defectos del tabique auricular. **Conclusiones:** La atresia esofágica es una malformación congénita relativamente común y de etiología multifactorial. Es necesario realizar un abordaje completo de los pacientes con esta patología para poder identificar otra afección y brindar el tratamiento adecuado.

Palabras clave: Atresia esofágica. Malformaciones cardíacas. México.

Abstract

Objective: To know the cardiac malformations frequency associated with esophageal atresia and its type in patients of the Children's Specialties Hospital of Chihuahua as well as related sociodemographic characteristics. **Method:** The epidemiology, clinic and evolution of patients with esophageal atresia diagnosis who were admitted to this hospital for a period of two years were studied. Variables such as sex, gestational age, birth weight, Apgar score, atresia type, associated congenital malformations, hospital complications and parental related aspects were analyzed. **Results:** Twelve patients were studied, 50% of them were male, most of them were products of term pregnancies with adequate birth weight. There were mestizo ethnicity prevalence, young mothers children with a medium socio-economic level, without geographical predominance. 82% of the cases corresponded to type III esophageal atresia, the most frequent congenital malformations associated were cardiac in

Correspondencia:

*Jesús A. Chaparro-Escudero
Avda. Prolongación Pacheco s/n
Col. Ávalos
C.P 31090, Chihuahua, Chih., México
E-mail: alan.chaparro.e@gmail.com

Fecha de recepción: 11-10-2020
Fecha de aceptación: 20-12-2020
DOI: 10.24875/CIRU.20001125

Cir Cir. 2022;90(1):100-108
Contents available at PubMed
www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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/>).

83% of which 90% corresponded to atrial septum defects. **Conclusions:** Esophageal atresia is a relatively common congenital malformation of multifactorial etiology. A complete approach to patients with this pathology is necessary to identify a concomitant illness and provide adequate treatment.

Keywords: Esophageal atresia. Cardiac malformations. Mexico.

Introducción

Definición

La atresia esofágica abarca un grupo de anomalías congénitas que comprenden una interrupción de la continuidad del esófago con o sin comunicación persistente con la tráquea^{1,2}.

Epidemiología

La incidencia de atresia de esófago, con o sin fístula traqueal, es de 1 por cada 3500 nacidos vivos^{3,4}. Sin embargo, existe una variación geográfica. En México nacen aproximadamente 2 millones de niños por año, y se estima que cada año hay entre 500 y 600 casos nuevos de atresia de esófago en el país⁵. En el Estado de Chihuahua no se cuenta con este dato. La mayoría de las series muestran un ligero predominio del sexo masculino, con una relación 3:1 y un aumento de la incidencia en los prematuros^{6,7}. Se ha observado que la incidencia de atresia de esófago, así como de otras malformaciones anatómicas congénitas, se ve aumentada en pacientes producto de inseminación *in vitro*³.

Etiología

La etiología de la atresia esofágica es probablemente multifactorial, abarcando aspectos genéticos y ambientales^{1,5,8}. A pesar de una baja concordancia entre gemelos y una baja incidencia de casos familiares, los factores genéticos tienen un papel importante, como se sugiere por mutaciones discretas en casos sindrómicos, como en el síndrome de Feingold, el síndrome CHARGE (coloboma, malformaciones cardíacas, atresia de coanas, retraso psicomotor o del crecimiento, hipoplasia de genitales, malformaciones auriculares o sordera) y el síndrome de anoftalmia-esofágico-genital⁹. Se sabe que las anomalías cromosómicas como las trisomías (18 y 21) y las deleciones (22q11 y 17q22q23.3) están asociadas a la atresia esofágica, y se han notificado hasta en un 6% de los pacientes que tienen malformaciones asociadas en otros sistemas^{1,10}.

Factores de riesgo

Se ha visto una mayor incidencia de atresia de esófago en productos de padres de edad avanzada, diabetes materna, madre con fenilcetonuria, ingesta de alcohol durante el embarazo, baja paridad materna, obesidad y exposición a ciertas drogas durante el embarazo (metimazol, carbimazol, cafeína, micofenolato, doxorubicina y dietilestilbestrol). Se han realizado estudios en animales y se ha comprobado que la exposición materna al cadmio altera el desarrollo del intestino anterior, así como la privación de vitamina A. Asimismo, se analiza la implicación de neuropéptidos presentes en esta área anatómica^{6-8,10,11}.

Cuadro clínico

En la sala de tococirugía se debe sospechar esta anomalía anatómica cuando existe dificultad del paso de la sonda para verificación de la permeabilidad esofágica. Los datos clínicos que pueden presentar los pacientes consisten en salivación excesiva, tos, cianosis, dificultad respiratoria y distensión abdominal⁵.

Malformaciones asociadas

La alteración temprana en la organogénesis que ocasiona deformidades como la atresia de esófago también afecta a otros sistemas. Dichas anomalías relacionadas a menudo alteran significativamente el tratamiento y afectan la supervivencia³. Se han realizado numerosos estudios en los que se estima que alrededor del 50-70% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de atresia de esófago tienen por lo menos otra malformación congénita asociada. Estas malformaciones incluyen los sistemas cardiovascular (24%), urogenital (21%), digestivo (21%), musculoesquelético (14%) y nervioso central (7%)³ (Tabla 1).

Clasificación

La atresia de esófago puede clasificarse de tres maneras: 1) según la presencia y la localización de la atresia y la fístula; 2) basada en la asociación con otras

Tabla 1. Anomalías congénitas asociadas a atresia esofágica

Anomalías asociadas	%
Cardiovasculares	24
Genitourinarias	21
Gastrointestinales	21
Musculoesqueléticas	14
Sistema nervioso central	7
Asociación VACTERL	20
Incidencia general	50-70

VACTERL: defectos vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueo-esofágica, anomalías renales y anomalías en las extremidades.

anomalías anatómicas; y 3) según la presencia de fístula traqueo-esofágica conocida en un síndrome específico^{6,11}. La clasificación anatómica original de Vogt de 1929 todavía se usa en la actualidad. Ladd y Gross modificaron dicha clasificación, que es la que se utiliza con mayor frecuencia, dividiéndola en seis tipos:

- Tipo I: atresia de esófago con ambos cabos esofágicos ciegos sin fístula traqueo-esofágica, con una incidencia del 5-8%.
- Tipo II: atresia del esófago con fístula traqueo-esofágica superior y cabo inferior ciego, correspondiendo al 0.5-1%.
- Tipo III: atresia del esófago con fístula traqueo-esofágica inferior y cabo esofágico superior ciego, con una incidencia del 80-85%.
- Tipo IV: atresia del esófago con fístula traqueo-esofágica en ambos cabos del esófago, en un 0.5-1%.
- Tipo V: fístula traqueo-esofágica en H sin atresia de esófago, en el 3-5%.
- Tipo VI: estenosis esofágica aislada, en el 0.5-1%^{1,12,13}.

Diagnóstico

El diagnóstico de la atresia de esófago, en la mayoría de los casos, se establece durante las primeras 24 horas de vida. Sin embargo, se puede realizar de manera antenatal o puede ocurrir un retardo hasta llegar a él^{2,14}.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

El diagnóstico prenatal se puede sospechar al realizar un ultrasonido obstétrico después de la semana 18. El polihidramnios es el hallazgo más frecuente,

originado por la incapacidad del feto para deglutir y absorber el líquido amniótico a través del intestino. Se observa en aproximadamente el 80% de los pacientes con atresia esofágica sin fístula y en el 20% de los que tienen fístula distal⁴⁻⁶. El ultrasonido prenatal sugiere el diagnóstico con una sensibilidad del 42% cuando no se identifica el estómago con líquido en su interior, mientras que la combinación de polihidramnios y ultrasonido prenatal sugestivo de atresia esofágica tiene un valor predictivo positivo del 56%^{2,5}. El criterio diagnóstico de atresia esofágica mediante el uso de imágenes de resonancia magnética es la no visualización de la porción intratorácica del esófago¹⁴. Actualmente se trata de establecer el diagnóstico prenatal utilizando la sonografía y el índice para atresia de esófago de líquido amniótico, un enfoque bioquímico que mide la alfa-fetoproteína y la gamma-glutamyl transpeptidasa del líquido amniótico^{6,11}. Incluso con los avances tecnológicos en los estudios de imágenes, no existe un método de diagnóstico prenatal ideal para esta patología¹⁴.

DIAGNÓSTICO POSNATAL

La atresia de esófago se observa en un alto porcentaje de nacimientos prematuros o de neonatos con peso bajo al nacimiento⁵. Los pacientes que se ven afectados por esta patología permanecerán asintomáticos en las primeras horas, pero luego mostrarán sialorrea, dificultad respiratoria, tos y ahogamiento al momento de la alimentación. Si el diagnóstico se realiza de forma tardía puede presentarse un proceso neumónico grave que ensombrece el pronóstico⁴⁻⁶. El diagnóstico se corrobora mediante radiografías de tórax y de cuello, tanto anteroposteriores como laterales, colocando una sonda radioopaca o bien un medio de contraste hidrosoluble (Fig. 1). Si hay una fístula traqueo-esofágica distal, el aire en el estómago estará presente en las radiografías y la distensión abdominal puede ser evidente^{4,5,14}.

Tratamiento

En el manejo del recién nacido con atresia de esófago están involucrados los sistemas de traslado-recepción del paciente, el diagnóstico, el tratamiento médico, la prevención de complicaciones, la cirugía, la anestesia, los análisis de laboratorio y gabinete, y los cuidados intensivos neonatales⁵. En el manejo de estos pacientes debe intervenir un equipo



Figura 1. Radiografía de tórax con medio de contraste en cabo esofágico ciego.

multidisciplinario que incluya neonatólogos, cirujanos, pediatras, anestesiólogos, radiólogos, cardiólogos, neumólogos y genetistas, siendo fundamental también la participación del equipo de enfermería, así como de psicólogos y trabajadores sociales para apoyo a los padres⁵. El manejo inicial se debe enfocar hacia la evaluación integral del recién nacido, determinar la presencia de malformaciones asociadas y evaluar el posible compromiso infeccioso^{5,9,14}. El manejo médico previo a la intervención quirúrgica del paciente debe consistir en la manipulación mínima del recién nacido debido a que la sobreestimulación puede provocar complicaciones respiratorias, aumento del consumo de oxígeno, estrés por frío y regurgitación del contenido gástrico a través de la fístula^{2,5}. Se debe colocar una sonda de doble lumen para la aspiración continua con baja presión e irrigación con solución fisiológica⁵. La oxigenoterapia, si se requiere, debe de ser administrada para mantener una saturación óptima^{5,15}. Se debe indicar ayuno y administrar soluciones intravenosas para asegurar un aporte adecuado de líquidos, electrolitos y glucosa⁵. Estos pacientes se deben ingresar o trasladar lo más pronto

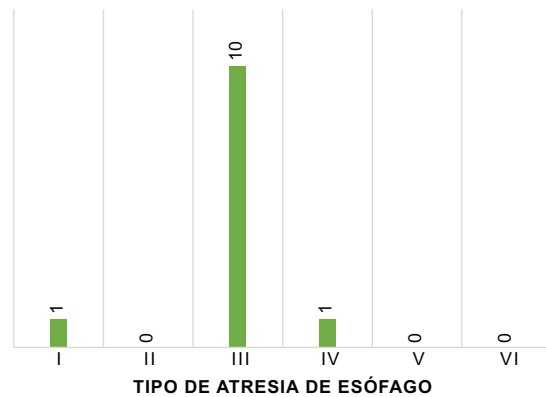


Figura 2. Tipo de atresia de esófago observada en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018.

posible a una unidad de terapia intensiva neonatal que cuente con el equipo médico multidisciplinario mencionado^{2,5,15}. A su llegada se realizarán los exámenes de laboratorio preoperatorios, así como los ultrasonidos renal, cardíaco y transfontanelar, para descartar otras malformaciones asociadas. Si existen datos de neumonía, se iniciará un esquema de antibiótico. También se iniciará nutrición parenteral temprana. El recién nacido se llevará a cirugía una vez que se encuentre estable, se determinen el tipo y la gravedad de las malformaciones asociadas, y se establezca un plan de tratamiento quirúrgico, que generalmente consiste en cierre de la fístula y plastia esofágica⁵.

Complicaciones

Las complicaciones quirúrgicas incluyen dehiscencia, fuga de la anastomosis, refistulización y estenosis^{8,9}. Los problemas respiratorios, nutricionales y gastrointestinales prevalecen no solo en los primeros años de vida, sino también en la adolescencia y la edad adulta. El reflujo gastroesofágico, la esofagitis péptica, la metaplasia gástrica, el esófago de Barrett, los trastornos de la alimentación, la disfagia, la traqueomalacia, las infecciones pulmonares de repetición y la dismotilidad esofágica son las complicaciones más frecuentes a corto y largo plazo en los pacientes con antecedente de esta patología. En cuanto a los adultos, se debe investigar la presencia de adenocarcinoma esofágico y de carcinoma epidermoide, que se pueden ver asociados^{16,17}.

Planteamiento del problema

La atresia esofágica es una enfermedad que se presenta en recién nacidos en todo el mundo. En México es relativamente frecuente y afecta a todos los grupos de población. Es importante su detección oportuna, de preferencia de manera prenatal, para poder realizar un manejo adecuado. Es crucial identificar a los individuos con esta anomalía para brindarles tratamiento de forma satisfactoria y de esta manera evitar posibles complicaciones que pongan en riesgo a los pacientes o su calidad de vida. Se sabe que la atresia de esófago se puede ver asociada con múltiples malformaciones congénitas, y por ello es necesario realizar un diagnóstico oportuno de estas y un abordaje multidisciplinario completo.

La intención del presente trabajo es ver la relación entre el tipo de atresia esofágica y las malformaciones cardíacas, y además analizar aspectos sociodemográficos relacionados con estos pacientes. Todo lo anterior para determinar el panorama actual en la institución de salud donde se atienden estos casos y así poder brindar el manejo adecuado que este tipo de pacientes requieren.

Método

El objetivo del presente trabajo fue realizar un estudio de la epidemiología, la clínica y la evolución de los pacientes con diagnóstico de atresia de esófago que ingresaron al Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido entre los años 2017 y 2018. Para ello se llevó a cabo un estudio prospectivo de tipo observacional de los pacientes afectados con esta patología que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Las principales variables analizadas fueron el sexo, la edad gestacional, el peso al nacer, la calificación de Apgar, las malformaciones asociadas y las complicaciones durante la estancia hospitalaria. También se analizaron aspectos relacionados con los padres: edad materna, patologías asociadas, escolaridad, control prenatal, etnia y lugar de residencia.

Resultados

Durante el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018 ingresaron al área de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua un total de 12 pacientes referidos de diferentes nosocomios del Estado con

diagnóstico de atresia de esófago. De ellos, el 50% eran de sexo masculino y el 50% femenino. Las edades gestacionales comprendían desde las 27 semanas hasta las 41 semanas, con un promedio de 39 semanas. La mitad de los pacientes presentaron peso adecuado para el nacimiento, con un promedio de 3.429 kg, y talla de 51.75 cm. La calificación de Apgar a los 5 minutos en su mayoría fue de 9. Al analizar aspectos relacionados con el control prenatal se observó que el promedio de consultas durante el embarazo fue de 6.3; cabe destacar que se evidenciaron importantes diferencias en el nivel sociocultural, así como en la accesibilidad a los servicios de salud de las diferentes familias estudiadas, al encontrar que algunas pacientes llevaron un buen control prenatal, con hasta 15 consultas, en comparación con una paciente que no recibió atención médica hasta el momento del parto. El promedio de sonografías obstétricas realizadas fue de 3.8, de las cuales en siete pacientes se reportaron como normales, en tres pacientes se evidenció polihidramnios, en una paciente se identificó una variante de cordón umbilical y en otro caso no se realizó ninguna evaluación ecográfica.

En cuanto a las características relacionadas con los padres, se observó que la edad materna promedio fue de 23.4 años y la paterna de 25.1 años. El 82% de las familias eran de etnia mestiza, el 9% de etnia tarahumara y el 9% eran menonitas. La mayoría de las madres de los pacientes analizados tenían educación secundaria completa (50%), el 17% había terminado la preparatoria, el 17% contaba con primaria completa, una madre tenía educación profesional terminada y otra era analfabeta. De los factores de riesgo analizados, ninguna de las madres tenía diagnóstico de diabetes *mellitus* ni otra enfermedad, y negaban haber consumido bebidas alcohólicas o algún tipo de teratógeno durante el embarazo, que son factores de riesgo que se han relacionado con el aumento en la incidencia de atresia de esófago. El lugar de residencia de la mayoría de las familias (cuatro) era la ciudad de Chihuahua, dos eran originarias de Guachochi, y el resto, una de Saucillo, una de Delicias, una de Cuauhtémoc, una de La Junta y otra de Carichi. El diagnóstico de atresia de esófago se realizó de manera posnatal en el 100% de los casos.

Al analizar las malformaciones presentes en los pacientes estudiados se observó que el 82% correspondían a atresia tipo III (con fístula traqueoesofágica distal), una correspondía al tipo I (sin fístula) y una al tipo IV (con fístula proximal y distal) (Fig. 2). Las

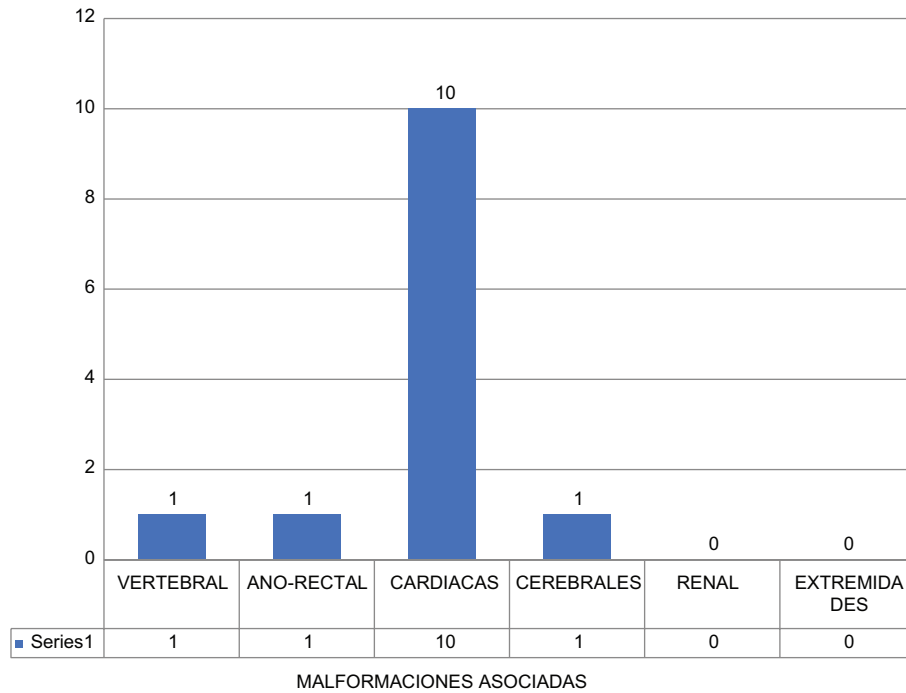


Figura 3. Malformaciones congénitas encontradas en pacientes con atresia de esófago ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018.

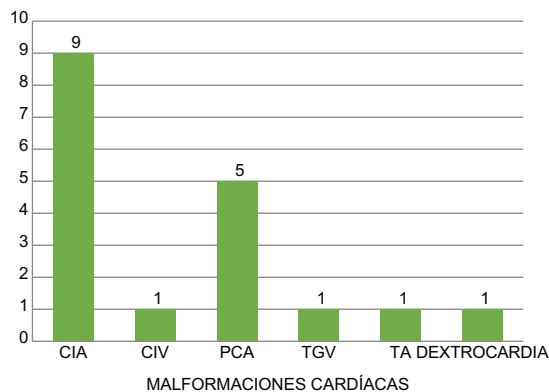


Figura 4. Malformaciones cardíacas reportadas en pacientes con atresia de esófago ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018. CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; PCA: persistencia del conducto arterioso; TA: tronco arterioso; TGV: transposición de los grandes vasos.

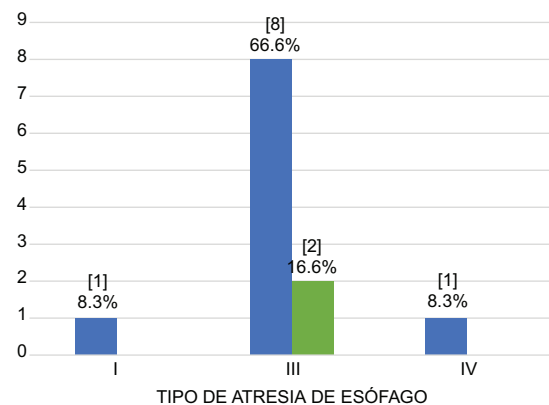


Figura 5. Presencia de malformaciones cardíacas y su relación con el tipo de atresia de esófago en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018.

malformaciones congénitas más frecuentes asociadas a atresia de esófago fueron las cardíacas en el 83% de los casos. Las vertebrales se observaron en un paciente con sacro incompleto. Uno se diagnosticó con malformación anorrectal baja. Las cerebrales, en un caso con hidrocefalia (Fig. 3).

Al analizar las malformaciones cardíacas que presentaban los pacientes afectados, se observó que el 90% de los que tenían anomalías cardíacas contaban con un defecto del tabique auricular. Cinco de los 10 pacientes tenían persistencia del conducto arterioso y uno presentaba comunicación interventricular. Otras malformaciones reportadas fueron dextrocardia,

Tabla 2. Tipo de atresia de esófago y su relación con malformaciones cardíacas en pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018

	Malformaciones cardíacas, n (%)		Total
	Sí	No	
Tipo de atresia			
I	1 (100.0)	0 (0)	1 (100.0)
III	8 (80.0)	2 (20.0)	10 (100.0)
IV	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
Total	10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (100.0)

Tabla 3. Complicaciones presentes en pacientes con atresia de esófago ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018

Complicaciones	
Infección intrahospitalaria	11
Dehiscencia	5
Estenosis	3

transposición de los grandes vasos y tronco arterioso (Fig. 4).

De acuerdo con lo observado en este grupo de pacientes, se reporta que el 80% de los pacientes con atresia de esófago de tipo III tienen alguna malformación cardíaca, de las cuales la comunicación interauricular es la más común ($p = 0.78$). Lo anterior no logra ser estadísticamente significativo, ya que no se alcanza el tamaño mínimo de muestra; sin embargo, cuenta con significancia clínica para la población en cuestión estudiada (Fig. 5)(Tabla 2).

De las complicaciones observadas, el 40% de los pacientes presentaron dehiscencia de la plastia, el 25% estenosis esofágica y el 90% desarrolló algún tipo de infección. La mortalidad fue del 42% (Tabla 3) (Fig. 6).

Discusión

La atresia de esófago requiere una detección oportuna y un manejo multidisciplinario adecuado para poder llegar a su resolución completa. Estos pacientes requieren trabajo en conjunto desde el momento del embarazo por los servicios de ginecología y obstetricia, así como de radiología, para la detección oportuna.

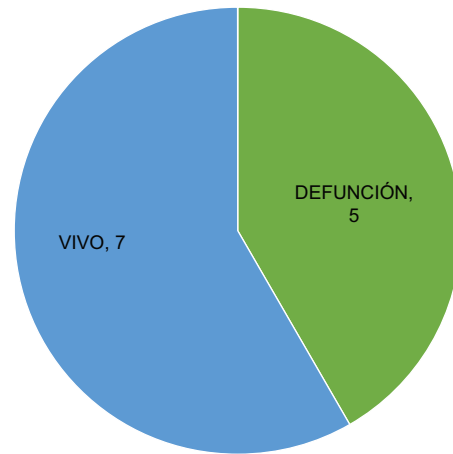


Figura 6. Mortalidad reportada en pacientes con atresia de esófago ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua en el periodo comprendido de enero de 2017 a diciembre de 2018. correspondiente al 42%.

Posterior al nacimiento, el tratamiento médico impartido por el neonatólogo y el tratamiento quirúrgico por el cirujano pediatra son fundamentales. En la valoración de estos pacientes intervienen cardiólogos pediatras, anestesiólogos, radiólogos, neumólogos y genetistas, y personal de enfermería, psicología y trabajo social. Durante la estancia hospitalaria se enfrentan posibles complicaciones: posquirúrgicas inmediatas, alto riesgo de infección y relacionadas con otras malformaciones congénitas. Se deben conocer las características del entorno de los pacientes afectados con esta patología para tratar de identificar la causa, y conocer las características de las familias para las recomendaciones al momento del alta, poder dar consejo genético y llevar un seguimiento adecuado.

El presente estudio pudo evidenciar que el diagnóstico de la atresia esofágica se hace de manera tardía, debido a la baja detección prenatal, lo que ocasiona un aumento en el tiempo de llegada a la institución a la que se refiere. Debido a que en el hospital donde se realizó dicho trabajo no cuenta con servicio de tococirugía, se reciben pacientes referidos de diferentes nosocomios de distintas partes del Estado de Chihuahua, y el manejo quirúrgico se brinda posterior a la estabilización y el estudio en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

En el presente estudio, en el que se analizaron aspectos sociodemográficos relacionados con pacientes con diagnóstico de atresia de esófago, no se encontraron factores de riesgo relacionados con dicha patología. La mayoría de las madres eran sanas,

sin exposición a tóxicos durante la gestación, y no se observó predominio geográfico en la presentación. En cuanto a los tipos de atresia de esófago, predomina el tipo III, con cabo proximal ciego y fístula traqueoesofágica distal, al igual que lo expuesto en la literatura. En cuanto a las malformaciones asociadas, las cardíacas son las principales y, de estas, los defectos del tabique interauricular son los más frecuentes, como lo reportado en otras series de casos. A diferencia de lo expuesto en la literatura, en este estudio se observa una mayor mortalidad, superior al 40%, de pacientes afectados por atresia esofágica; se cree que lo anterior es debido a los factores previamente discutidos, sobre todo los relacionados con procesos infecciosos. Así mismo, cabe destacar la baja asociación sindrómica encontrada en el presente estudio, en el que solo dos pacientes presentan algún conjunto de signos y síntomas específicos, como fue uno con síndrome de Down y otro con síndrome de Goldenhar. Aunque se analizaron en su totalidad los pacientes que ingresaron con diagnóstico de atresia de esófago durante el periodo de estudio, no son suficientes para establecer resultados estadísticamente significativos; sin embargo, los resultados expuestos aportan significancia clínica para la población con atresia de esófago.

Conclusiones

La atresia de esófago es una malformación congénita relativamente común, cuya etiología es desconocida, pero se cree que es multifactorial. La mayoría de los casos son esporádicos, no sindrómicos, asociados a casos familiares en menos del 1%. Actualmente se están realizando estudios para tratar de analizar la patogenia de esta anomalía, los cuales se centran fundamentalmente en la ontogenia de neuropéptidos relacionados con el esófago, estudios con diferentes fármacos como la doxorubicina o antitiroideos, y estudios en modelos animales. El diagnóstico se debe realizar de manera prenatal mediante métodos de imagen, donde un estómago pequeño o ausente más polihidramnios tiene un valor predictivo positivo del 56%⁸. Sin embargo, en el presente estudio, el diagnóstico se realizó de manera posnatal en todos los casos, mediante rayos X e instrumentos radioopacos. Se sabe que la atresia de esófago se relaciona con otras anomalías congénitas, destacando las cardiovasculares, anorrectales, genitourinarias, gastrointestinales, esqueléticas y neurológicas, entre otras. Es necesario iniciar un abordaje completo de

los pacientes que presenten atresia esofágica para poder identificar alguna otra afección y brindar el tratamiento adecuado. Es fundamental realizar un ecocardiograma para poder identificar defectos cardíacos asociados, y la posición del arco aórtico y la aorta descendente para el plan quirúrgico. En este estudio se pudo observar que las malformaciones cardíacas son las más frecuentes, presentes en el 83% de los pacientes analizados, y de estas, los defectos del tabique interauricular y la persistencia del conducto arterioso fueron las principales.

Existen diferentes clasificaciones de riesgo para esta patología, las cuales toman en cuenta factores como el peso, las malformaciones cardíacas y la necesidad de ventilación mecánica. En general, la tasa de supervivencia ha aumentado y se reporta una sobrevida mayor del 90%; sin embargo, en el presente trabajo se observa una mortalidad elevada, del 42%, la cual en la mayoría de los casos estuvo relacionada con algún proceso infeccioso. En cuanto al tratamiento, se sabe que la reparación quirúrgica del esófago es urgente, pero no representa una emergencia y no se realizará hasta lograr la estabilización del paciente. Dentro de las complicaciones más frecuentes se encuentran la fuga anastomótica, la estenosis esofágica posquirúrgica, la fístula traqueoesofágica recurrente, la traqueomalacia, las infecciones y el reflujo gastroesofágico⁸.

En la presente investigación se pudo observar que se trata de una malformación relativamente frecuente en nuestro medio. Se detalló que las madres de los pacientes que presentan esta patología llevaron un control prenatal regular, y se trataba de mujeres jóvenes que no presentaron ninguna enfermedad importante durante el embarazo. Las edades gestacionales al momento del nacimiento en promedio fueron de término (39 semanas de gestación), la mayoría de los pacientes presentaron peso y talla adecuados al nacimiento, y la calificación de Apgar a los 5 minutos fue en su mayoría de 9. Cabe destacar que el promedio de sonografías obstétricas realizadas durante el embarazo fue de 3.8, que alrededor del 60% se reportaron como normales y que solo el 25% reportaron polihidramnios; sin embargo, no se realizó el diagnóstico de atresia de esófago de manera prenatal en ningún caso. No se observó prevalencia geográfica de esta patología en el Estado ni de etnia. En los pacientes analizados, al igual que en la literatura, la atresia esofágica de tipo III fue la más frecuente, y de las malformaciones congénitas asociadas, las cardíacas fueron las mayormente encontradas, destacando

los defectos del tabique interauricular. Cabe señalar la alta mortalidad presentada en este trabajo en comparación con lo reportado en otros análisis. Lo anterior es de suma importancia para tomar medidas a futuro y así favorecer la sobrevivencia de los pacientes con este diagnóstico.

Agradecimientos

A todo el personal de salud del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua que intervinieron en el manejo de los pacientes pediátricos con un estado de salud vulnerable.

Financiación

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Spitz L. Oesophageal atresia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:1-13.
2. Holland AJ, Fitzgerald DA. Oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula: current management strategies and complications. *Paediatr Respir Rev.* 2010;11:100-6.
3. Harmon C. Congenital anomalies of the esophagus. En: Coran A, editor. *Pediatric surgery.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 893-918.
4. Bulas DI. Prenatal diagnosis of esophageal, gastrointestinal, and anorectal atresia. *UpToDate*; 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prenatal-diagnosis-of-esophageal-gastrointestinal-and-anorectal-atresia>
5. García H. Manejo multidisciplinario de los pacientes con atresia de esófago. *Bol Med Hosp Infantil Mex.* 2011;68:467-75.
6. Brosens E, Ploeg M, van Bever Y, Koopmans AE, IJsselstijn H, Rottier RJ, et al. Clinical and etiological heterogeneity in patients with tracheo-esophageal malformations and associated anomalies. *Eur J Med Genet.* 2014;57:440-52.
7. Lynn C. Trastornos del esófago. En: Teausch W, Ballard RA, editores. *Tratado de neonatología de Avery.* 7.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2000. p. 908-9.
8. Spitz L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. *J Pediatr Surg.* 2006;41:1635-40.
9. Orenstein S, Peters J, Khan S, Youssef N, Zaheed S. Anomalías congénitas: atresia esofágica y fístula traqueoesofágica. En: Kliegman RM, editor. *Nelson. Tratado de pediatría.* 21.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2008. p. 1543-4.
10. Felix JF, de Jong EM, Torfs CP, de Klein A, Rottier RJ, Tibboel D. Genetic and environmental factors in the etiology of esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula: an overview of the current concepts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85:747-54.
11. Marín-Reina P, Pérez-Aytés A. Atresia de esófago: breve revisión y propuesta de algoritmo diagnóstico clínico/genético. *Genética Médica y Genómica.* 2018;(00):4-8.
12. Vogt EC. Congenital esophageal atresia. *AJR Am J Roentgenol.* 1929;22:463-5.
13. Gross RE. *The surgery of infancy and childhood.* Philadelphia: WB Saunders; 1953.
14. Pinheiro PF, Simões e Silva AC, Pereira RM. Current knowledge on esophageal atresia. *World J Gastroenterol.* 2012;18:3662-72.
15. Gupta DK, Sharma S. Esophageal atresia: the total care in a high-risk population. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17:236-43.
16. Kovesi T, Rubin S. Long-term complications of congenital esophageal atresia and/or tracheoesophageal fistula. *Chest.* 2004;126:915-25.
17. Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, Homaira N, Rosen R, Faure C, et al. ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63:550-70.

Gastrinoma hepático primario, presentación de caso extremadamente raro y su resolución quirúrgica, en un hospital de tercer nivel en México

Primary hepatic gastrinoma, extremely rare case presentation and its surgical resolution, in a third level hospital in Mexico

Rogelio González-López¹, Jonatan Ramírez-Castañeda¹, José A. Ortega-Jiménez^{1*}, Eugenio García-Cano², Mirza Palacios-Rojó³, Roberto A. Núñez-González¹, Antonio S. Sosa-Luis¹ y Claudia T. Gutiérrez-Quiroz⁴

¹Servicio de Cirugía General, Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Puebla, Puebla; ²Servicio de Cirugía General, Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital Betania Christus Muguerza, Puebla, Puebla; ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Río Blanco, Servicios de Salud de Veracruz, Río Blanco, Veracruz; ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Puebla, Puebla. México

Resumen

Los gastrinomas son neoplasias neuroendocrinas funcionales raras, y la mayoría se localizan en el duodeno (70-90%) o en el páncreas (2-30%), pero también existen otras localizaciones ectópicas poco comunes. El gastrinoma hepático primario es extremadamente raro, con menos de 40 casos reportados en la literatura médica. Su baja incidencia y su presentación clínica inespecífica lo convierten en una enfermedad difícil de diagnosticar. Al realizar un diagnóstico oportuno puede ser tratado mediante resección quirúrgica con altas posibilidades de éxito. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de gastrinoma hepático primario en México, tratado de manera exitosa mediante segmentectomía hepática derecha.

Palabras clave: Gastrinoma hepático primario. Tratamiento quirúrgico. Segmentectomía.

Abstract

The gastrinomas are rare functional neuroendocrine neoplasms, most are localized to the duodenum (70-90%) or the pancreas (2-30%), but less common ectopic sites have been reported. The primary hepatic gastrinoma is extremely rare, with less than 40 cases reported in the medical literature. Its low incidence and its non specific clinical presentation make it a difficult disease to diagnose. Providing a timely diagnosis the patient can be treated by surgical resection with high chances of success. The objective of this paper is to describe a case of primary hepatic gastrinoma in Mexico, successfully treated by right liver segmentectomy.

Keywords: Primary hepatic gastrinoma. Surgical treatment. Segmentectomy.

Correspondencia:

*José A. Ortega-Jiménez

Calle 21 poniente, 314-103

Col. El Carmen

C.P. 72530, Puebla, Pue., México

E-mail: dr.ortegajimenez@gmail.com

Fecha de recepción: 27-07-2020

Fecha de aceptación: 19-09-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000825

Cir Cir. 2022;90(1):109-113

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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

El síndrome Zollinger-Ellison fue descrito por primera vez en el año 1955 por dos cirujanos, R.M. Zollinger y E.H. Ellison¹. Es la segunda neoplasia neuroendocrina funcional más común, y también es considerado como uno de los tumores neuroendocrinos (TNE) más difíciles de tratar². Se debe a la hipersecreción de gastrina producida por un tumor llamado gastrinoma³.

Los gastrinomas son neoplasias neuroendocrinas funcionales raras, con una incidencia anual en la mayoría de las áreas geográficas de aproximadamente 0,5-1/1.000.000 habitantes/año. La incidencia es mayor en los hombres que en las mujeres y la edad media de presentación se encuentra entre los 45 y 50 años. A pesar de que estos tumores son de crecimiento lento, en el 60-70% de los casos son malignos y un 25% tienen un crecimiento rápido⁴. Pueden presentarse de manera esporádica (75%) o formando parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (25%)⁵.

El gastrinoma hepático primario es una enfermedad rara, con menos de 40 casos reportados en la literatura médica, y debido a que se localiza en un órgano en donde las metástasis son comunes, el diagnóstico se vuelve todo un reto⁶.

Se presenta un caso clínico de gastrinoma hepático primario tratado mediante resección quirúrgica en un hospital del tercer nivel en México, con resultados satisfactorios inmediatos y a 8 meses de seguimiento.

Caso clínico

Varón de 50 años sin antecedentes familiares o personales patológicos de importancia, que inicia su padecimiento con epigastria y pirosis de 2 años de evolución, y a los 6 meses de iniciado el cuadro se añaden diarrea crónica y emesis ocasional. Además, ha presentado pérdida de peso de más de 10 kg en un lapso de 12 meses.

En la exploración física inicial, únicamente destaca dolor a la palpación en el epigastrio y el hipocondrio derecho, sin lesiones ni visceromegalias identificables a la palpación, sin datos de irritación peritoneal, y el resto sin agregados importantes de comentar.

Durante su protocolo de estudio fue sometido a cuatro panendoscopias realizadas por diferentes operadores y en distintas instituciones, todas con reportes histopatológicos (RHP). Los hallazgos encontrados y sus respectivos RHP, fueron los siguientes:

- 1) Hallazgos sugestivos de candidiasis esofágica, bulboduodenitis erosiva, gastritis crónica. RHP: biopsia de esófago con mucosa de Barret sin displasia, mucosa cardial sin displasia.
- 2) Esofagitis grado II, gastritis superficial, duodeno normal. RHP: biopsia de esófago con esofagitis crónica.
- 3) Moniliasis esofágica, gastritis y duodenitis mínimas. RHP: biopsia de esófago con esofagitis crónica, biopsia gástrica con gastritis crónica leve, no asociada a *Helicobacter pylori*.
- 4) Gastroduodenitis crónica. RHP: biopsia gástrica con gastritis no atrófica, sin metaplasia o displasia, sin evidencia de células malignas en el tejido estudiado. Se realiza también colonoscopia, encontrándose imagen compatible con colon espástico.

Se decide realizar una tomografía computada (TC) simple y con doble contraste, encontrando engrosamiento en el tercio distal del esófago y en la unión gastroesofágica. En el segmento VII del hígado se observa una lesión nodular de 49 mm, de bordes regulares, definidos, homogéneos, con densidad en fase simple de 15-35 UH (Fig. 1), y el resto del estudio sin alteraciones. Debido a los resultados de la TC, se realiza biopsia percutánea del tumor hepático (Fig. 2), que reporta tumor neuroendocrino moderadamente diferenciado de grado 2, CK7 negativo, CK20 negativo, CEA negativo, HEP-PAR1 negativo, sinaptofisina positivo, cromogranina A positivo y Ki67 positivo (5%).

También se lleva a cabo un centellograma con octreotida-Tc-99m que muestra una lesión hipercaptante en el lóbulo derecho del hígado (Fig. 3). No se encuentran áreas anormales en el resto del cuerpo entero rastreado. Se complementa el protocolo con tomografía computada por emisión de positrones (PET) de cuerpo entero, encontrando una lesión hepática en el segmento VI-VII, hipodensa, con aumento de metabolismo (Fig. 4), y aumento difuso de metabolismo en el esófago y el cuerpo gástrico.

Con el resultado obtenido de NET se realizan pruebas séricas de ácido 5-hidroxiindolacético, cromogranina A y gastrina, con resultados de 2.2 mg/24 h, 33.9 nmol/l y 7715 pg/ml, respectivamente, confirmando el diagnóstico de gastrinoma hepático primario.

El paciente es sometido a cirugía, encontrando un hígado de tamaño normal, con presencia de tumor en el segmento VII, de aproximadamente 7 cm de diámetro; el resto de los segmentos sin alteraciones. Se realiza segmentectomía derecha posterior (segmentos VI y VII). El paciente presentó adecuada evolución y se egresó al cuarto día posquirúrgico.



Figura 1. Tomografía computarizada simple de abdomen, corte axial. Se observa una lesión nodular hepática en el segmento VII, hipodensa, de bordes regulares y definidos.

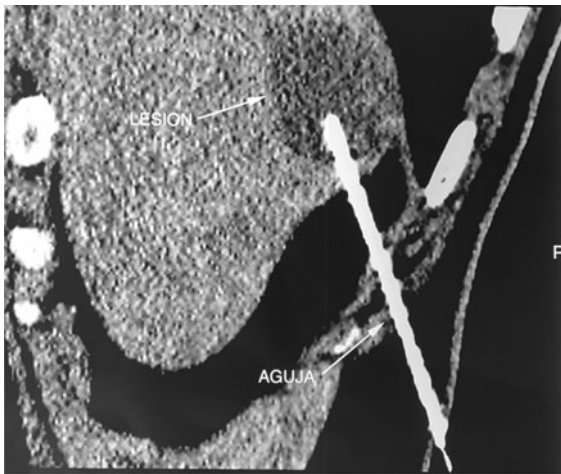


Figura 2. Biopsia percutánea. Las flechas señalan la lesión hepática circunscrita y la aguja utilizada para la toma de biopsia.

El RHP de la pieza quirúrgica reporto NET de grado intermedio (G2) de 6.4 cm, ampliación de margen quirúrgico libre de neoplasia, sinaptofisina positivo, cromogranina positivo, CD56 positivo, KI67 positivo (5-7%), P53 positivo y citoqueratinas positivo (Fig. 5).

Actualmente, a 8 meses de la intervención, el paciente se refiere asintomático. Cuenta con ultrasonido y TC abdominal sin alteraciones, y controles séricos de gastrina dentro de los parámetros normales (< 115 pg/ml).

Discusión

Los gastrinomas son neoplasias raras que se localizan habitualmente en «el triángulo del gastrinoma», una región anatómica imaginaria, delimitada en su

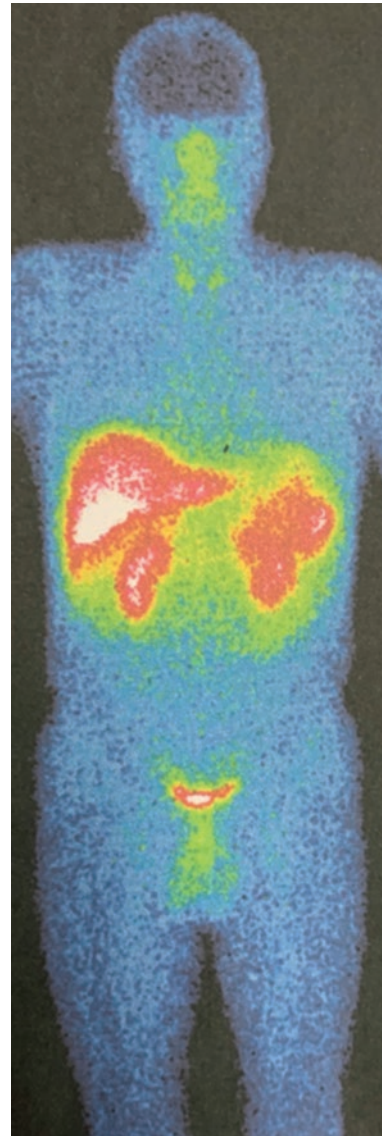


Figura 3. Gammagrafía. Corte coronal que demuestra un aumento de la captación en el lóbulo hepático derecho.

porción superior por la confluencia del conducto cístico y el conducto hepático, medialmente por la unión del cuello y la cabeza del páncreas, e inferiormente por la unión de la segunda y la tercera porciones del duodeno⁷. La mayoría de los gastrinomas se localizan en el duodeno (70-90%) o en el páncreas (2-30%), pero también existen otras localizaciones ectópicas raras, como el ovario, el estómago, los ganglios linfáticos, el corazón, el hígado y los conductos biliares². Se ha reportado que solo un 5.6% se encuentran de manera extrapancreática, extraduodenal o extranodal⁸. Debido a que el hígado es un órgano en el que los NET suelen presentar metástasis con frecuencia,

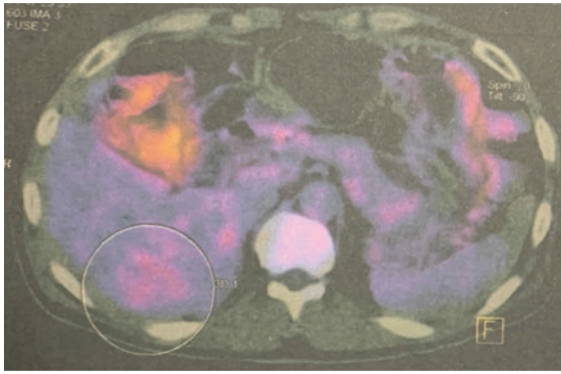


Figura 4. Tomografía por emisión de positrones. Se observa un aumento del metabolismo en la lesión localizada en el lóbulo hepático derecho.

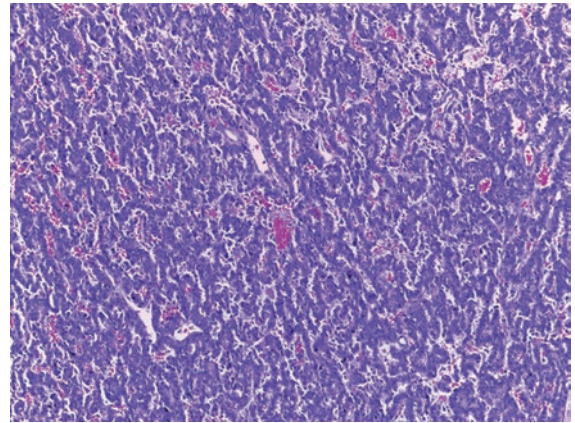


Figura 5. Microfotografía con acercamiento de la lesión, en la que se observan trabéculas y pseudoglándulas, con presencia de núcleos homogéneos y citoplasma eosinófilo.

y a que solo se encuentran reportados en la literatura médica menos de 40 casos de gastrinoma hepático primario⁶, se debe realizar una búsqueda exhaustiva para descartar tumores en otros sitios. Por esta razón, en este paciente se realizaron diversos estudios diagnósticos que descartaron una segunda lesión maligna, eliminando en primera instancia la posibilidad de una neoplasia en la unión gastroesofágica por el engrosamiento encontrado en la TC.

Las manifestaciones clínicas de este tumor están asociadas a la hipersecreción de gastrina, produciéndose una elevación de ácido gástrico, que es la causa de la aparición del síndrome de Zollinger-Ellison, caracterizado por enfermedad ácido-péptica y alteración de la motilidad gastrointestinal⁹. La presentación clínica clásica de este síndrome es con dolor abdominal (75%) y diarrea crónica (73%)⁶, como ocurrió en nuestro paciente.

En algunos trabajos se ha reportado que la gammagrafía/centellografía resulta ser más sensible que cualquier otro método de imagen para la identificación de un gastrinoma¹⁰. Localiza los NET de manera exitosa hasta en un 78-86% y se ha convertido en el estudio de imagen de elección para los pacientes con sospecha de gastrinoma⁷. Por otra parte, la PET ha revolucionado en los últimos años los protocolos de estudio para buscar neoplasias, gracias a su capacidad de visualizar actividad metabólica. Ambos estudios fueron aplicados en este paciente y sus resultados corroboraron que se trataba de un NET hepático primario, descartando de manera contundente una posible lesión secundaria en otro órgano. Posterior a la realización de pruebas séricas y al encontrar unos valores de gastrina extremadamente altos, se concluyó el diagnóstico de gastrinoma hepático primario.

La importancia de un diagnóstico y un tratamiento oportunos radica en que el 65% de los gastrinomas presentan un curso maligno⁷, y además la sintomatología presentada por los pacientes afecta su calidad de vida de manera significativa.

La hipersecreción gástrica del síndrome de Zollinger-Ellison puede manejarse de manera general con inhibidores de la bomba de protones o con fármacos antisecretorios; sin embargo, la cirugía es el único tratamiento curativo para los gastrinomas⁵. A pesar de los pocos casos reportados de gastrinoma hepático primario, la resección quirúrgica debe ser el tratamiento de elección. La cirugía es la única posibilidad de cura, con tasas de éxito de hasta el 86%, observándose unos valores de gastrina normales en el posoperatorio temprano en el 60% de los casos. La supervivencia a 15 años en los pacientes operados es del 98%, frente al 74% en los no operados⁶.

En este paciente se decidió realizar resección completa del tumor con segmentectomía hepática derecha posterior, obteniendo márgenes libres de neoplasia. Esto provee al paciente un tratamiento curativo, aumentando su supervivencia a largo plazo y mejorando su calidad de vida.

Conclusiones

El gastrinoma hepático primario es un tumor sumamente raro, con muy pocos casos reportados en el mundo. El dolor abdominal, la diarrea, el vómito y la pérdida de peso son algunos de los síntomas que merman la vida diaria de los pacientes. Para llegar a su diagnóstico se requiere contar con un estudio de

imagen que evidencie la lesión tumoral hepática, toma de biopsia de dicha lesión con RHP compatible con NET, realización de estudios de extensión que descarten lesiones neoplásicas en otros órganos y demostrar unos valores séricos elevados de gastrina. Por tratarse de un tumor con altas posibilidades de presentar un curso maligno, la resección quirúrgica es la prioridad.

Este caso clínico nos muestra que con un tratamiento adecuado y oportuno se pueden aumentar la calidad y la expectativa de vida de estos pacientes.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que 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. Norton JA, Foster DS, Ito T, Jensen RT. Gastrinomas: medical or surgical treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47:577-601.
2. Norton JA, Foster DS, Blumgart LH, Poultides GA, Visser BC, Fraker DL. Incidence and prognosis of primary gastrinomas in the hepatobiliary tract. *JAMA Surg.* 2018;153:e175083.
3. Denève E, Hamoui M, Chalancon A, Blanc PM, Aufort S, Fabre JM, et al. A case of intrahepatic gastrinoma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2009;70:242-5.
4. Fernández-Cruz L, Pelegrina A. Cirugía del gastrinoma: resultados inmediatos y a largo plazo. *Cir Esp.* 2015;93:390-5.
5. Ateman JJ, Amri R, Busch ORC, Rauws EAJ, Gouma DJ, Nieveen van Dijkum EJM. Surgical treatment of gastrinomas: a single-centre experience. *HPB (Oxford).* 2012;14:833-8.
6. Pipek LZ, Jardim YJ, de Mesquita GHA, Nii F, de Almeida Medeiros KA, Carvalho BJ. Large primary hepatic gastrinoma in young patient treated with trisegmentectomy: a case report and review of the literature. *World J Hepatol.* 2018;10:517-22.
7. Tsalis K, Vrakas G, Vradelis S, Dimoulas A, Pilavaki M, Papaemmanouil S, et al. Primary hepatic gastrinoma: report of a case and review of literature. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2011;2:26-30.
8. Wu PC, Alexander HR, Bartlett DL, Doppman JL, Fraker DL, Norton JA. A prospective analysis of the frequency, location, and curability of ectopic (nonpancreaticoduodenal, nonnodal) gastrinoma. *Surgery.* 1997;122:1176-82.
9. Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg.* 1955;142:709-28.
10. Arques PB, Benito IH, Navarro AM. Gammagrafía con ¹¹¹In-octreotide en un caso de gastrinoma hepático primario. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20:381-5.

Endoprótesis intestinal recubierta para manejo de fístula enteroatmosférica, reporte de caso y revisión de la literatura

Covered intestinal endoprosthesis for the management of enteroatmospheric fistula, case report and review of the literature

Ediel O. Dávila-Ruiz*, Roberto A. García-Manzano, Alan Barker-Antonio, Elías Hernández-Cruz y Emmanuel López-Martínez

Servicio de Cirugía General, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Secretaría de Salud Oaxaca, San Bartolo Coyotepec, Oaxaca, México

Resumen

El manejo de la fístula es un desafío para los cirujanos. Las fístulas enteroatmosféricas (EAF) se caracterizan por ser superficiales, de alto gasto y rodeadas de vísceras o tejido de granulación, con un control deficiente de su excreción debido a su anatomía. Describimos un enfoque alternativo para el manejo de la fístula enteroatmosférica, en un paciente con un abdomen hostil y resección intestinal masiva, seleccionándolo para la colocación de stent como medida de rescate, permitiendo el control de la fístula y el inicio de la alimentación entérica, lo que mejora sustancialmente la calidad de vida,

Palabras clave: Fístula enteroatmosférica. Stent intestinal. Fístulas enterocutáneas. Endoprótesis intestinal. Abdomen hostil.

Abstract

The management of fistulas is a challenge for surgeons, the enteroatmospheric fistulas are characterized by being superficial, high debit and surrounded by viscera or granulation tissue, with poor control of its excretion due to their anatomy. We describe an alternative approach to the management of enteroatmospheric fistulas, in a patient with a hostile abdomen and massive intestinal resection, selected for placement of a stent, as a rescue measure. Use of intestinal stent allowed fistula control and enteric feeding capacity, that substantially improves the quality of life,

Keywords: Enteroatmospheric fistula. Intestinal sten. Enterocutaneous fistulas. Intestinal endoprosthesis. Hostile abdomen.

Introducción

El manejo de las fístulas es un reto para los cirujanos desde que se iniciaron las intervenciones quirúrgicas en el tracto gastrointestinal. Existen múltiples variantes de fístulas y diversos tratamientos. En la

actualidad, el manejo conservador es de elección en las fístulas de bajo gasto, lo cual permite el cierre espontáneo, evitando intervenciones quirúrgicas. Cuando el tratamiento conservador falla o no es posible, por fístulas de alto gasto como las enteroatmosféricas, se deben buscar nuevas técnicas que permitan el manejo y el cierre de la fístula.

Correspondencia:

*Ediel O. Dávila-Ruiz

Aldama, s/n

Paraje El Tule C.P. 71256,

San Bartolo Coyotepec, Oax., México

E-mail: drediell13@gmail.com

Fecha de recepción: 20-08-2020

Fecha de aceptación: 09-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20000925

Cir Cir. 2022;90(1):114-119

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

Las fístulas enteroatmosféricas son un subgrupo de las fístulas enterocutáneas que se caracterizan por ser superficiales, con alto gasto, rodeadas de vísceras o tejido de granulación, lo que causa mal control del gasto y lleva a malnutrición grave en periodos cortos debido a su alto gasto, alteraciones electrolíticas y sepsis¹⁻³.

Si una fístula enteroatmosférica ocurre en el contexto de un abdomen abierto congelado se clasifica como Björck 4 y la mortalidad es del 42%, la cual se ha reducido gracias a los avances en técnicas quirúrgicas y cuidados intensivos⁴.

Una fístula enteroatmosférica puede generarse en un contexto de síndrome de intestino corto, lo cual empeora el pronóstico del paciente. El síndrome de intestino corto se define como la condición resultante de la resección quirúrgica o de una enfermedad congénita, con incapacidad para mantener el balance energético, hidroelectrolítico y de micronutrientes con una dieta normal, necesitando suplementación intravenosa o parenteral. Esta complicación se puede presentar en un 15% de los pacientes sometidos a resección intestinal, un 75% de los pacientes sometidos a resecciones masivas y un 25% de los pacientes sometidos a múltiples resecciones. Los pacientes con menos de 180 cm de intestino están en riesgo de sufrirlo^{5,6}.

En este caso se hace énfasis en la necesidad de restaurar el tránsito intestinal, con manejo del gasto de la fístula enteroatmosférica mediante el uso de una endoprótesis intestinal como medida de salvamento^{7,8}. Esta medida es controversial, ya que existen distintos resultados, pero puede ser un tratamiento de rescate en pacientes protocolizados, en los cuales no existe posibilidad de más resecciones o cirugías intestinales, por abdomen hostil, enfermedad adherencial grave o intestino corto^{9,10}.

Describimos un manejo alternativo de una fístula enteroatmosférica en un paciente con abdomen abierto Björck 4, en el contexto de abdomen congelado y resección intestinal masiva. Se llevó a cabo una búsqueda detallada del uso de endoprótesis como medida de rescate, para ofrecer un procedimiento que pudiera favorecer el control y cierre temprano de la fístula, mediante colocación de endoprótesis intestinal. Se utilizaron los términos MeSH: *enteroatmospheric fistula*, *intestinal stent*, *enterocutaneous fistula*, *intestinal endoprosthesis* y *hostile abdomen*.

Caso clínico

Varón de 47 años, agricultor, originario de Oaxaca, quien fue referido de un hospital de segundo nivel con

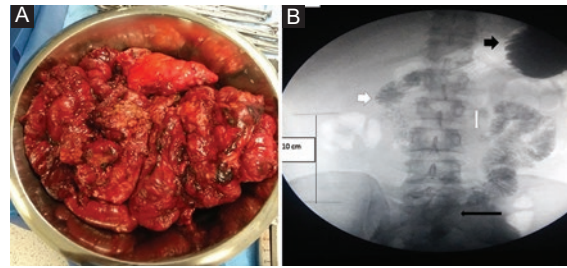


Figura 1. A: intestino resecado. **B:** medición del remanente de intestino, estómago (flecha negra corta), duodeno (flecha blanca corta), ángulo de Treitz (flecha blanca larga) y fuga de medio de contraste en el yeyuno (flecha negra larga).

diagnóstico de obstrucción intestinal. Antecedentes personales: hipertenso de 15 años de evolución en tratamiento con antagonista de los receptores de la angiotensina II. Antecedentes quirúrgicos: apendicetomía de urgencia hace 15 años con resolución favorable y laparotomía exploradora hace 5 años por apuñalamiento, sin complicaciones.

Inicia su padecimiento el 15 de febrero de 2018 con dolor abdominal, vómito, náusea e incapacidad para evacuar. Dos días después acude a un hospital de segundo nivel, se le diagnostica obstrucción intestinal y se le realiza laparotomía exploradora, con hallazgos de necrosis de 10 cm de yeyuno, por lo que se realizan resección y anastomosis término-terminal. Con mala evolución, se opera al sexto día por obstrucción, pero solo se realiza laparotomía con toma de biopsia y se le envía a un hospital de tercer nivel para protocolo diagnóstico, inicio de nutrición parenteral total y manejo de la obstrucción intestinal. Es sometido a una nueva intervención el día 7 de marzo por salida de material intestinal en el tercio inferior de la herida quirúrgica, y se evidencian múltiples laceraciones en cuerda de violín en la pared antimesentérica del intestino, secundarias a una lesión traumática por el material utilizado (polipropileno) para el cierre de la aponeurosis en la cirugía previa, además de adherencias Zulkhe II-III. Se decide la resección en bloque del intestino dañado (Fig. 1), dejando únicamente un remanente de yeyuno a 40 cm desde el ángulo de Treitz y la totalidad del colon. Se realizó una anastomosis yeyuno-colónica con engrapadora GIA 80 mmHg y se cerró la cavidad abdominal. El manejo de la sepsis fue acorde a las guías actuales.

En el tercer día posquirúrgico el paciente presenta fuga de material intestinal y es necesario intervenir quirúrgicamente, con los siguientes hallazgos: enfermedad adherencial grave Zulkhe IV, imposibilidad de disecar el

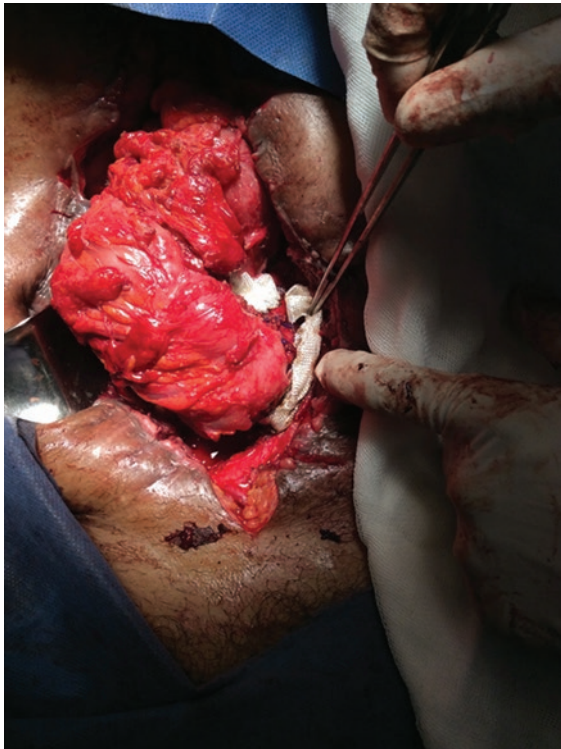


Figura 2. Se observa yeyuno-tranverso anastomosis.

yeyuno por adherencias firmes al sigmoides, y necrosis de la cara anterior del ciego. Se disecan los bordes necróticos, se remodela la anastomosis y se colocan drenajes en las caras anterior y posterior de la anastomosis. En el posoperatorio mediato se evidencia fuga, y debido a la imposibilidad de tratamiento quirúrgico se decide tratarla como fístula de alto gasto. Se inicia terapia antisecretora con omeprazol 80 mg al día en infusión y loperamida 16 mg/día, además de continuar con nutrición parenteral 2400 kcal/día y suplementación multivitamínica. Se realiza tránsito intestinal con medio de contraste hidrosoluble para determinar la cantidad de intestino remanente, siendo aproximadamente de 40 cm desde el ángulo de Treitz (Fig. 1). Además, se realiza estudio en colon por enema con medio hidrosoluble, verificando la permeabilidad del tracto inferior.

Se decide una tercera intervención en el hospital de tercer nivel, el 9 de abril, desmantelando la anastomosis previa, la cual presentaba dehiscencia de más del 70%. Se decide hemicolectomía derecha con la finalidad de prevenir fugas debido a la pobre irrigación del remanente de ciego y de colon ascendente. Se realiza anastomosis transverso-yeyuno. No es posible separar el yeyuno adherido al colon sigmoides (Fig. 2). Al cuarto día se produce fuga de la anastomosis por acodamiento en el colon sigmoides y aumento de la

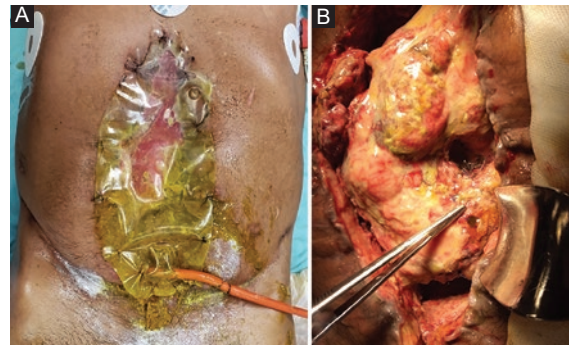


Figura 3. A: pobre control de la fuga. B: dehiscencia de la cara anterior de la anastomosis.



Figura 4. A: colocación de sistema VAC. B: fístula enteroatmosférica aislada.

presión (Fig. 3). Para limitar la contaminación de la cavidad, se coloca un sistema de cierre asistido por presión (VAC) (Fig. 4), lo cual permite el cierre de la línea media de la herida en cuatro sesiones de VAC, dejando únicamente la dehiscencia de anastomosis como una fístula enteroatmosférica aislada. Debido a la condición del paciente (desnutrición, sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico, abdomen hostil) no son posibles más cirugías, por alto riesgo de perforación y desvascularización. El aislamiento de la fístula ayudó a mejorar el estado hemodinámico y el control de la sepsis; sin embargo, las pérdidas entéricas eran elevadas, lo cual perpetuaba el desequilibrio hidroelectrolítico, la desnutrición y la malabsorción¹¹⁻¹⁴.

Técnica quirúrgica de colocación de endoprotesis intestinal e indicaciones

En el contexto del paciente con fístula enterocutánea y síndrome de intestino corto se propone la colocación de una endoprótesis recubierta de 36 x

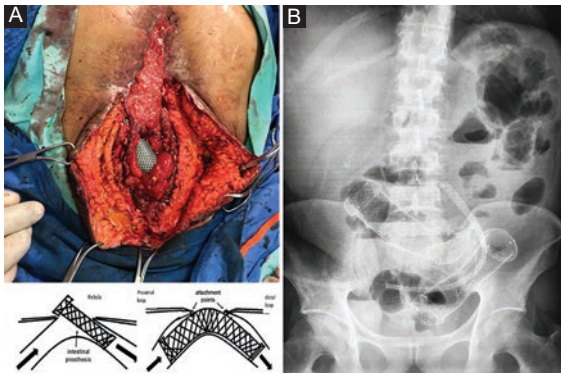


Figura 5. A: colocación y ajuste de la endoprótesis intestinal. **B:** radiografía de control tras la colocación del stent en el sitio de la fístula y sigmoides.

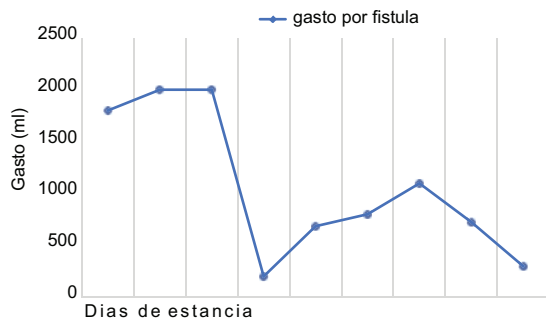


Figura 6. Gasto por la fístula. A: colocación de la endoprótesis; **B:** inicio de la dieta enteral; **C:** control de la fístula y disminución del gasto; **D:** alta hospitalaria.

100 mm (nitinol) para restituir el tránsito intestinal desde el asa distal (yeyuno) a proximal (colon transversal), permitiendo el control de la fístula, la granulación desde los bordes intestinales y el cierre definitivo. La intervención se realizó el día 16 de mayo, colocando la endoprótesis a través de la línea media invaginando los dos segmentos del *stent* y fijándolo con puntos de sutura no absorbible. Mediante colonoscopia transoperatoria se colocó un segundo *stent* en el sigmoides para reducir la presión intraluminal y prevenir fugas^{9,10} (Fig. 5). Después de la colocación de los *stents* disminuyó el gasto de la fístula, de 1500 a 200 ml, en un periodo de 5 días. Se inició la alimentación enteral, coincidiendo con un incremento del gasto, el cual se estabilizó hasta 300 ml. El paciente continuó con nutrición parenteral total a razón de 30 kcal/kg al día (Fig. 6). Al noveno día posquirúrgico se decide el alta, sin evidencia de sepsis ni de desequilibrio hidroelectrolítico, y con control de la fístula.



Figura 7. Fístula en proceso de cierre por segunda intención. Se observa el stent en el tercio medio.

Resultados

Se realizó seguimiento por consulta externa con el equipo multidisciplinario de manera mensual, evaluando el estado nutricional y la herida quirúrgica, que se encontraba cerrada en un 90% a los 6 meses de seguimiento, sin necesidad de nutrición parenteral total, solo suplementación multivitamínica y dieta sin oxalatos, y el gasto a través de la herida era de 50-150 ml (Fig. 7). El paciente se reincorporó de manera parcial a sus actividades diarias y se valía por sí mismo.

El uso de la endoprótesis permitió el inicio temprano de la alimentación enteral, mejorando la calidad de vida y disminuyendo las complicaciones relacionadas con la nutrición parenteral total (daño hepático, esteatosis, síndrome colestásico, infecciones). La adaptación final del colon se alcanza a los 2 años. El paciente no presentó molestias abdominales en el sitio del *stent*.

Discusión

El uso de endoprótesis intestinales fue probado en fístulas colocutáneas relacionadas con estomas por

Tabla 1. Indicaciones y beneficios de las endoprótesis en las fístulas enterocutáneas

Indicaciones	Beneficios
Fistulas colocutáneas relacionadas con estomas	Aislamiento de la herida, favorece la granulación y el cierre por segunda intención
Control de la materia fecal (disminución de la carga bacteriana), disminución de infecciones	Inicio de alimentación enteral temprana, disminuye la translocación bacteriana, mejora la salud del enterocito
Abdomen hostil o congelado, o incapacidad de movilizar los intestinos	Técnica simple, reproducible y bien tolerada (endoscopista entrenado y equipo multidisciplinario)
Necesidad de suplementación oral	Capacidad de recolocación en caso de migración o falla en la colocación
Restitución del tránsito intestinal	

Nikfarjam et al.⁹ en dos pacientes, permitiendo limitar la contaminación fecal en la herida y el cierre de la fístula. Puig et al.¹⁵, de la Clínica Mayo, utilizaron endoprótesis para el manejo de fístulas y estenosis en anastomosis de cirugía bariátrica, lo cual permitió la remisión de la sepsis, mejorando el estado nutricional antes de la corrección quirúrgica definitiva.

En 2016, Melich et al.¹⁰ reportaron el control endoscópico de fístulas enterocutáneas mediante la intussuscepción de dos *stents* a través de la misma fístula, permitiendo su cierre con resultados aceptables. Xu et al.¹⁶ reportaron un caso de fístula enteroatmosférica manejado con un *stent* impreso en 3D, obteniendo una reducción drástica en el gasto de la fístula y una recuperación rápida.

El uso de prótesis intestinales para la restitución del tránsito intestinal en pacientes seleccionados con fístula enterocutánea es un procedimiento de salvamento que puede ofrecerse después de un estudio minucioso por un equipo multidisciplinario, y es efectivo para la restitución rápida del tránsito intestinal, en el contexto de abdomen hostil, sin posibilidad de movilización de segmentos intestinales, cirugías de elongación o resección intestinal, siendo necesario en pacientes en quienes debe maximizarse el remanente de intestino funcional.

La colocación de endoprótesis permite iniciar la vía enteral, mejora la salud general del paciente y disminuye los requerimientos de nutrición parenteral y las complicaciones de esta¹⁷.

Rebibo et al.¹⁸ explicaron el uso de endoprótesis cubierta como tratamiento de la fístula enteroatmosférica

Tabla 2. Riesgos, complicaciones y consideraciones del uso de endoprótesis enterocutáneas para el manejo de fístulas

Riesgos y complicaciones	Consideraciones
Fibrosis del segmento intestinal en contacto con la endoprótesis	Requiere fijación al tejido subcutáneo y la piel
Necesidad de resección del intestino fibrosado	Necesidad de disminuir la consistencia de las heces con laxantes o fibra para reducir el riesgo de migración y expulsión
Puede actuar como cuerpo extraño y alterar la curación	Necesidad de protección de la piel, para promover la granulación y el cierre de la fístula
Necesidad de seguimiento mensual con colonoscopia para detectar complicaciones tempranas	Una vez que el defecto se cierra, la endoprótesis debe retirarse. Puede resacarse el segmento intestinal o quitar la fijación y observación hasta su expulsión
	Se recomienda al menos 2 meses de observación antes de tratar el retiro

asociada a ileostomía, mediante una técnica combinada endoscópica y de cirugía abierta, permitiendo el cierre de las fístulas. Sin embargo, se necesitan más series de casos y un mayor número de pacientes para evaluar el riesgo-beneficio de este tratamiento.

Las indicaciones y los beneficios del uso de endoprótesis se resumen en la tabla 1. Los riesgos, las complicaciones y las consideraciones se resumen en la tabla 2.^{8,9,15,16.}

Conclusiones

El uso de endoprótesis para el control del gasto de fístulas enteroatmosféricas es controversial; sin embargo, se puede considerar como medida de salvamento en pacientes seleccionados, sobre todo en aquellos con altas posibilidades de muerte a causa de la fisiopatología de la fístula. Esto hace de las endoprótesis intestinales una medida aceptable para pacientes con esta patología. Se necesitan más series de casos tratados de esta manera y con un protocolo formal capaz de reproducir la técnica y evaluar el riesgo-beneficio.

Agradecimientos

Agradecemos a la institución HRAEO, a sus directivos y al personal que labora en ella, por su apoyo en esta publicación, y en especial a su equipo de cirugía.

Financiamiento

Los autores declaran no recibir financiamiento para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Para el presente artículo no existe 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. Schechter WP, Hirshberg A, Chang DS, Harris HW, Napolitano LM, Wexner SD, et al. Enteric fistulas: principles of management. *J Am Coll Surg.* 2009;209:484-91.
2. Majercik S, Kinikini M, White T. Enteroatmospheric fistula: from soup to nuts. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(4):507-12.
3. Arebi N, Forbes A. High-output fistula. *Clin Colon Rectal Surg.* 2004;17:89-98.
4. Yetişir F, Sarer AE. Operative management of enteroatmospheric fistula in Björck 4 open abdomen patients by the help of laparoscopic lateral approach. *Indian J Surg.* 2017;79:173-6.
5. DiBaise JK. Management of the short bowel syndrome in adults. *UpToDate*; 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-the-short-bowel-syndrome-in-adults>
6. DiBaise JK. Pathophysiology of short bowel syndrome. *UpToDate*; 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-short-bowel-syndrome>
7. Gribovskaja-Rupp I, Melton G. Enterocutaneous fistula: proven strategies and updates. *Clin Colon Rectal Sur.* 2016;29:130-7.
8. Metcalf C. Considerations for the management of enterocutaneous fistula. *Br J Nurs.* 2019;28:S24-S31.
9. Nikfarjam M, Champagne B, Reynolds HL, Poulse BK, Ponsky JL, Marks JM. Acute management of stoma-related colocutaneous fistula by temporary placement of a self-expanding plastic stent. *Surg Innov.* 2009;16:270-3.
10. Melich G, Pai A, Balachandran B, Marecik SJ, Prasad LM, Park JJ. Endoscopic control of enterocutaneous fistula by dual intussuscepting stent technique. *Surg Endosc.* 2016;30:4150-1.
11. Rekstad L, Wasmuth H, Ystgaard B, Stornes T, Seternes A. Topical negative-pressure therapy for small bowel leakage in a frozen abdomen: a technical report. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013;75:487-91.
12. Ruiz-López M. Negative pressure therapy in wounds with enteric fistulas. *Cir Esp.* 2009;86:29-32.
13. Padar M, Starkopf J, Uusvel G, Reintam Blaser A. Gastrointestinal failure affects outcome of intensive care. *J Crit Care.* 2019;52:103-8.
14. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Campaign to Survive Sepsis: international recommendations for the treatment of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-77.
15. Puig CA, Waked TM, Baron TH Sr, Wong Kee Song LM, Gutierrez J, Sarr MG. The role of endoscopic stents in the management of chronic anastomotic and staple line leaks and chronic strictures after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:613-7.
16. Xu ZY, Ren HJ, Huang JJ, Li ZA, Ren JA. Application of a 3D-printed "fistula stent" in plugging enteroatmospheric fistula with open abdomen: a case report. *World J Gastroenterol.* 2019;25:1775-82.
17. Nguyen NT, Nguyen XM, Dholakia C. The use of endoscopic stent in management of leaks after sleeve gastrectomy. *Obes Surg.* 2010;20:1289-92.
18. Rebibo L, Wacrenier A, Thiebault H, Delcenserie R, Regimbeau JM. Combined endoscopic and surgical covered stent placement: a new tailored treatment for enteroatmospheric fistula in patients with terminal ileostomy. *Endoscopy.* 2017;49 (S 01):E35-6.

Tumor carcinoide de apéndice con cuadro clínico de apendicitis aguda, intervenido de urgencia por apendicetomía por laparoscopia. Presentación de caso clínico

Carcinoid tumor of the appendix with clinical picture of acute appendicitis, urgently operated on by laparoscopic appendectomy. Presentation of clinical case

Donovan Reynoso-Saldaña*, Ricardo Reynoso-González, Gregorio J. Jiménez-Gamas y Jesús G. Valencia-Martínez

Servicio de Cirugía General, Hospital Regional Tlalnepantla, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México

Resumen

Los tumores de apéndice cecal son extremadamente raros (menos del 0.5%), y los tumores carcinoideos se describen como el tipo de tumor apendicular más frecuente. Se reporta el caso de un paciente de 32 años, sin antecedentes patológicos de importancia, con datos de abdomen agudo. Se decidió apendicetomía laparoscópica, presentando hallazgos de proceso inflamatorio apendicular, con reporte de histopatología de tumor neuroendocrino. Pese a que las neoplasias de apéndice son raras, la apendicitis es una presentación común, y de ahí la importancia de realizar estudios histopatológicos de toda pieza de apéndice cecal obtenida.

Palabras clave: Abdomen agudo. Apendicitis aguda. Tumor carcinoide. Laparoscopia.

Abstract

Cecal appendix tumors are extremely rare (less than 0.5%), with carcinoid tumors being described as the most common type of appendix tumor. A case of a 32-year-old male patient is reported, with no significant pathological history, with acute abdomen data. Laparoscopic appendectomy was decided, presenting findings of an appendicular inflammatory process, resulting in a neuroendocrine tumor histopathology report. Despite the fact that appendix neoplasias are rare, appendicitis is a common presentation, hence the importance of conducting histopathology studies on every piece of cecal appendix obtained.

Keywords: Acute abdomen. Acute appendicitis. Carcinoid tumor. Laparoscopy.

Correspondencia:

*Donovan Reynoso-Saldaña

Avda. Paseo del Ferrocarril, 88

Los Reyes Ixtacala, Hab. Los Reyes Ixtacala

Barrio de los Árboles/Barrio de los Héroes

C.P. 54055, Tlalnepantla de Baz, Edo. de Mex., México

E-mail: reynosodon@hotmail.com

Fecha de recepción: 22-08-2020

Fecha de aceptación: 16-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.200009261

Cir Cir. 2022;90(1):120-123

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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

Los tumores de apéndice cecal son extremadamente raros y menos del 0.5% de los especímenes de apendicetomía corresponden a cáncer apendicular. Este tipo de tumores rara vez se diagnostican antes de la cirugía y suelen ser hallazgos intraoperatorios o por estudio patológico¹. Estadísticamente, la mayoría de los estudios mencionan que se identificaron tumores carcinoides como el tipo de tumor apendicular más frecuente, mientras que el 10-20% corresponden a adenocarcinoma, adenocarcinoide o linfosarcoma, entre otros².

El tumor carcinoide del apéndice fue descrito por primera vez en 1882. Su incidencia varía del 0.08% al 0.1% de todas las apendicectomías y del 4% al 6% de las neoplasias apendiculares malignas. Epidemiológicamente, la edad media de presentación es alrededor de los 50 años, y con predominio en los hombres³. La apendicitis es una presentación común en hombres y mujeres, pero la diseminación peritoneal de la neoplasia mucinosa apendicular es una importante presentación inicial⁴. Sin embargo, la hemicolectomía derecha es en la mayoría de las ocasiones el tratamiento de elección. El pronóstico de la neoplasia apendicular está dado por el grado de extensión en la pared apendicular, la existencia o no de ganglios metastásicos y la presencia de metástasis a distancia, sobre todo hepáticas⁵.

Caso clínico

Varón de 32 años, sin antecedentes patológicos de importancia, que inicia su padecimiento 32 horas previo a su ingreso, con dolor abdominal de tipo cólico en la región del mesogastrio y periumbilical, con escala de dolor 10 de 10. Acude a servicio facultativo y es diagnosticado como infección de vías urinarias, indicando tratamiento médico a base de sulfamidas y antiinflamatorio no esteroideo. Sin embargo, no presenta evolución favorable, motivo por el cual acude al servicio de urgencias de la unidad médica del Hospital Regional Tlalnepantla.

A su ingreso presenta los siguientes signos vitales: frecuencia cardíaca 72 l.p.m., frecuencia respiratoria 16 r.p.m., temperatura 37.5 °C y presión arterial 103/70 mmHg.

Despierto, consciente, orientado, con discreta deshidratación de mucosas, adecuada coloración de tegumentos, normocéfalo, cuello sin alteraciones, precordio



Figura 1. Radiografía de abdomen de pie en la que se aprecian múltiples niveles hidroaéreos, borramiento de psoas bilateral, así como de grasa preperitoneal.

con ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad sin alteraciones, campos pulmonares bien ventilados, sin fenómenos agregados, abdomen plano, sin peristalsis, blando y depresible, doloroso a la palpación en la fosa iliaca derecha, con resistencia muscular voluntaria, McBurney positivo, psoas positivo, obturador y Rovsing positivo, genitales acorde a edad y sexo, extremidades eutróficas, reflejos osteotendinosos presentes, llenado capilar inmediato y pulso distal presente.

La analítica muestra: leucocitos 17.74, neutrófilos 82.6%, hemoglobina 17.7 g/dl, hematocrito 53.4, plaquetas 287.000, glucosa 106.7 mg/dl, tiempo de protombina 13.4 s, INR 1.24, tiempo de tromboplastina 29.5. El examen general de orina reporta: pH 7, sedimento con leucos 4-6 por campo, células epiteliales escasas y bacterias escasas.

En la radiografía de abdomen de pie se aprecian múltiples niveles hidroaéreos y borramiento del psoas bilateral, así como de grasa preperitoneal (Fig. 1).

Se decide su hospitalización en el servicio de urgencias a cargo de cirugía general y se inicia manejo con analgésico, cefalosporina de tercera generación y soluciones intravenosas. Se prepara para quirófano y pasa a sala de procedimiento.

Cirugía realizada: apendicectomía laparoscópica. Abordaje con técnica de Hasson a través de una incisión umbilical de 1 cm, posteriormente se coloca un trocar umbilical de 12 mm y se inicia capnoperitoneo hasta 12 mmHg. Se introduce una lente de 30° y se realiza laparoscopia diagnóstica. Se procede a la

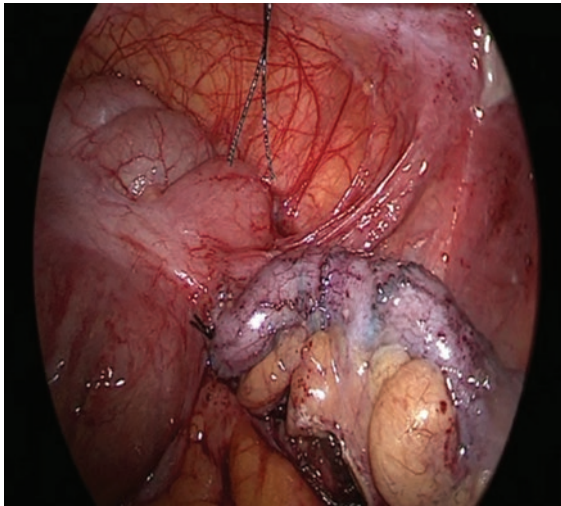


Figura 2. Disección y ligadura de la base del apéndice.

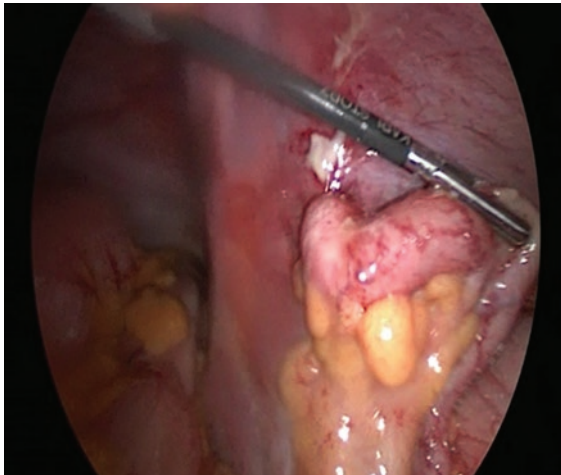


Figura 3. Apendicectomía laparoscópica con majeo de muñón con técnica de Halsted.

colocación de trocares de 5 mm, de región suprapúbica y de flanco izquierdo.

Hallazgos: adherencias laxas del epiplón a la pared. Líquido libre purulento de aproximadamente 20 ml. Apéndice vermiforme de 10 cm, hiperémico, edematoso en toda su extensión, con placas fibrinopurulentas. Se realiza apendicectomía y se maneja el muñón con técnica de Halsted. Sin complicaciones, con sangrado mínimo (Figs. 2 and 3).

Posterior al evento quirúrgico sin complicaciones, el paciente cursa asintomático, tolerando la vía oral a las 12 horas, canalizando gases y evacuando a las 18 horas. Se decide su egreso con seguimiento ambulatorio.

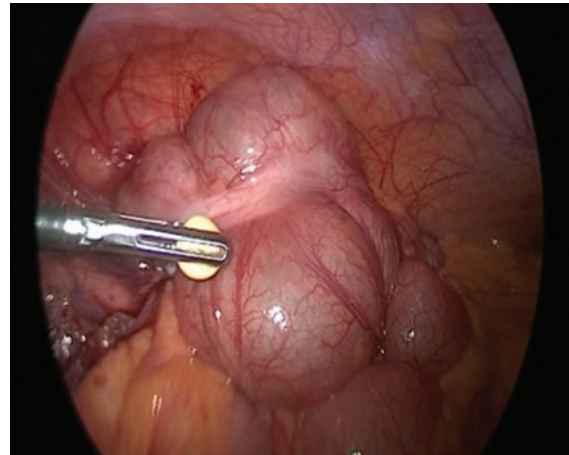


Figura 4. Tumor neuroendocrino (tumor carcinoide apendicular).

La pieza patológica es enviada a estudio en forma ordinaria, recibiendo el resultado con carácter urgente con la siguiente descripción del tejido: mucosa intestinal con epitelio intestinal conservado, lamina propia con hiperplasia, el tejido linfoide con folículos linfoides activos, la serosa congestiva. El tercio medio muestra epitelio colónico conservado y criptas con producción de moco, serosa engrosada con leucostasis, y agregados neutrófilos y mesoapéndice congestivo. Los cortes de la punta muestran neoplasia dispuesta en nidos de aspecto organoide, de células de tamaño mediano, con citoplasma escaso y moderado, núcleos «en sal y pimienta». La extensión del tumor es hasta de 5 mm en su eje mayor. Discurre a través de la submucosa y a las capas musculares en forma individual, que a los cortes seriados no rebasa la muscular externa, serosa ni mesoapéndice. Tumor neuroendocrino (tumor carcinoide apendicular) (Fig. 4).

Discusión

El tumor carcinoide es el tipo histológico maligno más frecuente en la patología apendicular, con una prevalencia aproximada del 0.32% entre los tumores digestivos. Puesto que solo a un mínimo porcentaje de la población se le extrae el apéndice, puede asumirse que la mayoría de los pacientes con carcinoide apendicular no tienen manifestaciones clínicas y no requieren tratamiento, sin que ello afecte su esperanza de vida, a pesar del tumor abdominal⁵.

Aproximadamente el 10% se ubican en el tercio distal del apéndice cecal, donde tienen poca probabilidad de causar obstrucción; si se localiza en la base del apéndice cecal, puede generar obstrucción y provocar apendicitis. Por este motivo, la mayoría de los

pacientes permanecen asintomáticos. Los síntomas son más probables en los pacientes con tumores grandes y en casos raros con metástasis más allá de los ganglios linfáticos regionales⁵.

El comportamiento clínico y la evolución dependen, sobre todo, del tamaño del tumor. Los tumores menores de 2 cm (encontrados en aproximadamente el 95% de los pacientes) tienen poca probabilidad de metástasis⁵.

Para los carcinoides apendiculares de 1-2 cm, la resección formal del colon derecho no parece mejorar la supervivencia, e incluso en los tumores de grado superior; sin embargo, se sugiere dar seguimiento a estos pacientes si se identifican factores de mal pronóstico, como metástasis ganglionar, invasión linfovascular, invasión mesoapendicular o patología mixta⁶.

Los tumores mayores de 2 cm producen metástasis a distancia hasta en una tercera parte de los pacientes en el momento del diagnóstico, o en la intervención quirúrgica, que afectan principalmente a los ganglios regionales. Estos tumores también pueden generar invasión al mesoapéndice; en estos, es necesario realizar una hemicolectomía resecando los ganglios linfáticos del apéndice cecal y cualquier enfermedad residual que pudiera quedar en la base del apéndice cecal o en el mesoapéndice. Raramente se producen metástasis hepáticas, pero en los que las presenten debe completarse la hemicolectomía derecha como tratamiento del tumor⁶.

Aunque hay variación en las estrategias y la frecuencia de la vigilancia posoperatoria, Murray et al.⁷ demostraron que no hubo casos de recidiva tumoral ni mortalidad específica de la enfermedad en el periodo de seguimiento, y concluyen que la vigilancia posterior a la resección puede no ser necesaria para tumores ≤ 1 cm con resección R0.

En la mayoría de las ocasiones, como en nuestro caso, los tumores son tratados eficazmente con apendicectomía y se ha descrito la ausencia de recurrencias y de muertes específicas de la enfermedad en pacientes con una mediana de seguimiento de 5 años, e incluso de 25 años⁷.

Conclusiones

Los tumores de apéndice cecal son sumamente raros y menos del 0.5% de los especímenes de apendicetomía se diagnostican como cáncer apendicular. A pesar de que las neoplasias de apéndice son raras, la apendicitis es una presentación común en hombres y mujeres, y de ahí la importancia de realizar estudios

histopatológicos de toda pieza de apéndice cecal obtenida. La hemicolectomía derecha es el tratamiento de elección en la mayoría de las ocasiones.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al servicio de cirugía general del Hospital Regional Tlalnepantla, del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, por el apoyo brindado.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

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. Das R, Cantor JP, Vu TQ. Two concurrent appendiceal neoplasms in an elderly patient: a case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017;40:124-6.
2. Umetsu SE, Shafizadeh N, Kakar S. Grading and staging mucinous neoplasms of the appendix: a case series and review of the literature. *Hum Pathol.* 2017;69:81-9.
3. Wu H, Chintagumpala M, Hicks J, Nuchtern JG, Okcu MF, Venkatramani R. Neuroendocrine tumor of the appendix in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39:97-102.
4. Nutu OA, Marcacuzco Quinto AA, Manrique Municio A, Justo Alonso I, Calvo Pulido J, García-Conde M, et al. Mucinous appendiceal neoplasms: incidence, diagnosis and surgical treatment. *Cir Esp.* 2017;95:321-7.
5. Suárez-Grau JM, García-Ruiz S, Rubio-Chaves C, Bustos-Jiménez M, Docobo-Durántez F, Padillo-Ruiz FJ. Appendiceal carcinoid tumors. Evaluation of long-term outcomes in a tertiary level. *Cir Cir.* 2014;82:142-9.
6. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Keenan JE, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Management of 1- to 2-cm carcinoid tumors of the appendix: using the National Cancer Data Base to address controversies in general surgery. *J Am Coll Surg.* 2015;220:894-903.
7. Murray SE, Lloyd RV, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Postoperative surveillance of small appendiceal carcinoid tumors. *Am J Surg.* 2014;207:342-5.

Main pitfalls of skin surgical suturing – review for junior surgeons and medical students

Las dificultades principales de la sutura quirúrgica del piel – una revisión para cirujanos jóvenes y los estudiantes de medicina.

V. Kunc¹, J. Pastor^{1,2}, A. Haluza¹, and D. Kachlik^{1,3*}

¹Department of Anatomy, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague; ²Third Department of Surgery, First Faculty of Medicine, Charles University and Motol University Hospital, Prague; ³Department of Health Care Studies, College of Polytechnics, Jihlava. Czech Republic

Abstract

Every surgeon starts the training with suturing, which can be very confusing as most of the senior surgeons have their own style, approach, tricks and different rules to follow. It is hard for residents and medical students to know what is an evidence-based rule that should be followed and what is a personal trick of their teacher that can be modified. We provide a review of current data on surgical suturing with all the reasons for specific techniques. Parameters of the correct skin suture, practical guide and all the complications are mentioned in the text.

Keywords: Surgical suturing. Wound closure. Surgical techniques.

Resumen

Cada cirujano empieza su carrera profesional con el entrenamiento de la sutura quirúrgica. Dado que todos los cirujanos con experiencia tienen sus propios trucos, estilo y enfoque, la enseñanza y el aprendizaje de la técnica correcta pueden ser caóticos. Por esta razón, para los cirujanos residentes y los estudiantes de medicina les puede resultar difícil distinguir entre el enfoque de “evidence-based medicine” - el cuál ha de ser tomado, y los trucos personales de sus superiores, cuáles pueden ser modificados. Ofrecemos una revisión de los datos disponibles sobre la sutura quirúrgica, incluyendo las razones para el empleo de algunas técnicas especiales. En el texto presentamos los parámetros para la correcta sutura del piel, un guía práctico y las complicaciones que pueden surgir.

Palabras clave: Sutura quirúrgica. Cierre de la herida. Técnicas quirúrgicas.

Introduction

Surgical suturing is a fundamental skill needed by all surgeons. Therefore, it is necessary to have

detailed knowledge about its mechanics principles. In our experience gained through hosting over 60 surgical suturing courses during the last five years, medical students often complain that every surgeon teaches

Correspondence:

*David Kachlik,
V Uvalu 84,
C.P. 150 06 Prague,
Czech Republic
E-mail: david.kachlik@lfmotl.cuni.cz

Date of reception: 29-12-2019
Date of acceptance: 26-02-2020
DOI: 10.24875/CIRU.20001773

Cir Cir. 2022;90(1):124-127
Contents available at PubMed
www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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/>).

them the same technique in a different manner and it is hard to recognize who manages the correct way. We believe that this review, based on the previous work of many skillful surgeons, provides all the necessary details needed for correct surgical suturing techniques.

Correct skin suture

The essential variables for the correct skin suture are: 1) leveled conjunction of both wound edges, 2) minimal trauma caused by suture placement, and 3) adequate suture tension.

Exact conjunction of wound edges needs to be controlled in two planes, because vertical, as well as horizontal shift of the wound edges, may occur (Fig. 1). The vertical shift can appear by passing the needle through the wound edges at a different depth on each side, which causes a predisposition for hypertrophic scarring, leading to impaired wound healing. The horizontal shift occurs when the suture does not traverse the wound longitudinal axis precisely perpendicular and usually leads to the discrepancy of skin adherence, which is referred to as a “dog ear”¹. This defect is highly undesirable as it is usually treated with the extension of the wound or use of excessive suturing material in the new three-bite technique described by Jaber².

Excessive suture tension may lead to avascular necrosis of the wound edges, which is at all times unwanted for obvious reasons. By combining different suture techniques and applying a certain amount of tension to the thread, we can achieve either an inversion or an eversion of the wound edges (Fig. 2). Inverted wound edges are considered highly undesirable as only the dead keratinized cells of the skin surface adhere to each other on both sides of the upper portion of the wound. Nevertheless, these cells are incapable of contributing to proper wound healing. On the other hand, wound edges eversion is by some authors considered recommendable^{3,4}. By everting the wound edges, we aim to compensate for the natural tendency of the scar to contract, hence effectively preventing subsequential depression of the scar^{1,5}. Kappel et al. tested this hypothesis, nevertheless, they could not prove any additional positive effect by forming everted wound edges⁶. On the other hand, a study by Wang et al. showed a small but statistically significant cosmetic improvement by using eversion⁴.

Practical guide

We can use both our hands and a pair of surgical forceps to manipulate the needle when preparing to

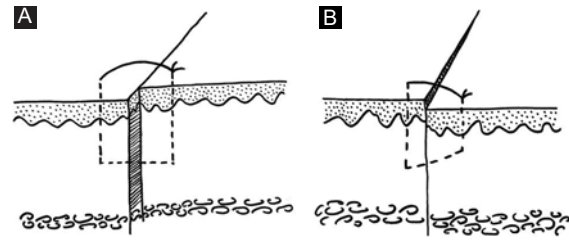


Figure 1. Incorrect conjunction of wound edges may appear in two planes. **A:** horizontal shift when the needle passes the wound edges obliquely. **B:** vertical shift when the needle passes through the wound edges at a different depth on each side.

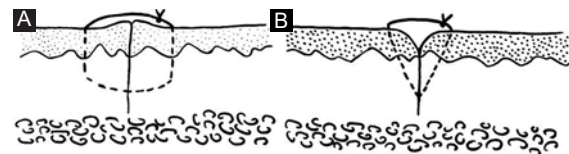


Figure 2. Combination of suture technique and applied tension leads either. **A:** eversion. **B:** inversion.

grasp it with a needle driver. Manipulation of the needle with forceps (not touching the needle with our hands) is more demanding; however, once mastered, the manipulation is much safer and less time-consuming¹.

The needle should be grasped by the very tips of the needle driver to achieve the most precision. We aim to grasp the needle at a point situated between 1/2–1/3 and 2/3–3/4 of its length. Grasping the needle closer to the tip than 1/3 of the needle length hinders the proper passing of the needle through the tissue. Conversely, attempting to pass the needle through the tissue while grasping it closer than 1/4 of the needle length away from the needle end increases the risk of bending or breaking the needle altogether^{1,7}. The needle holder should also always be locked at first tooth only to avoid the same risks¹.

When passing the needle through the tissue, it is advisable to limit the upper limb movement to pronation and supination of the forearm, setting out with a pronated forearm and finishing the suture with the forearm fully supinated. It is desirable to grasp the needle perpendicular to the long axis of the needle driver³. Some surgeons prefer to suture using their wrist; it is then necessary to grasp the needle at a 15–30° angle to the long axis of the needle driver so that it follows the natural range of motion of the surgeon's wrist⁸. The skin needs to be penetrated at

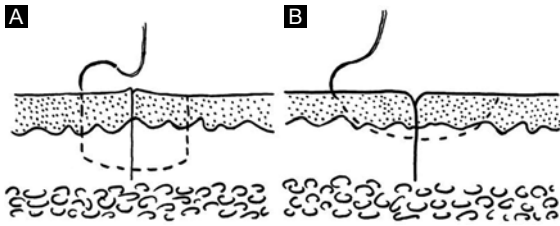


Figure 3. A: The skin needs to be penetrated at precisely 90° angle. **B:** to prevent any unwanted tissue inversion.

precisely 90° angle to prevent any unwanted tissue inversion (Fig. 3)^{7,9}.

The ideal manner of passing the needle through both wound edges is a two-step process; however, if we have a needle with a diameter large enough, it is possible to proceed by passing through both wound edges in one take. If we are unsure about the size of the needle diameter, it is advisable to proceed in the two-step manner, ideally never letting go of the needle by both the needle driver and the forceps at the same time, to avoid losing the needle in soft tissues. We should never pull the needle out of the tissue using only the forceps as it is then impossible to control the rotatory trajectory of the curved needle. This leads to the straightened course of extraction and traumatization of the frail wound edges. We should never grasp the suture thread by any surgical instruments, as this leads to significant damage to the thread and impairment of the tensile strength of the suture³.

For economic reasons, the knot should be tied using the needle driver, which allows us to save the length of the thread. The needle driver should be positioned close to the wound, wrapping the suture thread twice around in a clockwise manner. The following two knots need to be tied by wrapping the thread around only once. This knot configuration has proved to be the strongest among other conventional suture knotting techniques¹⁰. The knot needs to lie straight (not twisted, which is the initial outcome) on the wound, which we achieve by rotating the threads to the opposite sides (each in the opposite direction)¹. If we wrap the thread around the needle holder in an anti-clockwise manner, we obtain a granny knot, which is considered less secure. Nevertheless, papers that had found the square knot and granny knot to have the same mechanical performance have been published as well¹¹. Should we not straighten the knots, we would get a slip (sliding) knot, which can be of value when tissue approximation under tension is

desirable. Pay attention to the fact that the slip knot needs to be secured by a surgical knot; otherwise it can loosen easily under tension¹².

We can apply the slip knot when distant tissue approximation is necessary; it is then compulsory to add more knots on top of the tightened slip knot to ensure it will not get loose¹. A minimum of three knots is necessary⁸. Some surgeons emphasize tying the knot by swirling the needle driver around the stationary thread, rather than wrapping the thread around the needle driver. This technique diminishes the risk of accidentally pulling on the free end of the thread and pulling it out of the tissue altogether while being faster and more elegant¹.

The improper handling of the tissue by itself can damage it. Therefore, we use surgical forceps instead of anatomical forceps, which require less force applied for a safe, yet comparably firm grasp of the tissue¹. Using the skin hook or working with the tip of closed forceps is also an adequate alternative³.

Complications

A knot should only be as tight as to approximate the wound edges so that they are in contact with each other. It is imperative to take into account the subsequent tissue edema, which, in case of overly tight sutures, leads to compromised blood flow, accompanied by ischemic necrosis and a ladder-like appearance of the scar¹³. To prevent this complication, deep tissue suture needs to be well performed or the skin needs to be freed by accessory cuts¹⁴. Above described ischemic necrosis is also a risk factor for a wound infection¹⁵.

The suture tension can be divided into two components: intrinsic and extrinsic¹⁶. The extrinsic component is based on the strength applied to tightening of the suture, and is primarily influenced by the size of the gap between the wound edges, as well as by the relation of the incision axis to the normal skin tension lines. We can regulate both of these factors by undermining the wound edges¹⁷, adding an auxiliary incision, or by creating a favorable shape of the excision¹⁸. Special attention needs to be given to wounds traversing joints, as these are constantly strained due to the movements, resulting in traumatization, microscopic hemorrhages, subclinical inflammation and, eventually, overly fibrous and thickened scar¹⁹. It has been proved that the incidence of scars with ladder-like appearance rises

when non-absorbable sutures are left in place for longer than seven days¹⁶.

Intrinsic component is based on the tissue compression due to the edema beneath the suture. This intrinsic component becomes even more important should we apply the sutures too far from the wound edges, resulting in the need to compress a larger amount of tissue together¹⁶. Should we ever succeed to eliminate all of the tension in the epidermal part of the wound, applying only skin plasters (e.g. Steri-Strip TM) is also an adequate wound treatment¹. The resulting wound tension is based mostly on correctly performed suture of the hypodermis²⁰.

Several studies have been conducted to compare the outcome of conventional manual suturing technique versus skin stapler application. The results have proved both means of treatment to be equal²¹ or slightly in favor of manual suturing^{22,23}.

Even though surgical suturing seems as a simple and basic technique considerable amount of expertise is needed to achieve a perfect stitch. This review is presented in a hope that it will make surgical suturing clearer and simpler for junior surgeons and medical students.

Acknowledgements

The authors would like to thank Kateřina Kuncová and Vojtěch Janeček for all the illustrations used in the text as well as to following students and doctors for their opinions that helped them make this article understandable: Michal Beneš, Jana Blažková, Jiří Brabec, Iveta Prosová, Shilu Srestha, MD and Michal Štulpa.

Funding

The authors declare no funding was received.

Conflicts of interest

No conflicts of interest to declare.

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. Odland PB, Murakami CS. Simple suturing techniques and knot tying. 1st ed. Cutaneous Surg. Saunders; 1994.
2. Jaber O, Vischio M, Faga A, Nicoletti G. The Three-Bite Technique: A Novel Method of Dog Ear Correction. Arch Plast Surg 2015; 42(2):223-225.
3. Kirk RM. Basic surgical techniques. 6 ed. Toronto. Elsevier; 2010.
4. Wang AS, Kleinerman R, Armstrong AW et al. Set-back versus buried vertical mattress suturing: results of a blinded trial. J Am Acad Dermatol 2015; 72:674-680.
5. Moy RL, Waldman B, Hein DW. A review of sutures and suturing techniques. J Dermatol Surg Oncol 1992; 18:785-795.
6. Kappel S, Kleinerman R, King TH et al. Does wound eversion improve cosmetic outcome? J Am Acad Dermatol 2015; 72(4):668-673.
7. Khan MS, Bann SD, Darzi A, PEM Butler. Suturing: a lost art. Ann R Coll Surg Engl 2002; 84:278-279.
8. LeBoeuf MR, Miller CJ, Sobanko JF. Suturing techniques for optimal surgical outcomes. Curr Derm Rep 2015; 4:105-112.
9. Buck G. Contributions to reparative surgery. New York. D. Appleton & Co; 1876; p:14-19.
10. Zhao C, Hsu C, Moriya T et al. Beyond the square knot: A novel knotting technique for surgical use. J Bone Joint Surg Am 2013; 95(11):1020-7.
11. Thacker JG, Rodeheaver G, Kurtz L et al. Mechanical performance of sutures in surgery. Am J Surg 1977; 133(6):713-715.
12. van Rijssel EJC, Trimbois JB, Booster MH. Mechanical performance of square knots and sliding knots in surgery: A comparative study. Am J Obstet Gynecol 1990; 162:93-97.
13. Gillies H. Technique of good suturing. Clin J London 1943; 72:223-227.
14. Webster J. Christopher's textbook of surgery – general principles. 5ed. Philadelphia. Saunders Co; 1949; p:1403-1422.
15. Howes EL. A renaissance of suture technique needed. Ann Surg 1940; 48:548-552.
16. Crikelair GF. Skin suture marks. Am J Surg 1958; 96(5):631-639.
17. Yoshida H, Tsutsumi S, Mizunuma M, Yanai A. Three-dimensional finite element analysis of skin suture Part 1: Spindle model and S-shaped modified model. Med Eng Phys 2000; 22(7):481-485.
18. Miller J, Antunes MB, Sobanko JF. Surgical technique for optimal outcomes; Part I. Cutting tissue: Incising, excising, and undermining. J Am Acad Dermatol 2015; 72(3):377-387.
19. Ju DMC. The physical basis of scar contraction. Plast and Rec Surg 1951; 7(5):343-363.
20. Miller J, Antunes B, Sobanko JF. Surgical technique for optimal outcomes; Part II. Repairing tissue: Suturing. J Am Acad Dermatol 2015a; 72(3):389-402.
21. Krishnan R, MacNeil SD, Malvankar-Mehta MS. Comparing sutures versus staples for skin closure after orthopaedic surgery: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 6; 2015.
22. Basha SL, Rochon ML, Quinones JN et al. Randomized controlled trial of wound complication rates of subcuticular suture vs staples for skin closure at cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2010; 203(3):285e1-e8.
23. Smith TO, Sexton D, Mann C, Donell S. Sutures versus staples for skin closure in orthopaedic surgery: meta-analysis. BMJ 2010; 4:1098.

Análisis epidemiológico de la depresión perinatal

Epidemiological analysis of perinatal depression

Nilson A. Contreras-Carreto¹, Luis Villalobos-Gallegos² y Javier Mancilla-Ramírez^{3*}

¹Dirección de Mejora de Procesos, Dirección General de Calidad y Educación en Salud (DGES), Secretaría de Salud, Ciudad de México; ²Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Tijuana, Tijuana, Baja California; ³Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México. México

Resumen

La depresión perinatal es un problema habitualmente subdiagnosticado que no sólo afecta de manera importante la salud mental y física materna, sino también al recién nacido en los aspectos físico, mental y cognitivo, con serias repercusiones en la vida adulta. A pesar de los esfuerzos para obtener información útil para dimensionar el problema, la mayoría de los expertos en el tema coinciden en señalar que este trastorno es más frecuente de lo que se estima. La mejora en la obtención de información en salud mental perinatal permitirá dimensionar mejor el problema y una adecuada toma de decisiones en salud mental pública para disminuir la morbilidad y la carga de la enfermedad asociada a la depresión perinatal.

Palabras clave: Depresión perinatal. Trastornos mentales perinatales. Salud mental maternal.

Abstract

Perinatal depression is a commonly underdiagnosed problem which not only severely affects maternal mental and physical health, but also affects the newborn on a physical, mental and cognitive level with serious repercussions on adult life. Despite efforts to obtain useful information to dimension the problem, most experts in the field agree that this disorder is more frequent than estimated. Thus, the improvement in obtaining information on perinatal mental health will not only allow for a better dimensioning of the problem, but will also allow for better decision making in public mental health to reduce morbidity and mortality and the burden of disease associated with perinatal depression.

Keywords: Perinatal depression. Perinatal mental disorders. Maternal mental health.

Introducción

El embarazo es para la mujer el periodo de máxima vulnerabilidad, por lo que se requieren cuidados integrales, ya que estos repercuten en el desenlace del embarazo y en la salud futura del recién nacido¹. El

diagnóstico de depresión perinatal frecuentemente es desestimado por los profesionales de la salud y pocas veces es tomado en cuenta en la planeación de políticas en salud¹. Por ello, realizar una revisión sustancial de la evidencia epidemiológica existente sobre depresión perinatal puede sensibilizar en el tema.

Correspondencia:

*Javier Mancilla-Ramírez

Marina Nacional, 60

Col. Tacuba, Alcaldía Miguel Hidalgo

C.P. 11410, Ciudad de México, México

E-mail: drmancilla@gmail.com

Fecha de recepción: 14-11-2020

Fecha de aceptación: 28-12-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001246

Cir Cir. 2022;90(1):128-132

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 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/>).

Definición de depresión perinatal

La depresión perinatal es un problema de salud pública que es necesario atender para disminuir la morbilidad materna y perinatal asociada a este padecimiento². Se encuentran algunas referencias ya en los escritos de Hipócrates (469-337 a.C.), de Joao Rodrigues de Castelo Branco (1511-1568) y de Luis de Mercado (1531-1611)³⁻⁶. Durante los siglos XVI-XVII, la depresión perinatal se asoció a filicidio^{3,7}, y para principios del siglo XX ya se diferenciaba claramente si los síntomas depresivos se presentaban antes, durante o posterior al embarazo.

Durante el siglo XX, la tristeza, la psicosis y la melancolía se consideraban parte de la depresión posparto. Sin embargo, hoy se consideran afecciones diferentes y forman parte del diagnóstico diferencial⁸. A finales del siglo XX, con el desarrollo de la salud mental como campo de estudio, fue necesario recolectar datos estadísticos para homogenizar las definiciones de los trastornos. Así, en 1952 se publicó el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de la American Psychiatric Association, como complemento de la sexta edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE-6), la cual corresponde a la versión en español de la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD) publicada por la Organización Mundial de la Salud y que tuvo su origen en la *Lista de causas de muerte* de 1893.

En cuanto a los trastornos depresivos, el DSM-IV TR no hacía una clara definición de la depresión perinatal y se utilizaban los mismos criterios para definir el trastorno depresivo mayor (TDM) de la población general. El TDM presentó muy pocos cambios con respecto al DSM-5, el cual lo define según los siguientes criterios:

- En el transcurso de 2 semanas deben presentarse al menos cinco de los siguientes síntomas casi todos los días: aumento o pérdida de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa, disminución de la capacidad para la toma de decisiones y pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida, de los cuales al menos uno debe acompañarse de un estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o de placer.
- La sintomatología debe causar un deterioro importante y significativo en el funcionamiento social, laboral o de otras áreas del individuo.

- El episodio no se puede atribuir a efectos fisiológicos de alguna sustancia u otra afección médica⁹⁻¹².

Aún en la actualidad, la depresión perinatal se describe con diferentes nombres, dependiendo del momento en que se presenta: depresión prenatal y depresión posparto. Sin embargo, el término «depresión perinatal» hace referencia a ambos periodos. La depresión perinatal se define como la ocurrencia de un TDM durante el embarazo o después del nacimiento o de la adopción de un bebé¹³. Hasta el DSM-5 se describió como «TDM con inicio en el periparto», haciendo énfasis en que el 50% de los trastornos depresivos posnatales en realidad tienen su inicio durante el periodo antenatal, por lo que utilizar el término «periparto» sería lo más adecuado. Por ello, el diagnóstico debe ser considerado desde el inicio del embarazo y hasta 1 año posterior al parto^{9,13}.

En cuanto a la CIE-10, la depresión perinatal se clasifica en dos grandes categorías:

- Como parte de los trastornos mentales y del comportamiento («trastornos mentales y del comportamiento asociados con el puerperio, no clasificados en otra parte»).
- Como parte de las enfermedades que complican el embarazo, el parto y el puerperio («otras enfermedades maternas clasificadas en otra parte, pero que complican el embarazo, el parto y el puerperio»)¹⁴.

Distribución poblacional de la depresión perinatal

La depresión perinatal es multifactorial y afecta cualquier tipo de parto y número de gestación¹¹. Las estadísticas son heterogéneas y dependen del país, la institución y el autor que las publica. Ello puede deberse a la diversidad de criterios utilizados, al momento y la ventana de tiempo que evalúan, al subdiagnóstico o a una falta de sensibilización y capacitación de los profesionales de la salud y de educación para la salud en la población general. En todo el mundo, la prevalencia de depresión antenatal va del 7-15% en los países con altos ingresos económicos al 19-25% en aquellos con bajos a medianos ingresos económicos¹⁵. En cuanto a la depresión posnatal, su prevalencia en los países con altos ingresos es del 10-15%, de aproximadamente el 20% en los de bajos a medianos ingresos y tan alta como del 30% en los países asiáticos¹⁵⁻¹⁷. En México, se estima que un 30.7% de las mujeres sufren depresión en algún

momento del embarazo y hasta 1 año después del parto^{18,19}. Habitualmente, la sintomatología se inicia a las 6-12 semanas posparto y tiene una duración de 7 meses^{8,20}. Hasta en el 50% de estas mujeres se identifica algún trastorno del sueño^{20,21}.

Langan y Goodberg²² identificaron los siguientes factores de riesgo: antecedente de depresión (*odds ratio* [OR]: 29.0), miedo al parto (OR: 3.8), tabaquismo (OR: 3.25), adolescencia (OR: 3.14), ser madre soltera (OR: 2.86), bajo nivel socioeconómico (OR: 2.59), edad $\geq$ 40 años (OR: 1.41), violencia doméstica (OR: 3.1), ansiedad materna (OR: 2.7), embarazo no deseado (OR: 1.41) y diabetes gestacional (OR: 2.29). Por su parte, Blom et al²³ identificaron otros factores de riesgo: preeclampsia (OR: 2.58), hospitalización durante el embarazo (OR: 2.25), cesárea de emergencia (OR: 1.53) y complicaciones neonatales (OR: 1.56). Y en mujeres mexicanas se han identificado, además de los anteriores: educación secundaria (OR: 5.61), desempleo (OR: 3.57), abortos (OR: 2.56), bajo apoyo social (OR: 5.76), eventos vitales estresantes (OR: 3.95), depresión prenatal (OR: 2.84), baja resiliencia (OR: 3.05)²⁴, violencia (OR: 3.9)²⁵; recién nacido mujer (OR: 2.38), miedo al parto (OR: 2.11)²⁶; estrés prenatal (OR: 5.80), estrés durante el parto (OR: 7.71), mala relación de pareja (OR: 7.03)²⁷; y número de embarazos (OR: 2.3)²⁸.

Rochat et al.²⁹ describieron como sintomatología depresiva prevalente: estado de ánimo deprimido o pérdida del interés o del placer (21.10%), estado de ánimo deprimido más pérdida del interés o del placer (50.46%), cambios en el apetito o en el peso corporal (97.5%), fatiga (63.3%), cambios en la capacidad de concentrarse (54.13%), trastornos del sueño (53.21%), culpa excesiva o inapropiada (53.21%), agitación o retraso psicomotor (41.28%) e ideación suicida (27.52%).

Los primeros 3 meses posparto son el periodo de mayor vulnerabilidad en la mujer³⁰, por lo que se recomienda atención en los siguientes síntomas de alarma: quejas psicosomáticas, cansancio, dolores diversos, solicitud repetida de ayuda, tristeza y preocupación constante, o miedo^{31,32}.

Carga de enfermedad por depresión perinatal

En la actualidad, no existen métricas específicas para la depresión perinatal, pues estas se incluyen en las correspondientes a la población general. En 1990, los trastornos depresivos fueron la cuarta causa de discapacidad en el mundo, ascendiendo al tercer

lugar en 2017³³. En el año 2000 se reportaron 6582 muertes secundarias a trastornos depresivos. En cuanto a las métricas comparadas de 1990 con respecto a 2000, se observó un incremento en la estimación de años vividos con discapacidad del 10.7% al 12.1%, además de un incremento en los años de vida ajustados por discapacidad del 3.7% al 4.46%. Del mismo modo, existen diferencias epidemiológicas por regiones, pues la carga por trastornos depresivos en África es tan baja como el 1.2% y en América Latina tan alta como del 8.9%. En los países con bajos a medianos ingresos económicos, los años de vida ajustados por discapacidad son del 4.1%³⁴.

La depresión perinatal produce un costo social elevado por los gastos en salud que representa y por el desempleo, el ausentismo laboral y la pérdida de productividad global que conlleva. Para la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, el gasto en salud por trastornos mentales puede llegar hasta el 4% del producto interior bruto nacional. El retraso en su atención puede llevar al infanticidio o al suicidio, siendo esta la principal causa de muerte materna durante el primer año posparto^{15,35}. Otros factores que pueden incrementar los gastos en salud son el aborto espontáneo, la prematuridad, la preeclampsia, las complicaciones obstétricas, el bajo peso al nacer y las complicaciones neonatales³⁶⁻³⁹. El TDM frecuentemente afecta el vínculo madre-hijo³⁷. También, los hijos de madres deprimidas tienen mayor riesgo de desarrollar problemas emocionales o trastornos mentales en la infancia y la vida adulta^{12,40,41}.

Determinantes sociales y depresión perinatal

Los determinantes de la salud mental favorecen o afectan de manera directa o indirecta la salud mental materna⁴². Por ello, el medio ambiente adverso, la contaminación, la pobreza, la malnutrición, el consumo de drogas, el estrés o el excesivo trabajo físico pueden afectar negativamente la salud mental y física de la mujer y del feto⁴³. Fisher et al.⁴⁴ identificaron como factores protectores la educación superior (OR: 0.5), tener una pareja con empleo (OR: 0.3) y los cuidados posparto por un familiar o persona de confianza (OR: 0.4). Dentro de los determinantes sociales se identificaron el bajo acceso a los servicios de salud, los bajos ingresos y las dificultades financieras (OR: 2.1), pertenecer a una minoría étnica o religiosa (OR: 2.1), la adicción en la pareja (OR: 1.96),

la violencia intrafamiliar (OR: 1.1), la unión polígama (OR: 7.7), el insuficiente apoyo social o familiar (OR: 2.8) y vivir en un área rural (OR: 2.1)⁴⁴. En la literatura nacional se describen, además, la minimización de la sintomatología por la paciente, la familia o el personal de salud, el abandono de la pareja por separación o divorcio, la falta de redes de apoyo, el antecedente de abuso físico, emocional o sexual, la mala relación familiar y la dificultad para el cuidado de otros hijos^{31,44-46}.

Estrategias de prevención

Para disminuir la morbilidad y mortalidad por depresión perinatal es fundamental³¹:

- Brindar información suficiente, clara y precisa a la mujer, su pareja y familia.
- Control de la sintomatología.
- Disminuir el miedo y la angustia.
- Fortalecer el vínculo madre-hijo y con la pareja.
- Promover el buen funcionamiento familiar.
- Intervenir en los estresores actuales.
- Fortalecer las redes de apoyo familiares, sociales e institucionales.

Se han descrito buenos resultados con las siguientes estrategias: creación de áreas especializadas en salud mental perinatal (OR: 0.30)⁴⁷, visitas domiciliarias (OR: 0.71), seguimiento telefónico (OR: 0.36), *coaching* interactivo (OR: 0.41), psicoterapia individual y grupal cognitivo-conductual (OR: 0.51), intervenciones psicoeducativas madre-hijo (OR: 0.47) y realización de actividad física (OR: 0.49)^{2,22,48}.

En México, a pesar de que se cuenta con la guía *Prevención, diagnóstico y manejo de la depresión prenatal y posparto en el primero y segundo niveles de atención* (2014), ésta no especifica los mecanismos para su implementación y, desafortunadamente, su utilidad para la planeación de recursos y la implementación de las estrategias necesarias es limitada. Hasta el momento, la única estrategia global es la educación en todos los niveles¹⁸.

Conclusiones

En México, la prevalencia de depresión perinatal sólo es conocida por las investigaciones realizadas por diversos autores, principalmente en instituciones de salud mental, y la mayoría de los hospitales gineco-obstétricos no cuentan con áreas para la atención de la salud mental perinatal. Por lo tanto, el problema podría ser más grave en comparación con lo que se publica⁴⁹. Los estudios reflejan métricas limitadas y

poco representativas de la población general. Para mejorar el flujo de información es necesario eficientar el sistema de referencia-contrarreferencia entre instituciones que brindan atención obstétrica e instituciones especializadas en salud mental, además de la optimización del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica para la creación de estrategias y acciones que permitan producir información epidemiológica útil para la salud mental pública.

Uno de los primeros pasos que podría considerarse es la inclusión de sistemas activos de detección de depresión perinatal, en particular en unidades materno-fetales, neonatales y de consulta externa obstétrica. Se recomienda el uso de instrumentos de tamizaje validados previamente, como la *Edinburgh Postnatal Depression Scale*⁵⁰. Así, no sólo se identificaría oportunamente el trastorno mental, sino que, al anexarse el resultado en los expedientes clínicos, mejorarían las estadísticas hospitalarias.

Financiamiento

Este manuscrito no recibió financiamiento público ni privado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Marcos R, Rodríguez M, Izquierdo N, Olivares M, Soto C. Depresión perinatal: rentabilidad y expectativas de la intervención preventiva. *Clínica y Salud*. 2019;28:49-52.
2. Stewart D, Robertson E, Dennis CL, Grace SL, Wallington T. Postpartum depression: literature review of risk factors and interventions. Toronto: University Health Network; 2003.
3. Maldonado J. Salud mental perinatal. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
4. Ramón F, Mansilla A, Rivera A. Neurofisiología para estudiantes de medicina. Facultad de Medicina, UNAM. (Consultado el 12-09-2020.) Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/Libro-NeuroFisio>

5. Kokkinaki T. Maternal and paternal postpartum depression: effects on early infant-parent interactions. *J Preg Child Health*. 2015;2:e126.
6. Rojo A. Biografía del Doctor Luis de Mercado. *Spanish Journal of Surgical Research*. 2015;18:189-97.
7. De la Espriella R. Filicidio: una revisión. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2006;35:71-84.
8. Thurgood S, Avery D, Williamson L. Postpartum depression (PPD). *Am J Clin Med*. 2009;6:17-22.
9. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5. Ciudad de México: Panamericana; 2014.
10. Kupfer D. Depression and the new DSM-5 classification. *Medicographia*. 2014;36:521-5.
11. Demyttenaere K. Affect modulation, functioning, and depression. *Medicographia*. 2014;34:441-5.
12. Rafferty J, Mattson G, Earls M, Yogman M. Incorporating recognition and management of perinatal depression into pediatric practice. *Pediatrics*. 2019;143:e20183260.
13. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC); 2014. (Consultado el 20-09-2020.) Disponible en: <https://cutt.ly/Mg2PFJi>
14. World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases 11th Revision. (Consultado el 22-09-2020.) Disponible en: <https://icd.who.int/browse11>
15. Gelaye B, Rondon MB, Araya R, Williams MA. Epidemiology of maternal depression, risk factors, and child outcomes in low-income and middle-income countries. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:973-82.
16. Pearson R, Carnegie R, Cree C, Rollings C, Rena-Jones L, Evans J, et al. Prevalence of prenatal depression symptoms among 2 generations of pregnant mothers: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *JAMA Network Open*. 2018;1:e180725.
17. Sikander S, Ahmad I, Bates L, Gallis J, Hagaman A, O'Donnell K. Cohort profile: perinatal depression and child socioemotional development; the Bachpan cohort study from rural Pakistan. *BMJ Open*. 2019;9:e025644.
18. Lara MAL, Patiño P, Navarrete L, Nieto L. Depresión posparto, un problema de salud pública que requiere de mayor atención en México. *Género y Salud en Cifras*. 2017;15:12-22.
19. Anokye R, Acheampong E, Budu-Ainooson A, Obeng EI, Akwasi AG. Prevalence of postpartum depression and interventions utilized for its management. *Ann Gen Psychiatry*. 2018;17:1-8.
20. Flores M. La salud mental en la mujer embarazada. *Perinatol Reprod Hum*. 2013;27:143-4.
21. Chan E, Cisneros C, Martín S, Reyes A. El insomnio como factor de riesgo para la depresión en mujeres embarazadas. *Perinatol Reprod Hum*. 2013;27:171-6.
22. Langan R, Goodbred A. Identification and management of peripartum depression. *Am Fam Physician*. 2016;93:852-8.
23. Blom E, Jansen P, Verhulst F, Hofman A, Raat H, Jaddoe V, et al. Perinatal complications increase the risk of postpartum depression. The Generation R Study. *BJOG*. 2010;117:1390-8.
24. Lara M, Navarro C, Navarrete L, Cabrera A, Almanza J, Morales F. Síntomas depresivos en el embarazo y factores asociados, en pacientes de tres instituciones de salud de la Ciudad de México. *Salud Mental*. 2006;29:55-62.
25. DeCastro F, Hinojosa N, Hernández B. Risk and protective factors associated with postnatal depression in Mexican adolescents. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2011;32:210-7.
26. DeCastro F, Place J, Billings D, Rivera L, Frongillo EA. Risk profiles associated with postnatal depressive symptoms among women in a public sector hospital in Mexico: the role of sociodemographic and psychosocial factors. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18:463-71.
27. Alvarado C, Sifuentes A, Estrada S, Salas C, Hernández B, Ortiz S. Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango. *Gac Med Mex*. 2010;146:1-9.
28. Almanza J, Salas C, Olivares A. Prevalencia de depresión posparto y factores asociados en pacientes púérperas de la Clínica de Especialidades de la Mujer. *Rev Sanid Milit Mex*. 2011;65:78-86.
29. Rochat TJ, Tomlinson M, Bärnighausen T, Newell ML, Stein A. The prevalence and clinical presentation of antenatal depression in rural South Africa. *J Affect Disord*. 2011;135:362-73.
30. Mendoza C, Saldivia S. Actualización en depresión postparto: el desafío permanente de optimizar su detección y abordaje. *Rev Med Chile*. 2015;143:887-94.
31. Medina E. Diferencias entre la depresión postparto, psicosis postparto y la tristeza postparto. *Perinatol Reprod Hum*. 2013;27:185-93.
32. Caparros R. Depresión postparto: un problema de salud pública mundial. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e97.
33. Institute for Health Metrics and Evaluation. Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle: IHME; 2018.
34. Ustun T, Ayuso-Mateos J, Chatterji S, Merssers C, Murray J. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004;184:386-92.
35. Carreño S, Medina ME. Panorama epidemiológico de los trastornos mentales, su impacto entre el balance trabajo-familia. 2018. (Consultado el 15-09-2020.) Disponible en: <https://cutt.ly/Kg2PAQA>
36. Maldonado M, Lartigue T. Cambios fisiológicos y emocionales durante el embarazo normal y la conducta del feto. En: Maldonado M, Brockington I, editores. La salud mental y sus dificultades en la etapa perinatal. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
37. Jadresic E. Depresión perinatal: detección y tratamiento. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25:1019-28.
38. Bitem T, Hanlon C, Kebede E, Honikman S, Fekadu A. Antenatal depressive symptoms and perinatal complications: a prospective study in rural Ethiopia. *BMC Psychiatry*. 2017;17:301.
39. Lartigue T, Maldonado JM, González BI, Saucedo JM. Depresión en la etapa perinatal. *Perinatol Reprod Hum*. 2008;22:111-31.
40. De Vicente A, Castilla C, Villamarín S, Verdullas S. La maternidad: mucho más que una revolución emocional. *Infocop*. 2016;73:4-5.
41. Lasheras G, Farré B, Gelabert E, Ferraz L, Mestre G, Rovira I. Noticias de salud mental perinatal. *C Med Psicosom*. 2015;113:51-8.
42. Ministerio de Salud de Costa Rica. Política Nacional de Salud Mental 2012-2021. San José: Gobierno de Costa Rica; 2012.
43. Ministerio de Salud de Chile. Modelo de Gestión Centro de Salud Mental Comunitaria. Santiago: Gobierno de Chile; 2018.
44. Fisher J, Cabral M, Patel V, Atif P, Tran T, Holton S. Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2012;90:139G-49G.
45. Maldonado M, Saucedo J. Fenómenos de "programación" in utero: alto nivel de estrés psicosocial y desnutrición durante el embarazo. En: Maldonado M, Brockington I, editores. La salud mental y sus dificultades en la etapa perinatal. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2011.
46. Satyanarayana V, Lukose A, Srinivasan K. Maternal mental health in pregnancy and child behavior. *Indian J Psychiatry*. 2011;53:351-61.
47. US Preventive Services Task Force. Interventions to prevent perinatal depression: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2019;321:580-7.
48. O'Connor E, Senger C, Henninger M, Coppola E, Gaynes B. Interventions to prevent perinatal depression: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;321:588-601.
49. Constanza M, Sandra S. Actualización en depresión postparto: el desafío permanente de optimizar su detección y abordaje. *Rev Med Chile*. 2015;143:887-94.
50. Earls MF, Yogman M, Mattson G, Rafferty J, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health. Incorporating recognition and management of perinatal and postpartum depression into pediatric practice. *Pediatrics*. 2010;126:1032-9.

Experiencia del manejo de la pandemia de COVID-19 en población rural ambulatoria de la Sierra Sur de Oaxaca, México

COVID-19 pandemic experience of the management of outpatient rural population from the Sierra Sur de Oaxaca, Mexico

José Domínguez-Rodas¹, Sergio A. Ramírez-García², Ana R. Rincón-Sánchez³,
Nory O. Dávalos-Rodríguez³, Melecio H. Juárez-Pérez² y Carlos E. Cabrera-Pivaral^{4*}

¹Servicios Médicos Profesionales, Particulares, A.C., Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; ²CA-UNISIS-10 Biología Molecular, Derecho y Nutrición Traslacional, Universidad de la Sierra Sur, SUNEI, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; ³Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Jalisco; ⁴Departamento de Salud Pública, CUCS, Universidad de Guadalajara, Jalisco. México

A los editores:

Durante el periodo de marzo de 2020 a marzo de 2021, en Miahuatlán de Porfirio Díaz, Sierra Sur de Oaxaca, se atendieron 1034 pacientes ambulatorios adultos con COVID-19. Acudieron por fiebre, cefalea, disnea, disgeusia, anosmia y ataque al estado general. Como no se contaba al inicio en el medio rural con pruebas moleculares y serológicas para la COVID-19, se utilizó la aplicación COVID-19 Detector Flask App¹, en la cual se introduce la fotografía de una radiografía de tórax o una tomografía y estima la probabilidad de COVID-19, la cual en el 93% se correlacionó con el resultado de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR). Otro marcador utilizado fue el enantema palatofaríngeo, patognomónico de SARS-CoV2, que correlacionó con la qRT-PCR en el 100% de los casos². Estos permitieron diagnosticar la infección en los primeros 3-4 días de su inicio. El 52% de la población atendida fueron diabéticos tipo 2, y en ellos se inició simultáneamente el control metabólico de la glucemia en 70-100 mg/dl. Los medicamentos con actividad antiviral disponibles para la infección fueron la ivermectina, la hidroxicloroquina y la azitromicina (Fig. 1). El 10% de los casos presentó bronconeumonía y coinfección con virus

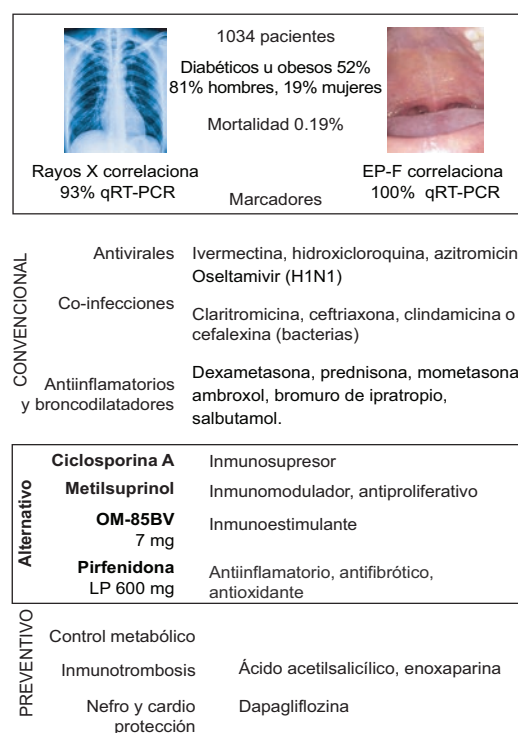


Figura 1. Resumen de los tratamientos para la COVID-19. Destacamos los marcadores, que permitieron hacer un diagnóstico temprano. A pesar de que más de la mitad de la población era diabética (alto riesgo), el inicio simultáneo con terapia antiglicémica redujo mucho las complicaciones y la mortalidad. Los inmunomoduladores (terapia alternativa) se administraron al no ver mejoría clínica después de 3 días con esteroides en pacientes con asma o hígado graso. EP-F: enantema palatofaríngeo; qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

Correspondencia:

*Carlos E. Cabrera-Pivaral

Sierra Mojada 950, P, 2° nivel

Independencia

C.P. 44340, Guadalajara, Jal., México

E-mail: cabrera_pivaral@prodigy.net.mx

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: 03-07-2021

Fecha de aceptación: 07-07-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000565

Cir Cir. 2020;88(3):133-134

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

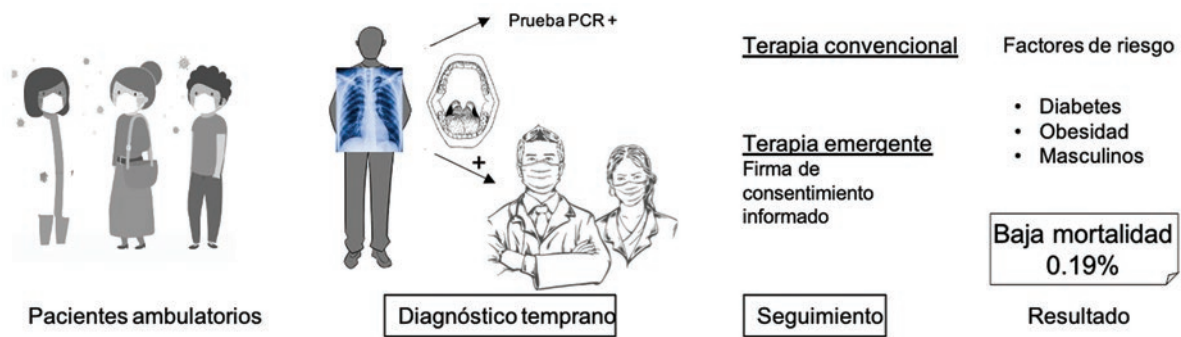


Figura 2. Seguimiento de los pacientes con COVID-19 en el medio rural.

influenza H_1N_1 , que se manejó con oseltamivir, y el 5% coinfección bacteriana manejada con claritromicina, ceftriaxona, clindamicina o cefalexima. Para la tormenta de citocinas se contó con dexametasona, prednisona, metilprednisolona, ambroxol, bromuro de ipratropio y salbutamol. El 8% de los pacientes no tuvieron respuesta al tercer día de tratamiento y se usaron terapias emergentes, como inmunomoduladores, ciclosporina A (5 mg/kg/24 h), inmunoestimulantes, metisoprinol y OM-85BV hasta por 7 días³ (Fig. 2). La pirfenidona⁴ y el OM-85 BV (Broncho-Vaxom®) se usaron simultáneamente en tres pacientes que tenían asma crónica, hígado graso y colestasis, y a los 7 días de tratamiento se redujo la sintomatología, con un promedio de saturación de oxígeno del 96%. Para la prevención de la inmutrombosis se disponía de ácido acetilsalicílico y enoxaparina⁵. La nefrocardioprotección se realizó con dapagliflozina, por su capacidad para reducir el daño renal y el riesgo cardiovascular⁶.

En conclusión, se presenta la experiencia en el manejo de la pandemia de COVID-19 en un medio rural del Estado de Oaxaca, en donde a pesar de no contar con medios adecuados para la atención hospitalaria se logró tener una baja mortalidad basándonos en la detección oportuna mediante imágenes y marcadores clínicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica, AC.

Financiamiento

Los autores recibieron financiamiento por parte de la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica, AC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kaushik J. COVID-19 Detector Flask App based on chest X-rays and CT scans using deep learning. (Consultado 28/03/2021). Disponible en: <https://towardsdatascience.com/covid-19-detector-flask-app-based-on-chest-x-rays-and-ct-scans-using-deep-learning-a0db89e1ed2a>.
2. Domínguez-Rodas J, Ramírez-García SA, Dávalos-Rodríguez NO, Cabrera-Pivaral CE. Enantema vesicular palatofaríngeo, un hallazgo temprano de Covid-19. Cir Cir. 2021;89(5):692-3.
3. Cao C, Wang J, Li Y, Li Y, Ma L, Abdelrajim M, et al. Efficacy and safety of OM-85 in paediatric recurrent respiratory tract infections which could have a possible protective effect on COVID-19 pandemic: a meta-analysis. Int J Clin Pract. 2021;75:e13981.
4. Seifirad S. Pirfenidone: a novel hypothetical treatment for COVID-19. Medical Hypotheses. 2020;144:1-5.
5. Carrillo-Esper R, Melgar RE, Jacinto SA, Tapia M, Campa AN. Alteraciones de la coagulación en COVID-19. Cir Cir. 2020;88:787-93.
6. Tejedor JA. Hemodynamic and renal implications of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus. Med Clin. 2016;147:35-43.

Gastropatía aguda hemorrágica y epistaxis, marcadores clínicos en el medio rural de la variante B.1617.2 (delta) del SARS-CoV-2

Hemorrhagic gastropathy acute and epistaxis, rural areas clinical markers of SARS-CoV-2 variant B.1617.2 (delta)

María E. Aguilar-Aldrete¹, José Domínguez-Rodas², Carlos E. Cabrera-Pivaral¹, Nemesio Villa-Ruano³, Sabina López-Toledo⁴, Nory O. Dávalos-Rodríguez⁵, Ana R. Rincón-Sánchez⁴, Erick Ruiz-Balderas⁶ y Sergio A. Ramírez-García^{5*}

¹Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Jalisco; ²Servicios Médicos Profesionales, Particulares, A.C. Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; ³Centro de Transferencia Tecnológica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla de los Ángeles, Puebla; ⁴CB-Xpert Laboratorio de Patología Clínica, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; ⁵Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Biología Molecular y Terapia Génica, CUCS, Universidad de Guadalajara, Jalisco; ⁶Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Nutrición, Universidad de la Sierra Sur, SUNEI, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca. México

A los editores:

Los artículos de Ramírez-García et al.¹, Carrillo-Esper et al.² y Parra-Romero et al.³ son básicos para el abordaje de la coagulopatía y la enfermedad vascular por COVID-19, sobre todo en el contexto de la variante B.1617.2 (delta)⁴, debido a su probable relación con trastornos hemorreológicos. En este tópico, recientemente se ha reportado Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) y trombocitopenia en los pacientes con COVID-19. Nosotros detectamos tres casos con variante delta, con edades de 71, 86 y 96 años, con gastropatía aguda hemorrágica, PCR-genómico negativo para *Helicobacter pilory*, con trombocitopenia, valores séricos bajos de factor de Von Willebrand, dímero D, ferritina e interleucina 6, y sin factores genéticos de trombofilia. Además, en 72 de 76 nuevos casos de jóvenes (6-25 años de edad) con la variante delta en la Sierra Sur de Oaxaca, de enero a julio de 2021, se observó epistaxis sin otra etiología. Por otro lado, en el laboratorio de patología clínica, de un total de 45

muestras analizadas de pacientes positivos para COVID-19 variante delta mediante qRT-CR múltiplex, 42 correspondían a casos con epistaxis. Estos datos podrían ser útiles como marcadores clínicos para el diagnóstico clínico temprano.

Basándonos en lo expuesto, consideramos de suma importancia evaluar los marcadores moleculares de trombofilia, por la relevancia en la anticoagulación. Se postula que algunos genotipos de la variante delta producen una macroangiopatía aguda hemorrágica asociada a tromboastenia y trombocitopenia, mientras que las otras cepas del SARS-CoV-2 producen microangiopatía inflamatoria aguda trombótica. Estos hallazgos deben corroborarse en estudios masivos de réplica de vigilancia genómica por secuenciación masiva.

La trombocitopenia asociada a la variante delta puede deberse a un defecto en la agregación o adherencia de las plaquetas entre sí y al endotelio vascular, debido a que algunas variantes del virus pueden tener mayor afinidad por las glucoproteínas IIa/IIb y IIb/IIIa plaquetarias⁵.

Correspondencia:

*Sergio A. Ramírez-García

Guillermo Rojas-Mijangos, S/N

Col. Ciudad Universitaria

C.P. 70800, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oax., México

E-mail: sergio7genetica@hotmail.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/>).

Fecha de recepción: 27-08-2021

Fecha de aceptación: 02-09-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000681

Cir Cir. 2022;90(1):135-136

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Fundación Mexicana de Enfermedades Genéticas y Medicina Genómica, AC, por el financiamiento de los estudios moleculares de trombofilia.

Financiamiento

CB-Xpert Laboratorio de Patología Clínica, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México.

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. Ramírez-García SA, García-Cruz D, Dávalos NO, López S, Landeta S, Domínguez J, et al. Alteraciones de la coagulación y marcadores de trombofilia en un paciente con SARS-CoV-2, diabetes tipo 2, hipotiroidismo y flebitis de miembro pélvico izquierdo. *Cir Cir* 2021;89:559-62.
2. Carrillo-Esper R, Melgar-Bieberach RE, Jacinto SA, Tapia M, Campa AN. Alteraciones de la coagulación en COVID-19. *Cir Cir*. 2020;88:787-93.
3. Parra-Romero G, Mar-Álvarez A, Navarro-Olvera JL, Hernández-Valencia AF, Aguado-Carrillo G, Carrillo-Ruiz JD. Hemorrhagic stroke associated to COVID-19 infection in México General Hospital. *Cir Cir*. 2021;89:435-42.
4. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging variants of SARS-CoV-2 and novel therapeutics against coronavirus (COVID-19). *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.
5. Flores LJ, Ramírez-García SA, Candelario G. Acute pyelonephritis: the clot unfolds, evidence than supports complex nature of the renal vein thrombosis; therapeutical implications. *Brain Disord Ther*. 2015;4:168.

Comportamiento de la COVID-19 en personas menores de 60 años en un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México

Behavior of COVID-19 in people under 60 years of age in a tertiary hospital in Mexico City

Alejandro Hernández-Solís¹, M. Inés Quintanar-Ramírez¹, Andrea Quintana-Martínez¹, Catalina Casillas-Suárez¹, Pablo Álvarez-Maldonado¹ y Arturo Reding-Bernal^{2*}

¹Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax; ²Dirección de Investigación. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Estimado editor:

En un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México se realizó un estudio transversal, analizando 1006 pacientes confirmados con infección por SARS-CoV-2 mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, de febrero a junio de 2020. Los menores de 60 años correspondieron al 65.5% (659), con edad media de 46.2 años, el 63.7% (419) fueron hombres, el 71.6% presentó al menos una comorbilidad y el 25.9% (168) requirió ingreso en la unidad de cuidados intensivos respiratorios (Tabla 1). Al realizar un modelo de regresión logística múltiple se encontró que los menores de 60 años tuvieron una razón de momios (RM) de 0.36 ($p < 0.001$), es decir, un 64% menor posibilidad de morir por COVID-19, en comparación con los mayores de 60 años. Los hombres presentaron una RM de 1.46 ($p = 0.015$) de morir en comparación con las mujeres, y las personas con enfermedad renal presentaron una RM de 2.02 ($p = 0.007$) de morir en comparación con las que no la tenían. La literatura indica que la diabetes, la

hipertensión y las enfermedades cardiovasculares y respiratorias se asocian con mayor mortalidad, pero en nuestro estudio ninguna de estas variables resultó ser significativa¹. El 28.4% de nuestros pacientes no contaba con comorbilidad; una posible explicación es la susceptibilidad y la variabilidad genética en los genes del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (antígeno leucocitario humano A, B y C) y la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2². En México, el grupo de menores de 60 años corresponde al 52.07% de los infectados, y generalmente el inicio es con manifestaciones atípicas y más leve que en los pacientes mayores. En nuestro estudio, la gravedad clínica al ingreso hospitalario fue moderada en el 48.6%. Las personas en alto riesgo deben tener medidas de previsión, ya que si contraen la enfermedad probablemente necesiten atención hospitalaria. En nuestra serie, el 13.3% no tomó medidas de distanciamiento social y fallecieron el 20.3% de los pacientes, incrementando los años de vida potencialmente perdidos atribuibles a muertes prematuras^{3,4}.

Correspondencia:

*Arturo Reding-Bernal

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores, Cuauhtémoc

C.P. 06726, Ciudad de México, México

E-mail: reding_79@yahoo.com

Fecha de recepción: 10-09-2021

Fecha de aceptación: 15-09-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000709

Cir Cir. 2022;90(1):137-139

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la población según grupos de edad

Variable	Total n = 1006	18-60 años n = 659	≥ 61 años n = 339	p
Edad, años, media (DE)	54.3 (14.8)	46.2 (10.5)	70.1 (7.0)	< 0.001 ^a
Sexo, n (%)				
Mujer	382 (38.0)	239 (36.3)	139 (41.1)	
Hombre	622 (62.0)	419 (63.7)	199 (58.9)	0.139 ^b
Comorbilidad, n (%)				
No	265 (26.3)	187 (28.4)	76 (22.4)	
Sí	741 (73.7)	472 (71.6)	263 (77.6)	0.043 ^b
Diabetes mellitus, n (%)				
No	694 (69.0)	478 (72.5)	210 (61.9)	
Sí	312 (31.0)	181 (27.5)	129 (38.1)	0.001 ^b
Hipertensión arterial, n (%)				
No	709 (70.5)	503 (76.3)	201 (59.3)	
Sí	297 (29.5)	156 (23.7)	138 (40.7)	< 0.001 ^b
Tabaquismo, n (%)				
No	934 (93.2)	610 (92.7)	316 (94.0)	
Sí, actualmente	51 (5.1)	35 (5.3)	16 (4.8)	
Anteriormente	17 (1.7)	13 (2.0)	4 (1.2)	0.613 ^b
Cardiopatía, n (%)				
No	973 (96.7)	647 (98.2)	318 (93.8)	
Sí	33 (3.3)	12 (1.8)	21 (6.2)	< 0.001 ^b
Enfermedad renal, n (%)				
No	929 (92.4)	606 (92.0)	317 (93.8)	
Sí	76 (7.6)	53 (8.0)	21 (6.2)	0.297 ^b
EPOC				
No	989 (98.6)	653 (99.5)	328 (96.8)	
Sí	14 (1.4)	3 (0.5)	11 (3.2)	0.001 ^c
Medidas de distanciamiento social, n (%)				
Sí	892 (89.1)	568 (86.7)	316 (93.5)	
No	109 (10.9)	87 (13.3)	22 (6.5)	0.001 ^b
Requirió UCIR, n (%)				
No	685 (69.5)	480 (74.1)	201 (61.1)	
Sí	300 (30.5)	168 (25.9)	128 (38.9)	< 0.001 ^b
Gravedad clínica inicial, n (%)				
Leve	154 (15.4)	133 (20.3)	19 (5.6)	
Moderada	462 (46.2)	318 (48.6)	143 (42.3)	
Grave	384 (38.4)	203 (31.0)	176 (52.1)	< 0.001 ^b
Murió o vivió, n (%)				
Vivió	719 (72.6)	519 (79.7)	197 (59.5)	
Murió	271 (27.4)	132 (20.3)	134 (40.5)	< 0.001 ^b

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; UCIR: unidad de cuidados intensivos respiratorios.

^aPrueba U de Mann-Whitney.^bPrueba χ^2 .^cPrueba exacta de Fisher.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal médico y de enfermería de la torre de cardio-neumología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento alguno.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Kelvin AA, Halperin S. COVID-19 in children: the link in the transmission chain. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:633-4.
2. Godri Pollitt KJ, Peccia J, Ko AI, Kaminski N, De la Cruz CS, Nebert DW, et al. COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. *Hum Genomics.* 2020;14:17.
3. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. Covid-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ.* 2020;368:m1198.
4. Huang L, Zhang X, Zhang X, Wei Z, Zhang L, Xu J, et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: a prospective contact-tracing study. *J Infect.* 2020;80:e1-e13.

El último descubrimiento anatómico: las glándulas paratiroides o *Glandulae parathyreoideae* de Owen-Sandström-Gley

The latest anatomical discovery: the parathyroid glands or Glandulae parathyreoideae of Owen-Sandström-Gley

Carlos Ortiz-Hidalgo*

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Médica Sur, Ciudad de México, Mexico

Resumen

En 1852, Owen, un destacado anatomista británico, describió las glándulas paratiroides. Mientras realizaba la disección de un rinoceronte indio, observó un pequeño cuerpo amarillo compacto, unido a la tiroides. Virchow, y más tarde Remak, describieron las paratiroides humanas alrededor de 1860, pero el crédito por la primera descripción completa es para Sandström en 1880. Más de una década después, Gley demostró que era la eliminación de las paratiroides lo que explicaba la tetania después de la tiroidectomía. La asociación de la patología paratiroidea y las anomalías esqueléticas fue establecida en 1914 por Erdheim y Schlagenhauser, y Mandl fue el primer cirujano en tratar con éxito un caso de osteítis fibrosa mediante la extirpación quirúrgica de un adenoma paratiroideo en 1925. El trabajo más extenso sobre el hiperparatiroidismo fue realizado en la década de 1930 por Albright, en Boston, quien describió la hiperplasia paratiroidea y la diferenció del hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. Los avances en anatomía, fisiología y cirugía de las glándulas paratiroides han contribuido a diversas modalidades efectivas de diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Paratiroides. Historia. Richard Owen. Ivar Sandström. Marcel Eugène Émile Gley.

Abstract

In 1852, Owen, a prominent British anatomist, described the parathyroid glands. While dissecting a rhinoceros, he noted a small compact yellow body, attached to the thyroid. Virchow and later Remak described the human parathyroids around 1860, but credit for the first complete description goes to the Sandström in 1880. More than a decade later Gley, showed that it was the removal of the parathyroids that accounted for the tetany that followed thyroidectomy. The association of parathyroid pathology and skeletal abnormalities was made in 1914 by Erdheim and Schlagenhauser, and Mandl, was the first surgeon to successfully treat a case of osteitis fibrosa by surgical removal of a parathyroid adenoma in 1925. The most extensive work on hyperparathyroidism was done in the 1930s by Albright from Boston, who described parathyroid hyperplasia, and differentiated between primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. Progresses in anatomy, physiology and surgery of the parathyroid glands, have contributed to various effective modalities of diagnosis and treatment.

Keywords: Parathyroids. History. Richard Owen. Ivar Sandström. Marcel Eugène Émile Gley.

Correspondencia:

*Carlos Ortiz-Hidalgo

Avda. Puente de Piedra, 150

Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan

C.P. 14050, Ciudad de México, México

E-mail: ortizhidalgocarlos@gmail.com

Fecha de recepción: 26-11-2020

Fecha de aceptación: 15-01-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001307

Cir Cir. 2022;90(1):140-149

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.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/>).

«It seems hardly credible that the loss of bodies (parathyroids) so tiny, should be followed by a result so disastrous.»

William S. Halsted (1852-1922)

Introducción

Las glándulas paratiroides son esenciales para la vida, pues desempeñan un papel central en el metabolismo del calcio. Su pequeño tamaño (entre 3 y 7 mm) no va en proporción con su importante función en la homeostasis. Es posible que este pequeño tamaño haya sido la causa de la demora en su descubrimiento y su subsecuente entendimiento fisiológico^{1,2}. Las paratiroides son las glándulas más recientemente descritas en el ser humano. La forma en que fueron descubiertas y los eventos que siguieron a su identificación forman una crónica con diversos protagonistas que hicieron aportaciones trascendentales para el discernimiento del desarrollo, la histología, la función y las anomalías de las glándulas paratiroides^{3,4}. A continuación, se relata una síntesis de la historia de estas pequeñas glándulas descritas hace poco más de 150 años.

Descubrimiento de las glándulas paratiroides

Sir Richard Owen

La primera descripción de la glándula paratiroides fue realizada el 19 de noviembre de 1849 por Sir Richard Owen (1804-1892) durante la autopsia que realizó a un rinoceronte que había muerto en el zoológico de Londres⁵ (Fig. 1A). Owen nació en Lancaster, Inglaterra, el 20 de julio de 1804, y comenzó a estudiar medicina en Edimburgo en 1820. Fue en esa Universidad donde aprendió a disecar cadáveres, lo que posteriormente tuvo un papel cardinal en su carrera académica. Aparentemente fueron las malas y aburridas clases de anatomía de Alexander Monro III (tertius) (1773-1859) lo que le llevó a abandonar Edimburgo y trasladarse a Londres para ingresar al St. Bartholomew's Hospital, donde se tituló como cirujano *Fellow of the Royal College of Surgeons* a los 23 años de edad^{5,6}. En 1834 ocupó el cargo de profesor de anatomía comparada en el St. Bartholomew's Hospital, y fue quien se encargó de ordenar toda la colección que John Hunter (1728-1793) había dejado, por lo que fue nombrado Profesor Hunteriano^{5,6}. A la muerte de Charles Bell (1774-1842), conocido por la

descripción de la parálisis facial, fue elegido profesor de anatomía y fisiología. Owen dedicó un enorme interés al estudio de la paleontología, y fue quien dio el nombre de «dinosaurios» a ese grupo de saurópodos que aparecieron durante el Triásico (del griego δεινός [*deinos*], terrible, y σαύρος [*sauros*], lagartos; o sea, ¡lagartos terribles!)⁵. Este nombre no es del todo preciso, ya que los dinosaurios no son lagartos, pero Owen pretendía evocar su majestuosidad y formidable tamaño⁷.

Owen fue un escritor prolífico y su producción literaria asciende a más de 600 artículos y diversos libros, de los cuales los más notables son *Lectures on Comparative Anatomy and Physiology of the Vertebrate Animals* (1846), *A History of British Fossil Mammals and Birds* (1846), *A History of British Fossil Reptiles* (1849-84) y *On the Anatomy of Vertebrates* (1866-68)⁸. En el libro *Odontography* (1840-45) hace un estudio minucioso sobre la estructura de los dientes y es donde describe las líneas irregulares de la dentina, hoy llamadas «líneas intercementales de Owen»^{6,8}.

Owen supo bien consolidarse en la cúspide de la comunidad científica, pero al ser uno de los críticos más severos de Charles Darwin (1809-1882), por su abierta oposición a la teoría de la evolución, no solo perdió su buen nombre, sino que también se ganó la designación de «el gran villano de la ciencia»⁹. Darwin, que había sido su amigo por más de 20 años, se sintió traicionado, y se dice que fue al único científico al que el naturalista llegó a odiar⁸.

El 20 de septiembre de 1834, la Zoological Society de Londres compró un rinoceronte indio (*Rhinoceros unicornis*) por 1000 guineas (la guinea fue una moneda que se utilizó en Inglaterra, y 1000 guineas eran aproximadamente \$25,249.60 pesos mexicanos al tipo de cambio actual) y rápidamente se convirtió en la mayor atracción de zoológico de Londres^{5,6,8}. Este animal se acomodó junto con los elefantes y no fue bien aceptado, pues uno de ellos le atacó. Poco tiempo después, posiblemente secundario al daño provocado por el elefante, el rinoceronte murió, el 19 de noviembre de 1849. Tal vez nadie imaginó que la muerte de este animal aportaría algo muy importante al conocimiento de la anatomía humana. Owen disecó al animal, de 2 toneladas, durante los meses de invierno de 1849 a 1850, y para cuando completó el trabajo Owen mencionó que «estaba ya en un estado ofensivo de descomposición»⁶.

El informe de Owen incluyó tanto los últimos días de vida del rinoceronte, de acuerdo con lo registrado

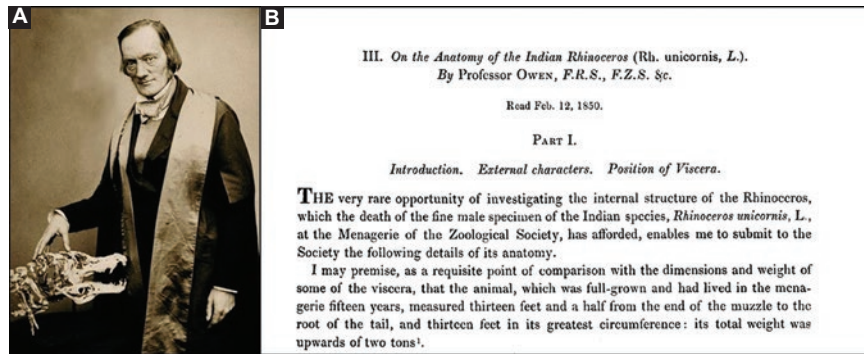


Figura 1. A: Sir Richard Owen (1804-1892). Fotografía, Maull & Polybank. Fuente: https://wellcomeimages.org/indexplus/obf_images/1e/cc/fb3a20c6b142ff5619e472cbc930.jpg. **B:** portada del trabajo de Owen donde describe las glándulas paratiroides en un rinoceronte. Fuente: Owen R. On the Anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. unicornis, L.). Zool Soc. 1852;IV:31-58.

en el libro de actas del cuidador en jefe del zoológico, como todo el proceso de la disección⁹. Así, podemos leer que el animal perdió el apetito a partir de julio 1849 y vomitó mucosidad viscosa y sangre durante una semana antes de su muerte. Owen descubrió que una costilla estaba fracturada y había lesionado el pulmón izquierdo, y concluyó que esta había sido la causa de la muerte, posiblemente secundaria al daño producido por el elefante⁸.

En una carta que escribió Owen a su hermana le contó:

«Amongst other matters time-devouring, and putting out of memory mundane relatives, sisters included, has been the decease of my ponderous and respectable old friend and client the rhinoceros. I call him 'client' because fifteen years ago I patronised him, and took it upon my skill, in discerning through a pretty thick hide the internal constitution, to aver that the beast would live to be a credit to the Zoological Gardens, and that he was worth the 1000 guineas demanded for him. The Council had faith, and bought him, and he has eaten their hay, oats, rice, carrots and bread in Brobdignagian quantities daily ever since, and might have gone on digesting, had he not, by some clumsy fall or otherwise inexplicable process, cracked a rib; said fracture injuring the adjacent lung and causing his demise. His anatomy will furnish forth an immortal 'Monograph', and so comfort comes to me in a shape in which it cannot be had by any of my brother Fellows»⁸.

Con el título *On the anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh. unicornis L.)*, el 12 de febrero de 1850 Owen presentó los resultados en una monografía ante la Zoological Society (Fig. 1B)¹⁰. Este manuscrito apareció en el cuarto volumen de la revista *Society's*

Transactions, que abarca el periodo de enero de 1851 a septiembre de 1862. En aquellas primeras publicaciones de la Zoological Society, los documentos eran informados en conjunto e incluían varios años, por lo que el trabajo de Owen salió en el volumen fechado en 1862, pero en realidad el descubrimiento fue 10 años antes, lo cual es un dato de valor en relación con la prioridad en el descubrimiento de las glándulas paratiroides^{5,8}.

En el apartado III del informe titulado *Viscera torácica*, Owen describió: «a small compact yellow glandular body, attached to the thyroid at the point where the veins emerge»; estas corresponden a las glándulas paratiroides, pero no realizó estudio histológico ni especuló sobre función alguna de dichas estructuras¹⁰. El espécimen que muestra la glándula paratiroidea del rinoceronte está clasificado como RCSHM/L333.1 y se encuentra en el Museo Hunteriano, en The Royal College of Surgeons of England, en Londres. Este espécimen consiste en parte de la laringe y la tráquea del rinoceronte, y muestra en el lóbulo lateral de la tiroides el «pequeño cuerpo compacto glandular amarillo adosado a la tiroides en el punto donde emergen las venas», unido a su parte superior y parcialmente incrustado en el tejido (Fig. 2). Por todo lo anterior, las paratiroides han sido llamadas «glándulas de Owen».

Owen murió a los 88 años y es reconocido como una de las mentes más brillantes de la Inglaterra victoriana. Seguramente no imaginó que la descripción que hizo de las glándulas paratiroides de su «pesado y respetable viejo amigo y cliente, el rinoceronte» se convertiría en uno de los momentos más memorables de su larga y muy fructífera vida⁵.



Figura 2. A: rinoceronte indio (*Rhinoceros unicornis*), similar al que diseccionó Owen. Fuente: https://www.freepik.es/vector-gratis/rinoceron-te-indio-rhinoceros-unicornis_3098888.htm. **B:** laringe del rinoceronte donde se encuentra una glándula paratiroides (flecha) (Royal College of Surgeons of England, Mus., Physiol. Series, L 331.1).

Ivar Viktor Sandström

Tres años después de la publicación de Owen, el histólogo polaco Robert Remak (1815-1865), y posteriormente en 1863 el patólogo alemán Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902), ambos trabajando en Berlín, describieron unas glándulas similares en gatos y humanos, pero no les asignaron nombre ni especularon sobre su función^{3,4}. No fue hasta 1880 que Ivar Viktor Sandström (1852-1889) describió su localización exacta y su estructura histológica con precisión, y propuso el nombre (Fig. 3A)¹¹.

Sandström nació el 22 de marzo de 1852 en Estocolmo y estudió medicina en la Universidad de Uppsala. Hacia 1877, cuando acababa de cumplir los 25 años y era aún estudiante de medicina, efectuó la primera descripción anatómica e histológica de las glándulas paratiroides durante la disección del cuello de un perro en el departamento de anatomía de la Universidad de Uppsala^{3,11}. El trabajo en que describió sus hallazgos fue escrito en alemán y enviado a la revista editada por Virchow para su publicación, pero fue rechazado porque, según le informaron, tenía una extensión excesiva! Existe la creencia de que como Virchow ya había visto algunas estructuras similares a las descritas por Sandström, no estuvo dispuesto a darle la prioridad del descubrimiento al joven sueco, y fue por esto que rechazó el artículo¹¹. Finalmente, el manuscrito fue publicado en sueco en 1880 en la revista *Uppsala Läkareförenings Förhandlingar*, con el título *Om en ny körtel hos menniskan och åtskilliga däggdjur* (Sobre una nueva glándula en el hombre y algunos mamíferos)^{3,12,13}. En este artículo, que costó de 30 páginas, Sandström indicó:

«Hace unos tres años encontré en la glándula tiroidea de un perro un órgano pequeño, apenas del

tamaño de una semilla de cáñamo, que estaba dentro del tejido conectivo de la tiroides, pero podía distinguirse por un color más claro. El examen microscópico reveló tejido glandular totalmente diferente al de la tiroides y con una rica vascularización.» (Figs. 3 B-C)¹².

Sandström llamó a estas estructuras *glandulae parathyroidea*, y supuso que eran porciones embrionarias no desarrolladas de la glándula tiroides. Posteriormente diseccionó gatos, conejos y humanos, y encontró que había glándulas similares. Cuidadosamente diseccionó 50 autopsias y en 43 de ellas encontró cuatro glándulas, dos a cada lado de la tiroides, y elaboró una descripción detallada sobre la posición, el tamaño, el color y las diversas formas de las glándulas, y mostró que siempre se encontraban en la proximidad de la tiroides y medían de 3 a 15 mm de diámetro. Señaló que:

«La existencia de una glándula hasta ahora desconocida en animales que tan a menudo han sido un tema del examen anatómico, requirió un enfoque exhaustivo de la región alrededor de la glándula tiroides incluso en el hombre. Aunque la probabilidad de encontrar algo hasta ahora no reconocido parecía tan poco probable que fue exclusivamente con el propósito de completar la investigación, en vez de con la esperanza de encontrar algo nuevo, que comencé el examen cuidadoso de esta región. Fue tan grande mi asombro, cuando en el primer individuo examinado encontré en ambos lados, en el borde inferior de la glándula tiroides, un órgano del tamaño de un pequeño guisante, que, a juzgar por su exterior, no parecía ser una glándula linfática, ni una glándula tiroides accesoria, y al examen histológico mostró una estructura peculiar»¹².

A Sandström le fueron otorgadas dos medallas médicas suecas y fue invitado a presentar sus hallazgos ante la Sociedad de Ciencias Naturales en Estocolmo¹¹. Sin embargo, su descubrimiento en ese momento no tuvo mucha repercusión. Su prometedora carrera de investigador fue truncada por una tragedia, pues por problemas depresivos crónicos se suicidó a la corta edad de 37 años¹⁴. No obstante, la originalidad y la precisión de su descubrimiento le han asegurado por siempre un lugar en la historia de la medicina. A decir de R.L Thomson, «este artículo de Sandström es tan minucioso que poco se ha agregado a nuestro conocimiento desde su descubrimiento, y es tan completo como para no dejar ninguna duda que bien merece todo el crédito por la descripción de estos órganos»¹⁵. Por ello, las glándulas paratiroides también han sido llamadas «glándulas de Sandström».

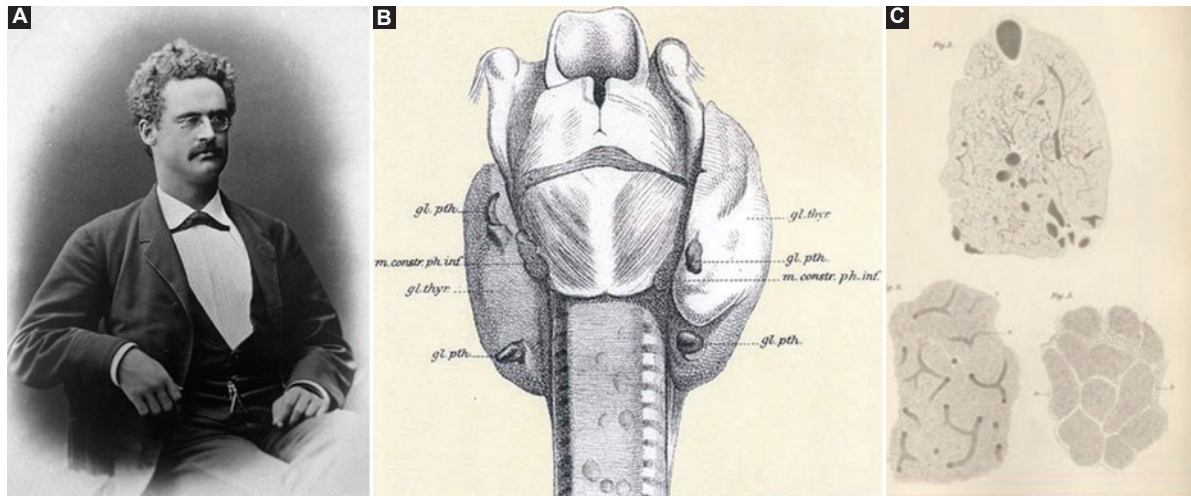


Figura 3. A: Ivar Viktor Sandström. **B:** dibujo que ilustra la localización anatómica de las paratiroides. **C:** primeros dibujos de la histología de las glándulas paratiroides. Fuente: Sandström IV. On a new gland in man and several mammals – glandulae parathyroideae. Upsala Läk Förenings Förh. 1879-80;15:441-71. Fuente: https://wellcomeimages.org/indexplus/obf_images/c9/d5/ace8e8ed53e91666002e726e2c00.jpg.

Aportaciones al estudio de la paratiroides después de Owen y Sandström

Casi una década después de la publicación de Sandström, el fisiólogo y endocrinólogo francés del Hôtel-Dieu, Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930), quien fuera sucesor de Charles-Édouard Brown-Séquard (1817-1894) en el Collège de France, descubrió la importancia de estas glándulas y publicó el primer informe sobre la relación entre las glándulas paratiroides y la tetania (Fig. 4)^{3,4,11}.

Gley nació en la ciudad de Épinal, situada a 400 km al este de París, y estudió fisiología en Nancy. Posteriormente se trasladó a París, donde recibió el título de *Professeur agrégé*, y en 1908 se convirtió en profesor en el Collège de France. Gley advirtió, durante algunos experimentos realizados en perros, que estos presentaban tetania después de la destrucción inadvertida de las paratiroides durante la extirpación de la glándula tiroides. Demostró que cuando se retiraban las glándulas paratiroides de los animales de laboratorio, estos presentaban muertes por tetania, y pensó, erróneamente, que las *glandules thyroïdiennes*, como él se refería a ellas, completaban de alguna forma la función de la tiroides^{3,4}. No pudo darse cuenta de que estas glándulas tenían un papel totalmente diferente. No obstante esta mala interpretación, Gley había encontrado una función elemental de estas glándulas y, debido a esto, en ocasiones también han sido también llamadas «glándulas de Gley»^{3,4}.

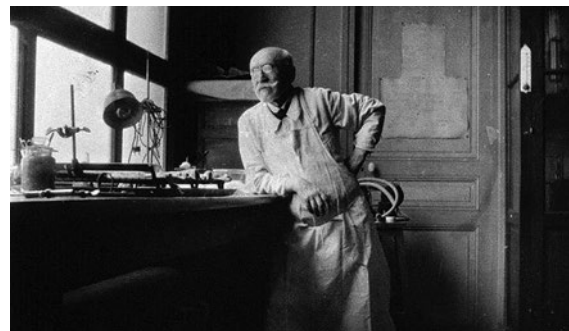


Figura 4. Marcel Eugène Émile Gley (1857-1930) en su laboratorio del Hôtel-Dieu, en París. Fuente: <https://wellcomeimages.org/indexplus/image/V0026444.html>.

Basado en los estudios de Gley, William George MacCallum (1874-1944), entonces jefe del departamento de patología del Hospital Johns Hopkins, describió que la tetania era directamente el resultado de la deficiencia de calcio, y por la misma época se demostró que la tetania por hipocalcemia podría ser tratada con inyecciones de extracto de paratiroides¹⁶.

La relación que tienen las paratiroides con la enfermedad ósea fue inicialmente descrita por el patólogo del Instituto Patológico de Estrasburgo, Friedrich Daniel von Recklinghausen (1833-1910). En 1891, para festejar el 71 cumpleaños de Virchow, 13 de sus alumnos, entre los que figuran Edwin Klebs (1834-1913), Paul Grawitz (1850-1932) y Von Recklinghausen, publicaron un libro conmemorativo (*Festschrift Rudolf Virchow zu seinem 71. Geburtstag*) (Fig. 5A)¹⁷. Uno

de los capítulos fue escrito por Von Recklinghausen bajo el título *Die fibröse oder deformirende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen* (Osteítis fibrosa o deformante, osteomalacia y calcinosis osteoplástica) (Fig. 5B)¹⁷. En él, Recklinghausen informó el estudio de autopsia de 16 pacientes cuyos huesos habían sido reemplazados por fibrosis y quistes, a lo que llamó osteítis fibrosa quística (hoy conocida como enfermedad de Von Recklinghausen del hueso; no confundirla con la otra enfermedad de Von Recklinghausen, que es la neurofibromatosis de tipo I). En realidad, Recklinghausen fue muy afortunado en pasar a la historia por esta descripción, porque 50 años después, Fuller Albright (1900-1969), de quien hablaremos en párrafos posteriores, al revisar este manuscrito, llegó a la conclusión de que solo uno de sus 16 pacientes tenía las características clínicas y patológicas típicas del hiperparatiroidismo^{18,19}. Albright concluyó que cuatro pacientes habían tenido enfermedad de Paget, tres displasia fibrosa polioestótica y el resto otras afecciones, incluido un carcinoma metastásico en el hueso^{18,19}. El único caso que tenía lo que hoy conocemos como osteítis fibrosa fue el de un paciente de 40 años, de nombre S. Bleich, que en abril de 1888 se había caído de una escalera sobre su lado izquierdo y fue ingresado al hospital por dolor en la articulación de la cadera¹⁹. No estaba claro si se trataba de una fractura del cuello del fémur o de una coxitis, y fue tratado con medidas generales y dado de alta. En octubre de ese mismo año, el paciente se resbaló y se fracturó la clavícula, y fue readmitido al hospital, donde estando ingresado se fracturó la diáfisis del fémur derecho, pues se resbaló ¡con el orinal! El dolor continuó y además tenía una deformidad excesiva de varios huesos, y aunque las fracturas parecían sanar, el paciente no podía levantar la pierna. Su mal estado general aumentó y murió el 4 de octubre de 1889. Recklinghausen practicó la autopsia del paciente Bleich e hizo énfasis sobre tres de las principales características patológicas de la enfermedad ósea que tan a menudo acompaña al hiperparatiroidismo: la fibrosis generalizada, los quistes y los tumores pardos (o de células gigantes) (Fig. 5C). Este caso fue diagnosticado como *Ostitis de Fibröse Osteosarkome* múltiple y fue clasificada como «malacia metaplásica», que se refiere al reemplazo de hueso compacto por osteoide fibroso recién formado. Utilizó la palabra *Osteosarkome* para referirse a los tumores de color marrón denominados *Myeloidtumoren* o *Riesenzellensarkomen*, que posiblemente correspondan

a lo que hoy conocemos como «tumor pardo del hiperparatiroidismo». Describió además que el Sr. Bleich tenía «una pequeña glándula rojiza-café en la parte izquierda de la tiroides», lo que parece ser la descripción de una glándula paratiroidea anormal¹⁹.

Posteriormente se confirmó la relación existente entre trastornos óseos y enfermedad paratiroidea, cuando en 1904 el patólogo alemán Max Askanazy (1865-1940), nacido en Stallupönen, Prusia del Este (hoy Nesterov, Rusia), describió a una mujer de 51 años con cambios óseos de osteítis fibrosa y un tumor paratiroideo, blando, rojo-blanco, de 4.5 × 2 × 2 cm, adosado al lóbulo izquierdo de la tiroides²⁰. Más tarde, la relación de las glándulas con alteraciones óseas fue corroborada por un patólogo de la Universidad de Viena, Jakob Erdheim (1874-1937), también conocido por la descripción de la enfermedad de Erdheim-Chester y el craneofaringioma (Fig. 6A)²¹. Erdheim demostró, en experimentos con ratas, que la presencia de las glándulas paratiroides era necesaria para el buen crecimiento óseo y dental, e informó que las cuatro glándulas paratiroides estaban crecidas en pacientes con osteomalacia y raquitismo, por lo que dedujo que se trataba de una hiperplasia compensatoria¹³. Dos fueron las observaciones cruciales: 1) la paratiroidectomía producía descalcificación de la dentina de los dientes de las ratas, de modo similar a lo observado en el raquitismo, y 2) todas las paratiroides en el raquitismo espontáneo en las ratas se encontraban crecidas. Erdheim propuso, además, que el crecimiento de las paratiroides que acompaña a los cambios óseos era un fenómeno compensatorio y que la enfermedad ósea debería tratarse con extracto de paratiroides^{11,13}. Sin embargo, el patólogo austriaco Friedrich Schlagenhauser (1866-1930) cuestionó la validez de esta interpretación, pues había observado en dos pacientes con osteomalacia que solo una de las cuatro glándulas estaba crecida, y propuso que los cambios en las glándulas paratiroides eran el evento principal que habían conducido al problema óseo. Por esta razón, le parecía lógico tratar a estos pacientes mediante la extirpación de la glándula enferma^{11,22}.

La primera paratiroidectomía en un paciente con enfermedad ósea de Von Recklinghausen fue realizada por Félix Mandl (1892-1957) (Fig. 6B), profesor de cirugía de la Universidad de Viena^{13,19}. El paciente Albert Jahne, de 38 años, que era conductor de tranvía, padecía osteítis fibrosa quística grave con fractura femoral y calcio sérico elevado. En 1924 ingresó al Departamento de Cirugía II, del Hospital General de

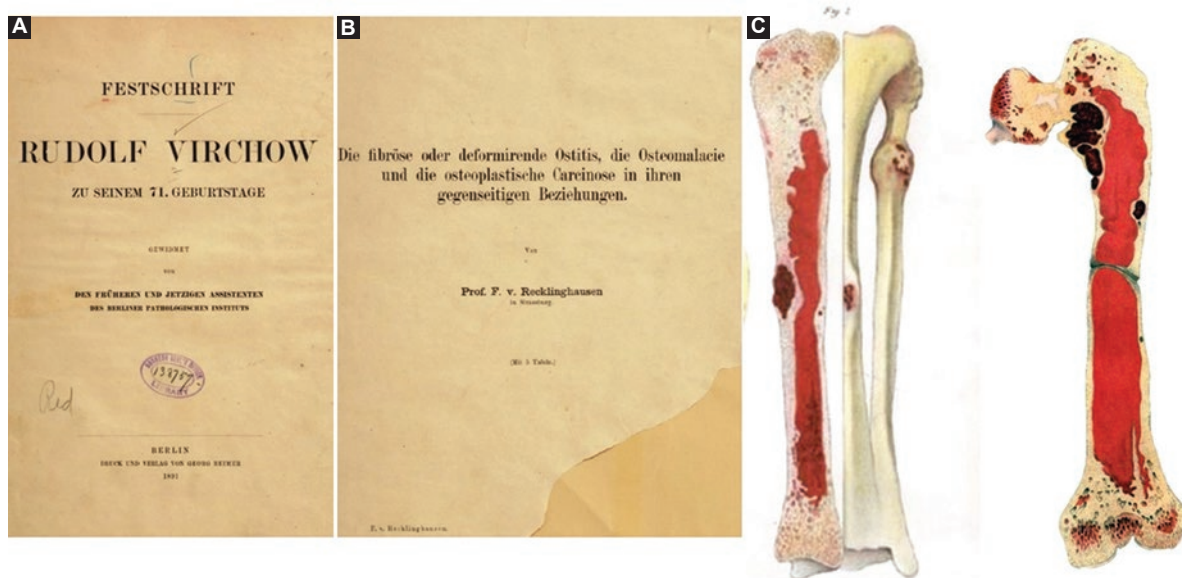


Figura 5. A: publicación del libro conmemorativo *Festschrift Rudolf Virchow zu seinem 71. Geburtstage*. Fuente: *The Virchow "Festschrift". Lancet. 1891;138:1187*. **B:** *Die fibröse oder deformirende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen*, de Von Recklinghausen, donde describe la osteítis fibrósa quística. **C:** dibujos del paciente Bleich que muestran las principales características patológicas de la enfermedad ósea que a menudo acompaña al hiperparatiroidismo: fibrosis generalizada, quistes y tumores pardos. Fuente: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-62130340R-bk>.

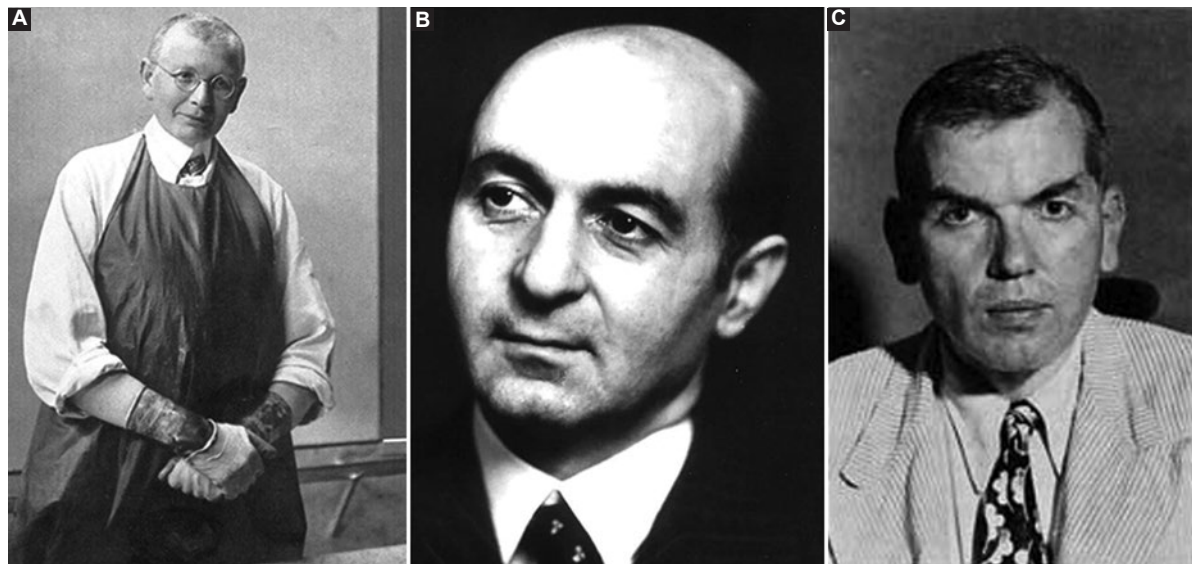


Figura 6. A: Jakob Erdheim (1874-1937). Fuente: <https://kehilalinks.jewishgen.org/Drohobycz/families/erdheim.html>. **B:** Félix Mandl (1892-1957). Fuente: <https://www.trendsmat.com/twitter/tweet/1235716632376377344>. **C:** Fuller Albright (1900-1969). Fuente: <http://collections.countway.harvard.edu/onview/items/show/5897>.

Viena, y Mandl pensó que el problema se debía a una deficiencia de paratiroides y fue tratado con tabletas de extracto de paratiroides (tabletas de *parathyreodin* o extracto de Collip), aceite de hígado de bacalao y baños de lodo, por la posibilidad de que su padecimiento fuera secundario a reumatismo o artritis¹⁹. En

1925, Albert fue reingresado al hospital y Mandl le trasplantó cuatro glándulas paratiroides procedentes de un hombre que había muerto por accidente, pero no hubo ninguna mejoría, por lo que en desesperación decidió hacerle una paratiroidetomía, cirugía que nunca había realizado. El 30 de julio de 1925,

bajo anestesia local, le fue extirpada la glándula paratiroidea inferior izquierda, y se describió que era amarilla-café, de 25 × 15 × 12 mm (las dimensiones normales son 5 × 3 × 1 mm) y que estaba adherida al nervio recurrente. Las otras tres glándulas paratiroides eran normales. El paciente mejoró en forma espectacular, los huesos ya no le dolían y las concentraciones de calcio sérico mejoraron. Mandl había demostrado por primera vez que la hipótesis de Schlagenhauser era correcta, es decir, que la enfermedad ósea era secundaria a una lesión de la glándula paratiroidea. «Fue un experimento con resultados afortunados», indicó Mandl, y pasó a la historia como el primer cirujano en haber resecado un tumor paratiroideo, y Albert como el primer paciente que había sido curado de un tumor paratiroideo²³.

La glándula extirpada fue estudiada por Erdheim, quien describió que estaba compuesta por:

«... hebras alveolares o plexiformes y cohesivas que estaban separadas entre sí por hebras estrechas de tejido conectivo pobre en células. Las células epiteliales que componen los alvéolos yacían una al lado de la otra como un mosaico, separadas por líneas finas y rojas, y tenían un protoplasma que a veces era transparente y con un núcleo aparentemente libre, a veces parecía estar lleno de partículas finas y gránulos eosinófilos. El núcleo era generalmente redondo, vesicular, brillante y de tamaño variable. Un núcleo puede ser cinco veces más grande que otro, pero rara vez se encuentran aquellos de tamaño excesivo. Donde el epitelio estaba directamente sobre el estroma, a veces mostraba una disposición en empalizada... No se puede encontrar tejido paratiroideo normal en el corte, en ningún lugar... Se puede suponer un tumor maligno debido al tamaño inconsistente del núcleo celular y las figuras mitóticas y el polimorfismo de las células...»

Años más tarde, Mandl consideró que este tumor era un «adenoma»³.

El paciente Albert pudo caminar con la ayuda de un bastón, y el dolor pélvico y de extremidades desapareció. Sin embargo, 6 años después tuvo una recurrencia y en septiembre de 1932 presentó un cálculo renal, nuevamente hipercalcemia, descenso de la fosfatasa en sangre, los huesos se descalcificaron y quedó una vez más incapacitado. Mandl volvió a operar a Albert el 18 de octubre de 1933, pero no encontró ningún tumor en toda la región del cuello y en el mediastino, y extrajo dos glándulas paratiroides normales. El paciente falleció en febrero de 1936 y la autopsia no reveló tumor paratiroideo alguno. Varios

huesos presentaban cambios secundarios al hiperparatiroidismo grave y ambos riñones tenían nefrocalcinosis³. Se supone que Albert murió de un carcinoma paratiroideo metastásico, pero es algo que nunca podrá ser resuelto²⁴. Dos años después de la cirugía, Mandl recibió el *Venia Legendi*, que es la más alta calificación académica para ser profesor de cirugía en la Universidad de Viena, misma que le fue retirada por el régimen nazi por el hecho de ser judío. Tuvo que salir de Viena y continuó su práctica quirúrgica en el Hospital Haddassah, en Jerusalén, y regresó a Viena ya acabada la Segunda Guerra Mundial, en 1947, cuando fue nombrado jefe de cirugía del Kaiser Franz Josef Spital. Murió a los 65 años de edad por complicación de una influenza^{13,24}.

Como vimos, el paciente Albert recibió el extracto paratiroideo que Collip y Hanson habían aislado años antes. El primer informe del aislamiento de un extracto paratiroideo efectivo es el de Adolph Melancthon Hanson (1880-1959), en 1923, cuando aún era estudiante de medicina en la Universidad de Minnesota. Hanson, quien había sido alumno de Harvey W. Cushing (1869-1939), desarrolló un método para extraer hormona paratiroidea de las glándulas paratiroides bovinas para el tratamiento de la tetania, en un laboratorio acondicionado en su casa²⁵. Por el mismo periodo de tiempo, el bioquímico canadiense James B. Collip (1892-1965) aisló de las glándulas paratiroides una sustancia que llamó *parathyrin*, y estaba convencido de que las glándulas paratiroides contenían una hormona reguladora del calcio²⁶. El método utilizado por ambos para extraer la hormona fue similar. Trituraron las paratiroides de un buey y las trataron con ácido clorhídrico diluido, que luego se concentró por vaporación y tituló a pH neutro, con lo que aislaron la paratohormona^{25,26}. Collip es más conocido por haber participado en el aislamiento de la insulina (aunque el comité del Premio Nobel no lo consideró merecedor de este) que por su papel en el descubrimiento de la hormona paratiroidea, una proeza de igual importancia. La hormona paratiroidea fue purificada en 1959 por Howard Rasmussen (1925-1999) y Lyman C. Craig (1906-1974) del Instituto Rockefeller, en Nueva York, y su estructura peptídica también fue definida por ellos en 1962²⁷. Craig recibió el premio Albert Lasker en 1963 y fue nominado en 29 ocasiones para el Premio Nobel en Química.

Finalmente, un inmunoensayo para la medición de diversas hormonas, entre ellas la hormona paratiroidea, fue desarrollado en colaboración por Solomon A. Berson (1919-1972) y Rosalyn S. Yalow (1921-2011)

en 1963, lo que valió a Yalow el Premio Nobel en Medicina o Fisiología en 1977 (Berson no recibió el premio debido a que había muerto de un infarto al corazón a la prematura edad de 53 años en 1972, y no se otorgan premios Nobel póstumos)^{28,29}.

En el avance de los conceptos actuales en fisiología de las glándulas paratiroides no puede ser omitido Fuller Albright, quien dedicó casi toda su vida académica al estudio de las paratiroides (Fig. 6C)³⁰. Albright nació en Búfalo, Nueva York, el 12 de enero de 1900, y estudió medicina en la Universidad de Harvard. Al terminar el internado, realizó primero un año de investigación sobre el metabolismo de calcio con el profesor Joseph C. Aub (1890-1973), luego una rotación en la Universidad Johns Hopkins bajo la tutela del profesor Warfield T. Langcope (1877-1953), y después pasó 1 año al lado de Erdheim en Viena; estas tres personalidades fueron una gran inspiración para su posterior interés en el estudio de las paratiroides^{30,31}.

A su regreso de Viena, Albright se instaló en el Hospital General de Massachusetts y organizó el área de endocrinología. Su trabajo fue muy productivo y describió numerosas enfermedades, como la displasia fibrosa poliostótica asociada a manchas cutáneas de color café con leche y pubertad precoz (síndrome de McCune-Albright), la nefrocalcinosis con acidosis hiperclorémica (síndrome de Lightwood-Albright), el síndrome amenorrea-galactorrea por prolactinoma hipofisario (síndrome de Forbes-Albright), la importancia de la menopausia en la osteoporosis, las diversas formas de hiperplasia suprarrenal congénita y los diferentes tipos de hiperparatiroidismo, entre muchas otras contribuciones originales³⁰. Su predicción, hacia 1945, del eventual control de la natalidad secundario a la terapia hormonal, se conoce como «la profecía de Albright»^{30,31}.

Mientras Albright era aún estudiante de medicina inició su afición por el estudio de las glándulas paratiroides. Desde el año en que presentó el trabajo titulado *The Physiology and Physiological Pathology of Calcium* y hasta su muerte en 1969 a causa de una complicación de palidotomía por la enfermedad de Parkinson, Albright dedicó casi toda su carrera al estudio de estas glándulas. A la edad de 36 años fue diagnosticado con enfermedad de Parkinson, y en 1956, en contra de la opinión de muchos médicos, decidió someterse a una palidotomía. Desafortunadamente, el procedimiento quirúrgico se complicó con una hemorragia, que lo dejó afásico y comatoso durante los 13 años restantes de su vida, durante los cuales fue atendido en el Hospital General de Massachusetts³¹.

Conclusiones

Poco más de 150 años han pasado desde que las descripciones de Owen, Sandström y Gley dieran pie a un sinfín de estudios sobre la ultraestructura, la bioquímica, la función y la patología de las glándulas paratiroides. Los nombres de sus descubridores han sido poco a poco olvidados, pero sin duda merecen ser por siempre recordados. El término «paratiroides» es posiblemente poco preciso, pues no siempre son *para-*, sino que indistintamente pueden ser *intra-*, *epi-* o *extra-* en relación con la tiroides. Además, únicamente guardan con esta una relación anatómica, pero no tienen ninguna conexión fisiológica. Estas glándulas históricamente han recibido nombres como *glandules thyroïdennes*, *glandules thymiques*, *glandules branchiales* o *parathyms III, IV*. Por desgracia, muchos epónimos han desaparecido, ya que estos no aportan nada al significado y la función del órgano en cuestión, pero para aquellos que todavía usan los epónimos, las paratiroides cuentan con el mejor nombre: «glándulas de Owen-Sandström-Gley».

Financiamiento

Este trabajo no recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara 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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Erraez-Jaramillo PJ, Ortiz-Hidalgo C. Anatomía microscópica de las glándulas paratiroides normal. Principios generales para residentes de endocrinología y patología, con una breve nota histórica. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2020;7:43-53.
2. van der Walt J. Pathology of the parathyroid glands. *Diag Histopathol.* 2012;18:221-33.
3. Carney JA. The glandulae parathyroideae of Ivar Sandström. Contributions from two continents. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1123-44.

4. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:801-7.
5. McAneny D, Beazley RM. The glands of Owen. Who was Owen? *Surgery.* 2016;159:7-10.
6. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med.* 2004;97:494-5.
7. Torrens H. When did the dinosaur get its name? *New Sci.* 1992;134:40-4.
8. Wessels Q, Taylor AM. Anecdotes to the life and times of Sir Richard Owen (1804-1892) in Lancaster. *J Med Biogr.* 2017;25:226-33.
9. García Bartual M. ¿Fue Richard Owen un villano de la ciencia? Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/historiayvida/historia-contemporanea/20170620/47313745809/fue-richard-owen-un-villano-de-la-ciencia.html>
10. Owen R. On the Anatomy of the Indian Rhinoceros (*Rh. unicornis*, L.). *Zool Soc.* 1852;IV:31-58.
11. Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Upsala J Med Sci.* 2015;120:72-7.
12. Sandström IV. On a new gland in man and several mammals – glandulae parathyroideae. *Upsala Läk Förenings Förh.* 1879-80;15:441-71.
13. Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology. How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Arch.* 2010;457:283-90.
14. Breimer L, Sourander P. The discovery of the parathyroid glands in 1877: triumph and tragedy of Ivar Sandström. *Bull Hist Med.* 1981;55:558-63.
15. Thomson RL. A study of parathyroid glands in paralysis agitans. *J Med Res.* 1906;15:399-424-5.
16. Mac Callum G, Voegtlin C. On the relation of tetany to the parathyroid glands and to calcium metabolism. *J Exp Med.* 1909;11:118-51.
17. Editorial. The Virchow "Festschrift". *Lancet.* 1891;138:1187.
18. Cherian ET, Guttenberg KB. Osteitis fibrosa cystica. *QJM.* 2018;111:487.
19. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol.* 1948;8:637-57.
20. Askanasy M. Über Ostitis deformans ohne ostitoides gewebe. *Arb Geb Path Anat Inst Tübingen.* 1903;4:398-422.
21. Pascual JM, Rosdolsky M, Prieto R, Strauß S, Winter E, Ulrich W. Jakob Erdheim (1874-1937): father of hypophyseal-duct tumors (craniopharyngiomas). *Virchows Arch.* 2015;467:459-69.
22. Schlagenhauser F. Über diffuse ossifizierende Periostitis. *Ztsch f Heilk. Abt pathol Anat.* 1904;25:364-80.
23. Nordenström J, Marcus R. History of the parathyroid gland and their secretory product. Parathyroid hormone. En: Bilezikian J, editor. *The parathyroid gland. Basic and clinical concepts.* 3rd ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 1-17.
24. Niederle BE, Schmidt G, Organ CH, Niederle B, Albert J and his surgeon: a historical reevaluation of the first parathyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2006;202:181-90.
25. Hanson AM. An elementary chemical study of the parathyroid glands of cattle. *Mil Surg.* 1923;53:280-4.
26. Collip JB. The extraction of parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J Biol Chem.* 1925;63:395-438.
27. Rasmussen H, Craig LC. Purification of parathormone by use of counter-current distribution. *J Am Chem Soc.* 1959;81:5003.
28. Friedman A. Remembrance: the Berson and Yalow saga. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1925-8.
29. The Endocrine Society Staff. In Memoriam: Dr. Rosalyn Yalow, PhD., 1921-2011. *Mol Endocrinol.* 2012;26:713-4.
30. Kleeman CR, Levine BS, Felsenfeld AF. Fuller Albright: the consummate clinical investigator. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1541-1546.
31. River V. Dr. Fuller Albright. *Biografías Médicas Ilustradas.* Disponible en: <https://biografiasmedicasilustradas.blogspot.com/2015/06/dr-fuller-albright.html>