



ÓRGANO DE DIFUSIÓN
CIENTÍFICA DE LA
ACADEMIA MEXICANA
DE CIRUGÍA

FUNDADA EN 1933



PERMANER MÉXICO
www.permayer.com



ISSN: 0009-7411

CIRUGÍA Y CIRUJANOS

Contenido

Artículos originales

- 287 **Can the surgeon prolong the remaining life of the patient in pancreaticoduodenectomy surgery? Or is the surgeon helpless?**
Orhan Aras and Ridvan Yavuz
- 295 **Colorectal cancer: immune response in laparoscopic versus open colorectal surgery**
Ana B. Martínez-Martínez and Jose M. Arbonés-Mainar
- 303 **Aortic valve replacement using minimally invasive surgery, a safe technique in our setting: experience of one center**
Nora García, Anibal Bermúdez, and Tomás Daroca
- 310 **Indocyanine green clearance test as a predictor of chemotherapy liver toxicity and post-operative complications in patients with colorectal liver metastases**
Sergio Cortese, María I. Peligros, Emma Sola, Pilar García-Alfonso, and José M. Tellado
- 319 **Glucose and leukocyte esterase levels are possible biomarkers for bacterial septic arthritis**
Jorge A. Gonzalez-Chapa, Victor M. Peña-Martínez, Gloria M. Gonzalez, José F. Vilchez-Cavazos, Rogelio J. Treviño-Rangel, Mario C. Salinas-Carmona, and Adrian G. Rosas-Taraco
- 332 **Prevalencia de enfermedad venosa crónica en personal de salud y su impacto en calidad de vida a 6 meses**
Madiam Mejía-González, Enrique López Villa-Entebi, Venice Chávez-Valencia y Vladimir J. Chávez-Saavedra
- 338 **Pancreatectomía distal: experiencia en un hospital de referencia nacional**
Fernando Revoredo-Rego, Gustavo Reaño-Paredes y José de Vinatea-de Cárdenas
- 345 **Neoplastic degeneration of chronic sacrococcygeal pilonidal sinus: report of seven cases and literature review**
Iván Couto-González, Francisco J. González-Rodríguez, Ignacio Vila, and Beatriz Brea-García
- 353 **Midazolam reduction with pre-operative melatonin in abdominal hysterectomy: double-blind randomized clinical trial**
Luis E. Rosas-Luna, Osvaldo D. Castelán-Martínez, and Ignacio Mora-Magaña
- 359 **Aplicación de una calculadora de riesgo quirúrgico en una cohorte de pacientes de cirugía hepática en Veracruz, México**
Gustavo Martínez-Mie, Sergio Esquivel-Torres, Rubén Alvarado-Arenas, Pedro I. Moreno-Ley y Francisco A. Lajud-Barquín
- 365 **Propuesta metodológica para la elaboración y validación de una escala de evaluación del dolor en el paciente quemado en estado crítico**
Rebeca E. Melgar-Bieberach
- 372 **Calidad de vida a los 3 y 6 meses en militares con antecedente de trauma torácico sufrido en combate**
Alirio Bastidas-Goyes, Gustavo A. Hincapié-Díaz, Diana M. Díaz-Quijano, Eduardo A. Tuta-Quintero y Sandra L. Rodríguez-Rojas
- 379 **Prevalencia de lesiones torácicas y abdominales en pacientes con traumatismo toracoabdominal penetrante**
Ileana R. Bautista-Parada y Ada M. Bustos-Guerrero
- 385 **Concordancia entre los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos en hígado, bazo y riñón por trauma cerrado de abdomen**
Martín A. Bolívar-Rodríguez, José M. Niebla-Moreno, Carlos A. Resparto-Ramírez, Adrián Pámanes-Lozano, Marcel A. Cázarez-Aguilar y Felipe de Jesús Peraza-Garay
- 392 **Análisis de los efectos económicos en la homeostasis biopsicosocial a partir de un sistema de medición probabilístico tridimensional**
Emilio Arch-Tirado, Ana L. Lino-González, Jorge Loria-Castellanos, Ángel A. Pérez-Calatayud, Erandy Montes de Oca-García, Miguel A. Collado-Corona y Adolfo Albo-Márquez
- 402 **A case of pulmonary alveolar proteinosis misdiagnosed as COVID-19 pneumonia**
Mustafa Sisman, Sami Karapolat, Omer Topaloglu, Ali Akdogan, and Atilla Turkylimaz
- 406 **Endovascular management of arterioenteric fistula: a case report**
Edson R. Marcos-Ramírez, Tania L. Salazar-Islas, Rafael Sáenz-Reséndez, Ricardo Álvarez-Pérez, Juan P. Montemayor-Lozano, Alejandra Téllez-Aguilera, Francisco Vásquez-Fernández, and Guillermo Elizondo-Riojas
- 410 **Adenopatía axilar posvacunación contra el SARS-CoV-2. Diferencias con metástasis linfática del cáncer de mama**
María De Armas-Conde, Ángel L. Sánchez-Álvarez, Ana Tejera-Hernández, Víctor Vega-Benítez, José C. Antela-López, M. Isabel Gutiérrez-Giner y Juan R. Hernández-Hernández
- 414 **Catarata morgagniana atípica. Reporte de caso**
Claudio E. Hernández-Guzmán y Cristina Mendoza-Velásquez
- 419 **El paciente quemado en tiempos de COVID-19: propuesta derivada de las lecciones aprendidas**
Raúl Carrillo-Esper, Karen I. González-Martínez, Roberto E. Islas-Ávila y Sarahi A. Jacinto-Flores
- 427 **El VNTR del gen ATXN2 como biomarcador de tromboflebitis en pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19**
Claudia B. Montaña-Montejano, Diana García-Cruz, José Domínguez-Rodas, Alejandro Domínguez-Cabrera, Eric Ruiz-Balderas, Sabina López-Toledo y Sergio A. Ramírez-García
- 429 **Enantema palatofaríngeo en las variantes genéticas de la COVID-19 y su sensibilidad**
Sergio A. Ramírez-García
- 431 **Deficiencias metodológicas en el artículo «Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad»**
Manuel Gil-Vargas

Volumen 90, No. 3, Mayo-Junio 2022

Indexada en Journal Citation Reports (JCR); Medline PubMed

Can the surgeon prolong the remaining life of the patient in pancreaticoduodenectomy surgery? or Is the surgeon helpless?

¿Puede el cirujano prolongar la vida restante del paciente en la cirugía de pancreatoduodenectomía? o ¿El cirujano está indefenso?

Orhan Aras* and Ridvan Yavuz

Gastroenterology Surgery Department, Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey

Abstract

Background: We aimed to evaluate the effects of R0 and R1 resections after pancreatic surgery. **Methods:** Data of 130 patients were evaluated. Re-resection was performed in patients who were found to have R1 resection after frozen section (FS). Overall survival (OS), disease free survival (DFS) among patients with R1 resection in paraffin section (PS) (n:28, Group1) and patients who underwent re-resection after FS and achieved the R0 resection goal in PS (n:16, Group 2) (DFS), local recurrence and systemic metastasis results were compared. **Results:** Tumor diameter, differentiation, age and complications were found to negatively affect OS. It was observed that DFS increased (p:0.02) and local recurrence rates decreased (p:0.037) in group 2 compared but there was no difference between the two groups in terms of OS (p:0.420) and systemic metastasis (p:0.467). **Conclusions:** R0 resection obtained by surgical margin resection of the neck in pancreatic head adenocarcinomas decreases local recurrence and increases the duration of DFS. However, it has no effect on preventing OS and systemic metastasis.

Keywords: Pancreas cancer. Surgical margins. Re-resection. Overall survival. Recurrences.

Resumen

Objetivo. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos de las resecciones R0 y R1 después de la cirugía pancreática. **Método.** Se evaluaron los datos de 130 pacientes. La re-resección se realizó en pacientes con resección R1 después de la evaluación congelada (FS). Supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SSE) (n: 16, Grupo 2) entre los pacientes que se sometieron a resección R1 en sección en parafina (PS) (n: 28, Grupo1) y pacientes que se sometieron a resección después de SF y lograron el Se comparó el objetivo de resección R0 en PS, recidiva local y metástasis sistémica. **Resultados.** Se encontró que el diámetro del tumor, la diferenciación, la edad y las complicaciones afectan negativamente la SG. Se observó que la SSE aumentó (p:0,02) y las tasas de recurrencia local disminuyeron (p:0,037) en el grupo 2, pero no hubo diferencias entre los dos grupos en términos de SG (p:0,420) y metástasis sistémica. (p:0,467). **Conclusión.** La resección R0 obtenida por resección quirúrgica del margen del cuello en adenocarcinomas de cabeza de páncreas reduce la recidiva local y prolonga la duración de la SSE. Sin embargo, no tiene ningún efecto sobre la prevención de la SG y la metástasis sistémica.

Palabras clave: Cáncer de páncreas. Márgenes quirúrgicos. Re-resección. Supervivencia global. Recidiva.

Correspondence:

*Orhan Aras

Kazım Karabekir Cd. D blk 6

Kat Muratpaşa, Antalya, Turkey

E-mail: drorhanaras@hotmail.com

Date of reception: 30-08-2021

Date of acceptance: 21-09-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000683

Cir Cir. 2022;90(3):287-294

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

Despite all efforts and advances in surgery and medical treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), it continues to be seen as an aggressive gastrointestinal malignancy with an overall 5-year survival rate of 6 %¹. There are many factors influencing patient survival following surgery (pancreaticoduodenectomy) for PDCA, such as tumor size, tumor grade, lymphovascular invasion (LVI), perineural invasion (PNI), metastasis status of lymph nodes, “T” stage and surgical resection margin²⁻⁴.

But it isn't possible to alter these tumor characteristics and the biological features of the tumor. Despite these negative factors, efforts to increase survival continue. For example, a recent meta-analysis showed that the resection margin is an important prognostic factor for survival of PDAC patients and negative surgical margin is associated with a 12-23 % reduction in mortality risk⁵. Although the effect of resection margin status on patient outcomes is still controversial, the importance of resection margin status in many resectable cancers is that it may have an impact on local recurrence as well as overall survival. This relationship is less clear in pancreatic cancer. Moreover, high local recurrence rates, ranging from 75% to 85%, have been reported following pancreaticoduodenectomy (PD) for PDCA⁶.

Until now, frozen section analysis has traditionally taken an important place in the surgical treatment of pancreatic cancer. Although frozen section (FS) analysis is recommended during PD in case of positive surgical margins suspicion, its usefulness is still debated. FS analysis is recommended to extend the resection with repeated sections to obtain the R0 (no tumor cells at the surgical resection margin) surgical margin⁷.

When we consider other clinicopathological factors that we know to affect survival in PDCA, obtaining R0 surgical margin with FS analysis seems to be the only modifiable factor that can provide survival benefit. The purpose of this study is to determine the frequency of surgical margin positivity after PD and the necessity or survival benefit of repeated FS analyzes to obtain R0 surgical margin.

Material and methods

This retrospective study was conducted with the Institutional Review Board's approval number 2021-056.

All study procedures were performed in accordance with local ethical standards and with the 1964 Helsinki declaration and its amendments.

Study design and study population

All patients who underwent pancreaticoduodenectomy for PDAC from January 2012 to January 2018 were retrospectively evaluated from a prospectively maintained database.

Patients with a diagnosis of benign pathology or with tumors other than PDAC (Neuro-endocrine tumor, distal bile duct tumor, duodenal tumor, ampullary tumor), who received neoadjuvant chemotherapy for borderline PDAC, underwent vena porta resection, and the patients who died at early postoperative period due to non-surgical complications ve SMA surgical margin positivity in PS (n:5) were excluded from the study. Finally, 130 patients who were histopathologically diagnosed with pancreatic ductal adenocarcinoma, met the resectability criteria with multi-detector computed tomography (CT) imaging, and underwent elective pancreaticoduodenectomy were included in the study.

Although the FS result was reported as R0 in 113 patients, it was reported that 27 patients had a tumor at the surgical margin (R1 resection) in PS. These patients formed group 1. In the other 17 patients, it was reported that the tumor continued at the surgical margin of the pancreatic neck in FS. Re-resection was applied to these patients and FS was studied again and R0 resection was achieved. PS results were also reported as R0 in 16 of these 17 patients and these patients formed group 2. In 1 patient, the PS result was reported as R1 resection and was included in group 1 (Fig. 1).

Study variables

The demographic data recorded included the patient's age, gender, re-resection status in patients with positive surgical margins according to FS results, postoperative complication rates after PD, disease free survival (DFS) rates and overall survival (OS) rates. For DFS and OS, 3-year disease-free survival and overall survival after pancreaticoduodenectomy were considered.

Tumor characteristics including histopathological grade, tumor size, surgical margin (uncinate, pancreatic neck, bile duct) status on FS and paraffin section

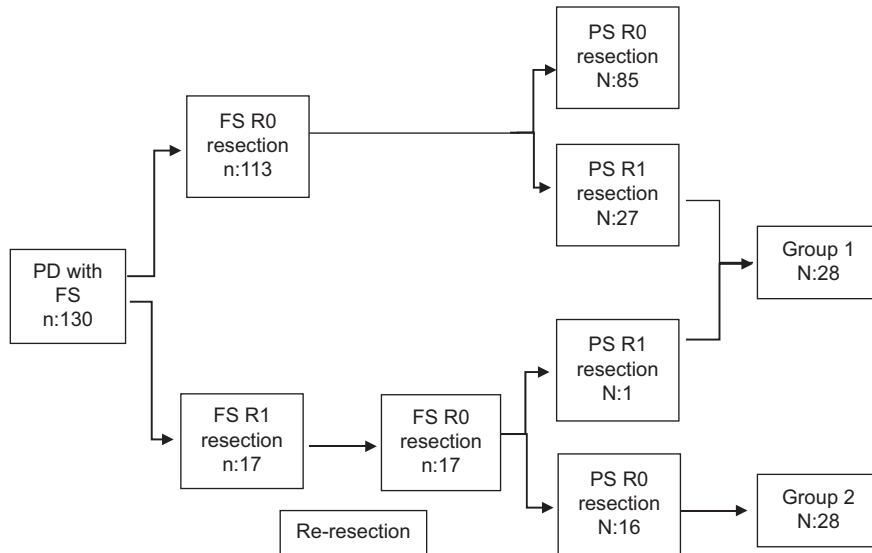


Figure 1. Flow diagram of study.

(PS), the lymph node metastasis status, the presence of lymphovascular invasion (LVI) or perineural invasion (PNI) and tumor, node, metastasis (TNM) stage (as per AJCC 7), were recorded after a detailed review of pathology reports.

Surgical technique (Pancreaticoduodenectomy)

All PD procedures were performed by a two gastrointestinal tract surgeons with experience of over 300 pancreaticoduodenectomy surgeries.

All patients who were included in the study underwent standard pancreaticoduodenectomy (without pylor preserving). The transected surgical margins in PD obtained in the following ways: the antrum was divided 3- 4 cm proximal from the pylorus with an Endo GIA™ stapler using a green cartridges. The pancreatic neck was divided with knife in the plane of the SMV-portal vein axis. The bile duct was divided with tissue scissors from where the cystic duct joins the common bile duct. The uncinata process was dissected from retroperitoneum using electrocautery. All pancreaticojejunostomy anastomoses were performed as wirsungojejunostomy anastomosis over the stent.

Evaluation of surgical margins

Surgical margins were routinely evaluated by FS analysis at the pancreatic neck and bile duct after PD. A positive surgical margin was defined as either invasive

cancer or high-grade dysplasia. Also if tumor cells were present within 1 mm of the surgical margin in PD analysis, it was considered as “positive surgical margin”.

The terminology used for surgical margins varies widely in publications up to now. For example, Gill and colleagues retrospectively reviewed a number of histopathology reports and found 28 different definitions used to define various PD surgical margins⁸. The terminology of “pancreatic neck margin” is generally universal, but “retroperitoneal”, “uncinate” and “ Superior Mesenteric Artery (SMA) margin” can be synonymous and used interchangeably. In our study, the terminology of the College of American Pathologists (CAP) was used to ensure standardization and as stated in the guidelines of the CAP, “R0 surgical margin” was defined as the macroscopic and microscopic absence of tumor cells, “R1 surgical margin” was defined as the microscopic presence of tumor cells, and “R2 surgical margin” was defined as the presence of a macroscopic tumor⁹. When a positive margin was detected in any surgical margin, the surgical resection was extended until R0 FS result was achieved. All margins were evaluated on PS also.

Since we skeletonized SMA at 180 degrees as the standard technique, we did not perform FS analysis from this area. If a positive FS result was obtained for the Superior Mesenteric Vein (SMV) surgical margin, vein resection and reconstruction was performed. However, these patients were excluded from the study in order not to affect the postoperative morbidity assessment. Similarly, patients with tumor persistence at

the SMA margin in PS were excluded from the study, even if they were detected by FS, because it would not be possible to obtain R0 by re-resection and because their tumor biology was thought to be different.

Outcomes of the study

The primary outcomes were; i) determine the usefulness of surgical margin FS assesment (by the determination of the specificity, sensitivity, positive predictability, negative predictability and accuracy of FS examination), ii) determine the positive surgical margin effect on disease-free survival and overall survival, iii) determine the effect of R0 surgical margin obtained by re-resection on DFS, OS, local recurrence and development of systemic metastasis in PDAC patients treated with PD.

The secondary outcome is to determine the impact of postoperative complications on overall survival.

Statistical analysis

Statistical analysis was made using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY). The normality assumptions were controlled by the Shapiro–Wilk test. Descriptive analyses were presented using mean±SD (IQR), median (IQR) or n (%), where appropriate. Categorical data were analyzed by Pearson chi-square test. Mann–Whitney U test was used for analysis of non-normally distributed continuous variables. Survival curves were generated by the Kaplan–Meier method, and the log-rank test was used to evaluate differences between groups. Univariate and multivariate analyses of independent predictors of mortality were performed with a Cox proportional hazard regression model. The significant variables in univariate analysis were further tested in the multivariate model. Hazard ratio (HR), with corresponding 95% confidence intervals (95% CIs), was reported. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Standard definitions and calculations such as sensitivity, specificity, accuracy, negative predictive value (NPV) and positive predictive value (PPV) were used for FS diagnostic accuracy measurements.

Results

A total of 130 patients who underwent PD for PDAC between January 2012 to January 2018 were included to the study. Mean age was 67 years (range, 59–74 years), and 44.6 % were females.

Univariate/multivariate and Kaplan–Meier analysis were performed to evaluate the effects of patient and tumor variables on OS. Univariate analysis for factors associated with OS showed that age ($p = 0.048$), tumor size ($p = 0.011$), moderately/poorly histologic tumor grade ($p = 0.024$, $p = 0.019$ respectively) and postoperative complications ($p = 0.025$) were significantly associated with decreased OS. However, age and tumor size were not an independent prognostic factors of decreased OS on multivariate analysis ($p = 0.162$, $p = 0.585$) (Table 1) (Fig. 2).

Frozen was studied from the resection margin of the common bile duct and pancreatic neck in all patients. Although tumor persistence was detected at the surgical margin of the pancreatic neck in 17 patients (13.1%) after FS, no tumor persistence was observed in the common bile duct evaluation. Extended resection was performed in all of these patients until a clean surgical margin (R0 resection) was achieved in FS. However, in 1 of 17 patients, the persistence of the tumor was detected at the surgical margin of the pancreatic neck in PS. In our study, the sensitivity and specificity of FS were determined as 36.3 % and 100 %, respectively, according to the PS result. PPV, NPV were 100% and 75.4%, respectively. Patients with R1 resection after PS ($n = 28$) formed Group 1, and patients who underwent re-resection after FS and reached the R0 target in PS ($n = 16$) formed Group 2. Age ($p = 0.392$), gender ($p = 0.187$), tumor diameter (0.186), number of lymph nodes removed ($p = 0.948$), number of positive lymph nodes ($p = 0.208$), lymphatic invasion ($p = 0.208$) were compared between the two groups ($p = 0.558$), PNI ($p = 0.376$) and stages ($p = 0.072$) were not significantly different (Table 2).

After re-resections performed on 17 patients with positive surgical margins as a result of FS analysis, it was found that negative surgical margins could not be achieved in one of these patients' PS analyzes. Local recurrence and DFS were positively affected ($p = 0.037$, $p:0.02$) but systemic recurrence and OS were not affected by re-resection ($p = 0.467$, $p = 0.420$) in patients who achieved the R0 target in PS (Table 3).

Discussion

The aim of this retrospective study is to investigate whether there are any modifiable factors that affect survival in addition to unchangeable tumor characteristics such as size, stage, and differentiation, which are accepted as the main determinants of survival^{2,10} in PDAC patients. For example, if we know the area

Table 1. Univariate and multivariate analysis for overall survival

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Age	1.016 (1-1.032)	0.048	1.012 (0.995-1.03)	0.162
Male Gender	1.114 (0.755-1.643)	0.587	-	-
Harvested lymph nodes	1.028 (0.991-1.065)	0.136	-	-
Harvested malignant lymph nodes	1.035 (0.965-1.111)	0.335	-	-
Tumor size	1.016 (1.003-1.028)	0.011	1.004 (0.99-1.018)	0.585
T stage				
T0-1	Reference	-	-	-
T2	0.872 (0.471-1.613)	0.662	-	-
T3-4	0.942 (0.505-1.758)	0.851	-	-
N stage				
N0	Reference	-	-	-
N1	1.246 (0.83-1.871)	0.288	-	-
N2-3	1.716 (0.868-3.395)	0.121	-	-
Stage				
Stage 1	Reference	-	-	-
Stage 2	1.068 (0.652-1.749)	0.793	-	-
Stage 3-4	1.244 (0.726-2.134)	0.427	-	-
Lymphatic invasion	1.369 (0.905-2.07)	0.137	-	-
Peri-neural invasion	1.52 (0.945-2.444)	0.084	-	-
Tumor differentiation				
Well differentiated	Reference	-	Reference	-
Moderately differentiated	1.804 (1.081-3.013)	0.024	2.42 (1.39-4.212)	0.002
Poorly differentiated	2.496 (1.162-5.36)	0.019	3.808 (1.684-8.614)	0.001
Complication	1.564 (1.058-2.313)	0.025	1.947 (1.274-2.976)	0.002

Variables with p <0.05 in univariate analysis were included in multivariate model. FS: Frozen section; PS: Paraffin section.

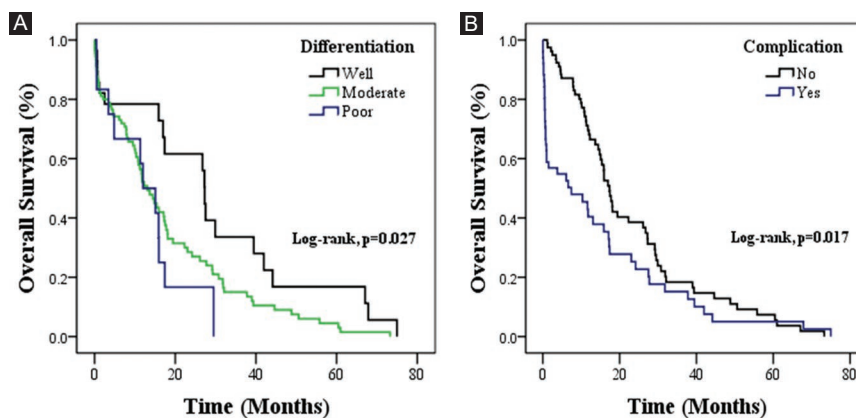


Figure 2. Kaplan-Meier analysis comparing 5-year overall survival between; A) patients with well, moderate, poor differentiated tumors, B) patients who had postoperative complication or not.

with the most frequent surgical margin positivity and if we make re-resections in this area to obtain R0 resection margin, can we achieve a survival advantage?

In our study, we determined that unchangeable factors such as age, tumor diameter and differentiation, as well as modifiable factors such as surgical margin

Table 2. Demographic and tumor-related data of patients

	Group 1 n: 28	Group 2 n: 16	Total n: 44	p Value
Age	65,7 ± 10,7	70,0 ± 11,9	67,2 ± 11,2	0,392
Tumor size (mm)	33,1 ± 15,3	40,8 ± 19,3	35,9 ± 17,1	0,186
Harvested LN	11,7 ± 6,9	15,1 ± 6,6	12,9 ± 12,9	0,948
Tumor Positive LN	1,6 ± 2,4	2,3 ± 3,5	1,8 ± 2,8	0.208
Gender				
Female	14 (50%)	5 (31,3%)	19 (43,2%)	0,187
Male	14 (50%)	11 (68,8%)	25 (56,8%)	
Lymphatic invasion	21 (77,8%)	12 (75,0%)	33 (76,7%)	0,558
PNİ	25 (89,3%)	13 (81,3%)	38 (86,4%)	0,376
Morbidity	9 (32,1%)	7 (43,8%)	16 (36,4%)	0,326
T Stage				
T2	18 (64,3%)	7 (43,8%)	25 (56,8%)	0,416
T3	9 (32,1%)	8 (50%)	17 (38,6%)	
T4	1 (3,6%)	1 (6,3%)	2 (4,5%)	
N Stage				
N0	9 (32,1%)	5 (31,3%)	14 (31,8%)	0,232
N1	17 (60,7%)	7 (43,8%)	24 (54,5%)	
N2	2 (7,1%)	4 (25,0%)	6 (13,6%)	
Tumor stage				
I	6 (21,4%)	1 (6,2%)	7 (15,5%)	0,072
II	10 (35,7%)	10 (62,5%)	20 (45,5%)	
III	12 (42,9%)	5 (31,3%)	17 (38,6%)	
Komplikasyon	11 (39,2%)	6 (37,5%)	17 (38,6%)	0,726
Diferansiasyon				
Well	6 (21,4%)	3 (18,8%)	9 (20,5%)	0.812
Moderate	19 (67,8%)	11 (68,8%)	30 (68,2%)	
Poor	3 (10,8%)	2 (12,4%)	5 (11,3%)	

positivity and postoperative complications affect overall survival. However, we found that re-resections performed upon detection of a positive surgical margin in FS did not provide an OS and systemic metastasis benefit. But it can positively affect to DFS and loco regional recurrence. On the other hand the occurrence of postoperative complications negatively affected OS.

R0 tumor resection has been shown one of the main determinant of the outcomes of the patients with pancreas neoplasm¹¹ and therefore, positive surgical margins determined in frozen section analysis are commonly re-resected by extending resection margins to obtain margin negative resection. However, studies evaluating the effect of surgical margin status on overall survival in PDAC are conflicting. While some studies indicate a significant survival difference

between patients with negative and positive surgical margins, some others have shown no difference in OS¹²⁻¹⁴.

In addition, the methodologies of the studies differ significantly. This prevents to comment on the contribution of FS analysis to OS and DFS. The most important problems in these study cohorts are; i) evaluating benign and malignant pancreatic tumors together, ii) not clearly specifying surgical margins, iii) heterogeneity in surgical margin definitions, iv) significant differences about sensitivity and specificity data of FS analysis. There are also very few data in the literature about the contribution on survival of surgical margins positivity and re-resections. In our study, we tried to minimize the variables that could affect the results by excluding patients without pancreatic adenocarcinoma, defining the surgical margins clearly, and ensuring that all PD

Table 3. DFS evaluation of the patients with positive surgical margins in PS analyzes and the patients with negative surgical margin after re-resection

	Patients with positive surgical margin in PS n: 28 (Group 1)	Patients with negative surgical margin in PS after re-resection n: 16 (Group 2)	Total	p
Loco regional recurrence	12 (42.9%)	2 (12.5%)	14 (31.8%)	0.037
Systemic metastasis	14 (50%)	7 (43.8%)	21 (47.7%)	0.467
DFS (mean) (day)	200.4 ± 175.6	356.3 ± 249.4	257.1 ± 216.4	0.02
OS (mean) (day)	398.6 ± 418.5	512.1 ± 488.5	439.9 ± 443.1	0.420

DFS: Disease free survival; PS: Paraffin section

*Pearson Chi-Square, ^aOneway ANOVA

applications were performed by two experienced gastrointestinal surgeons.

In some studies, it has been reported that the surgical margin of the SMA (Retroperitoneal) is the area that is frequently found to be positive, and this positivity is associated with a poor prognosis due to independent factors¹⁵. We did not routinely evaluate the surgical margin of SMA with FS, since we performed the resection of this region to the maximum extent in each patient and there was no definitive evidence of the benefit of arterial resection in case of FS positivity in this region. Again, we did not include patients in the R1 resection group¹⁶ due to the worse prognosis of patients (n:5) with this region positivity in PS.

There have been authors who stated that total pancreatectomy increased overall survival¹⁷ and in addition to determining the surgical margin for PDAC, FS analysis must be as the standard care in distinguishing cystic neoplasms and intraductal papillary mucinous neoplasms¹⁸⁻²⁰. However, in our study, we observed that the negative surgical margin obtained with re-resections did not provide any survival benefit.

Although surgical margin positivity was defined by some authors as an indicator of aggressive tumor biology and diffuse micrometastatic disease, in our study, although margin positivity negatively affected DFS and locoregional recurrence, no significant effect was observed in terms of systemic metastasis and OS³⁻¹².

Another dilemma in the literature is the true accuracy of this test, both in margin positivity and in assessing margin histopathology, has never been accurately evaluated. However, when the literature is evaluated, according to some authors, the accuracy of the FS analysis was poor and there were unacceptably high

false-negative results of up to 12%²¹. On the other hand, Zheng et al. stated in their recently evaluated cohorts with 1076 patients that intraoperative FS evaluation was highly sensitive and has 90.6 % negative predictive value²². In our study, we found the sensitivity and specificity of FS as 36.3 % and 100 %, respectively.

We also observed that postoperative complications negatively affect overall survival in our study. The most common complication we observed was pancreatic fistula with a rate of 26.2%. Pancreatic fistula classification was made according to the classification published by the "International Study Group of Pancreatic Fistula" working group in 2016²³. The effect of PF on overall and disease free survival in pancreatic cancer is controversial in english literature. Although there are a few studies on this subject, different results have been obtained. For example, Murakami and Assifi reported that PF had no effect on OS and DFS in their series, while Nagai concluded that PF may be a negative prognostic factor in pancreatic cancer patients^{4,24}. Neeman et al. in their recent study, found no relationship between postoperative PF and overall survival or disease-free survival in patients who underwent PD for PDAC²⁵. In our study, both multivariate and univariate analysis, we observed that overall survival was negatively affected in patients with postoperative complications. Although there is no definite information in the literature about the mechanism of the negative effect of complications on OS, we think that this may be related to the delay in the oncological treatment of the patient and the negative impact of the patient's immune system.

There are some limitations in our study. The first of these is that it was done retrospectively and with a small number of patients. Others are that we could not compare patients with positive pancreatic neck

surgical margins due to the low number of patients with positive SMA surgical margins. In addition, since the patients in our study consisted of pancreatic head adenocarcinomas, it does not give an idea about the surgical margin evaluations in other periampullary region tumors.

In our study, we found that re-resections performed to reach the R0 target at the pancreatic neck surgical margin in PD surgeries for pancreatic head cancer reduced local recurrence and increased DFS, but had no effect on the increase in OS and the reduction of systemic metastasis.

Acknowledgements

The authors would like to thank Professor İsmail Gömceli, who guided them with her knowledge and experience in their study, and Dr Hüseyin Çiyiltepe, who helped them with statistical analysis.

Funding

The relevant authors have not received any research scholarship.

Conflicts of interest

The authors report no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. K A Bickenbach, M Gonen, Laura H Tang, Eileen O'Reilly, Karyn Goodman, M F Brennan, et al. Downstaging in pancreatic cancer: amatched analysis of patients resected following systemic treatment of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1663–1669.

2. Fatima J, Schnellendorfer T, Barton J, Wood CM, Wiste HJ, Smyrk C, et al. Pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: implications of positive margin on survival. *Arch Surg*. 2010;145:167–72.
3. Hernandez J, Mullinax J, Clark W, Toomey P, Villadolid D, Morton C, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy is not improved by extending resections to achieve negative margins. *Ann Surg*. 2009;250:76–80.
4. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hayashidani Y, Hashimoto Y, Nakashima A, et al. Number of metastatic lymph nodes, but not lymph node ratio, is an independent prognostic factor after resection of pancreatic carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2010;211:196–204.
5. Chandrasegaram MD, Goldstein D, Simes J, Gebbski V, Kench JG, Gill AJ, et al. Meta-analysis of radical resection rates and margin assessment in pancreatic cancer. *Br J Surg* 2015;102:1459e72.
6. Cecilia G Ethun, David A Kooby. The importance of surgical margins in pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2016 Mar;113(3):283-8. doi: 10.1002/jso.24092. Epub 2015 Nov 25.
7. Dillhoff M, Yates R, Wall K, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, et al. Intraoperative assessment of pancreatic neck margin at the time of pancreaticoduodenectomy increases likelihood of margin-negative resection in patients with pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13:825e30.
8. Gill AJ, Johns AL, Eckstein R, Samra J, Kaufman A, Chang DK, et al. Synoptic reporting improves histopathological assessment of pancreatic resection specimens. *Pathology* 2009;41:161–167.
9. Washington K, Berlin J, Branton PA, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the exocrine pancreas. In "Cancer protocols." College of American Pathologists, 2012. 24.
10. Kooby DA, Lad N, Squires M, Maithel S, Sarmiento J, Staley C, et al. Value of intraoperative neck margin analysis during whipple for pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg*, 2014; 260: 494–503
11. J P Neoptolemos, D D Stocken, J A Dunn, J Almond, H G Beger, P Pederzoli, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2001;234: 758–68.
12. Van den Broecka, G.Sergeanta, N.Ectorsb, W.Van Steenbergenc, R. Aerts, B.Topal Patterns of recurrence after curative resection of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:600–604.
13. Gnerlich J, Luka S, Deshpande A, Dubray B, Weir J, Carpenter D, et al. Microscopic margins and patterns of treatment failure in resected pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 2012;147:753–760.
14. Kimbrough C, Hill C, Martin R, Masters K, Scoggins C Tumor-positive resection margins reflect an aggressive tumor biology in pancreatic cancer. *J Surg Oncol* 2013;107:602–607.
15. Jamieson N, Foulis A, Oien K, Going J, Glen P, Dickson E, et al. Positive mobilization margins alone do not influence survival following pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Annals Surg* 2010;251:1003–1010.
16. Caroline Verbeke, Krishna Menon Redefining resection margin status in pancreatic cancer. *HPB* 11(4):282-9
17. C Max Schmidt, Jeffrey Glant, Jordan M Winter, Jason Kennard, Jennifer Dixon, Qianqian Zhao, et al. Total pancreatectomy (R0 resection) improves survival over subtotal pancreatectomy in isolated neck margin positive pancreatic adenocarcinoma. *Surgery*. 2007;142:572–8; discussion 578–80.
18. Fujii T, Kato K, Kodera Y, Kanda M, Nagai S, Yamada S, et al. Prognostic impact of pancreatic margin status in the intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Surgery* 2012 Aug;148(2):285-90.
19. Mori Y, Ohtsuka T, Tsutsumi K, Yasui T, Sadakari Y, Ueda J, et al. Multifocal pancreatic ductal adenocarcinomas concomitant with intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas detected by intraoperative pancreatic juice cytology. A case report. *JOP* 2010 Jul 5;11(4):389-92.
20. Nara S, Shimada K, Sakamoto Y, Esaki M, Kosuge T, Hiraoka N. Clinical significance of frozen section analysis during resection of intraductal papillary mucinous neoplasm: should a positive pancreatic margin for adenoma or borderline lesion be resected additionally? *J Am Coll Surg* 2009 Nov;209(5):614-21.
21. Witz M, Shkolnik Z, Dinbar A Intraoperative pancreatic biopsy—a diagnostic dilemma. *J Surg Oncol* 1989;42:117–119.
22. Zheng R, Bonaroti J, Ng B, Jagannathan G, Jiang W, Lavu H, et al. Is the Use of Intraoperative Frozen Section During Pancreatoduodenectomy Justified? *J Gastrointest Surg*. 2020 Mar 17. doi: 10.1007/s11605-020-04564-z. Online ahead of print.PMID: 32185653
23. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery*. 2017 Mar;161(3):584-591. doi: 10.1016/j.surg.2016.11.014
24. Assifi MM, Zhang S, Leiby BE, Pequignot EC, Xia B, Fosato E, et al. Tumor recurrence is independent of pancreatic fistula in patients after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2013;217(4): 621-7.
25. Neeman U, Lahat G, Goykhman Y, Geva R, Avraham S, Nachmany I, et al. Prognostic significance of pancreatic fistula and postoperative complications after pancreaticoduodenectomy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Surgeon* 2020 Feb;18(1):24-30. doi: 10.1016/j.surge.2019.07.003

Colorectal cancer: immune response in laparoscopic versus open colorectal surgery

Cáncer colorrectal: comparación de la respuesta inmune entre cirugía abierta y laparoscópica

Ana B. Martínez-Martínez^{1*} and Jose M. Arbonés-Mainar²

¹Faculty of Medicine, University of Zaragoza; ²Institute for Health Research Aragón (IIS Aragón), Miguel Servet Hospital. Zaragoza, Spain

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is the second most frequent cause of deaths from cancer worldwide. Enhanced recovery protocols (ERPs) were developed in 90s to improve the recovery of these patients. Within ERPs, this work aims to compare immune response between open and laparoscopic procedures to support the best surgical approach. **Materials and methods:** The immune status of 148 patients undergoing colorectal surgery (74 by laparoscopic and 74 by open surgery [OS]) was studied in three moments: before surgery (POD0) and on the 1st and 3th post-operative days (POD1 and POD3). **Results:** Comparing to the laparoscopic group, in the OS group, C-reactive protein levels were significantly higher on POD1 and POD3 ($p < 0.001$), whereas lymphocyte levels were significantly lower ($p = 0.006$) and neutrophil levels were higher ($p = 0.012$) on POD1. On the other hand, higher levels of B cells ($p = 0.023$) were observed on POD1 in the laparoscopic group. Natural killer cell levels were significantly reduced ($p = 0.034$) in this group on POD3. **Conclusions:** Within the ERP, immune response pattern in both surgery approaches appears to be similar. Nevertheless, a greater inflammatory response of the OS is observed, whereas earlier recovery of the immune levels baseline seems to be a trend in the laparoscopic surgery.

Keywords: Immune response after surgery. Enhanced recovery protocols. Colorectal cancer surgery. Laparoscopic and open surgery.

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en todo el mundo. Los protocolos de recuperación mejorados (ERP) se desarrollaron en los años 90 para mejorar la recuperación de estos pacientes. Dentro de los ERP, este trabajo tiene como objetivo comparar la respuesta inmune entre procedimientos abiertos y laparoscópicos para respaldar el mejor abordaje quirúrgico. **Material y métodos:** Se estudió el estado inmunológico de 148 pacientes sometidos a cirugía colorrectal (74 por vía laparoscópica y 74 por cirugía abierta) en tres momentos: antes de la cirugía (POD0) y en el 1 y 3 días postoperatorios (POD1 y POD3). **Resultados:** En comparación con el grupo laparoscópico, en el grupo de cirugía abierta los niveles de proteína C reactiva fueron significativamente más altos en POD1 y POD3 ($p < 0.001$), mientras que los niveles de linfocitos fueron significativamente más bajos ($p = 0.006$) y los niveles de neutrófilos fueron más altos ($p = 0.012$) en POD1. Por otro lado, se observaron niveles más altos de células B ($p = 0.023$) en POD1 en el grupo laparoscópico. Los niveles de células asesinas naturales se redujeron significativamente ($p = 0.034$) en este grupo en POD3. **Conclusiones:** Dentro del ERP, el patrón de respuesta inmune en ambos enfoques quirúrgicos parece ser similar. Sin embargo,

Correspondence:

*Ana B. Martínez-Martínez,

C/Domingo Miral s/n, Universidad de Zaragoza,

C.P. 50009 Zaragoza, Spain.

E-mail: amarmar@unizar.es

Date of reception: 12-02-2021

Date of acceptance: 19-03-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000146

Cir Cir. 2022;90(3):295-302

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 20xx 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/>).

se observa una mayor respuesta inflamatoria de la cirugía abierta, mientras que la recuperación más temprana de los niveles inmunitarios basales parece ser una tendencia en la cirugía laparoscópica.

Palabras clave: Respuesta inmune después de la cirugía. Protocolos de recuperación mejorados. Cirugía de cáncer colorectal. Cirugía laparoscópica y abierta.

Introduction

The first studies in laparoscopic surgery (LS) reported a higher tumor recurrence rate^{1,2}. However, as subsequent randomized studies were conducted and surgeons overcame the learning curve inherited by a new surgical technique, numerous benefits of LS were established. Among the short-term advantages, the most outstanding ones are the faster return of intestinal motility, which leads to an earlier return to a normal diet; the reduction of post-operative pain, which translates into a lower need for analgesia; and finally, quick recovery of the patient, which results in a shorter length of stay. In the long term, identical rates of tumor recurrence and patient survival have been showed in open versus LS³⁻⁶.

In parallel to the development of LS, the multimodal rehabilitation programs emerged. These programs are also known as Fast-track protocols, enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols, or Enhanced Recovery Protocols (ERP)^{7,8}. These protocols aim to achieve an early recovery of patients after surgery, minimizing stress and comorbidities, and reducing hospital stay, with the consequent decrease in waiting lists and hospital costs.

This study aims to understand the immune response that occurs after open and laparoscopic intervention within ERPs. Evidence-based medicine supports the use of laparoscopic approaches in colorectal cancer surgery. However, clear evidence that this surgical technique provides greater benefits than open surgery (OS) is still lacking. By studying the immune response of patients within these protocols will help to homogenize the sample, so that the patients treated for oncological pathology start from the best possible physiological conditions.

In this work, it has been hypothesized that advantages observed in LS may arise due to a better-preserved immune system in this procedure with respect to OS. Therefore, immune parameters have been collected to compare the immune response between both surgical approaches. Not only the immune response between both surgical approaches has been compared but also the evolution over time of each parameter has been analyzed.

Materials and methods

Patient selection

A prospective non-randomized study including patients diagnosed with operable colon cancer and included in an ERP was carried out. Patients underwent major abdominal surgery for a colorectal cancer process, either by laparotomy or laparoscopy, in the General and Digestive Surgery Department of the Hospital Lozano Blesa (Zaragoza, Spain). The sampling was conducted between June 1, 2013, and June 15, 2017.

A surgical team composed of surgeons, anesthesiologists, and nurses trained in ERP was established. The ERP established by the Spanish Multimodal Rehabilitation Group was followed.

The surgeons were trained in both laparoscopic and open colorectal surgery. Surgical technique was decided by this surgical team according the patient's clinical history to provide them the best possible treatment. Right hemicolectomy, left hemicolectomy, sigmoid colectomy, and anterior resection were the surgical procedures included in this study, being considered as the most standardized and less aggressive techniques. The same anesthetic procedure by intravenous analgesia was followed in all cases. Patients' exclusion criteria are shown in table 1.

Finally, 148 patients were included in the study, 74 undergoing OS, and 74 LS. The study was approved by the Aragon Institutional Review Board (IRB number: C.P.-C.I. PI13/0087). A written informed consent was provided by all the patients included in this study.

Blood sampling

Blood samples were collected from patients before the surgical intervention (POD0) and at 24 (POD1) and 72 h (POD3) post-surgery. C-reactive protein (CRP) parameter was performed from serum samples taken from patients by venipuncture. To this end, IMMAGE® Immunochemistry Systems (Beckman Coulter) were used.

Table 1. Exclusion criteria of patient selection

Patients classified as ASA IV
Patients with uncompensated cardiorespiratory disease
Patients with chronic and acute renal impairment
Patients with altered preoperative parameters
Patients with chronic hepatic impairment
Patients with situations of uncorrected intraoperative hypovolemia
Patients with generalized sepsis
Patients with coagulopathies
Patients with increased intracranial pressure (ICP)
Patients with a known allergy to anesthetics
Patients with needing a perioperative transfusion
Chronic opiate users

ASA: American society of anesthesiologists.

Human physiological values are 0.02-0.61 mg/dl. Higher values indicate a systematic inflammatory response.

Hemogram was performed in a DxH 800 Hematology Analyzer (Beckman Coulter) from whole blood in EDTA anticoagulant obtained by venipuncture. Blood parameters measured were white blood cell (WBC) count (WBC, 4-11 mil/mm³), hematocrit (HCT, 36-45%), neutrophil percent (NE, 40-75%), lymphocyte percent (LY, 20-45%), monocyte percent (MO, 2-10%), eosinophil percent (EO, 0-5%), and basophil percent (BA, 0-2%).

Serum samples were obtained by venipuncture and collected to determine immunoglobulins IGA (68-378 mg/dl), IGG (768-1632 mg/dl), and IGM (60-263 mg/dl). The nephelometry technique was carried out by IMMAGE® Immunochemistry Systems (Beckman Coulter). The nephelometer BN II System (Siemens) was used to determine IGE (0-180 mg/dl). The end-point nephelometry was carried out from serum samples obtained by venipuncture.

The determination of all the antibodies was automatically carried out in a Cytomics FC500 flow cytometer (Beckman Coulter), following the manufacturer's instructions for the treatment of the samples from the analysis of whole blood in anticoagulant heparin obtained by venipuncture. The percentage of total T lymphocytes (CD3, 65-80%), T-helper (Th) cells (CD4, 40-50%), T cytotoxic (Tc) cells (CD8, 26-30%), B lymphocytes (CD19, 10-15%), CD4/CD8 (1,5-2), and natural killer (NK) cells (CD56, 5-10%) were obtained.

Table 2. Clinical and demographic variables according to the type of surgery

	OS (n = 74)	LS (n = 74)	p-value*
Sex (male)	61 (82.43)	47 (63.51)	0.143
Age (years)	69.33 (10.42)	66.98 (10.38)	0.416
Weight (Kg)	82.23 (12.33)	76.97 (10.15)	0.140
Height (cm)	166.55 (7.49)	164.23 (7.45)	0.365
Body Mass Index	29.83 (4.03)	28.53 (2.85)	0.155
ASA			0.746
II	32 (43.24)	35 (47.30)	
III	42 (56.76)	39 (52.70)	
Cancer stage (TNM Classification)			0.803
Stage II	34 (45.95)	30 (40.54)	
Stage III	40 (54.05)	44 (59.46)	
Operation type			
Right hemicolectomy	31 (41.90)	19 (25.68)	
Left hemicolectomy	15 (20.27)	11 (14.86)	
Sigmoidectomy	4 (5.40)	35 (47.30)	
Anterior resection	24 (32.43)	9 (12.16)	
Complications	31 (41.89)	22 (29.73)	0.511
Operation time (min)	206.15 (31.11)	190.27 (22.51)	0.121

OS: open surgery, LS: laparoscopic surgery, ASA: American Society of Anesthesiologists. Data showed as n (%) for qualitative variables and as mean value (SD) for quantitative variables.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS software package, with $p < 0.05$ indicating statistical significance.

The Chi-square test and Fisher test were used to show the relationship between independent qualitative variables, while the McNemar test or Crohan's Q test were applied if the variables were found to be related. The Kolmogorov–Smirnov test was used to determine whether the variables complied with normality criteria, whereas the Mann–Whitney U-test and Student's t-test were used to compare the means of independent variables. The means obtained at the different sample-processing times were collated using the Wilcoxon test when 2 times were compared, and the Friedman tests when all 3 times were compared.

Results

Clinical and demographic characteristics

No statistically significant differences ($p > 0.05$) were found between the study groups with respect to the clinical and demographic aspects studied (Table 2). More

Table 3. CRP levels (mg/dl) according to the type of surgery (mean ± SD) in the 3 different moments

	POD0	POD1	POD3	p (global)	p (POD0-POD1)	p (POD0-POD3)	p (POD1-POD3)
CRP							
OS	1.40 (1.99)	10.63 (4.5)	13.77 (9.31)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.395
LS	0.84 (0.91)	5.28 (1.60)	7.20 (5.73)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.291
p	0.132	< 0.001	< 0.001				

POD0: day of intervention; POD1: post-operative day 1; POD3: post-operative day 3, CRP: C-reactive protein.

complications were not observed in OS and although not significantly, operation time and length of stay were longer in the OS group. In addition, a statistically significant difference ($p < 0.005$) was observed in the meantime of patients who remained in hospital, with those suffering complications being hospitalized for longer (32.29 days; SD = 28.09) than those who did not (7.83 days; SD = 3.98), irrespective of the intervention group.

Pro-inflammatory marker

Higher CRP significantly levels were obtained on POD1 and POD3 in the OS group compared to LS group, 10.63 (SD = 4.5) and 13.77 (SD = 9.31) compared to 5.28 (SD = 1.60) and 7.20 (SD = 5.73), respectively (Table 3). CRP followed the same evolution in both groups, increasing significantly their values over time, remaining in all the post-operative days higher in OS than in LS.

Immune parameters

HEMATOCRIT AND WBCs

The evaluation of blood parameters according to the type of surgery (Fig. 1) depicted significant differences when comparing OS and LS on POD1. In the OS group, the percentage of lymphocytes was lower (9.61% vs. 13.53%, $p = 0.005$), while the percentage of neutrophils was higher (81.59% vs. 77.43%, $p = 0.011$).

It can be observed in the graphs how the levels of the hematocrit, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils are higher in the case of LS according the time, whereas the values of WBC and neutrophils remain lower, indicating a less aggressive innate immune response of the laparoscopic approach to the surgical act. In fact, the percentage variation was used to compare the evolution of the parameters between the two intervention groups. No statistically

significant differences between them were obtained, but a trend toward restoring baseline levels of the following parameters in LS group with respect to OS group on POD3-POD0 was observed: hematocrit (-7.48% vs. -8.8%), lymphocytes (-29.99% vs. -37.06%), monocytes (0.38% vs. -3.5%), eosinophils (63.38% vs. 196.64%), and basophils (-4.7% vs. -20.78%).

IMMUNOGLOBULINS

The comparison between the two groups did not show any significant difference in the immunoglobulin levels for the periods studied (Fig. 2). There were no statistically significant differences in the evolution of immunoglobulins according to the type of surgical intervention. Besides, most of levels of immunoglobulins remained within the biological reference interval, pointing to a preserved humoral immunity in both cases.

LYMPHOCYTE PROFILE

As it is shown in figure 3, when comparing LS versus OS, a statistically significant higher percentage of B-lymphocytes was found in LS (14.12% vs. 11.05%, $p = 0.023$) on POD1, but a lower percentage of NK cells (10.58% vs. 14.33%, $p = 0.034$) on POD3.

Analyzing the evolution of the parameters over time, a significant difference in the case of the NK cells on POD3-POD0 ($p = 0.026$) was found. An increase of almost 30% was observed in the OS group, while there was a decrease of 10.51% in the LS group. It was also observed that the percent variation on the interval POD3-POD0 for all parameters (except CD3) - while not significant - was lower in the LS group compared to the OS group. This suggests that the immune global change produced in the lymphocyte populations after laparoscopy surgery is inferior to that produced by OS.

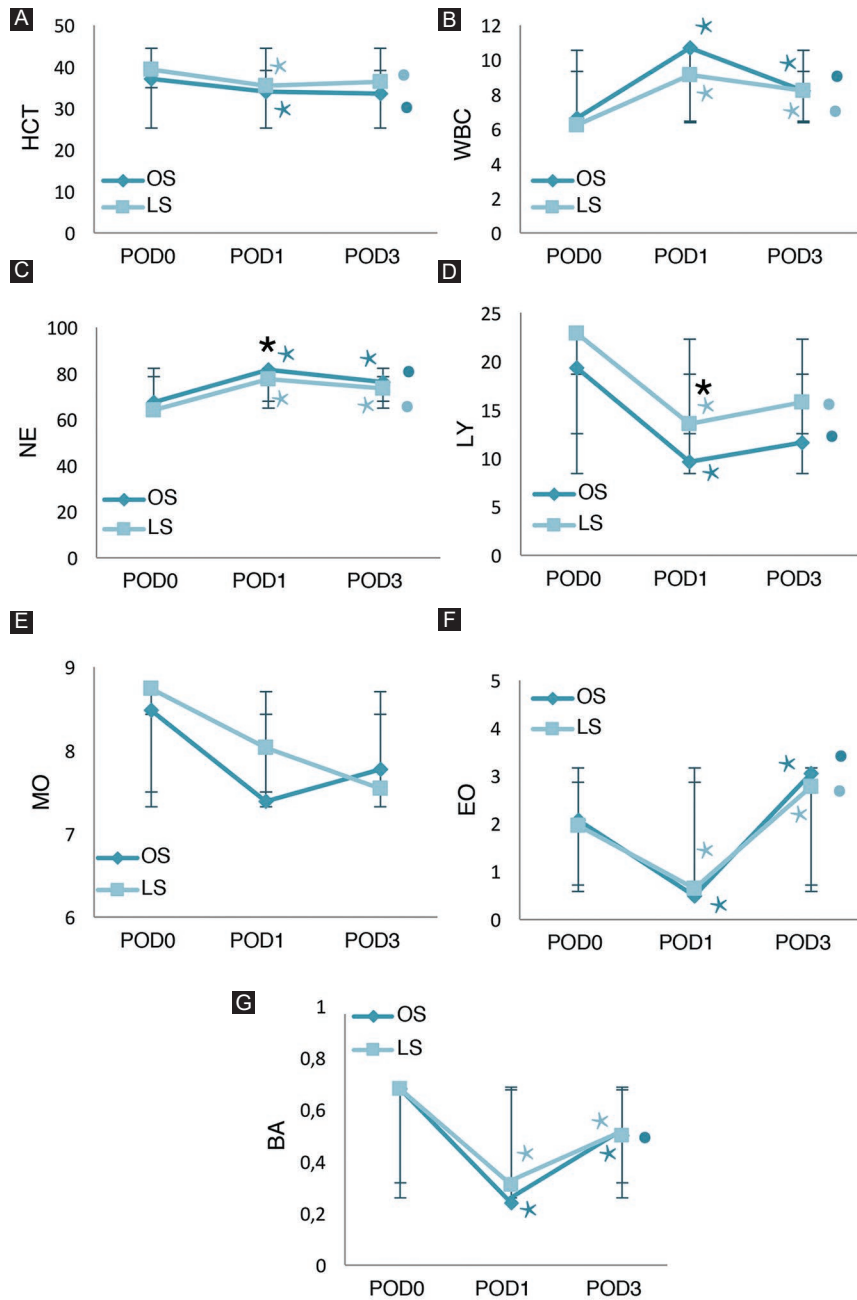


Figure 1. Evolution of hematocrit and white blood cells according to the type of surgery (mean \pm SD). **A:** hematocrit levels. **B:** white blood cells levels. **C:** neutrophils levels. **D:** lymphocyte levels. **E:** monocytes levels. **F:** eosinophil levels. **G:** basophils levels. *Statistical significance ($p < 0.05$) between groups (OS: open surgery; LS: laparoscopic surgery). *Statistical significance ($p < 0.05$) between a POD and the previous (within LS). *Statistical significance ($p < 0.05$) between a POD and the previous (within OS). ● Statistical significance ($p < 0.05$) between POD3 and the POD0 (within LS). ○ Statistical significance ($p < 0.05$) between POD3 and the POD0 (within OS).

Discussion

In this study, we compared immune response due to open and LS in oncological patients undergoing colorectal surgery. All patients were included within the same ERP to optimize their physical, physiological, and psychological

conditions. This fact allows attributing the effects obtained in changes in the immune response mainly to the surgical approach, and not to other individual characteristics factors. Indeed, no significant demographic or clinical differences were obtained in the comparison groups (open vs. laparoscopy).

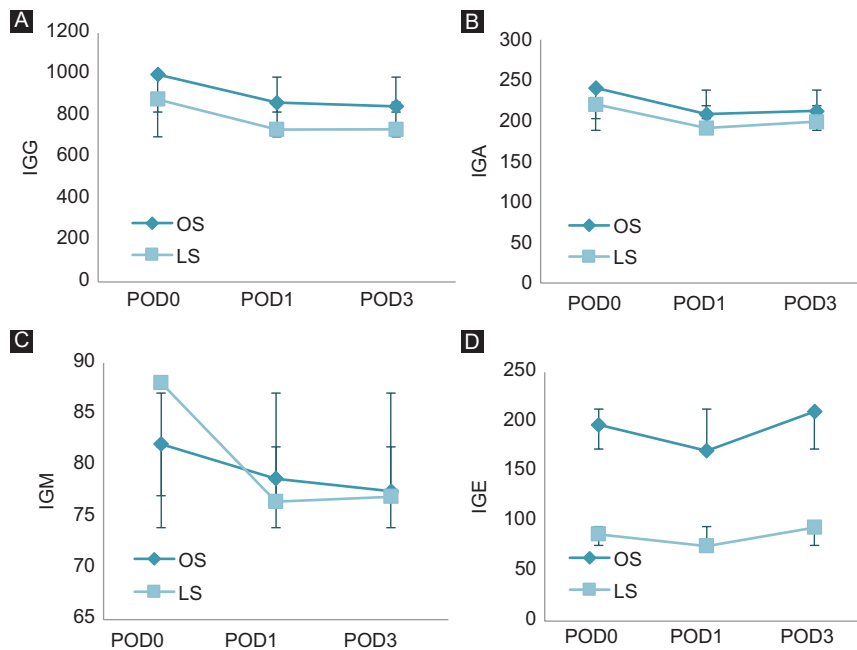


Figure 2. Evolution of immunoglobulins according to the type of surgery (mean ± SD). **A:** immunoglobulin G levels. **B:** immunoglobulin A levels. **C:** immunoglobulin M levels. **D:** immunoglobulin E levels.

Many works⁹⁻¹¹ have focused on the study of the systemic inflammation response produced by the surgical act. Pro-inflammatory markers such as CRP or interleukin (IL)-6 as well as different acute phase proteins have been studied, concluding that LS produces a lower innate response than OS, especially in the first post-operative hours. In this work, the systemic inflammation marker CRP was analyzed. CRP levels were significantly increased over time (p global < 0.001) in both OS and LS, suggesting that an inflammatory response occurs in both cases. However, CRP levels were significantly higher in OS, not only on POD1 but also on POD3, indicating a more aggressive inflammatory response.

In this work, hematocrit levels were used to evaluate intraoperative bleeding. A significant reduction was observed in both surgical groups, without statistically significant differences among them. However, it was observed higher hematocrit levels in the LS group, which could suggest a lower risk of surgical and post-operative hemorrhages, as it was also observed in the Evans et al. study¹².

The results obtained regarding leukocyte levels and their populations partially agree with the ones reported by Huang et al.¹³ and Fujii et al.¹⁴ An increase in leukocytes and neutrophils levels as well as a reduction in lymphocyte levels in both groups was also observed. However, the authors observed greater lymphocyte levels in the LS group on POD4, while, in this study, these

values have arisen on POD1. Fujii et al.¹⁴ also observed an increase in leukocytes and a decrease in the lymphocyte levels on POD1, without finding differences between groups except for the case of leukocytes (higher in OS vs. LS). However, they studied more post-operative days, verifying that the leukocyte levels returned to their baseline levels on POD7 in both groups. In our study, the maximum post-operative time studied was 72 h (POD3). Thus, this tendency to recover leukocytes or neutrophils baseline levels could not be observed. Nevertheless, a certain trend to recover earlier baseline levels of the rest of lymphocyte populations has been observed. Furthermore, it seems that LS group recovers earlier baseline levels than OS group. These findings pointed to an immune system suppression caused by surgery. The higher lymphocytes levels found in LS versus OS indicate that this immune system suppression is less pronounced in LS, since the reduction in lymphocytes is lower compared to OS. This fact would support studies that have reported preserved cell-mediated immunity in LS¹⁵⁻¹⁷.

In addition, the highest neutrophil and CRP levels observed in OS would support a greater inflammatory response produced by this surgical technique, especially in the short-term (on POD1), as Ramanathan et al.¹⁸, Gustafsson et al.¹⁹, and among others²⁰⁻²² have reported.

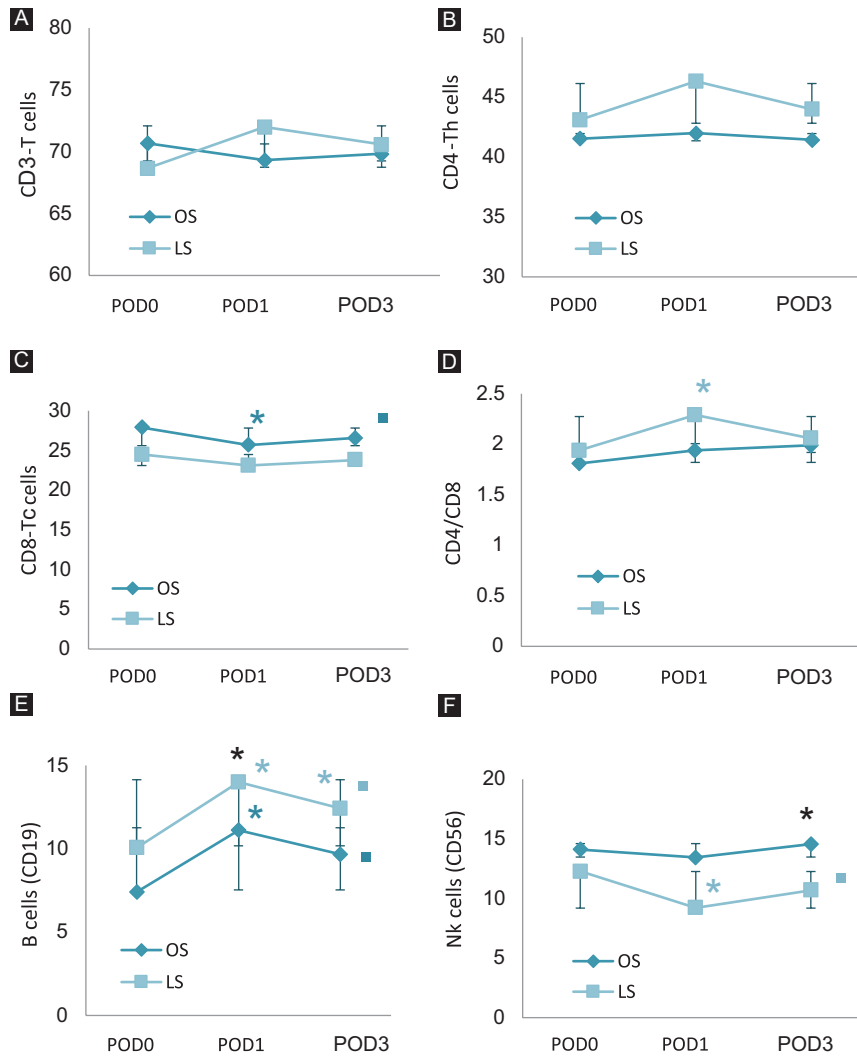


Figure 3. Lymphocyte profile according to the type of surgery (mean \pm SD). **A:** T cells levels. **B:** T-helper cells levels. **C:** T cytotoxic levels. **D:** CD4/CD8 ratio. **E:** B cells levels. **F:** NK cell levels. *Statistical significance ($p < 0.05$) between groups (OS: open surgery; LS: laparoscopic surgery). *Statistical significance ($p < 0.05$) between a POD and the previous (within LS). *Statistical significance ($p < 0.05$) between a POD and the previous (within OS). ■Statistical significance ($p < 0.05$) between a POD and the POD0 (within LS). ■Statistical significance ($p < 0.05$) between POD3 and the POD0 (within OS). Statistical significance ($p < 0.05$) between POD3 and the POD0 (within OS).

The analysis of NK cells showed significantly lower levels in LS on POD3. This fact could suggest a lower anti-tumor capacity of the laparoscopic approach. Studies that have included NKs²³ did not observe significant differences between OS and LS. However, Huang et al.¹³ reported a pronounced post-operative decrease of NK cells in OS. Nevertheless, data did not show significantly statistically differences. Furthermore, NK cells recovered their baseline levels on POD7 in both surgical approaches. Within ERP, Wichmann et al.²⁴ also observed a NK cell suppression after surgery. However, they did not compare OS versus LS, but conventional care versus ERP. Long-term patient survival data should be collected to assess this effect more accurately.

In the case of Tc lymphocytes, when studying evolution over time, a significant reduction was observed in OS group on POD1-POD0 and POD3-POD0. This may suggest a major immunosuppression in OS. Nevertheless, CD4/CD8 ratio did not show significant variations. Thus, immunosuppression does not seem to have any influence. On the other hand, although there are no differences in the evolution of Th and Tc lymphocytes in LS, the CD4/CD8 ratio showed a significant increase on POD1, what could indicate a greater preservation of cellular immunity in the LS recent post-operative period.

With respect to humoral immunity, lower B lymphocyte levels on POD1 were observed in OS versus LS. This fact could suggest a major immunosuppression in

OS, as other studies have been suggested^{25,26}. Despite of this, no difference in the immunoglobulins levels between groups was observed. Therefore, a suppression of the humoral response in OS cannot be reported.

Conclusions

As a synthesis of all the immune parameters analyzed, it has not been possible to establish a different pattern of immune response between OS and LS. However, a greater organic aggression and inflammatory response in OS has been observed, especially in the short-term period. In addition, the evolution of the immune parameters studied over time has shown a trend toward recovering earlier their pre-operative levels, as well as minor immune changes in the laparoscopic approach. This fact points to a better-preserved immune system in LS. However, further studies should be designed, to assess this hypothesis.

Acknowledgments

We would like to thank the ERAS Society as well as to the Immunology Service of the Lozano Blesa Hospital (Zaragoza, Spain) for their help and support in this work.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet*. 1994;344:58.

2. Vukasin P, Ortega AE, Greene FL, Steele GD, Simons AJ, Anthonie GJ, et al. Wound recurrence following laparoscopic colon cancer resection. Results of the American Society of Colon and Rectal Surgeons Laparoscopic Registry. *Dis Colon Rectum*. 1996;39:S20-3.
3. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg*. 2002;236:759-66.
4. Bärleher E, Benhidjeb T, Anders S, Schicke B. Laparoscopic surgery for colon and rectal cancer. *Surg Technol Int*. 2004;13:93-9.
5. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW Jr., et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Ann Surg*. 2007;246:655-62.
6. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group; Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2050-9.
7. Kehlet H, Slim K. The future of fast-track surgery. *Br J Surg*. 2012;99:1025-6.
8. Kehlet H. Fast track surgery: the facts and the challenges. *Cir Esp*. 2006; 80:187-8. [doi: 10.1016/S0009-739X(06)70955-1].
9. Dunker MS, Ten Hove T, Bemelman WA, Slors JF, Gouma DJ, Van Deventer SJ. Interleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs. conventional bowel resection: a randomized study. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1238-44.
10. Tsimogiannis KE, Telis K, Tselepis A, Pappas-Gogos GK, Tsimoyiannis EC, Basdanis G. A-defensin expression of inflammatory response in open and laparoscopic colectomy for colorectal cancer. *World J Surg*. 2011;35:1911-7.
11. Ozawa A, Konishi F, Nagai H, Okada M, Kanazawa K. Cytokine and hormonal responses in laparoscopic-assisted colectomy and conventional open colectomy. *Surg Today*. 2000;30:107-11.
12. Evans C, Galustian C, Kumar D, Hagger R, Melville DM, Bodman-Smith M, et al. Impact of surgery on immunologic function: comparison between minimally invasive techniques and conventional laparotomy for surgical resection of colorectal tumors. *Am J Surg*. 2009;197:238-45.
13. Huang C, Huang R, Jiang T, Huang K, Cao J, Qiu Z. Laparoscopic and open resection for colorectal cancer: an evaluation of cellular immunity. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:127.
14. Fujii K, Sonoda K, Izumi K, Shiraishi N, Adachi Y, Kitano S. T lymphocyte subsets and Th1/Th2 balance after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. *Surg Endosc*. 2003;17:1440-4.
15. Gitzelmann CA, Mendoza-Sagaon M, Talamini MA, Ahmad SA, Pegoli W Jr., Paldas CN. Cell-mediated immune response is better preserved by laparoscopy than laparotomy. *Surgery*. 2000;127:65-71.
16. Wang H, Wang Y, Xing H, Zhou Y, Zhao J, Jiang J, et al. Laparoscopic surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol reduced postoperative ileus by increasing postoperative treg levels in patients with right-side colon carcinoma. *Med Sci Monit*. 2018;24:7231-7.
17. Cui M, Gong C, Jiang B, Yao Z, Chen L, Di J, et al. Evaluation of immune responses of gastric cancer patients treated by laparoscopic and open gastrectomy. *Med Oncol*. 2015;32:253.
18. Ramanathan ML, MacKay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. The impact of open versus laparoscopic resection for colon cancer on C-reactive protein concentrations as a predictor of postoperative infective complications. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:938-43.
19. Gustafsson UO, Tiefenthal M, Thorell A, Ljungqvist O, Nygrens J. Laparoscopic-assisted and open high anterior resection within an ERAS protocol. *World J Surg*. 2012;36:1154-61.
20. Braga M, Vignali A, Zuliani W, Radaelli G, Gianotti L, Martani C, et al. Metabolic and functional results after laparoscopic colorectal surgery: a randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:1070-7.
21. Wang G, Jiang Z, Zhao K, Li G, Liu F, Pan H, et al. Immunologic response after laparoscopic colon cancer operation within an enhanced recovery program. *J Gastrointest Surg*. 2012;16:1379-88.
22. Glatz T, Lederer AK, Kulemann B, Seifert G, Holzner PA, Hopt UT, et al. The degree of local inflammatory response after colonic resection depends on the surgical approach: an observational study in 61 patients. *BMC Surg*. 2015;15:108.
23. Ogawa K, Hirai M, Katsube T, Murayama M, Hamaguchi K, Shimakawa T, et al. Suppression of cellular immunity by surgical stress. *Surgery*. 2000;127:329-36.
24. Wichmann MW, Eben R, Angele MK, Brandenburg F, Goetz AE, Jauch KW. Fast-track rehabilitation in elective colorectal surgery patients: a prospective clinical and immunological single-centre study. *ANZ J Surg*. 2007;77:502-7.
25. Sammour T, Kahokehr A, Chan S, Booth RJ, Hill AG. The humoral response after laparoscopic versus open colorectal surgery: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2010;164:28-37.
26. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:801-8.

Aortic valve replacement using minimally invasive surgery, a safe technique in our setting: experience of one center

La sustitución valvular aórtica a través de cirugía de mínimo acceso, una técnica segura en nuestro medio: experiencia de un centro

Nora García*, Aníbal Bermúdez, and Tomás Daroca

Department of Cardiovascular Surgery, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, Spain

Abstract

Aim: The aim of this study was to analyze the results of minimum access surgery in comparison with conventional surgery, especially in relation to post-operative (PO) mortality. **Materials and methods:** This study was retrospective observational study, employing regressions, and bivariate correlations in the statistical analysis. A total of 114 patients over 65 years of age referred to cardiac surgery: 57 subjects in the minimum access group and 57 subjects in the sternotomy group. The main variables of interest were: demographic variables, PO course, mainly mortality, as well as duration of admission to critical care and total admission time. **Results:** The mean age was 73.11 years, with 52.6% of women and 47.4% of men, and no significant differences between the pre-operative characteristics of either group. Regarding mortality, this was lower in the minimum access group, statistically significant in the analysis using bivariate correlations. **Conclusions:** Aortic valve replacement using a minimally invasive approach is a safe technique in our environment, despite its necessary learning curve.

Keywords: Mortality. Minimum access surgery. Results. Conventional surgery.

Resumen

Objetivos: Analizar los resultados de la cirugía de mínimo acceso en comparación con la cirugía convencional, especialmente en cuanto a la mortalidad postoperatoria. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo, empleando regresiones y correlaciones bivariadas en el estudio estadístico. Un total de 114 pacientes de más de 65 años derivados a cirugía cardíaca: 57 sujetos en el grupo de mínimo acceso y 57 sujetos en el grupo esternotomía. Las principales variables de interés: demográficas, evolución postoperatoria, sobre todo mortalidad, así como la duración del ingreso en cuidados críticos e ingreso total hospitalario. **Resultados:** La edad media fue de 73,11 años, con un 52,6% de mujeres y 47,4% de hombres, y sin diferencias estadísticamente significativas entre las características preoperatorias de cada grupo. En cuanto a la mortalidad, ésta resultó más baja en el grupo de mínimo acceso, siendo estadísticamente significativo en el análisis por correlaciones bivariadas. **Conclusiones:** La sustitución valvular aórtica mediante cirugía mínimamente invasiva es una técnica segura en nuestro medio, a pesar de su curva de aprendizaje.

Palabras clave: Mortalidad. Cirugía mínimamente invasiva. Resultados. Cirugía convencional.

Correspondence:

*Nora García Borges

C/Almícar Barca, 47, C.P. 11009, Cádiz, Spain.

E-mail: noragb89@gmail.com

Date of reception: 02-04-2021

Date of acceptance: 08-09-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000295

Cir Cir. 2022;90(3):303-309

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

Minimally invasive cardiac surgery is a reality in almost all surgical services, and even in many represents the standard approach for isolated aortic valve replacement (AVR) for the replacement and repair/replacement of the mitral valve. This is due to the fact that, in recent years, the minimally invasive approach has managed to produce results at least no worse than conventional surgery, and better in some respects, such as shorter hospital stays, but above all, it has been possible to establish that it is a safe technique, with a low-associated mortality rate^{1,2}.

However, there are still centers reluctant to use it, or in which interventions of this type are carried out depending on the surgeon assigned. For this reason, the main aim of this study is to present the results of our minimally invasive program for isolated AVR in comparison with those presented by patients with the same pathology operated on using conventional surgery, focusing on post-operative (PO) mortality and also their PO course, to show that it is a safe surgical procedure in our environment. Furthermore, with the greater ageing of the population and the boom in percutaneous techniques, we intend to call for the minimally invasive approach as one of the treatment options to be borne in mind in the decision making of the *Heart Team*³.

Methods

Design

Retrospective observational study of patients undergoing isolated AVR using minimum access surgery or conventional surgery, between January 2016 and December 2019, at the cardiovascular service of our hospital, with a total number of 114 patients, 57 in each of the two groups. All the subjects undergoing AVR were over 65 years of age, since it was decided to initiate the minimally invasive program in patients deemed most fragile, implanting a biological prosthesis without sutures, and a supported prosthesis to those belonging to the conventional surgery group.

The study met with the provisions of the Helsinki Declaration and was approved by the Ethical Committee of Cadiz University Hospital.

Variables analyzed

Demographic data, personal background, and risk factors for each patient were collected. Furthermore,

intraoperative (total ischemia time) and PO data (intubation time, duration of stay in the critical care unit, need for reoperation, among others) were collected, especially the mortality variable in the first 30 days after surgery, by means of the electronic medical history. These variables are divided into two large types:

- Independent variables, which are, in turn, subdivided into three subgroups:
 - Sociodemographic: comprising, age, sex, and body surface
 - Smoking and comorbidities, which are arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, dyslipidemia, and diabetes mellitus
 - Surgical technique or treatment, New York Heart Association (NYHA) scale, ischemia time, heart rate, left ventricular ejection fraction (LVEF), and type of valve lesion
- Dependent variables:
 - Mortality
 - Hospital stay in intensive care unit (ICU)
 - Total hospital stays
 - Bleeding in the first 24 h of the PO period
 - Mediastinitis
 - Reoperation due to bleeding
 - Reoperation due to other causes
 - Intubation time: more or <24 h
 - Respiratory complications: pleural effusion, pneumonia, respiratory infection, atelectasis, and respiratory.

Data analysis

All data obtained have been entered and processed in an Excel® anonymized and encrypted database. Then, they were exported to a Statgraphics data file, where they were statistically processed. Subsequently, the data obtained were analyzed using SPSS statistical programs and applications. Furthermore, to describe the qualitative variables, overall frequencies and percentages were calculated and the ones for each group individually, as well as the 95% confidence index (CI₉₅). However, to describe the quantitative variables, the means and typical deviations together with their 95% confidence interval were calculated, checking first normality with the Kolmogorov-Smirnov test, using the Student's t-test for variables that met the normality criteria and the Mann-Whitney U-test for variables which did not follow normality criteria. Subsequently, pre-operative variables for both groups were analyzed to evaluate whether there were significant differences in said characteristics. Finally,

the dependent and independent variables of both groups were compared to find statistical differences, using regression and bivariate correlation analysis.

Regarding regressions, depending on the variables to be compared, two types were used:

- Logistic regression, if the dependent variable is qualitative
- Multiple linear regressions when the dependent variable is quantitative.

In multiple linear regressions, to evaluate the results, five prior requirements were checked: normality of errors, homoscedasticity, independence of errors, and non-multicollinearity. In respect of the bivariate correlations, whose aim is not causality, but whether one variable is significantly related to another. Thus, if a nominal qualitative variable was correlated with another qualitative one, Cramer's V test was employed (with a value > 0.6 to be a fairly acceptable correlation and > 1 to be perfect), while if a qualitative variable correlated with another qualitative one the Eta Coefficient was employed (with the same values), with a statistical significance (Sig.) lower or equal to 0.05.

Results

In the analysis of the pre-operative characteristics of both groups in this study, no statistically significant differences were found, except in the sex and LVEF variables. This latter was conserved in the entire conventional surgery group and mainly conserved in the minimum access one. For the rest, both groups may be deemed equivalent, as shown in table 1.

Regarding determination of normality of the quantitative variable using the Kolmogorov-Smirnov test; it was found that only the body surface variable had a normal distribution, as shown in table 2:

Concerning the results of the logistic regression of the main variable in this study, PO mortality, no statistical differences were observed when they were compared with the sociodemographic variables, smoking and comorbidities, nor with the third group of independent variables. However, in the bivariate correlations, when comparing the mortality variable with each of the variables individually, statistical significance was found in their analysis both with the surgical technique variable and the NYHA variable. Thus, the minimally invasive technique is correlated with the lower mortality compared to the conventional technique, with a low-power Cramer's V, but with statistical significance, as shown in tables 3 and 4. On

Table 1. Analysis of the pre-operative characteristics

	Mini-sternotomy (n = 57) (%)	Sternotomy (n = 57) (%)	p-value (p < 0.05)
Age	73.98 (72.75-75.21)	72.23 (70.84-73.62)	0.107
Body surface	1.78 (1.73-1.82)	1.79 (1.74-1.83)	0.689
Female sex	38 (66.7)	22 (38.6)	0.005
Smoking	14 (24.6)	19 (33.3)	0.409
BP	45 (78.9)	40 (70.2)	0.390
DM	19 (33.3)	15 (26.3)	0.539
DLP	38 (66.7)	32 (56.1)	0.248
COPD	2 (3.5)	1 (1.8)	1
NYHA			
I	0 (0)	1 (1.8)	0.531
II	32 (56.1)	33 (57.9)	
III	25 (43.9)	22 (38.6)	
IV	0 (0)	1 (1.8)	
LVEF			
Preserved	51 (89.5)	57 (100)	0.012
Diminished	6 (10.5)	0 (0)	
Sinus			
Rhythm	52 (91.2)	47 (82.5)	0.355
AF	4 (7)	7 (12.3)	
Pacemakers	1 (1.8)	3 (5.3)	
Type of valve lesion			
Stenosis	45 (78.9)	43 (75.4)	0.680
Regurgitation	2 (3.5)	1 (1.8)	
Mixed	10 (17.5)	13 (22.8)	

COPD: chronic obstructive pulmonary disease; DLP: dyslipidemia; DM: diabetes mellitus, LVEF: left ventricular ejection fraction; BP: blood pressure.

Table 2. Determination of normality of the quantitative variables using the Kolmogorov-Smirnov test

	Statistics	DF*	Sig.
Age	0.092	114	0.019
Body surface	0.083	114	0.052
Clamping time	0.118	114	0.000
Bleeding in first 24 h	0.164	114	0.000
Stay in ICU	0.286	114	0.000
Hospital stay	0.240	114	0.000

*Degree of freedom
ICU: intensive care unit.

the other hand, the greater the NYHA scale of patients the more it correlates with mortality, with a more acceptable Cramer's V (above 0.6) and statistical significance, as shown in figure 1.

Table 3. Bivariate correlation mortality versus technique or surgical treatment

	Technique		Total
	Mini	Sternotomy	
Mortality			
Yes	0	5	5
No	54	50	104
Total	54	55	109

Table 4. Cramer's V bivariate correlation versus technique or surgical treatment

	Value	Approximate significance
Nominal by Nominal		
Phi	-0.217	0.023
Cramer's V	0.217	0.023
No. of valid cases	109	

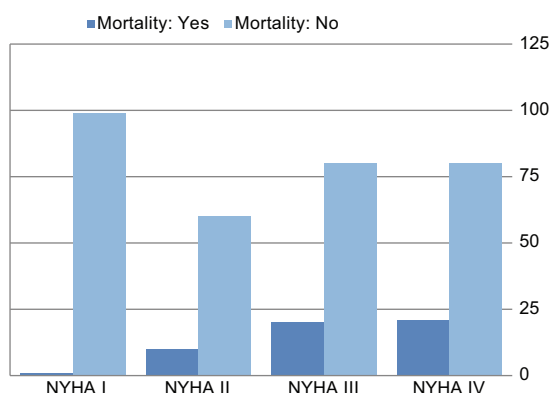


Figure 1. Diagram of bivariate correlation mortality versus NYHA. NYHA: New York Heart Association.

With regard to the results obtained with logistic regression for the reoperation variable due to bleeding, no statistical significance was found, only in the 3rd group was it encountered with the surgical technique variable. However, there was no statistical significance in the correlations of this variable with the rest of the variables in this study, except, once again, in the surgical technique, with a low Cramer's V.

The results obtained in the logistic regressions of the intubation time and respiratory complications variables showed no statistical significance, not even in the correlations, only in minor variables such as body surface or type of lesion. Concluding with the logistic regression results, in the reoperation due to other

causes variable, there was no statistical significance, and not with the bivariate correlations either.

However, the results of the multiple linear regressions, in which the quantitative variables were analyzed (total hospital stay, admission to ICU, and bleeding in the first 24 h), in the total hospital stay and time in the ICU, statistical significance was found in favor of the conventional surgery group, regarding three variables: surgical technique, NYHA, and ischemia time. In this way, these results show that the conventional technique is related to lower admission times, both in the ICU and total, probably influenced by the first cases of the learning curve for mini-sternotomy, which had more incidents in its early development and admission time. As regard the NYHA scale and ischemia time, these results show that the greater the NYHA scale and the longer the ischemia time, the longer the admission time, are shown in table 5. These results analyzed with the corresponding analysis of variance (ANOVA) showed that said regression presented acceptable results and with statistical significance.

However, no statistically significant results were found in the correlations or variables for ICU admission or total hospital stay.

Finally, in respect of the linear regression results for the bleeding in the first 24 PO h variable, these only showed statistical significance in the 3rd group of independent variables, specifically in these two: technique and type of lesion. These results are probably due to the greater need for reintervention due to bleeding in the 1st h in the first cases of the mini-sternotomy group. However, in the corresponding ANOVA, it can be seen that these results are not very adequate or significant. As regard the correlations of the bleeding in first 24 h variable, no statistical significance was found with any of the variables analyzed individually.

Discussion

Minimal access surgery has shown numerous advantages, such as shorter stay in the ICU, less bleeding, fewer respiratory complications, and among others. It has also been established that it is a safe approach in terms of mortality, especially for AVR⁴. Concerning safety of the technique, and hence related mortality, in our study, despite the small sample size, we have been able to establish that minimally invasive surgery correlates with a lower mortality rate compared to the conventional technique, with a low but

Table 5. Linear regression hospitalization ICU versus 3rd group of variables

	ICU	Technique	NYHA	Ejection	Rate	Lesion	Ischemia
Pearson correlation							
ICU	1.000	-0.225	0.213	-0.059	-0.035	-0.048	0.168
Technique	-0.225	1.000	-0.073	-0.189	0.191	0.103	0.199
NYHA	0.213	-0.073	1.000	0.066	0.006	-0.142	-0.174
Ejection	-0.059	-0.189	0.066	1.000	0.025	-0.101	0.003
Rate	-0.035	0.191	0.006	0.025	1.000	0.027	0.103
Lesion	-0.048	0.103	-0.142	-0.101	0.027	1.000	0.013
Ischemia	0.168	0.199	-0.174	0.003	0.103	0.013	1.000
Sig. (unilateral)							
ICU		0.020	0.026	0.297	0.376	0.333	0.063
Technique	0.020		0.255	0.043	0.041	0.175	0.035
NYHA	0.026	0.255		0.276	0.480	0.099	0.057
Ejection	0.297	0.043	0.276		0.410	0.180	0.490
Rate	0.376	0.041	0.480	0.410		0.404	0.176
Lesion	0.333	0.175	0.099	0.180	0.404		0.454
Ischemia	0.033	0.035	0.057	0.490	0.176	0.454	
N							
ICU	84	84	84	84	84	84	84
Technique	84	84	84	84	84	84	84
NYHA	84	84	84	84	84	84	84
Ejection	84	84	84	84	84	84	84
Rate	84	84	84	84	84	84	84
Lesion	84	84	84	84	84	84	84
Ischemia	84	84	84	84	84	84	84

ICU: intensive care unit; NYHA: New York Heart Association.

statistically significant Cramer's V, it being implanted furthermore in patients over 65 years of age with aortic disease. In the study by Paredes et al., mortality in the mini-sternotomy group was practically 0%, while that of the sternotomy group was 5%, with an evaluation of comorbidity in each group using the EUROS-CORE risk scale, the most used in cardiac surgery, presenting no statistically significant differences between both techniques. In the Mihaljevic et al. study, it was not statistically significant, but the early mortality rate was lower in the minimum access group compared to the conventional one, 2% as against 2.7%, respectively^{4,5}.

With regard to total hospital stay and PO stay in the ICU, according to the literature, in our study, the results did not show in favor of said technique; moreover, they favored the conventional surgery group in the regressions analyses. This is probably due to the first cases of the minimally invasive approach which returned a larger number of incidents in the early PO period and which, for this reason, lengthened stay times. Furthermore, it highlights that in the results of the bivariate correlations, no statistical significance was obtained; therefore, the surgical technique variable does not correlate significantly with the total

hospital stay and ICU stay time. Likewise, being a small sample, these first cases probably had a greater effect on the results.

However, in published studies, such as the one by Khoshbin et al., a meta-analysis, they obtained statistical significance in the lower average stay in the ICU variable of the mini-sternotomy group, and in the study by Mihaljevic et al., patients in the AVR group undergoing the minimum access technique had a lower mean total hospital time, a higher percentage being discharged in < 4 days, resulting statistically significant^{4,5}.

In the published literature concerning intubation time and the emergence of respiratory complications, we can find, by way of example, that in the study by Filip et al., the mean intubation time in the mini-sternotomy group was 8 h, while the mean of the sternotomy group was 10 h, with a ($p = 0.045$), and that in the study by Young et al., a difference of 2 h was obtained in the mean intubation time across both techniques, in favor of mini-sternotomy. For its part, the study by Paredes et al. a retrospective study of 615 patients undergoing AVR, of whom 83 were operated on using minimum access surgery, it was encountered that the minimally invasive group presented

a lower proportion of cases of pleural effusion, respiratory failure, and respiratory infection^{2,6,7}. The results of our study do not show the aforementioned, given that no statistical significance in favor of minimum access surgery in either the regressions or in the corresponding correlations, probably due to the following:

- A huge advance in the PO handling of mechanical ventilation, with an ever increasing tendency, whatever the surgical approach employed, toward fast track and ultrafast track⁸.
- The learning curve associated with a new technique, with more precise incisions, and more unstable sternal closures in comparison to when it is an internalized technique such as conventional sternotomy.

Another advantage associated with minimum access surgery is lower emergence of PO bleeding, since lesser surgical aggression produces less bleeding, as well as the need to reoperate for this reason. In our study, average bleeding was lower in the mini-sternotomy group compared to the sternotomy one, with a mean of 247.02 ml compared to an average of 285.79 ml, without being statistically significant. While, in the results of the linear regression analysis, the bleeding in the first 24 h variable was statistically significant compared to technique and type of valve lesion variables, consequently despite presenting a lower bleeding average, the mini-sternotomy group showed greater need for reoperation due to bleeding in the immediate PO period. This is probably due to the first cases of the learning curve, where the basics of this new technique were being established.

Notwithstanding, it is to be highlighted that the ANOVA analysis of this regression shows that these results are not very adequate or significant. This variable is difficult to evaluate due to the fact that a multitude of factors affect it, such as prior antiaggregant/anticoagulant drugs taken by the patient, among others. Besides, in our center, it coincided with the implantation of the system of assessment of the state of coagulation, thromboelastography, or ROTEM, which enables patient coagulation to be evaluated, as well as guide the transfusion strategy, which helped management of PO bleeding. In the literature, the meta-analysis by Phan et al. did not find any difference in the need to reoperate, whether for bleeding or for any other cause, between groups, and in the study by Filip et al., the need for further

intervention caused by bleeding in the sternotomy group was greater^{6,9}.

As far as the need for further intervention for other causes is concerned, in the results of our study, a greater need for further intervention due to incidents with the drainage tube (entrapment of the tube or absence of/poor drainage) was found in the mini-sternotomy group, due especially to the early cases, in which learning was taking place about where best to place said tube and more incidents occurred with this. Once the learning curve had been overcome no further incidents took place. This is reflected in the results of the regressions for this variable, in which no statistical differences were found between each group.

Furthermore, minimum access surgery has been called into question, because it is related to longer ischemia times, especially in the learning curve. However, the advent of sutureless prostheses has enabled prosthesis implantation time to be reduced, as was demonstrated in the study by Young et al., where the combination of mini-sternotomy and sutureless prosthesis achieved a reduction in clamping time, with a mean of 41 min compared to a mean of 54 min in the sternotomy group, with $p < 0.0001$ ⁷. In our study, no statistical significance was reached in the ischemia time in the minimum access group and the conventional surgery one, with means of 60 min and 64 min, respectively, which is probably due to the learning curve associated with a new surgical technique, as well as the curve associated with implantation of a new prosthesis.

In the rest of the variables in our study, mediastinitis, heart rate, and type of valve lesion, no statistically significant differences were obtained between both groups. What we would like to highlight is that LVEF did obtain a statistically significant difference in favor of the sternotomy group, since it could explain the more insidious PO period, in which some patients in the minimum access group presented, due to interventions being performed with greater deterioration of contractility.

Study limitations

- Because it was retrospective, it prevents correct planning as well as randomization of patients
- Being a recently implanted technique with certain inclusion criteria, the resulting sample is small. It is also affected by the fact that many patients

over 65 years of age with aortic disease are referred for percutaneous treatment

- The lack of data for some patients made it impossible to calculate the EuroSCORE scale.

Conclusions

Minimum access cardiac surgery for AVR is a safe technique in our environment, correlating with lower PO mortality compared to the conventional technique. For this reason, it is an alternative that should be considered by the Heart Team, both to conventional surgery, and other treatment techniques, such as percutaneous routes, in patients over 65 years of age with aortic disease. Furthermore, it is an increasingly mainstream approach; in which PO management is very important for favoring more rapid recovery.

However, our study has not been able to show any other advantages associated with minimally invasive surgery, above all regarding hospital stay and in the stay in ICU, probably due to the sample size and due to the inevitable learning curve linked to every new surgical technique and new valve prosthesis.

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge the cardiovascular surgery team.

Funding

The authors declare that this study has not received any funding.

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 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. Valderrama-Marcos JF, González-González S, Calleja-Rosas F. Minimally invasive cardiovascular surgery: something more than tiny scars? *Cardiocoore*. 2016;51:141-5.
2. Paredes FA, Cánovas SJ, Gil O, García-Fuster R, Hornero F, Vázquez A, et al. Cirugía mínimamente invasiva para el recambio valvular aórtico. Una técnica segura y útil más allá de lo estético. *Rev Española Cardiol*. 2013;66:695-9.
3. Borger MA. Introduction: minimally invasive aortic valve surgery supplement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:i1-2.
4. Mihaljevic T, Cohn LH, Unic D, Aranki SF, Couper GS, Byrne JG. One thousand minimally invasive valve operations: early and late results. *Ann Surg*. 2004;240:529-34.
5. Khoshbin E, Prayaga S, Kinsella J, Sutherland FW. Mini-sternotomy for aortic valve replacement reduces the length of stay in the cardiac intensive care unit: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2011;1:e000266.
6. Filip G, Bryndza MA, Konstany-Kalandyk J, Piatek J, Wegrzyn P, Cernowicz P, et al. Ministernotomy or sternotomy in isolated aortic valve replacement? Early results. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2018;15:213-8.
7. Young CP, Sinha S, Vohra HA. Outcomes of minimally invasive aortic valve replacement surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53:i19-23.
8. Fernández B. Fast track and ultrafast track in cardiac surgery: pros and cons. *Rev Mex Anesthesiol*. 2010;33:56-8.
9. Phan K, Xie A, Di Eusario M, Yan TD. A meta-analysis of minimally invasive versus conventional sternotomy for aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg*. 2014;98:1499-511.

Indocyanine green clearance test as a predictor of chemotherapy liver toxicity and post-operative complications in patients with colorectal liver metastases

La prueba de aclaramiento del verde de indocianina como predictor de daño hepático inducido por quimioterapia y de complicaciones posoperatorias en pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal

Sergio Cortese¹, María I. Peligros², Emma Sola², Pilar García-Alfonso³, and José M. Tellado^{1*}

¹Department of General and Digestive Surgery; ²Department of Pathology; ³Department of General Oncology. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain

Abstract

Objective: This study aims to investigate the relationship between the pre-operative indocyanine green (ICG) test, the chemotherapy-associated liver injury (CALI), and the development of severe post-operative complications (POC) in patients operated of colorectal liver metastases (CRLMs). **Materials and methods:** Sixty-nine patients previously treated with chemotherapy and submitted to liver resection for CRLM were retrospectively studied. Two pathologists independently reviewed the pathological specimens and assessed the presence of CALI. The correlation between ICG clearance and specific pathological features was analyzed. In addition, a logistic regression analysis was performed to seek for pre-operative factors associated with severe complications. **Results:** After a mean of 10.6 (\pm 7.5) chemotherapy cycles, 44 patients (63.8%) developed CALI. ICG retention rate at 15 min (ICG-R15) was not statistically different between patients with and without CALI and it could only discriminate the presence of centrilobular fibrosis. Rate of severe complications was almost 6-fold in patients with CALI compared to patients without CALI ($p = 0.024$). ICG-R15 $\geq 10\%$ was the only independent risk factor associated with severe POC at multivariable logistic regression (OR = 4.075 95%CI: 1.077-15.422, $p = 0.039$). **Conclusions:** Pre-operative ICG clearance test, although not useful to identify patients with hepatic drug toxicity, is a strong predictor for the development of severe post-hepatectomy complications.

Keywords: Drug toxicity. Liver neoplasm. Liver function test. Post-operative complications.

Resumen

Objetivo: Investigar la relación entre el test de aclaramiento del verde de indocianina (ICG) preoperatorio, las alteraciones patológicas derivadas de la quimioterapia (CALI) y el desarrollo de complicaciones posoperatorias en los pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de cáncer colorrectal (MCCR). **Material y métodos:** Sesenta y nueve pacientes previamente tratados con quimioterapia y operados de MCCR se estudiaron de manera retrospectiva. Dos patólogas revisaron independientemente el parénquima hepático no tumoral de los especímenes y determinaron la presencia de daño quimio-inducido. Se analizó la correlación entre el aclaramiento de ICG y las diferentes alteraciones anatómo-patológicas encontradas. Además, se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores preoperatorios asociados con las complicaciones

Correspondence:

*Jose M. Tellado MD, FACS
c/Doctor Esquerdo, 46, C.P. 28007, Madrid, Spain.
E-mail: josemaria.tellado@salud.madrid.org

Date of reception: 08-04-2021
Date of acceptance: 25-05-2021
DOI: 10.24875/CIRU.21000313

Cir Cir. 2022;90(3):310-318
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/>).

posoperatorias. **Resultados:** Tras una media de 10.6 (\pm 7.5) ciclos de quimioterapia, 44 pacientes (63.8%) desarrollaron CALI. La tasa de retención de ICG a los 15 minutos (ICG-R15) no fue estadísticamente diferente entre los pacientes con y sin CALI y solo pudo discriminar la presencia de fibrosis centrolobulillar. La tasa de complicaciones severas posoperatorias fue 6 veces superior en los pacientes con CALI, comparada con aquella de los pacientes sin CALI ($p = 0.024$). Un ICG-R15 $\geq 10\%$ fue el único factor de riesgo independiente asociado a complicaciones severas (OR = 4.075 95%CI: 1.077-15.422, $p = 0.039$). **Conclusiones:** La prueba preoperatoria de aclaramiento del ICG, a pesar de no identificar eficazmente los pacientes con daño por quimioterapia, es un fuerte predictor de desarrollo de complicaciones severas posoperatorias.

Palabras clave: Toxicidad por fármacos. Metástasis hepáticas. Test de función hepática. Complicaciones posoperatorias.

Introduction

Surgical resection is the only treatment option that can offer long-lasting survival in patients with colorectal liver metastases (CRLMs)¹. Modern chemotherapeutic agents have led to an increase of resectability in those patients with initially unresectable CRLM². However, the advantages of the neoadjuvant treatment may be hampered by the side effects of chemotherapy on the non-tumoral liver. Different macroscopic and histopathological entities related to the use of these drugs have been documented. Oxaliplatin-based regimens are associated with hepatic sinusoidal congestion (“blue liver”), caused by the rupture of the sinusoidal membrane and the collagenization of perisinusoidal space³, while various degrees of liver steatosis and steatohepatitis (“yellow liver”) may follow irinotecan-based schemes^{4,5}.

Sinusoidal obstructive syndrome (SOS) and chemotherapy-associated steatohepatitis (CASH) have been associated with a higher post-operative mortality, morbidity, and in-hospital stay after major hepatectomy^{6,7}.

An adequate pre-operative evaluation of the liver functional reserve and, hypothetically, of parenchymal injury, should be the cornerstone of prevention from the risk of post-operative liver-related complications. Indocyanine green (ICG) retention rate at 15 min (ICG-R15) is a validated test of hepatic function, useful to calculate the security volume threshold before hepatic resection in patients with underlying cirrhosis^{8,9} and in other different settings¹⁰.

The primary goal of this study is to study the relationship between pre-operative ICG-R15 and the severity of chemotherapy-associated liver injury (CALI). The secondary objective is to investigate the predictive value of pre-operative variables on the development of post-operative complications (POCs).

Materials and methods

Patient's selection

For the purposes of this study, we selected 69 patients out of our prospectively maintained database of consecutive patients who underwent curative resection for CRLM at our hospital over a 7-year period, on the basis of the following selection criteria: (1) availability of sufficient non-tumoral liver parenchyma for pathological analysis; (2) preoperatively recorded ICG test values; (3) no chronic underlying liver disease, and (4) known data about pre-operative chemotherapy (adjuvant post-colectomy and/or neoadjuvant before hepatic surgery). We discarded patients submitted to synchronous liver and bowel surgery (who could show morbidity not related to the liver procedure) and with previous portal embolization (who could present parenchymal and vascular alterations not related to chemotherapy). The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

Pre-operative chemotherapy

Chemotherapy protocols were simplified into three groups: (1) oxaliplatin group (who received FOLFOX); (2) irinotecan group (who received FOLFIRI); and (3) sequential group (patients who switched from FOLFOX to FOLFIRI or vice versa). In about two-thirds of the patients, a monoclonal antibody (cetuximab or bevacizumab) was included in the chemotherapeutic regimen. Clinical decision-making of each case went throughout a weekly discussion at the Multidisciplinary Committee of our Hospital devoted to digestive cancer.

Pre-operative planning

Number, size, and location of lesions together with liver vascular inflow and outflow were evaluated with

a pre-operative computed tomography (CT) scan performed 4-6 weeks before surgery; a magnetic resonance was realized in all the cases of ill-defined lesions. A 3D liver reconstruction and a volumetric study based on the pre-operative CT were performed. In major hepatectomies, a future liver remnant volume of at least 30% of the total liver volume was considered adequate.

From serum aspartate aminotransferase (AST) level and platelet count recorded before surgery, we calculated the AST-to-platelet ratio index (APRI) score¹¹, to be correlated with pathologic findings.

ICG test was performed the day before surgery, injecting intravenously a bolus of 0.5 mg/kg of body weight of the fluorescent dye ICG (ICG-PULSION, Germany) and recording the retention rate at 15 min (ICG-R15 as a percentage) during the hepatic clearance time by means of pulse spectrophotometry (PULSION Medical System, Germany). An impaired ICG clearance did not preclude the performance of major resections (≥ 3 Couinaud segments). However, whenever feasible, parenchymal sparing resections were preferred, trying to assure an oncological tumor-free margin of at least 1 mm¹².

Surgical procedure

In all patients, we performed a thoroughly intraoperative restaging ultrasound (US) (MyLab™70 XVG, Esaote Platform, Italy). A contrast-enhanced US (SonoVue, Bracco, Italy) was realized in the cases of doubtful or isoechoic lesions.

Liver transection was generally realized with the complementary use of Cavitron US surgical aspirator (CUSA, Tyco Healthcare, USA) and LigaSure (Covidien, UK). Low central venous pressure (< 4 mmHg) was maintained during the transection phase to minimize venous bleeding; intermittent pedicle clamping (Pringle maneuver) was used on demand. Low-intensity radiofrequency (TissueLink, Medical Inc., USA) was used to cauterize the parenchymal transection surface.

Pathological analysis

Histopathological injury in the non-tumoral liver parenchyma was assessed reviewing archival pathological specimens (previously formalin-fixed, paraffin-embedded, and stained with hematoxylin/eosin and Masson's trichrome), selecting non-neoplastic areas distant from the tumor. All the specimens were

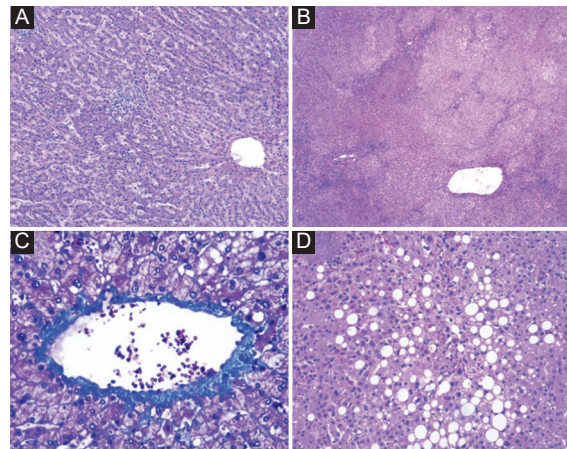


Figure 1. **A:** low-power examination of the liver reveals sinusoidal dilatation of centrilobular and mediolobular areas. **B:** at $\times 4$ is shown nodular hyperplasia areas delimited by portal tracts and atrophic hepatocytes. **C:** high-power examination reveals fibrous tissue (arrow) around centrilobular vein. **D:** low-power photomicrograph shows severe macrovesicular steatosis. (A, B, and D on hematoxylin and eosin stain; C on Trichrome Masson stain).

reviewed independently by two pathologists (I.P. and E.S.) who were unaware of any clinical data related to pre-operative chemotherapy.

SOS (Fig. 1A) was punctuated using the pathological score reported by Rubbia-Brandt et al.³ and considered pathological when it reached a Grade 2 or 3 over 3. The presence of nodular regenerative hyperplasia (NRH) (Fig. 1B) and centrilobular vein fibrosis (CVF) (Fig. 1C) was also assessed¹³. CASH (Fig. 1D) was evaluated by means of the non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score, as reported by Kleiner et al.¹⁴, and classified as pathological with a score of 4 or superior. To simplify the analysis, CALI was considered to be present if the non-tumoral parenchyma showed at least a pathological SOS, a pathological NAFLD, or the association of CVF and NRH.

Post-operative evaluation

Post-operative morbidity was classified using the Clavien-Dindo scale¹⁵, and major complications were classified as Clavien-Dindo III-V. An abdominal contrast-enhanced CT was realized in every case of suspected surgical complication. Post-hepatectomy liver failure (PHLF) was defined using the "50-50" criteria (prothrombin time < 50% and total bilirubin 50 micromol/L at post-operative day 5)¹⁶. Bile leakage was defined as bile-stained liquid in the abdominal drainage at any moment after hepatectomy, after

percutaneous puncture, or found during relaparotomy. Post-operative mortality was considered in the 90 days following surgery.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS software (version 25.0, IBM, USA). To compare variables between groups, Student's t, two-tailed Mann-Whitney, Chi-square, and Fisher's exact tests were used when appropriate. All predictors with $p < 0.10$ by univariate analysis were considered in the multivariate model. A multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent factors. Prediction accuracy was evaluated with the area under the receiver operating characteristic curve. $p < 0.05$ was considered to indicate a statistically significant difference.

Results

Patient's characteristics

The clinicopathological characteristic and surgical procedures of the entire cohort are listed in table 1. Of the 69 patients analyzed, 58.6% were male and 41.4% were female. Mean age was 59.6 (\pm 12.1) years. Liver metastasis was synchronous with the primary tumor in 63.8% of cases, and patients presented an average of 4.9 (\pm 5.5) liver nodules. Fifty-nine patients (85.5%) received FOLFOX, 2 patients (2.9%) received FOLFIRI, and 8 patients (11.6%) received both regimens sequentially. A median of nine chemotherapy cycles (interquartile range 5.0-14.0) were delivered in each patient with a median interval before surgery of 6.4 weeks (interquartile range 5.0-11.6 weeks). Major resections represented 47.8% of the total procedures, minor resections (1 or 2 Couinaud segments) 37.7%, and non-anatomical wedge resections represented 14.5%. Radiofrequency ablation (RFA) was associated to liver resection in 19 cases (27.5%).

Pathological analysis and prediction of CALI

Pathological analysis of non-tumoral liver detected CALI in 44 liver specimens (63.8%), while the remaining 25 (36.2%) showed a normal parenchyma or did not fulfill the criteria of CALI. The subtypes of pathological injuries described are shown in figure 2.

Table 1. Patient's characteristics

Characteristic	Value
Total no. of patients	69
Sex (male/female)	40/29
Age, years	59.6 (12.1)
Synchronous metastases (%)	44 (63.8)
Extrahepatic disease (%)	14 (20.3)
No. of liver metastases	4.9 (5.5)
Pre-operative CEA \geq 10 ng/ml (%)	20 (29.0)
Maximum size of metastases, mm	32.2 (20.0)
Chemotherapeutic agents	
Oxaliplatin group (%)	59 (85.5)
Irinotecan group (%)	2 (2.9)
Sequential group (oxaliplatin and irinotecan) (%)	8 (11.6)
Use of bevacizumab (%)	35 (50.7)
Use of cetuximab (%)	15 (21.7)
No. of chemotherapy cycles, median (IQR)	9.0 (5.0-14.0)
Chemotherapy washout period, weeks, median (IQR)	6.4 (5.0-11.6)
Type of hepatic resection	
Major resection (e 3 Couinaud segments) (%)	33 (47.8)
Minor resection (1 or 2 Couinaud segments) (%)	26 (37.7)
Wedge resection/s (%)	10 (14.5)
Associated RFA (%)	19 (27.5)

Data are expressed as mean (standard deviation), median (interquartile range, IQR), or number (percentage), when indicated

CEA: carcinoembryonic antigen; RFA: radiofrequency ablation.

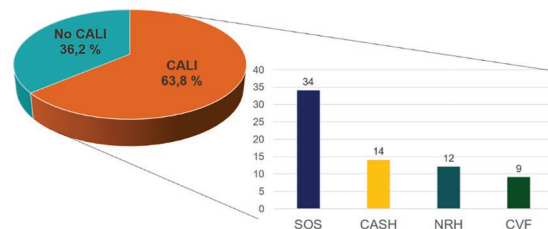


Figure 2. Proportion of patients with and without CALI. In the histogram, individual pathological features and their frequencies are specified. CALI: chemotherapy-induced liver injury; CASH: chemotherapy-associated steatohepatitis; CVF: centrilobular vein fibrosis; NRH: nodular regenerative hyperplasia; SOS: sinusoidal obstructive syndrome.

Patients with CALI were older and of male sex in a higher proportion compared to patients without CALI, although not significantly ($p = 0.071$ and $p = 0.076$, respectively) (Table 2). The presence of dyslipidemia was strongly associated with the development of CALI ($p = 0.033$), which, in turn, showed a dose-dependent

Table 2. Comparison of pre-operative characteristic between patients with and without chemotherapy-associated liver injury (CALI)

Pre-operative characteristics	Non-CALI (n = 25)	CALI (n = 44)	P
Age, years	56.2 (11.2)	61.6 (12.2)	0.071
Age ≥ 65 years (%)	8 (32.0)	21 (47.7)	0.203
Male sex (%)	11 (44.0)	29 (65.9)	0.076
Diabetes (%)	2 (8.0)	2 (4.5)	0.460
Dyslipidemia (%)	2 (8.0)	13 (29.5)	0.033
BMI ≥ 28 kg/m ² (%)	3 (12.0)	5 (11.4)	0.611
Alkaline phosphatase, U/L	104.6 (37.4)	98.4 (40.5)	0.543
Alanine aminotransferase, U/L	27.1 (11.4)	30.0 (27.4)	0.619
Aspartate aminotransferase, U/L	30.3 (14.7)	30.0 (21.7)	0.950
ICG-PDR, %/min	19.3 (6.2)	17.7 (4.2)	0.203
ICG-R15, %	7.5 (4.8)	8.9 (5.0)	0.267
ICG-R15 ≥ 10% (%)	7 (28.0)	16 (36.4)	0.479
Platelet count (10 ³ /mm ³)	198.1 (48.4)	209.3 (75.3)	0.505
APRI score	0.52 (.27)	0.51 (.33)	0.879
No. of chemotherapy cycles	9.6 (8.2)	11.2 (7.2)	0.426
≥ 0.426 chemotherapy cycles (%)	10 (40.0)	27 (61.4)	0.087
≥ 12 chemotherapy cycles (%)	6 (24.0)	21 (47.7)	0.049
Chemotherapy washout period, weeks	10.7 (14.3)	15.6 (19.7)	0.292
Use of both oxaliplatin and irinotecan (%)	4 (16.0)	4 (9.1)	0.312
Use of irinotecan (%)	4 (16.0)	6 (13.6)	0.525
Use of bevacizumab (%)	11 (44.0)	24 (54.5)	0.400
Use of cetuximab (%)	7 (28.0)	8 (18.2)	0.342

Data are expressed as mean (standard deviation), or number (percentage), when indicated. P values refer to Student's t or two-tailed Mann-Whitney for continuous variables and Chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables
 CALI: chemotherapy-associated liver injury; BMI: body mass index; ICG-PDR: indocyanine green plasma disappearance rate; APRI: aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; ICG-R15: indocyanine green retention rate at 15 min.

onset, being significantly more frequent after 12 cycles of chemotherapy (p = 0.049).

None of the pre-operative routine laboratory tests (aminotransferases, alkaline phosphatase, and platelet count) reflected the presence of CALI. APRI score was similar between patients with and without CALI (p = 0.879). ICG-R15 showed a trend to be more pathological in patients with CALI (8.9 ± 5.0%), compared to patients without CALI (7.5 ± 4.8%) but without statistical significance (p = 0.267).

Considering separately each pathological injury described, a significant relationship could be found between ICG-R15 and the presence of CVF, but only when the pathological cutoff was set at 16% (Table 3).

CALI, ICG-R15, and post-operative outcomes

Patients with CALI experienced a higher incidence of severe POC (25.0%), compared to the group without CALI (4.0%, p = 0.024), being the two groups comparable with respect to tumoral burden, proportion of major resections, association with RFA, and use of laparoscopic technique (Table 4). Furthermore, in-hospital stay was significantly longer in patients with CALI (a mean of 11.0 ± 10.1 days vs. 7.3 ± 4.4 days in patients without liver injury, p = 0.039).

Mortality, bile leakage, red blood cell (RBC) transfusion rate, and incidence of PHLF were not different between patients with and without CALI. Patients with a pathological ICG-R15 showed higher incidence of severe POC (p = 0.043) and a higher rate of perioperative RBC transfusion (p = 0.032) compared to those with a normal ICG-R15 (Table 4). In a sub-analysis of the 33 major liver resections realized, PHLF developed in four patients among 13 with ICG-R15 ≥ 10% (30.8%) and only in two out of the 20 with ICG-R15 < 10% (10.0%, p = 0.147). Meanwhile, no significant differences in the liver tumor status and operative procedure were seen between these two groups.

Prediction of major POC

Among all the pre-operative and surgical variables analyzed, only a pathological ICG-R15 (≥ 10%) was found to be an independent predictor of severe POC, including death (OR = 4.075, 95% C.I.: 1.077-15.422, p = 0.039, AUC 0.738) (Table 5). Use of RFA (vs. non-use) seemed to be a protective factor against POC (p = 0.094 at univariate analysis) and was included in the multivariate model, but did not show significance as an independent factor (p = 0.106).

Discussion

CALI may play an important role in the morbidity and mortality after hepatic resection for CRLM. Since the first description of SOS by Rubbia-Brandt

Table 3. Comparison of pathological features of chemotherapy liver toxicity and patients with two cutoffs (at 10% and at 16%) of indocyanine green retention rate (ICG-R15)

Pathological injury	ICG-R15 < 10% (n = 46)	ICG-R15 ≥ 10% (n = 23)	p	ICG-R15 < 16% (n = 62)	ICG-R15 ≥ 16% (n = 7)	p
Sinusoidal obstructive syndrome (Grade 2 o 3) (%)	23 (50.0)	11 (47.8)	0.865	31 (50.0)	3 (42.9)	0.517
Centrilobular vein fibrosis (%)	4 (8.7)	5 (21.7)	0.129	6 (9.7)	3 (42.9)	0.042
Nodular regenerative hyperplasia (%)	7 (15.2)	5 (21.7)	0.500	9 (14.5)	3 (42.9)	0.095
CASH (NAFLD activity score ≥ 4) (%)	8 (17.4)	6 (26.1)	0.397	12 (19.4)	2 (28.6)	0.436

Data are expressed as number (percentage). P values refer to Chi-square or Fisher's exact tests

CASH: chemotherapy-associated steatohepatitis; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; ICG-R15: indocyanine green retention rate at 15 min.

Table 4. Comparison of intraoperative and post-operative outcomes in patients with and without CALI and between those with a normal versus ICG-R15

Characteristic	Non-CALI (n = 25)	CALI (n = 44)	p	ICG R15 < 10% (n = 46)	ICG R15 < 10% (n = 23)	p
Tumor maximum diameter, mm	28.4 (16.5)	34.3 (21.6)	0.241	31.8 (21.7)	33.0 (16.5)	0.817
No. of metastases	6.2 (7.1)	4.1 (4.2)	0.116	4.7 (5.7)	5.2 (5.1)	0.702
Major resections (≥ 3 Couinaud segments) (%)	11 (44.0)	22 (50.0)	0.632	20 (43.5)	13 (56.5)	0.307
Laparoscopy (%)	1 (4.0)	6 (13.6)	0.199	5 (10.9)	2 (8.7)	0.571
Pringle maneuver, minutes	18.7 (9.4)	17.9 (11.7)	0.879	17.3 (10.1)	21.5 (11.3)	0.490
Associated RFA (%)	9 (36.0)	10 (22.7)	0.235	12 (26.1)	7 (30.4)	0.703
Minor complications (Clavien-Dindo I-II) (%)	5 (20.0)	6 (13.6)	0.488	6 (13.0)	5 (21.7)	0.352
Severe complications (Clavien-Dindo III-V) (%)	1 (4.0)	11 (25.0)	0.024	5 (10.9)	7 (30.4)	0.043
Bile leakage (%)	2 (8.0)	4 (9.1)	0.625	4 (8.7)	2 (8.7)	0.686
Post-operative mortality (90 days) (%)	0 (0)	1 (2.3)	0.453	0 (0)	1 (4.3)	0.333
Liver failure (%)						
All resections (n = 69)	2 (8.0)	5 (11.4)	0.501	3 (6.5)	4 (14.4)	0.161
Major resections (n = 33)	2 (18.2)	4 (18.2)	0.671	2 (10.0)	4 (30.8)	0.147
RBC transfusion (%)	2 (8.0)	7 (13.6)	0.294	3 (6.5)	6 (26.1)	0.032
In-hospital stay, days	7.3 (4.4)	11 (10.1)	0.039	8.9 (9.1)	11.3 (7.2)	0.279

Characteristics related to tumoral burden and surgical technique are also compared. P values refer to Student's t or two-tailed Mann-Whitney for continuous variables and Chi-square or Fisher's exact tests for categorical variables. Data are expressed as mean (standard deviation) or number (percentage), when indicated

CALI: chemotherapy-associated liver injury; ICG-R15: pathological indocyanine green retention rate; RFA: radiofrequency ablation; RBC: red blood cell.

et al.³, additional features of morphological change in non-tumoral liver due to oxaliplatin have been documented, such as centrilobular and perisinusoidal fibrosis, peliosis, and nodular hyperplasia¹³. Subsequently, other authors pointed out the usefulness of semi-quantitative grading of anti-CD34 antibodies (a marker of sinusoidal capillarization)¹⁷, and of nuclear proliferation markers¹⁸ as measurable hallmarks of CALI.

Irinotecan-induced steatohepatitis has been associated with higher post-operative mortality⁷, while the presence of SOS can be the cause of higher morbidity¹⁹, transfusion rate²⁰, and liver dysfunction (ascites and liver failure)²¹. Despite other studies could not show a clear association between CALI and a worse post-operative outcome^{22,23}, a recent review and meta-analysis that include eight retrospective Eastern and Western publications, gathering more than 700 patients²⁴,

Table 5. Univariate and multivariate analysis of the influence of pre-operative factors and surgical technique on the development of severe post-operative complications and mortality (Dindo-Clavien Grades III-V) in the study cohort (n = 69)

Variables	Univariate analysis (p)	Odds ratio	95% CI	p
Age ≥ 65 years	0.161	-	-	-
Male sex	0.368	-	-	-
Dyslipidemia	0.715	-	-	-
Diabetes	0.137	-	-	-
BMI ≥ 28 kg/m ²	0.137	-	-	-
Synchronic metastases (vs. metachronic)	0.294	-	-	-
Four or more nodules	0.803	-	-	-
More than 12 chemotherapy cycles	0.121	-	-	-
Tumor major diameter ≥ 30 mm	0.178	-	-	-
APRI score > 0.5	0.200	-	-	-
ICG-R15 ≥ 10%	0.043	4.075	1.077-15.422	0.039
Major hepatectomy	0.131	-	-	-
Non-use versus use of RFA	0.094	0.167	0.019-1.463	0.106
Open surgery (versus laparoscopy)	0.649	-	-	-

APRI: aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; BMI: body mass index; RFA: radiofrequency ablation.

strongly suggest that sinusoidal dilatation and steatohepatitis are associated with severe post-operative morbidity and liver dysfunction, respectively.

In this context, it seems to be very useful to have a non-invasive diagnostic tool to predict the grade of CALI to better select and prepare especially those patients requiring a major hepatectomy. ICG clearance determination is a trustful bedside test largely employed, especially in Eastern countries, to assess hepatic functional reserve in patients with known liver disease^{8,9}. ICG is an anionic dye which, following intravenous injection, almost completely binds to plasma proteins with no extravascular distribution. Its elimination is a carrier mediated process through the biliary canaliculi and no enterohepatic circulation takes place²⁵. ICG clearance reduction in cirrhosis may be explicated by the reduction of hepatic blood flow and by a reduced

uptake of the dye from the sinusoids to the hepatocytes, as a consequence of microvascular intrahepatic changes (portovenous shunts or capillarization of sinusoidal space)²⁶. A decade ago, Krieger et al. documented the influence of chemotherapy for CRLM on ICG clearance value²⁷ but these data were not confirmed by Wakiya et al.²⁸ Recently, also, Wang et al.²⁹ pointed out the relation between pre-operative ICG-R15 value and the use of chemotherapy, although in their work, no histological study of CALI was performed on liver specimens.

In our series of 69 patients, a significant relationship could be found between ICG-R15 and the presence of CVF, which is a late-onset oxaliplatin-related injury, but only when the cutoff was set at 16%. SOS, CASH, and NRH could not be efficiently detected by ICG clearance test.

Interestingly, the presence of dyslipidemia seemed to be a predisposing factor for the development of CALI. An altered free fatty acid and cholesterol metabolism and storage, as seen in dyslipidemia, could boost the toxic effect of 5-fluorouracil (a component of both FOLFOX and FOLFIRI schemes) on hepatocyte mitochondria³⁰, and possibly contribute to a pro-inflammatory environment leading to steatohepatitis.

The present study shows, on the one hand, the high prevalence of CALI (almost 64%) in patients submitted to chemotherapy for CRLM and, on the other, confirms the notion that CALI is associated with a higher risk of post-operative severe complications and prolonged hospital stay.

Surprisingly, although ICG-R15 was only marginally correlated to the severity of CALI, it showed to be the best predictor of severe POC. Furthermore, perioperative RBC transfusion rate was significantly higher in patients with an impaired ICG-R15.

In our usual practice for CRLM, we do not consider a pathological ICG-R15 as a contraindication to perform major resections. In a sub-analysis performed considering exclusively major hepatectomies, we found a trend toward a higher incidence of liver failure among patients with a pathological ICG-R15 compared to those with a normal one, but without statistical significance.

These data should be interpreted with caution due to the limited number of events in these groups and a possible problem of underpower, but suggest that parenchymal sparing procedures and a meticulous technical execution should be advisable in patients with a pre-operative ICG-R15 ≥ 10%.

In a retrospective series of 161 patients with CRLM who received pre-operative chemotherapy, the group of Makuuchi³¹ performed 37 major hepatectomies in patients with an ICG-R15 \geq 10%, although theoretically assuring at least 60% of the future liver remnant volume by means of portal vein embolization. In this subgroup of patients with marginal liver functional reserve, the authors observed significantly poorer blood test values associated with liver dysfunction, higher amount of blood loss, and significantly higher total morbidity.

We acknowledge some limitations of our study, mainly caused by the retrospective design: first, the rather wide variability between the last chemotherapy cycle and surgery. This could be explained by the fact that more than one-third of our patients presented liver metachronic disease and, for many of them, the last chemotherapy cycle dated back to the end of adjuvant treatment after colonic surgery. It has been documented that, after 2-4 weeks of chemotherapy cessation, ICG values improve gradually³², while histological injury may persist months afterward³³.

Another relative drawback is due to the fragmentation of pathological features of chemotherapy toxicity that corresponds to various and often unrelated histological changes, dependent on specific drugs. The synthesis of these features in a single variable (CALI) is arbitrary but, we believe, useful to interpret the impact of liver injury in a clinical setting.

Conclusions

In patients with intense exposure to chemotherapy undergoing liver resection for CRLM, pre-operative ICG clearance test, although does not directly measure the presence of CALI, is useful to predict post-operative severe complications.

Funding

The authors declare have no funding.

Conflicts of interest

The authors declare have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2009;27:3677-83.
2. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007-16.
3. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:460-6.
4. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:860-8.
5. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:4287-99.
6. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg.* 2008;247:118-24.
7. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065-72.
8. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg.* 1995;169:589-94.
9. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology.* 1997;26:1176-81.
10. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg.* 2003;138:1198-206.
11. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-26.
12. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JW, Maddern GJ, Wilson TG, Padbury RT. Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB (Oxford).* 2009;11:499-504.
13. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, Majno PE, Tanabe K, Zhu AX, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology.* 2010;56:430-9.
14. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-21.
15. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
16. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242:824-8.
17. Narita M, Oussoultzoglou E, Chenard MP, Fuchshuber P, Rather M, Rosso E, et al. Liver injury due to chemotherapy-induced sinusoidal obstruction syndrome is associated with sinusoidal capillarization. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2230-7.

18. Nalbantoglu IL, Tan BR Jr., Linehan DC, Gao F, Brunt EM. Histological features and severity of oxaliplatin-induced liver injury and clinical associations. *J Dig Dis*. 2014;15:553-60.
19. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006;243:1-7.
20. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:4983-90.
21. Soubrane O, Brouquet A, Zalinski S, Terris B, Brézault C, Mallet V, et al. Predicting high grade lesions of sinusoidal obstruction syndrome related to oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: correlation with post-hepatectomy outcome. *Ann Surg*. 2010;251:454-60.
22. Sahajpal A, Vollmer CM Jr., Dixon E, Chan EK, Wei A, Cattral MS, et al. Chemotherapy for colorectal cancer prior to liver resection for colorectal cancer hepatic metastases does not adversely affect peri-operative outcomes. *J Surg Oncol*. 2007;95:22-7.
23. Makowiec F, Möhrle S, Neeff H, Drognitz O, Illerhaus G, Opitz OG, et al. Chemotherapy, liver injury, and postoperative complications in colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:153-64.
24. Zhao J, van Mierlo KM, Gómez-Ramírez J, Kim H, Pilgrim CH, Pessaux P, et al. Systematic review of the influence of chemotherapy-associated liver injury on outcome after partial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2017;104:990-1002.
25. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am*. 2004;84:355-73.
26. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:16-22.
27. Krieger PM, Tamandl D, Herberger B, Faybik P, Fleischmann E, Maresch J, et al. Evaluation of chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastases using indocyanine green clearance testing. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1644-50.
28. Wakiya T, Kudo D, Toyoki Y, Ishido K, Kimura N, Narumi S, et al. Evaluation of the usefulness of the indocyanine green clearance test for chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal cancer liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:167-72.
29. Wang LJ, Yan XL, Li J, Wang K, Xing BC. Indocyanine green clearance test for the preoperative assessment of chemotherapy-related hepatic injury in patients with colorectal liver metastasis. *Cancer Manag Res*. 2020;12:3237-45.
30. Zeng J, Deng S, Wang Y, Li P, Tang L, Pang Y. Specific inhibition of Acyl-CoA oxidase-1 by an acetylenic acid improves hepatic lipid and Reactive Oxygen Species (ROS) metabolism in rats fed a high fat diet. *J Biol Chem*. 2017;292:3800-9.
31. Takamoto T, Hashimoto T, Ichida A, Shimada K, Maruyama Y, Makuuchi M. Surgical strategy based on indocyanine green test for chemotherapy-associated liver injury and long-term outcome in colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2018;22:1077-88.
32. Takamoto T, Hashimoto T, Sano K, Maruyama Y, Inoue K, Ogata S, et al. Recovery of liver function after the cessation of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2747-55.
33. Hubert C, Fervaille C, Sempoux C, Horsmans Y, Humblet Y, Machiels JP, et al. Prevalence and clinical relevance of pathological hepatic changes occurring after neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *Surgery*. 2010;147:185-94.

Glucose and leukocyte esterase levels are possible biomarkers for bacterial septic arthritis

Niveles de glucosa y esterasa leucocitaria como posibles biomarcadores para la artritis séptica bacteriana

Jorge A. Gonzalez-Chapa¹, Victor M. Peña-Martinez², Gloria M. Gonzalez³, José F. Vílchez-Cavazos², Rogelio J. Treviño-Range³, Mario C. Salinas-Carmona¹, and Adrian G. Rosas-Taraco^{1*}

¹Department of Immunology, School of Medicine, Universidad Autónoma de Nuevo León; ²Orthopedics and Traumatology Service, University Hospital "Dr. José Eleuterio González," Universidad Autónoma de Nuevo León; ³Department of Microbiology, School of Medicine, Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, Nuevo León, México

Abstract

Objective: The objective of the study was to determine the added value of synovial fluid (SF) glucose levels and other biochemical parameters as possible biomarkers of bacterial septic arthritis (SA). **Materials and methods:** We prospectively examined adult patients with SA. As a control group, adults with uninfected joints were enrolled. SF samples were obtained, and microbiological analyses were made. SF glucose levels, pH, and leukocyte esterase were measured using a glucometer and colorimetric test strips. Blood samples were collected from both groups to determine glucose levels. **Results:** We included eight subjects with knee ligaments lesions, six with meniscus lesions, and five with osteoarthritis as the control group, as well as 20 patients with SA. SF culture was positive in 60%. SF glucose levels from patients were lower than the controls ($p = 0.0018$) with the lowest concentration in patients with a positive culture ($p = 0.0004$). Blood and SF glucose concentration from the positive culture patients were compared ($p < 0.0001$). Leukocyte esterase presented the highest values in patients with a positive culture ($p < 0.0001$) and a more acidic pH was found compared to the control group ($p < 0.0001$). **Conclusion:** These biochemical parameters might be a quick and inexpensive added value for distinguishing between infective and non-infective joint disease.

Keywords: Infection. Septic arthritis. Biomarkers. Synovial fluid.

Resumen

Objetivo: Evaluar el valor añadido de los niveles de glucosa en el líquido sinovial (LS) y otros parámetros bioquímicos en el diagnóstico de artritis séptica (AS). **Material y métodos:** Análisis prospectivo de pacientes adultos con AS. Pacientes con articulaciones no infectadas fueron incluidos como grupo control. Se tomaron muestras de LS y sangre para la realización de análisis microbiológicos y bioquímicos en los pacientes y controles. **Resultados:** Incluimos 8 sujetos con lesión ligamentosa de rodilla, 6 con lesiones meniscales y 5 con osteoartritis como grupo control, así como 20 pacientes con AS. El cultivo de LS fue positivo en 60%. Los niveles de glucosa en LS de pacientes con AS fueron más bajos que los controles ($P = 0.0018$) con la concentración más baja en pacientes con cultivo positivo ($p = 0.0004$). La relación de glucosa en sangre y LS de

Correspondence:

*Adrian G. Rosas Taraco

Avda. Dr. José Eleuterio González, s/n,

Col. Mitras Centro C.P. 64460,

Monterrey, Nuevo León, México

E-mail: adrian.rosastr@uanl.edu.mx

Date of reception: 04-12-2020

Date of acceptance: 03-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001347

Cir Cir. 2022;90(3):319-331

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/>).

*pacientes con cultivo positivo se vio afectada ($p < 0.0001$). La esterasa leucocitaria presentó valores más altos en pacientes con cultivo positivo ($p < 0.0001$); se encontró un pH más ácido en comparación con el grupo control ($p < 0.0001$). **Conclusión:** Estos parámetros bioquímicos podrían ser un valor agregado útil, rápido y económico para distinguir entre enfermedad articular infecciosa y no infecciosa.*

Palabras clave: Infección. Artritis séptica. Biomarcadores. Líquido sinovial.

Introduction

Septic arthritis (SA) is a rapidly destructive joint disease. It is a medical emergency with a high health-care burden that has been increasing over the past years¹. The estimated incidence is around 2-10 per 100,000 inhabitants²⁻³. This disease is usually secondary to hematogenous bacterial spread to the joint. It first causes a local encapsulated infection leading to rapid cartilage degradation and subchondral bone loss⁴. The main risk factors for SA include preexisting joint disease, such as rheumatoid arthritis, and other diseases, such as diabetes⁵. The most common causative agent in all ages is *Staphylococcus aureus* in almost half of the cases⁶. However, it has been stated that the pathogen cannot be identified in almost 40% of cases⁷, this scenario has been associated with a longer hospital stay and increased mortality⁸. Rapid identification of the infected joint is essential for preserving joint function and to avoid a wide number of complications related to the disease. However, sometimes, both clinical presentation and laboratory testing parameters are not clear enough for an accurate diagnosis⁹. The most frequently used parameters besides the clinical presentation of the disease are C-reactive protein (CRP), the erythrocyte sedimentation rate (ESR), the white blood cell (WBC) count, and bacteria culture¹⁰, which can be performed in synovial fluid (SF) and blood. Recent studies have shown the probable diagnostic capability of certain SF biochemical markers during SA, such as glucose and leukocyte esterase¹¹⁻¹³. Healthy SF and blood contain an almost equivalent glucose concentration¹⁴. During an inflammatory infectious process, immune cells demand a greater consumption of nutrients, such as glucose for their metabolism¹⁵. Granulocytes, such as neutrophils, contain large glycogen deposits that can be used as intracellular fuel when extracellular glucose levels are limited¹⁶. Due to this fact, and that some bacteria, such as *S. aureus*, have unique carbohydrate transporters that facilitate maximal uptake of host sugars¹⁷, the SF glucose concentration might be a reflection of high bacteria metabolism. In this study, we assessed whether biochemical markers in SF such as glucose, leukocyte

esterase, and pH could be useful, fast, and inexpensive additional diagnostic parameters for bacterial SA.

Materials and methods

Study group

Adult patients with SA were prospectively enrolled in the emergency and orthopedics department between July 2018 and October 2019. Rapid onset clinical manifestations such as pain, joint warmth, swelling, and a decreased ability to move the joint were evaluated by a physician. Elevated levels of acute-phase reactants such as CRP, ESR, and/or an elevated WBC count were used as inclusion criteria. Exclusion criteria were patients under 18 years of age and patients treated with antibiotics and/or steroids 2 weeks before recruitment. Low quality and quantity of samples and an incomplete medical record were used as elimination criteria. Adults with knee osteoarthritis, meniscus injuries, or knee ligament lesions with no other comorbidity were enrolled as a control group, and samples were collected during the programmed surgery.

Informed consent was obtained from patients and control subjects who participated in this study. A review of the medical history of all subjects and patients enrolled in this study was performed. The local research and ethics in research committees approved this study (IN18-00004).

SF sample collection

SF samples were obtained from the affected joints by arthrocentesis/arthrotomy. Samples collected from each patient and control subject were transferred to the laboratory within 30 min of collection in a sterile tube for microbiological analyses, and in a potassium oxalate/sodium fluoride tube for biochemical assays.

Microbiological analysis

Samples were transported in a sterile tube for microbiological processing. Two different culture methods

were used to detect bacterial growth in the samples. For the traditional technique, 1-3 mL of SF were aseptically inoculated in Brucella broth (Difco, Detroit, MI, USA) blood culture vials. Inoculated vials were incubated at 37°C for 72 h or earlier in case turbidity was evident. Finally, an aliquot of 1 mL was taken from the vial for bacterial culture and direct Gram stain.

Samples were also processed in parallel in an automated culture system using the BD BACTEC FX40 instrument (Becton Dickinson). Briefly, 1-3 mL of SF were aseptically inoculated in BD Peds Plus medium culture vials (Becton Dickinson, Berkshire, United Kingdom), according to the manufacturer's instructions. Inoculated vials were incubated in the instrument following the standard protocol of 7 days. If microbial growth, in terms of fluorescence readings, was detected by the instrument in a particular vial, an alarm was activated, and the vial was removed for subsequent analysis. At the end of the incubation period, and without alarms activated, the remaining vials were removed from the instrument and reported as negative. A 1 mL aliquot was taken from the positive vials at the moment of detection for bacterial culture and direct Gram stain.

For both microbiological culture methods, all aliquots were centrifuged at 4000 rpm for 10 min. Supernatants were safely discharged and the pellets were suspended in 250 μ L of sterile saline. Finally, 50 μ L of each bacterial suspension was streaked onto blood agar (BA), azide BA, chocolate agar (CHA), and eosin methylene blue agar. Inoculated plates were incubated at 37°C for 72 h, with 10% CO₂ only for BA and CHA. Bacterial isolates were identified by conventional biochemical systems and were stored as frozen stocks at -20°C in nutritive broth supplemented with 20% glycerol.

Cellular and biochemical SF analysis

SF glucose levels, pH, and leukocyte esterase were measured as biochemical parameters using a glucometer (LifeScan OneTouch UltraEasy, Milpitas, California) and colorimetric test strips (Erba Mannheim Dekaphan Laura, London, United Kingdom), following the manufacturer's instructions. Giemsa stain was also performed to determine the differential WBC count, especially the percentage of polymorphonuclear leukocytes (PMNs).

Blood analysis

Peripheral blood samples were collected from patients and control subjects to measure inflammatory,

infection, and biochemical parameters such as CRP, ESR, and WBC count; glucose concentrations were determined as routine laboratory tests.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Prism GraphPad 8 (San Diego, California). The Mann-Whitney non-parametric Gaussian distribution test was used between two groups of data. For analyzing more than 2 groups, the non-parametric Kruskal-Wallis and Dunn's multiple comparison tests were used. Fisher's exact test was used to compare automated and traditional microbiological culture systems. A ROC curve was made to compare different biochemical parameters in SF and blood samples. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Demographic and clinical characteristics of the patients

Thirty-two patients with suspected SA were included in this study. Twenty patients met the criteria for continuing in the research protocol. Furthermore, 19 control subjects were enrolled as the non-infective group in which knee ligament lesions in 8 (42%), meniscus lesions in 6 (31.5%), and osteoarthritis in 5 (26.3%) were observed. Twelve control subjects (63.15%) were men with a median age of 39.50 years; women's median age in control subjects was of 62 years. Thirteen SA patients (65%) were men with a median age of 54 years, while women presented a median age of 79 years. Diabetes mellitus was the most common disease found in the medical history of the patients (50%) followed by hypertension (25%). A median body mass index (BMI) of 27 and 24 was observed in male and female patients, respectively. The clinical evolution of the disease in the patients had a median of 11.50 days. All the patients had a monoarticular disease and the affected joints were the knee in 17 patients (85%), the shoulder in 2 patients (10%), and the elbow in 1 patient (5%) (Table 3).

Staphylococcus aureus was the most common isolated organism in SA patients

Twelve of the SF cultures (60%) of the SA patient group were positive, while in the rest of the cultures (40%) of

Table 1. Characteristics of patients and controls subjects

	Controls	Patients
n	19	20
Male	12 (63.15%)	13 (65%)
Female	7 (36.8%)	7 (35%)
Age in years (median, IQR)	46 (22-62)	55 (42.75-78)
Male age in years (median, IQR)	39.50 (21.25-47.50)	54 (36.50-67.50)
Female age in years (median, IQR)	62 (50-72)	79 (54-84)
BMI (median, IQR)	28 (24-30)	27 (22.31-29)
Male BMI (median, IQR)	27 (23.25-31.50)	27 (23.62-29)
Female BMI (median, IQR)	29 (27-30)	24 (19-29)
Pathological history	Knee ligament lesion, 8 (42.1%) Meniscus lesion, 6 (31.5%) Osteoarthritis, 5 (26.3%)	None 3 (15%) Single pathological history, 5 (25%) Multiple pathological history, 12 (60%) DM, 50% HTN, 25% Others (OA, RA, asthma, COPD, and pneumonia), 25%
Alcohol users	15%	15%
Smokers	5%	15%
Drugs users	0%	10%
Clinical course days (median, IQR)	N/A	11.5 (5.5-30)
Affected joint	N/A	Knee 17 (85%) Shoulder 2 (10%) Elbow 1 (5%)
Outerbridge classification	N/A	I-4 (20%) II-11 (55%) III-1 (5%) IV-4 (20%)
Positive synovial fluid culture	0	12 (60%)
Negative synovial fluid culture	19 (100%)	8 (40%)

this group, isolation and identification of the pathogen were not possible (Table 1). One etiological agent was found in 10 cases, which represents the 83% of the positive cultures, while multiple pathogens were detected in 2 cases (17%). *S. aureus* was the most frequently isolated

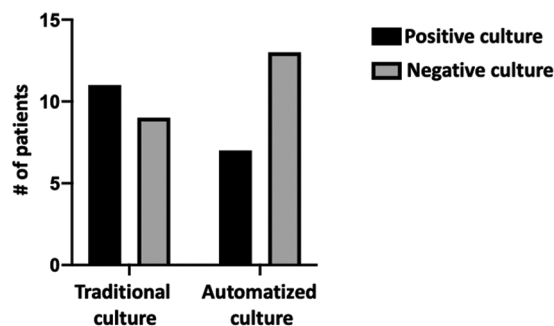


Figure 1. Comparison between traditional culture technique and the BACTEC automated system. The traditional culture showed 55% (11 cases) positive culture results and 45% negative cultures. Automated culture results were 35% positive (7 cases) and 65% negative (13 cases). Fisher's comparison test showed $p > 0.05$.

organism, identified in more than the half of the mono-infection cases and in all of the coinfection cases. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, and *Micrococcus* spp. were found equally in 8% of the mono-infection cases (Table 2). All subjects in the control group were negative for SF microbiological cultures as shown in Table 1. Regarding the comparisons between the BACTEC automated culture system and the traditional culture technique, data showed that the pathogen was isolated and identified in 35% and 55% of the cases, respectively ($p > 0.05$), as shown in figure 1. In 25% of the cases, the pathogen was only identified by the traditional culture technique compared to 5% with BACTEC. Both systems were able to detect coinfections in the cultures. The general congruency between traditional and automated cultures was 70%.

Bacterial SA patients showed higher levels of WBC, CRP, and ESR

Our results showed that the serum WBC of patients with SA was almost 2 times higher than the values of the control group ($p < 0.0001$). SA patients doubled the amount of blood neutrophils ($p < 0.0001$) and had almost 22% more of these cells in the PMNs differential count ($p < 0.0001$). SA patients presented almost half of the lymphocytes number and almost half percentage of these cells when compared to the control subjects' values ($p < 0.05$) (Table 3).

In addition, patients with a positive culture showed almost 10% more neutrophils ($p = 0.0496$) and nearly 8% fewer lymphocytes ($p = 0.0473$) when compared to the patients with a negative culture. On the other hand, eosinophils and basophils percentage was almost 1%

Table 2. Microorganisms isolated from SF of patients with SA

Monoinfection		Coinfection	
Bacterium	No. of patients	Bacteria	No. of patients
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (58.3%)	<i>Staphylococcus aureus</i> / coagulase-negative staphylococci/ <i>Streptococcus mitis</i>	1 (8.3%)
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (8.3%)	<i>Staphylococcus aureus</i> / <i>Citrobacter</i> <i>freundii</i> / <i>Citrobacter diversus</i> / <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (8.3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (8.3%)		
<i>Micrococcus</i> spp.	1 (8.3%)		
Total	10 (83%)	Total	2 (17%)

*Percentage based on positive culture patients.

Table 3. Laboratory peripheral blood WBC values in patients with SA and controls

WBC type	Controls	Patients	Mann-Whitney p-value
	median (25-75% percentiles)	median (25-75% percentiles)	
Neutrophils, K/ μ L	4.42 (3.79-5.42)	9.47 (6.71-16.78)	< 0.0001
Neutrophils, %	57.60 (50.40-65)	78.95 (69.63-84.35)	< 0.0001
Lymphocyte, K/ μ L	2.22 (2.01-2.91)	1.69 (1.14-2.45)	0.0188
Lymphocyte, %	29.60 (25.40-36.60)	12.40 (7.06-18.43)	< 0.0001
Monocyte, K/ μ L	0.55 (0.44-0.63)	0.73 (0.62-1.36)	0.0026
Monocyte, %	7.49 (5.80-8.17)	6.23 (5.07-8.58)	0.3541
Eosinophils, K/ μ L	0.15 (0.12-0.23)	0.05 (0.01-0.13)	0.0036
Eosinophils, %	2.36 (1.48-2.85)	0.27 (0.07-1.38)	< 0.0001
Basophils, K/ μ L	0.06 (0.05-0.08)	0.11 (0.06-0.25)	0.0501
Basophils, %	0.01 (0.72-1.14)	0.71 (0.24-0.93)	0.0074
Total WBC	7.78 (7.17-8.58)	12.40 (10.73-19.18)	< 0.0001

Controls, n = 19, patients, n = 20. P < 0.05 was considered statistically significant. The values are shown as medians and IQR. Mann-Whitney U-test. WBC: white blood cell, SA: septic arthritis.

higher in those patients with a negative SF culture ($p < 0.05$), table 4.

Blood CRP and ESR showed higher concentrations in SA patients when compared to those of the control group ($p < 0.0001$ and $p = 0.0011$, respectively) (Fig. 2A and B). Moreover, the patients with a positive SF culture had the highest levels of CRP ($p < 0.0001$) and ESR ($p = 0.0025$) (Fig. 2C and D). Interestingly, a positive correlation was found between the BMI of the patients with a positive SF culture and the ESR levels ($p = 0.0377$) (Fig. 3).

An elevated neutrophil percentage was found in the SF of SA patients ($p < 0.0001$). This value was 75% higher in patients when compared to the control group which had not detectable neutrophils (Table 5).

However, regardless of the fact that the difference was evident between the patients with no isolated microbiological agent and the control group ($p = 0.0008$), no difference was observed between the patients with and without positive cultures as shown in figure 4. In contrast, monocytes were more abundant and showed a major difference ($p = 0.0069$) in the control group when compared to the SA patients (Table 5).

Bacterial SA patients showed lower levels of glucose in SF

SA patients showed almost half of the SF glucose levels compared to the control group ($p = 0.0018$)

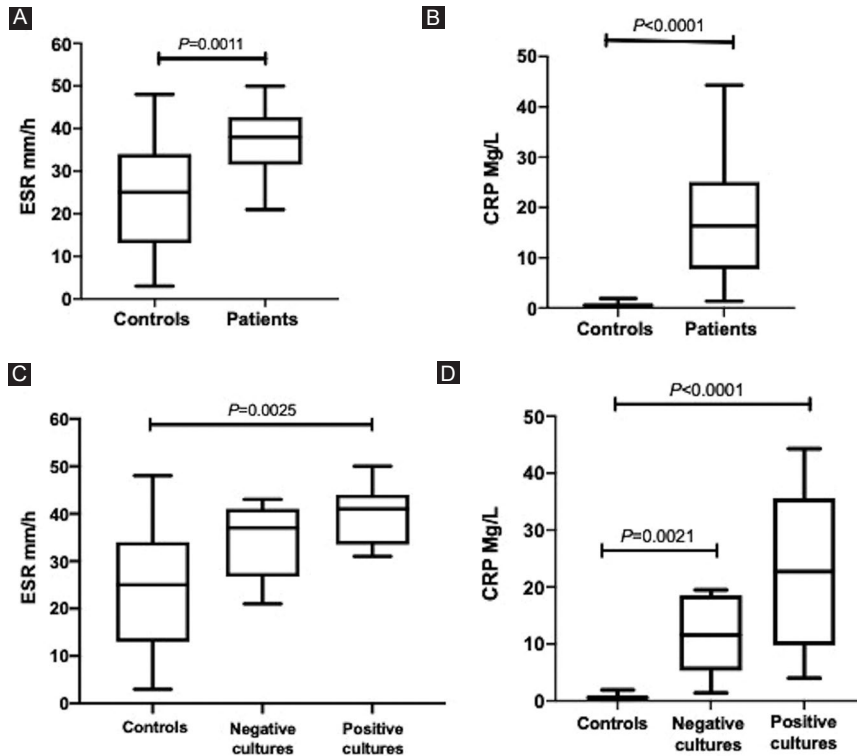


Figure 2. Peripheral blood ESR and CRP values in control subjects and SA patients with and without an isolated organism. **A:** erythrocyte sedimentation rate in control subjects and SA patients. **B:** C-reactive protein in control subjects and SA patients. **C:** erythrocyte sedimentation rate in control subjects and SA patients with and without isolated agent. **D:** C-reactive protein in control subjects and SA patients with and without isolated agent. Top and bottom horizontal lines of the boxplots indicate 75th and 25th percentiles, respectively; lines within the box indicate median values. Control subjects, n = 19. SA patients with a negative SF culture, n = 8, SA patients with a positive SF culture, n = 12. **A and B:** Mann–Whitney U-test. **C-D:** Kruskal–Wallis; Dunn’s multiple comparison. $p < 0.05$ was considered statistically significant. SA: septic arthritis.

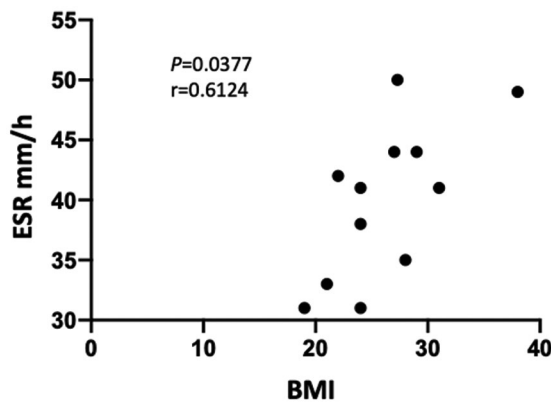


Figure 3. Correlation between BMI and ESR in septic arthritis patients with a positive culture. Spearman’s correlation with a 95% confidence interval of 0.04008-0.8821.

(Fig. 5A). Patients with SA and a positive culture had the lowest SF glucose concentration ($p = 0.0004$), (Fig. 5B). Blood and SF glucose levels were compared, our data showed that control subjects and patients with a

negative SF culture had no significant difference in glucose levels ($p = 0.1428$ and $p = 0.2050$, respectively) (Fig. 5C and D). On the other hand, this comparison showed a statistically significant difference with almost 4 times less concentration of SF glucose in those patients with a positive SF culture ($p < 0.0001$), figure 3E. In the ROC curve analysis, SF glucose levels in those patients with a positive culture showed an area under the curve (AUC) of 0.91, 95% CI 0.7927-1, ($p = 0.0001$), figure 4E.

Higher levels of leukocyte esterase and a more acidic microenvironment were seen in SF of SA patients

SA patients showed higher LE values ($p < 0.0001$) when compared to the control group, in which this parameter was not detected (Fig. 6A). Patients with a positive culture showed the highest LE values ($p < 0.0001$) (Fig. 6B). However, SF-negative culture patients also presented a higher LE concentration than the control

Table 4. Laboratory peripheral blood WBC values in patients with and without an isolated organism

WBC type	Patients with negative SF culture median (25-75% percentiles)	Patients with positive SF culture median (25-75% percentiles)	Mann-Whitney p-value
Neutrophils, K/ μ L	9.10 (6.47-9.55)	13.60 (6.71-18.28)	0.2083
Neutrophils, %	73.25 (68.83-79.80)	82.95 (71.28-86.50)	0.0496
Lymphocyte, K/ μ L	1.81 (1.19-2.71)	1.61 (0.91-2.36)	0.5208
Lymphocyte, %	16.50 (12.15-21.60)	9.14 (5.70-15.05)	0.0473
Monocyte, K/ μ L	0.73 (0.61-0.84)	0.74 (0.62-1.65)	0.5714
Monocyte, %	6.32 (5.07-10.14)	6.23 (4.20-8.41)	0.8065
Eosinophils, K/ μ L	0.08 (0.04-0.25)	0.02 (0.004-0.079)	0.0670
Eosinophils, %	1.12 (0.27-2.09)	0.09 (0.02-0.67)	0.0121
Basophils, K/ μ L	0.10 (0.07-0.14)	0.12 (0.04-0.34)	0.7770
Basophils, %	1.02 (0.78-1.13)	0.34 (0.14-0.72)	0.0002
Total WBC	12.05 (12-12.68)	16.25 (9.90-19.55)	0.3830

Patients with a negative SF culture n = 8; patients with a positive SF culture, n = 12. The values are shown as medians and IQR. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Mann-Whitney U-test
WBC: white blood cell, SF: synovial fluid.

Table 5. Cell count percentage in SF from patients with SA and controls

Cell count %	Controls median (25-75% percentiles)	Patients median (25-75% percentiles)	Mann-Whitney p-value
Neutrophils	0 (0-0)	75 (35-82)	< 0.0001
Eosinophil	0 \pm 0	0 (0-1)	0.0080
Basophil	0 \pm 0	0 (0-1)	0.0031
Monocyte	50 (10-60)	11 (7-36)	0.0069
Lymphocyte	30 (10-50)	13 (8-21)	0.2030

Controls n = 19, patients n = 20. The values are shown as medians and IQR. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Mann-Whitney U-test
SF: synovial fluid, SA: septic arthritis.

group ($p = 0.0007$) (Fig. 6B). No statistically significant difference was observed in the LE concentration between the SF-positive and -negative culture groups.

Regarding the pH, SA patients had a more acidic level in SF than the control group ($p < 0.0001$) (Fig. 6C). This phenomenon was observed in both patients with positive and negative SF culture (Fig. 6D).

SF glucose levels as a novel infection marker

SF glucose concentrations showed an AUC of 0.91 with a strong statistical significance ($p = 0.0001$). The

best cutoff value, < 85.5 mg/mL, showed a sensibility of 83.33% (95% CI: 55.20-97.04%) with a 100% (95% CI: 83.18-100%) of specificity. At its best cutoff value of > 2.95 mg/L, CRP serum levels AUC was 1 ($p < 0.0001$), at which the level of sensibility and specificity was 100% (95% CI: 75.75-100%) and 100% (95% CI: 83.18-100%), respectively. Despite this, SF glucose might still be more accessible due to its easy, quick, and reliable results. SF pH also showed a strong statistical significance ($p < 0.001$) with an AUC of 0.92 and a sensibility of 91.67 (95% CI: 64.61-99.57%) and a specificity of 84.21 (95% CI: 62.43-94.48%) at its best cutoff value, < 7.5. ESR presented the weakest results with an AUC of 0.84 ($p = 0.0016$), a sensibility of 100% (95% CI: 75.75-100%), and specificity of 73.68% (95% CI: 51.21-88.19%) at its best cutoff value of >30.50 mm/h; however, this is still a statistically significant parameter to be considered, figure 4E.

Discussion

In patients with a rapid atraumatic joint effusion with functional joint limitations, a prompt exclusion of an intra-articular infective etiology is necessary to prevent excess morbidity and mortality^{18,19}. However, because laboratory and clinical findings are sometimes misleading, and bacterial isolation and identification are not always possible, we assessed if biochemical

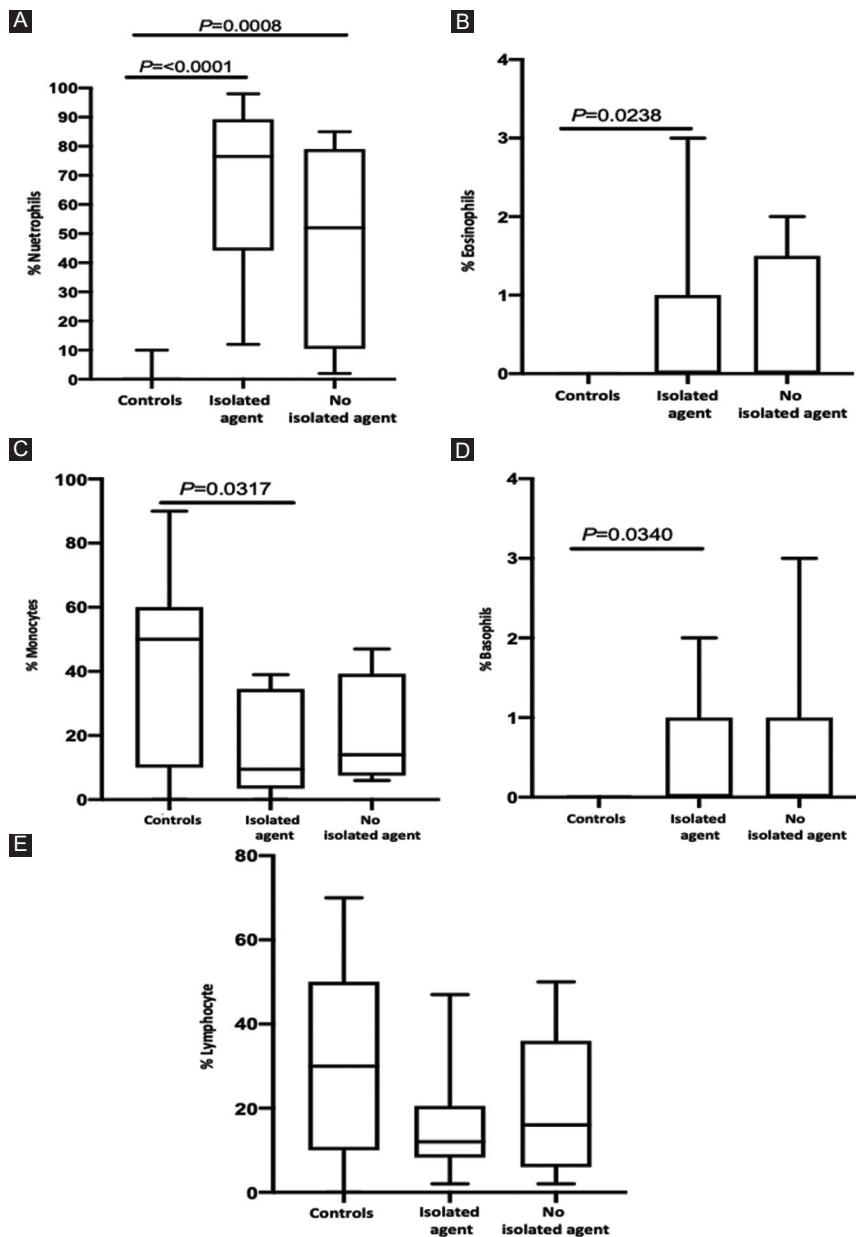


Figure 4. Cell count with differential shows the percentages in SF from controls subjects and SA patients with and without an isolated organism. **A:** neutrophils. **B:** eosinophils. **C:** monocytes. **D:** basophils. **E:** lymphocytes. Top and bottom horizontal lines of the boxplots indicate 75th and 25th percentiles, respectively; lines within the box indicate median values. Control subjects $n = 19$. SA patients with a negative SF culture, $n = 8$; SA patients with a positive SF culture $n = 12$. $p < 0.05$ was considered statistically significant. Kruskal–Wallis–Dunn’s multiple comparison. SA: septic arthritis; SF: synovial fluid.

parameters such as glucose, LE, and pH might be used as rapid and inexpensive additional diagnostic criteria for SA.

The majority of our SA patients (65%) were men, as reported in the previous studies²⁰⁻²⁴. No scientific explanation for this phenomenon was found by our team; however, a reasonable justification would be that usually more men are involved in certain activities that

could lead to direct inoculation of bacteria into the joint. Women were more commonly affected at an older age than men probably due to the genomic differences between sexes, which have been reported to increase after 65 years of age with a higher innate and pro-inflammatory immune response in men than in woman²⁵. Several risk factors or medical conditions might be associated with an increased risk of

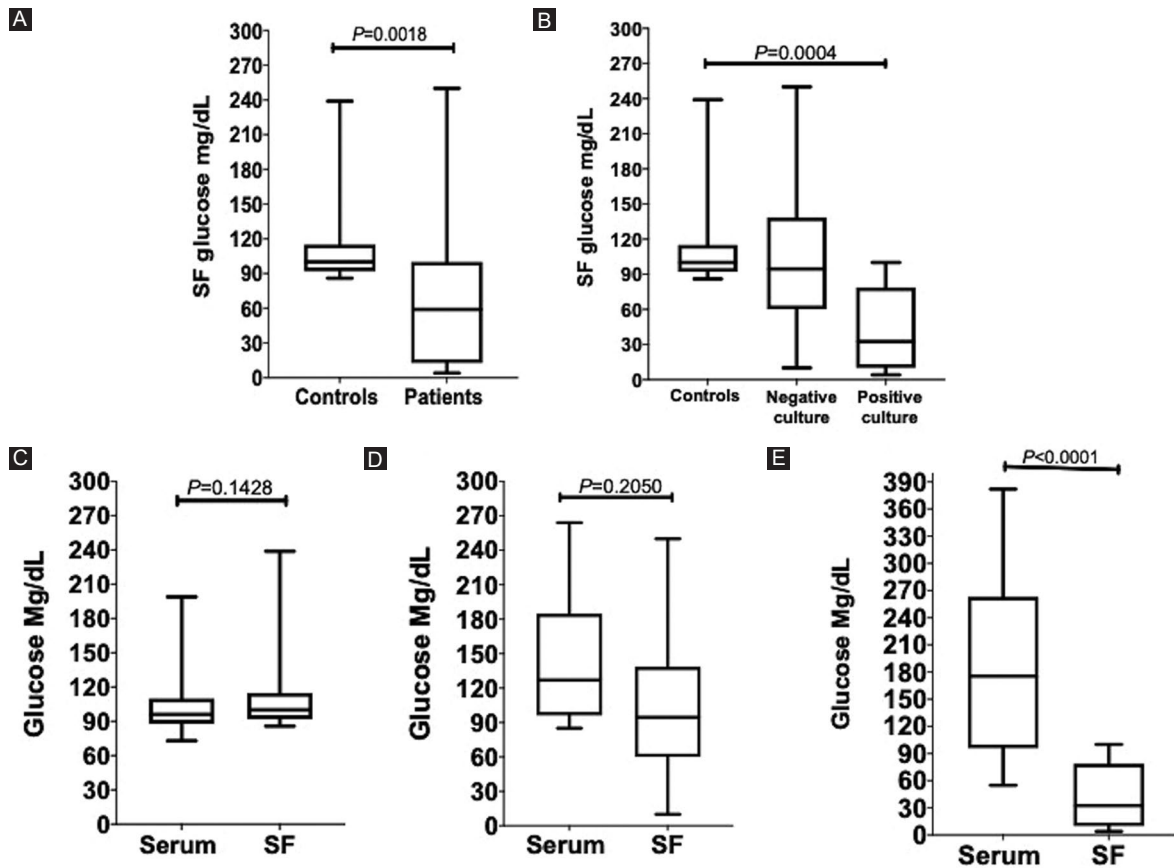


Figure 5. SF and serum glucose levels comparisons in controls and patients. **A:** control subjects and septic arthritis SA patients. **B:** control subjects and SA patients with a negative and positive culture. Glucose levels comparisons between serum and SF. **C:** control subjects. **D:** SA patients with a negative culture. **E:** SA patients with a positive culture. Mann–Whitney U-test and Kruskal–Wallis–Dunn’s multiple comparison; $p < 0.05$ was considered statistically significant. Top and bottom horizontal lines of the boxplots indicate 75th and 25th percentiles, respectively; lines within the box indicate median values. Control subjects, $n = 19$. SA patients with a negative SF culture, $n = 8$; SA patients with a positive SF culture, $n = 12$. SA: septic arthritis; SF: synovial fluid.

developing SA. Half of our patients had a medical history of diabetes mellitus, which by itself increases susceptibility not just for joint infections but for all types of infections due to the effects of hyperglycemia in the body; these could also affect the immune system where it has been found to cause defects on phagocytosis, neutrophil migration, and impaired intracellular killing of microorganisms, among other effects like decreased vascular dilation which affects the initial inflammatory response²⁶. Probably, because the knee is the largest joint in the human body, it is also the most commonly affected, as shown in our patients. However, another explanation would be based on the fact that bacteria, especially *S. aureus*, have certain tropism for various body tissues. This is thought to be due to the presence of microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMMs), which are surface proteins that enable

bacteria to attach to extracellular matrices, among these, collagen, elastin, and fibrinogen^{27,28}, which are major components of the joints and more abundant in larger joints. A delay with a median of 11.5 days was observed in the patients until they arrived at our hospital for medical attention. This may be attributed to the need of traveling long distances, low socioeconomic status, lack of education, and treatment with alternative methods.

It is well known that in approximately half of the SA cases, the etiologic agent might not be identified²⁹. As shown in our results, in 40% of our SA patients, the detection and isolation of the bacteria were not possible. We must consider that a negative culture does not always mean that a SA diagnosis was incorrect. There might be several factors which can affect the isolation and identification of bacteria, such as the use of antibiotics before sampling, to the fact that maybe the

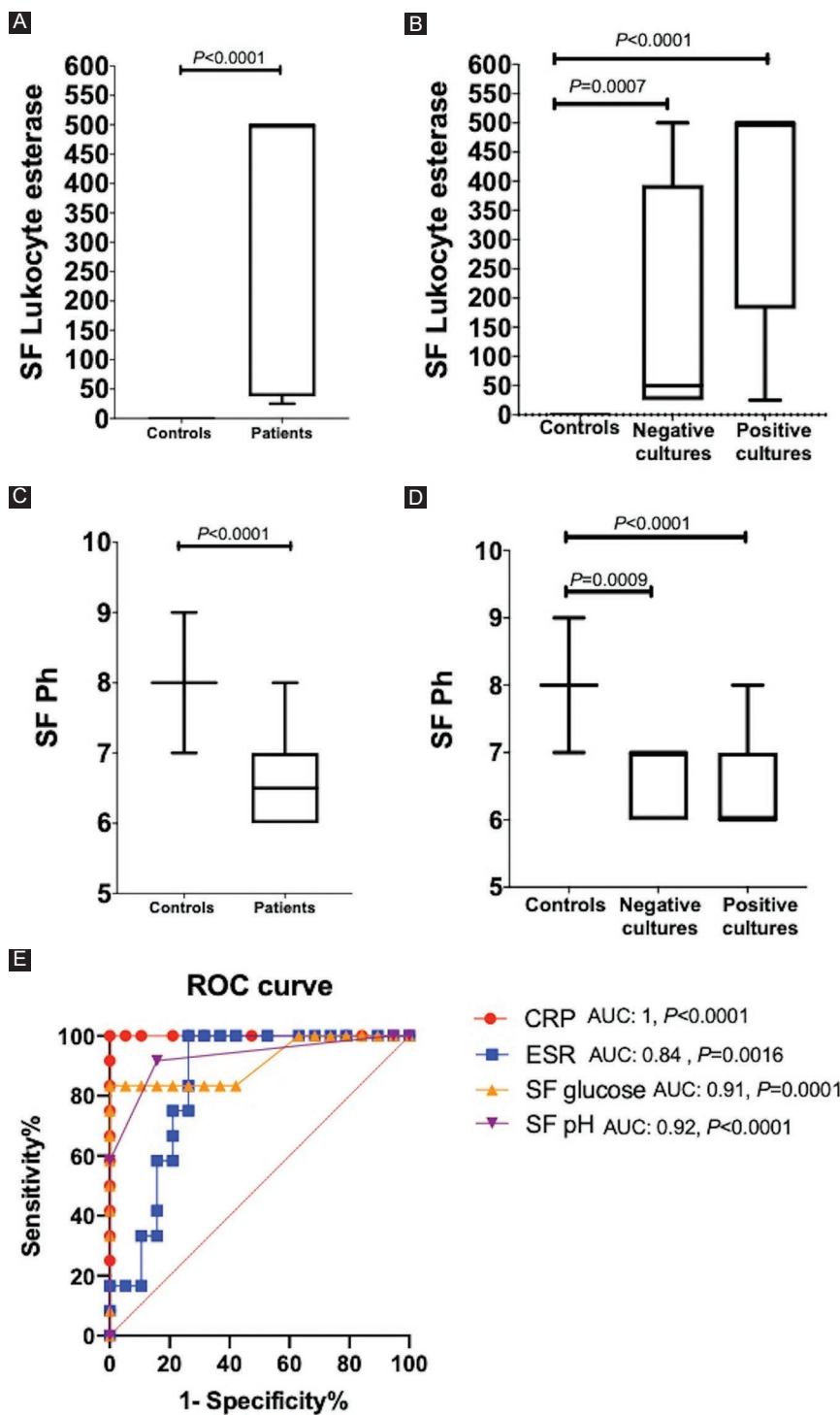


Figure 6. Comparison between SF, LE, pH, and glucose levels with serum CRP and ESR. LE levels in SF. **A:** control subjects and SA patients; **B:** control subjects and SA patients without and with an isolated agent; pH levels in SF. **C:** control subjects and SA patients. **D:** control subjects and SA patients without and with an isolated agent. **E:** ROC curve analysis between serum CRP, serum ESR, SF glucose, and SF pH levels in SA patients with positive SF culture. Mann–Whitney U-test and Kruskal–Wallis–Dunn’s multiple comparison; $p < 0.05$ was considered statistically significant. Top and bottom horizontal lines of the boxplots indicate 75th and 25th percentiles, respectively; lines within the box indicate median values. Control subjects, $n = 19$; SA patients with a negative SF culture, $n = 8$; and SA patients with a positive SF culture, $n = 12$. LE: leukocyte esterase; SA: septic arthritis; SF: synovial fluid.

pathogen was not present in the joint or was already eliminated at the moment of sampling, where toxins and superantigens might have a prominent role^{30,31} or inadequate culturing conditions for non-common bacterial joint infections.

More than half of our patients had *S. aureus* as the infective agent, either as the only etiological agent or in the presence of other pathogens in polymicrobial infected joints. It is well known that this pathogen is the most common cause of all three major classes of osteoarticular infections (native joint SA, osteomyelitis, and periprosthetic joints infections)³². This probably is due to the special characteristics mentioned above which make it have a special tropism for this type of tissue. We decided to compare two different microbe detection methods, the traditional technique, and the automated culture system. This, using the BD BACTEC FX40 instrument with 1-3 mL of SF, inoculated in BD Peds Plus medium culture vials. We used this type of vials because of their accepted inoculum size, 1-3 mL, which was approximately the quantity of SF obtained from our patients. In our results, both methods were able to detect or not the infective agents without a significant statistical difference with a total congruency of 70%. This, unlike the only other study making this comparison involving SF and SA found by our team, which indicates a superior performance of the BACTEC system over traditional culture methods³³. However, we must take into consideration the sample size difference, which was smaller in our study.

Conventionally, SF WBC counts have been used as a diagnostic parameter for SA but due to its lack of sensitivity³⁴, we decided to specifically use the % of PMNs, which has been demonstrated to be a more sensitive marker for joint infection than the SF WBC³⁵. Neutrophils are indispensable cells that form the first line of defense against invading pathogens in the early stages of infection³⁶. It is no surprise that these were the most abundant cells in SF from our SA patients. These cells probably have a dual role in the evolution of the disease, being the most crucial immune cells for better survival rates and a less severe disease as demonstrated in an experimental model³⁷, but also by being a cause of collateral joint damage during or after pathogen clearance³⁶. The fact that the patients without an isolated microbiological agent had also more neutrophils than the control group may lead us to think that not all the negative cultures always mean a lack of infection or pathogen. The role of monocytes during a sterile inflammation has not been fully studied;

however, this type of cells can be critical in inflammatory processes for an adequate healing and tissue recovery³⁸. All our control subjects were negative for culture and had a non-infectious inflammatory disease or lesion. Nevertheless, we must consider that the elevated monocyte percentage in the control group could also be due to the fact that patients with OA were also included, a disease in which monocytes are the dominant cells³⁹.

It has been demonstrated that peripheral blood WBC, ESR, and CRP levels by themselves have a poor diagnostic potential for SA^{40,41}. Essentially, ESR and CRP are inflammation markers that may be present in high concentrations due to many inflammatory processes. Among these, obesity, which has been described to correlate with inflammation through adipose tissue⁴² and probably the reason why we found a positive ESR correlation with the BMI of our patients.

An infection will consequently cause an inflammatory process that will increase the levels of these acute-phase reactants as shown in our patients. While these inflammatory markers were higher in our SA patients, they are not recommended to be used as reliable tests for changing or making decisions on the patients' management⁴¹ and definitively not as an infection marker. Although our SA patients with a positive culture showed the highest levels of CRP and ESR when compared to the control group, no difference was found when compared to the negative culture patient group.

Because the most common etiological agents of SA are glucose-consuming bacteria, we evaluated the clinical usefulness of measuring SF and serum glucose levels. Glucose measurement during infective joint processes has been little appreciated. We found that SF glucose concentrations in the control group were higher to those in the SA group and this difference was even higher when compared to the positive culture patient group, supporting the validity of other studies^{11,43}. To verify that this glucose decrease was indeed due to bacterial and local metabolism, we compared the SF glucose concentration with the patients' serum concentrations. Our findings showed that the quantitative measurement of this parameter was impaired in patients with a positive culture. To the best of our knowledge, there is no other medical joint condition that can cause this drastic impairment of glucose levels, not even non-infectious inflammatory conditions such as those in our control group. These findings were supported at the moment of determining the SF leukocyte esterase, which presented the highest concentration in patients

with a positive culture indicating an active infective inflammatory process. Since SA is associated with a high local glucose consumption and WBC counts the local microenvironment will be affected, into an acidic pH⁴⁴. This last was corroborated in our study in which a more acidic pH was found in those patients with a positive culture. This change in the SF pH could have clinical implications by affecting the efficacy of antibiotics⁴⁵, inhibiting the chemotaxis and bactericidal mechanisms of polymorphonuclear cells, as well as lymphocyte proliferation and cytotoxic activity^{46,47}.

As with the majority of studies, the design of the present research is subject to limitations. One possible limitation was the number of patients included in the research which needs to be bigger for making more objective conclusions. Another limitation is regarding the control subjects. We avoided unethical behavior and difficulties from obtaining SF from healthy people without pathologies or injuries, which is a painful procedure and ironically may cause SA. That is why besides the inflammatory control group of osteoarthritis, we decided to consult with joint diseases experts and opted to include patients with meniscus tears and knee ligament lesions, whose SF is probably the closest to normal and had a programmed surgery for taking SF samples.

Conclusion

The determination of SF glucose and leukocyte esterase levels may be considered as helpful biochemical parameters for clinical diagnosis of bacterial SA. With the clinical evaluation of the patient, these parameters could be potentially considered as valid added values for supporting joint infection diagnosis.

Acknowledgments

The first author would like to thank the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) for the given scholarship and the PAICYT-UANL for the research funds provided for the projects SA670-18 and SA847-19.

Conflicts of interest

None declared.

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. Singh JA, Yu S. The burden of septic arthritis on the U.S. inpatient care: a national study. *PLoS One*. 2017;12:e0182577.
2. Ferrand J, El Samad Y, Brunschweiler B, Grados F, Dehamchia-Rehailia N, Séjourne A, et al. Morbimortality in adult patients with septic arthritis: a three-year hospital-based study. *BMC Infect Dis*. 2016;16:239.
3. Al Arfaj AS. A prospective study of the incidence and characteristics of septic arthritis in a teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1403-10.
4. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet*. 1998;351:197-202.
5. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1819-25.
6. Clerc O, Prod'homme G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:1168-73.
7. Chang WS, Chiu NC, Chi H, Li WC, Huang FY. Comparison of the characteristics of culture-negative versus culture-positive septic arthritis in children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2005;38:189-93.
8. Hujazi I, Oni D, Arora A, Muniz G, Khanduja V. The fate of acutely inflamed joints with a negative synovial fluid culture. *Int Orthop*. 2012;36:1487-92.
9. Costales C, Butler-Wu SM. A real pain: diagnostic quandaries and septic arthritis. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e01358-17.
10. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84:653-60.
11. Omar M, Reichling M, Lioudakis E, Ettinger M, Guenther D, Decker S, et al. Rapid exclusion of bacterial arthritis using a glucometer. *Clin Rheumatol*. 2017;36:591-8.
12. Kinugasa M, Kobayashi D, Satsuma S, Sakata R, Shinada Y, Kuroda R. The predictive value of synovial glucose level in septic arthritis. *J Pediatr Orthop B*. 2020;29:292-6.
13. De Vecchi E, Villa F, Bortolin M, Toscano M, Tacchini L, Romanò CL, et al. Leucocyte esterase, glucose and C-reactive protein in the diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:555-60.
14. Mundt LA, Shanahan K. *Graff's Textbook of Routine Urinalysis and Body Fluids*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
15. Kedia-Mehta N, Finlay DK. Competition for nutrients and its role in controlling immune responses. *Nat Commun*. 2019;10:2123.
16. Robinson JM, Karnovsky ML, Karnovsky MJ. Glycogen accumulation in polymorphonuclear leukocytes, and other intracellular alterations that occur during inflammation. *J Cell Biol*. 1982;95:933-42.
17. Vitko NP, Grosser MR, Khatri D, Lance TR, Richardson AR. Expanded glucose import capability affords *Staphylococcus aureus* optimized glycolytic flux during infection. *mBio*. 2016;7:e00296-16.
18. Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:527-44.
19. Favero M, Schiavon F, Riato L, Carraro V, Punzi L. Septic arthritis: a 12 years retrospective study in a rheumatological university clinic. *Reumatismo*. 2008;60:260-7.
20. Kennedy N, Chambers ST, Nolan I, Gallagher K, Werno A, Browne M, et al. Native joint septic arthritis: epidemiology, clinical features, and microbiological causes in a New Zealand population. *J Rheumatol*. 2015;42:2392-7.
21. Mue D, Salihu M, Awonusi F, Yongu W, Kortor J, Elachi I. The epidemiology and outcome of acute septic arthritis: a hospital based study. *J West Afr Coll Surg*. 2013;3:40-52.
22. Geirsson AJ, Statkevicius S, Víkingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:638-43.

23. Souza Miyahara HD, Helito CP, Oliva GB, Aita PC, Croci AT, Vicente JR. Clinical and epidemiological characteristics of septic arthritis of the hip, 2006 to 2012, a seven-year review. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69:464-8.
24. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, Habbema JD, van Schaardenburg D. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum*. 1997;40:884-92.
25. Márquez EJ, Chung CH, Marches R, Rossi RJ, Nehar-Belaid D, Eroglu A, et al. Sexual-dimorphism in human immune system aging. *Nat Commun*. 2020;11:751.
26. Jafar N, Edriss H, Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system. *Am J Med Sci*. 2016;351:201-11.
27. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol*. 1994;48:585-617.
28. Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12:49-62.
29. Nade S. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17:183-200.
30. Ali A, Zhu X, Kwiecinski J, Gjertsson I, Lindholm C, Iwakura Y, et al. Antibiotic-killed *Staphylococcus aureus* induces destructive arthritis in mice. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:107-16.
31. Noorbakhsh S, Talebi-Taher M, Tabatabaei A. Identification of bacterial antigens and super antigens in synovial fluid of patients with arthritis: a cross sectional study. *Med J Islam Repub Iran*. 2013;27:12-6.
32. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:603-61.
33. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol*. 2001;39:4468-71.
34. McGillicuddy DC, Shah KH, Friedberg RP, Nathanson LA, Edlow JA. How sensitive is the synovial fluid white blood cell count in diagnosing septic arthritis? *Am J Emerg Med*. 2007;25:749-52.
35. Baran S, Price C, Hak DJ. Diagnosing joint infections: synovial fluid differential is more sensitive than white blood cell count. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24:1469-74.
36. Boff D, Crijns H, Teixeira MM, Amaral FA, Proost P. Neutrophils: beneficial and harmful cells in septic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018;19:E468.
37. Jin T, Mohammad M, Hu Z, Fei Y, Moore ERB, Pullerits R, et al. A novel mouse model for septic arthritis induced by *Pseudomonas aeruginosa*. *Sci Rep*. 2019;9:16868.
38. Spahn JH, Kreisel D. Monocytes in sterile inflammation: recruitment and functional consequences. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62:187-94.
39. Chen Y, Jiang W, Yong H, He M, Yang Y, Deng Z, et al. Macrophages in osteoarthritis: pathophysiology and therapeutics. *Am J Transl Res*. 2020;12:261-8.
40. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J*. 2007;24:75-7.
41. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med*. 2011;18:781-96.
42. Elbossaty WF. The role of adipose tissue in elevate ESR level in obese persons. *Arch Blood Transfus Disord*. 2017;1:1. ABTD. 000501.
43. Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Lichtinghagen R, Guenther D, et al. Preliminary results of a new test for rapid diagnosis of septic arthritis with use of leukocyte esterase and glucose reagent strips. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96:2032-7.
44. Ward TT, Steigbigel RT. Acidosis of synovial fluid correlates with synovial fluid leukocytosis. *Am J Med*. 1978;64:933-6.
45. Abraham EP, Duthie ES. Effect of pH of the medium on activity of streptomycin and penicillin and other chemotherapeutic substances. *Lancet*. 1946;1:455-9.
46. Lardner A. The effects of extracellular pH on immune function. *J Leukoc Biol*. 2001;69:522-30.
47. Kellum JA, Song M, Li J. Science review: extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Crit Care*. 2004;8:331-6.

Prevalencia de enfermedad venosa crónica en personal de salud y su impacto en calidad de vida a 6 meses

Prevalence of chronic venous disease in health staff and its impact on quality of life at 6 months

Madiam Mejía-González¹, Enrique López-Villa-Enteb², Venice Chávez-Valencia^{3*} y Vladimir J. Chávez-Saavedra⁴

¹Servicio de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar N.º 80; ²Departamento de Cirugía, Hospital General de Zona N.º 83; ³Servicio de Nefrología, Hospital General Regional N.º 1; ⁴Departamento de Radiología, Hospital General de Zona N.º 83. Instituto Mexicano del Seguro Social, Morelia, Mich., México

Resumen

Objetivo: Determinar la frecuencia y estadios de la enfermedad venosa crónica (EVC) en personal de salud y su impacto en calidad de vida. **Material y métodos:** Estudio transversal en trabajadores de la salud, edad de 20 a 60 años, sexo indistinto, con bipedestación ≥ 6.5 horas/día por al menos 5 días a la semana. Se registraron variables sociodemográficas. La EVC se estadió con la escala CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology); la calidad de vida se midió basal, a 3 y 6 meses con la encuesta CIVIQ-20 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire 20). Además, se realizó examen clínico, ultrasonido Doppler y valoración por angiología. **Resultados:** Incluyó 37 participantes, el 62.1% mujeres, edad promedio 36.6 ± 8.8 años. Acorde a la CEAP el 78.3% de los pacientes presentaron EVC (prevalencia mayor de C1). Se corroboró por ultrasonido Doppler en el 29.7%. El 54.5% presentaba calambres nocturnos. **Conclusiones:** La frecuencia de EVC en personal de salud es similar a la reportada en la literatura; los individuos con EVC tienen mala calidad de vida.

Palabras clave: Insuficiencia venosa. Bipedestación. Prevalencia.

Abstract

Objective: To determine the frequency and stages of chronic venous disease (CVD) in health staff and its impact on the quality of life. **Method:** Cross-sectional study on health workers, between the ages of 20 and 60, indistinct gender, to remain standing position ≥ 6.5 hours per day for at least 5 days a week. Socio demographic variables were recorded. The Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology (CEAP) scale was used to stage the CVD; to measure the quality of life, the CIVIQ-20 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) survey was applied at baseline, at 3 and 6 months. All patients underwent detailed clinical examination followed by color Doppler ultrasound and angiology review. **Results:** Included 37 patients, 62.1% woman. Average age was 36.6 ± 8.8 years. By CEAP the 78.3% of the patients presented CVD and the highest prevalence was C1; corroborating by Doppler ultrasound only in 29.7% of the patients. The predominant symptoms were night cramps (54.5%). **Conclusion:** The frequency of CVD is like the literature. Patients with chronic venous disease have poor quality of life which improves with treatment.

Keywords: Venous insufficiency. Standing position. Prevalence.

Correspondencia:

*Venice Chávez-Valencia

E-mail: drvenicechv@yahoo.com.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: 12-11-2020

Fecha de aceptación: 30-04-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001245

Cir Cir. 2022;90(3):332-337

Contents available at PubMed

www.cirugiyacirujanos.com

Introducción

La enfermedad venosa crónica (EVC) abarca una cascada de consecuencias fisiopatológicas derivadas de la hipertensión venosa en las extremidades inferiores, que pueden tener múltiples etiologías; esta hipertensión venosa se asocia con reflujo venoso debido a válvulas venosas incompetentes, lo que reduce el retorno venoso y lleva a la acumulación de sangre, hipoxia e inflamación¹.

El término insuficiencia venosa crónica (IVC) se usa cuando hay signos más avanzados de EVC (clases C3-C6)¹. La IVC cursa con un flujo sanguíneo deficiente en las venas profundas de la pierna, generalmente causada por válvulas venosas inadecuadas y se caracteriza por hipertensión venosa sostenida y por reflujo en la ecografía Doppler. El reflujo se define típicamente como un flujo sanguíneo retrógrado en las extremidades inferiores mayor de 0.5 s después de la provocación², o > 0.5 s en venas superficiales y 1.0 s para venas profundas³; así como acumulación de sangre en las venas profundas de las piernas. Además, la IVC puede favorecer úlceras crónicas de pierna y trombosis venosa profunda².

La prevalencia de la IVC varía considerablemente entre los sexos, los orígenes étnicos y los grupos de edad, con un estimado entre el 5-65%^{1,2,4}, donde el personal de enfermería representa un factor de riesgo alto para la presencia de venas varicosas⁵, principalmente por la bipedestación prolongada y el sexo predominantemente femenino.

En las piernas, los signos (telangiectasias, edema y cambios tróficos en la piel como eczema, hiperpigmentación e induración) y los síntomas (calambres, dolor, sensación de pesadez, ardor y fatiga) tienen diversos grados y formas de presentación^{1,2}, lo cual puede afectar significativamente la calidad de vida y llevar a días de trabajo perdidos y ser una carga importante para los sistemas de salud^{1,6}.

El espectro de presentaciones clínicas de EVC se ha definido de acuerdo con el sistema de clasificación Clínico, Etiológico, Anatómico y Patofisiológico (CEAP, del inglés *Clinical-Etiological-Anatomical-Pathophysiological*), para el cual la descripción clínica varía de C0 a C6^{1,2}.

El objetivo del estudio fue determinar la frecuencia y estadios de la EVC en el personal de salud y su impacto en la calidad de vida.

Material y métodos

Estudio transversal realizado en un hospital de segundo nivel, aprobado por los comités de ética e

investigación, con reclutamiento entre el 1/10/2017 y el 30/11/2018, con muestreo a conveniencia en trabajadores de la salud, entre los 20 y los 60 años, sexo indistinto, que permanecieran en bipedestación más de 6.5 horas/día por al menos 5 días a la semana. Después de firmar el consentimiento informado, se realizó historia clínica registrando datos como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), puesto desempeñado, tiempo de actividad laboral, tiempo en bipedestación, toxicomanías, antecedentes hereditarios de EVC y antecedentes gineco-obstétricos (número de gestaciones, partos, abortos y método de planificación). Se excluyeron pacientes con diagnóstico previo y/o en tratamiento de IVC, embarazadas y amputados de extremidades pélvicas.

Los pacientes fueron valorados de las extremidades inferiores por médico angiólogo estando de pie por mínimo 30 segundos, quien clasificó los hallazgos de acuerdo con la escala CEAP⁶, previamente usada en México⁷, la cual permite conocer la prevalencia para cada clase clínica, progresión y la relación con sexo, edad, obesidad y otros factores de riesgo⁶; se basa en la peor pierna y es reconocida como recomendación clase IB. Para medir la calidad de vida se aplicó basal, a los 3 y 6 meses la encuesta CIVIQ-20 (*Chronic Venous Insufficiency Questionnaire 20*), la cual es una herramienta constituida por 20 preguntas distribuidas en cuatro dimensiones (física, psicológica, función social y dolor). Las preguntas son graduadas de 1 a 5 puntos (tipo Likert), la puntuación va de 0 a 100, donde 0 es lo mejor y 100 la peor calidad de vida⁶; basados en el CIVIQ-20 se calculó el *Global Index Score* (GIS) para expresar los valores globales y calidad de vida, en el cual se invierte los puntajes del de tal manera que 0 es la peor y 100 la mejor.

Además, se interrogó a los participantes la presencia de síntomas clínicos, como sensación de pesadez en las piernas, sensación de ardor o calor, edema, prurito y calambres. El ultrasonido (US) fue realizado por un médico con experiencia y certificación en el área con el equipo de la marca MyLab™Six Esaote SC3123 bajo las guías y recomendaciones internacionales con medición en el segmento femoropoplíteo en ambas extremidades, considerándose patológico si era mayor a 0.5 segundos^{5,6}.

Posteriormente el angiólogo asignó tratamiento individualizado (compresoterapia, medidas higiénico-dietéticas, actividad física, tratamiento farmacológico o quirúrgico) independientemente de los investigadores.

Para el análisis estadístico se identificó la distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables numéricas se reportan con promedios y desviación estándar (\pm DE), las variables nominales se muestran como números y porcentajes. Se realizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas, para las variables que no tuvieron una distribución normal de los datos se utilizó un test no paramétrico. Se realizó estadística inferencial para determinar la diferencia en el puntaje en calidad de vida posterior a recibir tratamiento. Se utilizó el programa SPSS® v 20.0, se consideró significativo todo valor de $p < 0.05$ bilateral.

Resultados

Se analizaron 37 participantes, el 62.1% mujeres, 19 sujetos (17 mujeres y 2 varones) del personal de enfermería y 18 médicos (7 mujeres y 11 hombres). La edad promedio fue de 36.6 ± 8.8 años, con un promedio de IMC de 25.7 ± 3.2 .

El 64.8% de los pacientes tenían antecedente familiares de EVC, todos los sujetos se reportaron sin toxicomanías ni enfermedades crónico-degenerativas; el 40.5% realizaban actividad física acorde a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, el 40.5% de los pacientes con normopeso, el 45.9% con sobrepeso y el 13.5% con obesidad. De las 23 mujeres 12 son multigesta, 4 primigesta y 7 nuligesta, ninguna utilizaba método anticonceptivo hormonal. En cuanto a las horas en bipedestación, el promedio fue de 8.8 ± 1.4 horas.

Por CEAP el 78.3% de los pacientes presentaron EVC, corroborándose por US Doppler en el 29.7% de los pacientes. Acorde a la etapa CEAP la mayor prevalencia fue C1 (17 pacientes), seguido de C2 (12 pacientes) y C0 (8 pacientes). De los 11 pacientes con EVC el promedio de edad es de 34.2 ± 6.9 años, con un IMC promedio de 25.2 ± 3 kg/m². Los síntomas predominantes fueron piernas cansadas en el 36.3%, calambres nocturnos y dolor tipo ardoroso en el 27.7%; destaca el alto puntaje en pacientes con EVC acorde a la escala CIVIQ-20, el resto de las variables se muestra en la tabla 1.

De los pacientes con EVC se presentó afección del sistema venoso profundo en 7 pacientes y del superficial en 4, presentándose en 8/11 inversión del flujo derecho, 7/11 del flujo izquierdo y bilateral en 5 de ellos

Tabla 1. Comparación entre los pacientes con y sin enfermedad venosa crónica por ultrasonido Doppler

Variable	Con enfermedad (n = 11)	Sin enfermedad (n = 26)
Edad (años)	34.2 \pm 6.9	37.6 \pm 9.4
Sexo: masculino/ femenino	5/6	9/17
Índice de masa corporal promedio \pm DE:	25.2 \pm 3	25.8 \pm 3.3
18-24.9 (n)	5	10
25-29.9 (n)	5	12
> 30 (n)	1	4
Antecedentes heredofamiliares de enfermedad venosa crónica (%)	63.6	65.3
Profesión:		
Médicos	9	9
Enfermería	2	17
Gestaciones:		
Nuligestas	1	6
Primigestas	2	2
Multigestas	3	9
Horas bipedestación	9.5 \pm 1.5	8.5 \pm 1.2
Etapa CEAP		
C0	0	8
C1	6	11*
C2	5	7
Cuadro clínico		
Dolor tipo ardoroso	3	1
Pesantez	1	15*
Piernas cansadas	4	6
Prurito	0	2
Edema	0	2
Calambres nocturnos	3	0*
CIVIQ-20 basal (puntuación global)	70.9 \pm 20.2	28 \pm 14.1 [†]
Global Index Score (GIS)	36.45 \pm 25.3	89.58 \pm 17.43 [†]

* $p < 0.05$.

† $p < 0.001$.

DE: desviación estándar; CEAP: Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology;

CIVIQ-20: Chronic Venous Insufficiency Questionnaire 20.

(Fig. 1). El promedio de la velocidad de inversión de Doppler derecho fue 13.7 ± 8.4 segundos y en la izquierda de 13.8 ± 2.2 segundos.

Al analizar con la prueba de Wilcoxon a los 11 pacientes que recibieron tratamiento se encontró una mejoría acorde a puntaje a escala CIVIQ-20 siendo estadísticamente significativo (Tabla 2), el GIS muestra un puntaje de 36.45 ± 25.3 en pacientes con EVC. Acorde a los componentes del CIVIQ-20 la dimensión más afectada es la psicológica

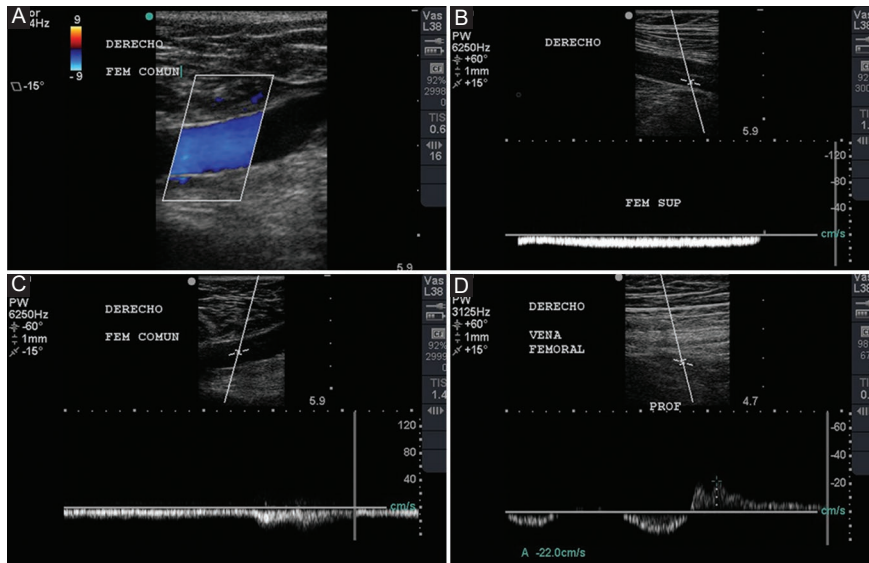


Figura 1. A: señal Doppler color normal; se observa señal homogénea y con llenado completo de la luz de la vena femoral común, que representa permeabilidad. **B:** espectro Doppler pulsado normal; se observa espectro Doppler, el cual es de tipo fásico respiratorio, por debajo de la línea base, con pequeño pico superior a la línea base por cierre valvular adecuado, sin presentar reflujos durante la maniobra de Valsalva. **C:** respuesta sístole muscular; durante la sístole muscular se observa aumento del espectro, sin delimitar reflujos posteriores, lo cual demuestra permeabilidad distal sin datos de insuficiencia. **D:** se observa espectro Doppler superior a la línea de base durante la maniobra de Valsalva, de 22 cm/segundo, al menos por dos segundos, que representa reflujos por insuficiencia venosa.

Tabla 2. Resultados CIVIQ-20 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire 20) pretratamiento y postratamiento (n = 11). Se reportan media ± desviaciones estándar

Variable	CIVIQ-20 basal	CIVIQ-20 a 3 meses postratamiento	CIVIQ-20 a 6 meses postratamiento
CIVIQ-20 (puntuación global)	70.9 ± 20.2	40 ± 8.9*	28.1 ± 9.8*
Global Index Score (GIS)	36.45 ± 25.3	75 ± 11.1*	89.8 ± 12.2*

*p < 0.05 a 3 y 6 meses con respecto al basal.

(7 pacientes), seguida de la física (3 pacientes) y la social (1 paciente).

Discusión

Con base en el US Doppler, se encontró una frecuencia de EVC del 29.7%, lo cual es similar a lo encontrado en la literatura internacional²⁻⁴, sin embargo, de utilizarse solo la escala CEAP se incrementaría hasta un 78.3%, lo cual es mayor a otros reportes^{8,9}.

Yun et al.⁵ reportan por US una prevalencia de venas varicosas del 16.1% en personal de enfermería, contrastando con el 29.7% (5 hombres y 6 mujeres),

lo cual puede ser influido por el hecho de que el diagnóstico se realizó con el US Doppler y que los pacientes incluidos son más jóvenes y el 40.5% de los sujetos estudiados tenían normopeso.

Contrario a Eberhardt et al.³, que reportan una mayor prevalencia en mujeres con respecto a los hombres en proporción 3:1, se encontró que el 45% de los pacientes con EVC son hombres, lo cual coincide con otros estudios internacionales en población general^{1,10}, lo cual muestra una tendencia mayor en hombres.

En más del 60% en ambos grupos de estudio con y sin EVC existen antecedentes familiares con EVC, siendo superior a lo reportado por estudios previos^{10,11}.

La escala CEAP es ampliamente recomendada en la evaluación de la EVC⁵, en nuestro estudio al utilizar solo dicha escala tenemos una prevalencia del 78.3% lo cual es similar al 73.9% reportado por Sharif Nia et al.¹¹, sin embargo, al ser utilizada sin apoyo del US Doppler se incrementa su prevalencia; al igual que otros autores consideramos el hecho de que el US Doppler es una herramienta diagnóstica más específica que permite identificar incluso a pacientes subclínicos⁸, y debe considerarse el estándar de oro para el diagnóstico de EVC⁶.

La obesidad está definida como un factor de riesgo para la IVC^{3,10,11}, sin embargo, el IMC promedio en el

grupo fue de 25.2 kg/m², destacando el hecho que solo el 10% de los pacientes con sobrepeso y obesidad presentaban EVC.

Yun et al.⁵ reportan que los factores de riesgo para reflujo venoso en extremidades pélvicas son la edad y el tiempo prolongado de trabajo mayor o igual a 4 horas en una posición de pie, en nuestro grupo de estudio el promedio de horas fue de 8.8, sin embargo, son más jóvenes que el estudio previamente citado, destaca el hecho de que los pacientes con EVC permanecen en promedio una hora más en bipedestación pero sin alcanzar significancia estadística, tal vez influenciado por el número de la muestra.

Al medir con US Doppler el reflujo en las extremidades inferiores encontramos tiempos mayores de 0.5 s con mayor afectación en el sistema profundo derecho, lo cual indica enfermedad más severa, sin embargo, similar a otros autores no encontramos correlación entre el grado de afectación con las manifestaciones clínicas³. Acorde a literatura la mayoría de los síntomas venosos son secundarios a la inflamación junto a los leucocitos y el exceso de fluidos, especialmente en estadios tempranos de la enfermedad¹². La sensación de piernas cansadas fue el síntoma más frecuentes en el 36.3% de los pacientes, siendo similar a otros autores^{12,13}, sin embargo, ellos reportan estadios más avanzados de la enfermedad y con mayor edad; además, en nuestro pacientes prevalecía más el dolor tipo ardoroso y calambres nocturnos, siendo contrario a lo reportado por Duque et al.¹⁴

Acorde al CEAP la enfermedad más frecuente en esta población fue C1 (telangiectasias o venas reticulares) en el 54.5%, siendo contrario a otros autores, cuya principal etapa es C0 (ningún signo visible palpable)⁸ y C3 (edema)¹⁵. Los 11 pacientes con diagnóstico de EVC por US Doppler fueron estadio C1 y C2 (venas varicosas).

Finalmente se encontró acorde a CIVIQ-20 que los pacientes con EVC presentan 2.5 veces mayor puntaje durante las últimas 4 semanas, indicándonos una peor calidad de vida ante la sintomatología presentada y esto puede impactar en el desempeño laboral y personal del sujeto.

El tratamiento no farmacológico otorgado fue con el uso de la compresión leve a moderada de las piernas, lo cual ha demostrado que restaura el tono venoso, reduce el reflujo y las presiones venosas ambulatorias, así mismo normaliza la hemodinámica venosa, lo que resulta en la eliminación parcial del edema de la dermis¹⁵.

La literatura reporta que el valor obtenido en CIVIQ-20 es directamente proporcional al grado de

deterioro de la calidad de vida¹⁶; es evidente que los pacientes con EVC presentan un disminución en su calidad de vida (mostrada en el GIS) por esta patología y muestran mejoría posterior a recibir tratamiento, esto sobre todo puede evitar incapacidades y mejorar el desempeño diario del personal de salud.

Conclusiones

La frecuencia de EVC en personal de salud es similar a la literatura. Los individuos con EVC tienen mala calidad de vida, la cual mejora con el tratamiento. El personal de salud es vulnerable a esta patología y debe ser incluido en programas de medicina preventiva, así como promover el uso de medias de compresión durante la jornada laboral en individuos con factores de riesgo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para llevar a cabo este trabajo.

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. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1669.
2. Dahm KT, Myrhaug HT, Strømme H, Fure B, Brurberg KG. Effects of preventive use of compression stockings for elderly with chronic venous insufficiency and swollen legs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):76.

3. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130(4):333-46.
4. Mervis JS, Kirsner RS, Lev-Tov H. Protocol for a longitudinal cohort study: determination of risk factors for the development of first venous leg ulcer in people with chronic venous insufficiency, the VEINS (venous insufficiency in South Florida) cohort. *BMJ Open*. 2019;9(1):e023313.
5. Yun MJ, Kim YK, Kang DM, Kim JE, Ha WC, Jung KY, et al. A study on prevalence and risk factors for varicose veins in nurses at a University Hospital. *Saf Health Work*. 2018;9(1):79-83.
6. Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. Management of chronic venous disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(6):678-737.
7. Flota Cervera LF, Frati Munari AC, Velázquez Herrera ÁE, Carbajal Contreras A. Chronic venous disease treated with sulodexide: a survey among primary care physicians in Mexico. *Int Angiol*. 2017;36(6):558-64.
8. Diken AI, Yalçınkaya A, Aksoy E, Yılmaz S, Özşen K, Sarak T, et al. Prevalence, presentation and occupational risk factors of chronic venous disease in nurses. *Phlebology*. 2016;31(2):111-7.
9. Ziegler S, Eckhardt G, Stöger R, Machula J, Rüdiger HW. High prevalence of chronic venous disease in hospital employees. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115(15-16):575-9.
10. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol*. 2005;15(3):175-84.
11. Sharif Nia H, Chan YH, Haghdoost AA, Soleimani MA, Beheshti Z, Bahrami N. Varicose veins of the legs among nurses: Occupational and demographic characteristics. *Int J Nurs Pract*. 2015;21(3):313-20.
12. Senra Barros B, Kakkos SK, De Maeseneer M, Nicolaidis AN. Chronic venous disease: from symptoms to microcirculation. *Int Angiol*. 2019;38(3):211-8.
13. Vuylsteke ME, Thomis S, Guillaume G, Modliszewski ML, Weides N, Staelens I. Epidemiological study on chronic venous disease in Belgium and Luxembourg: prevalence, risk factors, and symptomatology. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;49(4):432-9.
14. Duque MI, Yosipovitch G, Chan YH, Smith R, Levy P. Itch, pain, and burning sensation are common symptoms in mild to moderate chronic venous insufficiency with an impact on quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(3):504-8.
15. Paul JC, Pieper B, Templin TN. Itch: association with chronic venous disease, pain, and quality of life. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2011;38(1):46-54.
16. Jantet G. Chronic venous insufficiency: Worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology*. 2002;53(3):245-56.

Pancreatectomía distal: experiencia en un hospital de referencia nacional

Distal pancreatectomy: experience in a National Hospital

Fernando Revoredo-Rego^{1*}, Gustavo Reaño-Paredes¹, José de Vinatea-de Cárdenas¹,
Fritz Kometter-Barrios¹, Luis Villanueva-Alegre¹, Guillermo Herrera-Chávez¹ y José Arenas-Gamio²

¹Servicio de Cirugía de Páncreas, Bazo y Retroperitoneo; ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Lima, Perú

Resumen

Objetivos: Comparar los resultados a corto plazo de pacientes intervenidos mediante pancreatectomía distal abierta (PDA) y laparoscópica (PDL); y analizar si el lugar de la sección del páncreas tiene relación con la formación de fístula pancreática. **Materiales y métodos:** Serie retrospectiva y descriptiva de las PD realizadas, desde enero del 2009 a diciembre del 2019. Se compararon las características clínicas, perioperatorias e histopatológicas de pacientes con PDA y PDL. **Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes. Treinta y nueve casos (56%) con PDA y 31 casos (44%) con PDL. El tamaño tumoral promedio en la PDA fue de 70 mm y en la PDL 45 mm ($p = 0.032$). La pérdida sanguínea fue menor en la PDL (229 vs. 498 ml) ($p = 0.001$). No se encontró diferencia significativa en tiempo operatorio, porcentaje de preservación esplénica, fístula pancreática B/C, reoperación, morbilidad mayor y estancia hospitalaria. No hubo mortalidad postoperatoria. No hubo diferencias en la formación de fístula pancreática con respecto al lugar de sección del páncreas. **Conclusiones:** La PDL es un procedimiento seguro, con resultados perioperatorios similares a la PDA y con menor pérdida sanguínea. El lugar de sección del páncreas no tuvo relación con la formación de fístula pancreática.

Palabras clave: Pancreatectomía distal. Laparoscopia. Lugar de sección. Fístula pancreática.

Abstract

Aims: To compare the short-term outcomes of patients undergoing open DP (ODP) and laparoscopic DP (LDP); and to analyze the association between the section site of the pancreas and pancreatic fistula. **Materials and methods:** Clinical, perioperative, and histopathologic data of patients who underwent ODP and LDP between 2009 and 2019 were retrospectively analyzed. **Results:** 70 patients were included. 39 (56%) underwent ODP and 31 (44%) underwent LDP. The tumor size in ODP group was 70mm and in LDP group was 45mm ($p = 0,032$) Blood loss was lower in LDP group (229mL versus 498mL) ($p = 0,001$). Operative time, spleen preservation, B/C pancreatic fistula, major morbidity, reoperation, and length of hospital stay, were similar in both groups. There was no postoperative mortality. No differences were found in B/C pancreatic fistula rate regarding to pancreatic transection site. **Conclusions:** LDP is a safe procedure, with perioperative outcomes similar to ODP and with less blood loss. The pancreatic transection site did not influence post-operative pancreatic fistula rate.

Keywords: Distal pancreatectomy. Laparoscopy. Transection site. Pancreatic fistula.

Correspondencia:

*Fernando Revoredo-Rego

E-mail: fernandorevoredorego@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: 15-11-2020

Fecha de aceptación: 03-08-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001247

Cir Cir. 2022;90(3):338-344

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

Introducción

La pancreatectomía distal (PD) o pancreatectomía izquierda es la resección del páncreas a la izquierda del eje venoso mesentérico-portal, independientemente de la preservación o no del bazo¹. Este procedimiento quirúrgico se realiza para las lesiones benignas, premalignas y malignas del cuerpo y la cola del páncreas²; así como en casos de trauma pancreático. La PD tiene una morbilidad del 30-50% y mortalidad del 1-4%², siendo la fístula pancreática la complicación quirúrgica más común. La fístula pancreática está asociada con otras complicaciones mayores, como los abscesos intraabdominales, sepsis, vaciamiento gástrico retardado y hemorragia³. Los factores que predisponen a la formación de fístula pancreática después de una PD son pobremente conocidos³. El páncreas de consistencia blanda, la obesidad, la transfusión sanguínea, el sangrado intraoperatorio masivo y el tiempo operatorio prolongado estarían asociados con mayor incidencia de fístula pancreática⁴. Se ha sugerido también que el lugar de sección pancreática estaría relacionado con el aumento del riesgo de fístula pancreática, especialmente para los casos en los que se realiza la sección en cuerpo o cola del páncreas⁵. Por otro lado, se han propuesto muchas técnicas para el cierre del remanente pancreático, sin embargo, ninguna ha demostrado ser claramente superior a otra en la prevención de esta complicación^{3,6}; siendo la sutura manual y la sutura mecánica las técnicas usadas con mayor frecuencia^{3,7}.

Durante mucho tiempo, el abordaje para este procedimiento ha sido la PD abierta (PDA). En las últimas décadas, el abordaje mínimamente invasivo utilizando la cirugía laparoscópica (PDL) y la cirugía robótica se ha incrementado paulatinamente². Estudios de centros especializados y de alto volumen de cirugía pancreática han sugerido que la PDL está asociada con menor estancia hospitalaria, menor sangrado intraoperatorio, mayor preservación de bazo y menor morbilidad postoperatoria⁸; a pesar de estos hallazgos, el abordaje laparoscópico se utiliza en menos de la cuarta parte de las PD^{3,9}.

Los objetivos de este trabajo fueron: primero comparar los resultados a corto plazo de pacientes intervenidos mediante PDA y PDL. Segundo, analizar si el lugar de la sección del páncreas tuvo relación con la formación de fístula pancreática clínicamente relevante, y sumar nuestra experiencia a las series publicadas.

Material y métodos

El presente estudio es una serie retrospectiva, descriptiva y comparativa de todas las PD realizadas en un servicio de cirugía de páncreas especializado, desde enero del 2009 a diciembre del 2019.

Los pacientes con PD por patología extrapancreática fueron excluidos.

El análisis de los datos se realizó de acuerdo con los principios de «intención de tratamiento», por lo que los resultados de las PDL convertidas se analizaron dentro del grupo de las PDL.

Técnica quirúrgica

La PDA y la PDL se realizaron mediante la técnica estándar para este procedimiento. En los pacientes con patología benigna se realizó la preservación de bazo con la técnica de Kimura (preservación de los vasos esplénicos)¹⁰. Se consideró como preservación de bazo a los casos en los que se realizó una esplenectomía parcial con o sin preservación de los vasos esplénicos. En casos de sospecha de patología maligna, se realizó linfadenectomía. La PDL se realizó con el paciente en decúbito dorsal (lesiones de cuerpo) o en decúbito lateral derecho (lesiones de cola).

El cierre del remanente pancreático se realizó con sutura manual o sutura mecánica. La sutura manual se realizó ligando el conducto de Wirsung con un punto cruzado con polipropileno 5/0 y 3 o 4 puntos transfixiantes totales (puntos en «U») al parénquima pancreático con polipropileno 3/0. Los tipos de sutura mecánica utilizada tanto para la PDA como para la PDL fueron: Endo GIA™ 45 mm (Covidien® Surgical, Boulder, CO, EE.UU.) o Echelon Endopath™ 60 mm (Ethicon® Endosurgery; Johnson & Johnson, Cincinnati, OH, EE.UU.). Carga azul o verde, dependiendo del grosor del parénquima. Cuando el páncreas fue seccionado con sutura mecánica, se utilizó la técnica de disparo prolongado de Nakamura¹¹, que consiste en cerrar lentamente la grapadora y comprimir el parénquima pancreático durante 3 minutos, luego realizar el disparo y mantener comprimida la grapadora durante otros 2 minutos antes de realizar la sección. La finalidad de prolongar el disparo es evitar la fractura traumática del parénquima pancreático, que puede lesionar al sistema ductal pancreático¹¹.

El lugar de la sección del páncreas se definió intraoperatoriamente, basado en la localización de la neoplasia y con el objetivo de obtener márgenes libres.

Finalmente, se colocaron dos drenajes cerca al remanente pancreático y el espacio subdiafragmático izquierdo. En el primero, tercero y quinto día del postoperatorio se realizó la medición de amilasas en drenajes. Los drenajes se retiraron cuando el gasto fue menor a 20 ml en 24 horas o cuando la amilasa en drenaje fue menor de 3 veces el valor sérico normal superior.

Definiciones

El límite entre la cabeza del páncreas y el cuerpo está dado por el borde lateral izquierdo de la vena mesentérica superior (VMS) y la vena porta (VP). El cuello del páncreas es la porción anterior a la VMS y la VP. El límite entre el cuerpo y la cola del páncreas está dado por el borde lateral izquierdo de la aorta abdominal¹² (Fig. 1).

El adenocarcinoma de páncreas se definió de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹³.

La neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) y la neoplasia mucinosa quística (NMQ) fueron agrupadas como malignas cuando tuvieron un carcinoma invasor asociado¹⁴. La neoplasia sólida pseudopapilar (NSP) fue considerada maligna por la presencia de enfermedad metastásica regional o a distancia¹⁵. Los tumores neuroendocrinos (TNE) considerados como malignos fueron los TNE G3¹⁶.

La morbilidad postoperatoria se definió como toda complicación posquirúrgica local o sistémica dentro de los 90 días del postoperatorio. La fístula pancreática se definió como aquella clínicamente relevante grado B o C (*International Study Group on Pancreatic Fistula*)¹⁷. La infección del sitio operatorio se definió según los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention*¹⁸. El absceso intraabdominal fue definido con la presencia de signos clínicos de sepsis (taquicardia, leucocitosis, fiebre), el hallazgo tomográfico de una colección y un cultivo positivo de la colección. Se utilizó la clasificación de Clavien-Dindo modificada para la gradación de las complicaciones¹⁹. Las complicaciones severas se consideraron como Clavien-Dindo grado III o más. La mortalidad postoperatoria fue definida como la ocurrida dentro de los 90 días posquirúrgicos o durante la misma hospitalización.

El procesamiento y confección de la base de datos se realizó con el programa Microsoft Excel. Las variables cuantitativas se expresan como medianas y rangos. Las variables cualitativas se expresan como

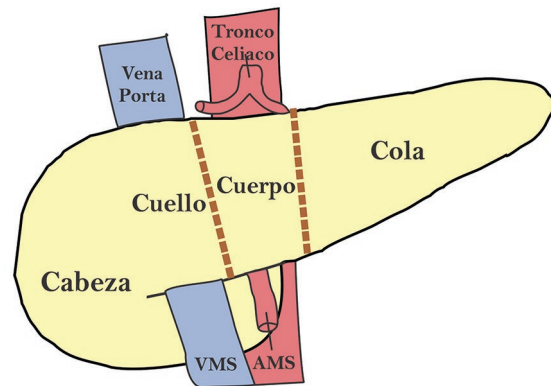


Figura 1. Límites de las resecciones pancreáticas distales. Determinación anatómica del cuello, cuerpo y cola del páncreas. VMS: vena mesentérica superior; AMS: arteria mesentérica superior.

frecuencias y porcentajes. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Versión 25. Las variables categóricas fueron analizadas con la prueba chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher, para las variables numéricas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significativo.

El trabajo cumple con la normativa vigente en investigación bioética y tuvo la autorización del comité de ética de la institución.

Resultados

Desde enero del 2009 a diciembre del 2019 se realizaron 83 PD. Se excluyeron 13 pacientes debido a que la PD no fue el procedimiento quirúrgico primario (patología de bazo, glándula suprarrenal izquierda, estómago y retroperitoneo). De los 70 pacientes incluidos, 9 (13%) correspondieron al sexo masculino y 61 (87%) al sexo femenino. La edad promedio de los varones fue de 51.6 años (rango: 28-73 años) y la edad promedio de las mujeres fue de 50.9 años (rango: 2-83 años).

La PDA abierta se realizó en 39 casos (56%) y la PDL en 31 casos (44%). Hubo 4 conversiones (13%) en el grupo de la PDL. Dos conversiones fueron por sangrado y las otras dos por falta de exposición adecuada (Tabla 1).

El total de fístulas B y C fue de 11 (16%), 5 correspondieron a PDA (13%) y 6 a PDL (19%). En la PDA se tuvo 3 fístulas B y 2 fístulas C; en la PDL se tuvo 5 fístulas B y 1 fístula C.

No hubo mortalidad postoperatoria en ambos grupos. Las complicaciones Clavien-Dindo grado III o

Tabla 1. Comparación clínica y perioperatoria de pacientes con pancreatectomía distal abierta (PDA) y laparoscópica (PDL)

	PDA (n = 39)	PDL (n = 31)	Valor de p
Edad, promedio (DS)	49 (± 19)	53.6 (± 15)	0.323
ASA	2	2	
Comorbilidad, n (%)	15 (38)	15 (48)	0.405
Peri operatorio			
Tamaño tumoral, mm (DS)	70 (± 46)	45 (± 29)	0.032*
Tiempo operatorio, min (DS)	206 (± 50)	228 (± 60)	0.118
Pérdida sanguínea, mL	498	229	0.001*
Conversión a abierta	NA	4 (13)	
Preservación esplénica, n (%)	2 (5)	3 (9)	0.649
Resección de otros órganos (excluye bazo), n (%)	7 (18)	0	
Cierre de remanente pancreático, n (%)			
Sutura mecánica	34 (87)	31 (100)	
Sutura manual	5 (13)	0	
Morbilidad a 90 días, n (%)	7 (18)	8 (26)	0.459
Fístula pancreática B/C, n (%)	5 (13)	6 (19)	0.547
Absceso intra abdominal, n (%)	3 (8)	2 (6)	0.841
Tromboembolia pulmonar	1	1	
Fístula de colon	0	1	
Infección profunda de sitio quirúrgico	0	1	
Isquemia renal	1	0	
Obstrucción intestinal	1	0	
Re-operación, n (%)	1 (3)	2 (6)	0.580
Morbilidad mayor (Clavien-Dindo III o más), n (%)	5 (13)	4 (13)	0.992
Mortalidad, n (%)	0 (0)	0 (0)	
Estancia hospitalaria, mediana (rango)	8 (6 – 39)	7 (5 – 43)	0.079

ASA: clasificación *American Society of Anesthesiologists*; NA: no disponible.

más fueron 9 (13%), 5 correspondieron a la PDA y 4 a la PDL (Tabla 1).

La patología más frecuentemente reseca correspondió a TNE en 17 casos (24%), seguida de NSP en 13 casos (19%), NMQ en 11 casos (16%) y NSQ en 10 casos (14%). La patología maligna correspondió a 13 casos (19%), siendo 3 casos (4%) adenocarcinoma de páncreas (Tablas 2-3).

El lugar de sección en 48 casos fue en el cuello y en 19 casos fue en el cuerpo/cola. No se tiene la información de 3 casos (Tabla 4).

Discusión

La localización retroperitoneal del páncreas, su relación estrecha con vasos sanguíneos mayores y la fragilidad de este órgano hicieron que la cirugía pancreática se adaptara más lentamente a las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas como la laparoscopia²⁰. La PD fue el procedimiento que facilitó la adopción de la laparoscopia en la cirugía pancreática, porque no requiere de la reconstrucción del sistema pancreatobiliar o del tracto gastrointestinal, ni una intrincada disección como en

Tabla 2. Comparación histopatológica de pacientes con pancreatectomía distal abierta (PDA) y laparoscópica (PDL)

Histopatología	PDA (n = 39)	PDL (n = 31)	Total
TNE	6	11	17
NSP	9	4	13
NMQ	8	3	11
NSQ	5	5	10
NMPI	2	2	4
Adenocarcinoma	3	0	3
Bazo ectópico	0	2	2
Metástasis de células renales	2	0	2
Nesidioblastosis	1	1	2
Pseudoquistes	0	2	2
Hidatidosis	0	1	1
Pancreatitis aguda	1	0	1
Pancreatitis crónica	1	0	1
Pancreatoblastoma	1	0	1

TNE: tumor neuroendocrino; NSP: neoplasia sólida pseudopapilar; NMQ: neoplasia mucinosa quística; NSQ: neoplasia serosa quística; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal.

Tabla 3. Comparación de neoplasia maligna de pacientes con pancreatometomía distal abierta (PDA) y laparoscópica (PDL)

Neoplasia maligna	PDA (n = 39)	PDL (n = 31)
Adenocarcinoma	3	0
Carcinoma neuroendocrino (G3)	2	0
Metástasis de células renales	2	0
NMQ y carcinoma invasor	1	1
NSP metastásica	2	0
NMPI y carcinoma invasor	1	0
Pancreatoblastoma	1	0
Total	12	1

NMQ: neoplasia mucinosa quística; NSP: neoplasia sólida pseudopapilar; NMPI: neoplasia mucinosa papilar intraductal.

Tabla 4. Fístula pancreática y lugar de sección pancreática.

Lugar de sección	Pacientes	Fístula B/C (%)
Cuello	48	8 (17)
Cuerpo/cola	19	3 (16)
Valor de p		0.930

la duodenopancreatectomía^{20,21}. Estudios retrospectivos han mostrado que la PDL tiene menor estancia hospitalaria, menor sangrado y menor tiempo para el inicio de la vía oral, comparada con la PDA^{8,21,22}. Los estudios aleatorizados LEOPARD² y LAPOP²² demostraron además que el grupo de la PDL tiene un menor tiempo en días para la recuperación funcional y un menor impacto en la calidad de vida postoperatoria sin aumentar los costos. Además de las ventajas descritas, la PDL no aumenta el riesgo de complicaciones severas ni de fístulas pancreáticas B/C^{2,8,21,22-24}.

En nuestra serie encontramos diferencias significativas con respecto al tamaño tumoral, siendo más pequeñas las lesiones resecaadas por laparoscopia (70 mm de la PDA vs. 45 mm de la PDL). Si bien es cierto existen reportes de factibilidad de resección laparoscópica de lesiones mayores a 50 mm²⁵ y 70 mm²⁶, otros trabajos reportan que las lesiones resecaadas por laparoscopia son de menor tamaño que las resecaadas por cirugía abierta^{8,22}. Esta diferencia del tamaño de las lesiones explica el menor sangrado intraoperatorio en el grupo de la PDL. En general, los tumores pancreáticos grandes ubicados en el cuerpo y la cola tienden a ocupar el área del tronco celiaco;

dificultando el rápido control de la arteria esplénica²⁵. Además, los tumores de mayor tamaño pueden extenderse al borde inferior del páncreas, haciendo que la disección del eje portomesentérico sea más difícil²⁵.

En la presente serie, tanto el tiempo operatorio, la morbilidad mayor, las fístulas pancreáticas B/C y la reoperación no tuvieron diferencia significativa en ambos grupos. Las complicaciones mayores encontradas fueron un 13% para la PDA y para la PDL. Las complicaciones mayores reportadas después de una PDA varían del 25 al 38% y después de una PDL del 14 al 25%^{2,8,21,22}. Del mismo modo, la incidencia de fístula pancreática B/C encontrada fue del 13% para la PDA y del 19% para la PDL. La incidencia de fístula pancreática B/C reportada varía del 7 al 38% en la PDA y del 6 al 39% en la PDL^{2,8,21,22-24}. Nuestra serie no pudo demostrar una menor estancia hospitalaria a favor de la PDL. Creemos que esto se debió a dos complicaciones poco frecuentes que tuvimos (una infección profunda de sitio operatorio y una fístula de colon), que aumentaron la estancia hospitalaria del grupo de PDL.

La conversión reportada varía del 8 al 30%^{2,8,21,22,24}. Las causas más frecuentes de conversión citadas son adherencias, ausencia de una exposición adecuada y proximidad de tumor a los vasos^{2,8,21,24}. La conversión de nuestra serie fue del 13% y las causas fueron sangrado (2 casos) y falta de exposición adecuada (2 casos). Este porcentaje bajo de conversión podría estar sesgado debido al menor tamaño de las lesiones abordadas por laparoscopia.

Cuando se analizó si el lugar de sección del páncreas tendría algún impacto en la formación de fístula B/C, no se encontró diferencia significativa al seccionar el páncreas en el cuello o en el cuerpo/cola; hallazgo similar a lo reportado en otras series que comparan la sección de páncreas en el cuello vs. cuerpo/cola⁵ o cuello/cuerpo vs. cola²³.

Se sabe que la esplenectomía tiene algunas consecuencias negativas como el riesgo de desarrollar complicaciones sépticas, eventos tromboembólicos y algunos tipos de cáncer, por esto se recomienda la preservación esplénica para las lesiones benignas y premalignas del páncreas distal²⁷. Se ha demostrado que el tamaño tumoral mayor a 30 mm representa un factor de riesgo independiente para esplenectomía²⁷. Con la finalidad de tener una mayor preservación esplénica proponemos a la esplenectomía parcial como una alternativa a las técnicas de Kimura¹⁰ y de Warshaw²⁸.

La mortalidad de esta serie fue nula para ambos grupos (PDA y PDL), similar a lo reportado en otras publicaciones con una mortalidad del 0.5 al 2% para la PDA^{8,21} y del 0 al 0.5% para la PDL^{8,21}. Creemos que estos buenos resultados son efecto de la centralización del manejo de la patología pancreática con cirujanos entrenados.

La patología más frecuentemente resecada correspondió a TNE, seguida de neoplasias quísticas. El adenocarcinoma de páncreas correspondió solo al 4% de las lesiones resecadas y todas fueron mediante PDA. La ausencia de síntomas del adenocarcinoma del páncreas distal en su estadio inicial hace que el diagnóstico se haga tardíamente, cuando ya no puede ser resecado²⁹. Los estudios que comparan la PDA con la PDL para el abordaje del adenocarcinoma de páncreas en términos oncológicos (márgenes de sección, resección de ganglios adecuada y supervivencia) son aún controvertidos^{13,30}.

El diseño retrospectivo, la falta de un pareamiento por puntaje de propensión (*propensity score matching*) o aleatorización y el número reducido de casos de adenocarcinoma de páncreas son las limitaciones más importantes de esta serie. A pesar de estas limitaciones, el presente estudio representa una cohorte importante de pacientes con PD de una sola institución.

Conclusiones

Podemos concluir que la PDL es un procedimiento seguro, con resultados perioperatorios similares a la PDA y con menor pérdida sanguínea. El lugar de sección del páncreas no tuvo relación con la formación de fístula pancreática clínicamente relevante en nuestra serie.

Financiamiento

Los autores declaran que la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay 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. Montagnini AL, Røsoek B, Asbun HJ, Barkun J, Besselink MG, Boggi U, et al. Standardizing terminology for minimally invasive pancreatic resection. *HPB (Oxford)*. 2017;19(3):182-9.
2. de Rooij T, van Hilst J, van Santvoort H, Boerma D, van den Boezen P, Daamas F, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy (LEOPARD). A multicenter patient-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2019;269(1):2-9.
3. Zhang H, Zhu F, Shen M, Tian R, Shi CJ, Wang X, et al. Systematic review and meta-analysis comparing three techniques for pancreatic remnant closure following distal pancreatectomy. *Br J Surg*. 2015;102(1):4-15.
4. Peng YP, Zhu XL, Yin LD, Zhu J, Wei JS, Wu JL, et al. Risk factors of postoperative pancreatic fistula in patients after distal pancreatectomy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):185.
5. Silvestri M, Coignac A, Delicque J, Herrero A, Borie F, Guio B, et al. Level of pancreatic division and postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy: a retrospective case-control study of 157 patients with no-pancreatic ductal adenocarcinoma lesions. *Int J Surg*. 2019;65:128-33.
6. Ecker BL, McMillan MT, Allegrini V, Bassi C, Beane JD, Beckman RM, et al. Risk factors and mitigation strategies for pancreatic fistula after distal pancreatectomy. Analysis of 2026 resections from the International, Multi-institutional Distal Pancreatectomy study Group. *Ann Surg*. 2019;269(1):143-9.
7. Tieftrunk E, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Scheufele F, Calavrezos L, et al. Pancreatic stump closure techniques and pancreatic fistula formation after distal pancreatectomy: meta-analysis and single-center experience. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197553.
8. de Rooij T, Jilesen AP, Boerma D, Bonsing BA, Bosscha K, van Dam RM, et al. A nationwide comparison of laparoscopic and open distal pancreatectomy for benign and malignant disease. *J Am Coll Surg*. 2015;220(3):263-70.e1.
9. Konstantinidis IT, Lewis A, Lee B, Warner SG, Woo Y, Singh G, et al. Minimally invasive distal pancreatectomy: greatest benefit for the frail. *Surg Endosc*. 2017;31(12):5234-40.
10. Kimura W, Inoue T, Futakawa N, Shinkai H, Han I, Muto T. Spleen-preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein. *Surgery*. 1996;120(5):885-90.
11. Nakamura M, Ueda J, Kohno H, Aly MY, Takahata S, Shimizu S, et al. Prolonged peri-firing compression with a linear stapler prevents pancreatic fistula in laparoscopic distal pancreatectomy. *Surg Endosc*. 2011;25:867-71.
12. Isaji S, Murata Y, Kishiwada M. New Japanese classification of pancreatic cancer. En: Neoptolemos J, Urrutia R, Abbruzzese J, Büchler M, editores. *Pancreatic cancer*. Nueva York: Springer; 2018.
13. van Hilst J, de Rooij T, Klompmaker S, Rawashdeh M, Aleotti F, Al-Sarireh B, et al. Minimally invasive versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma (DIPLOMA). A pan-european propensity score matched study. *Ann Surg*. 2019;269(1):10-7.
14. Basturk O, Hong SH, Wood LD, Adsay NV, Albores-Saavedra J, Biankin AV, et al. A revised classification system and recommendations from the Baltimore Consensus Meeting for neoplastic precursor lesions in the pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730-41.
15. Marchegiani G, Andrianello S, Massignani M, Malleo G, Maggino L, Paiella S, et al. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: specific pathological features predict the likelihood of postoperative recurrence. *J Surg Oncol*. 2016;114(5):597-601.
16. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM, O'Connor JM, et al. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012;95(2):120-34.

17. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Hilal MA, Adam M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery*. 2017;161(3):584-91.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Surgical Site Infection [Internet]. Estados Unidos de Norte América: Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [citado: 2 de setiembre del 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/9pscossicurrent.pdf>
19. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-13.
20. Miyasaka Y, Mori Y, Nakata K, Ohtsuka T, Nakamura M. Attempts to prevent postoperative pancreatic fistula after distal pancreatectomy. *Surg Today*. 2017;47(4):416-24.
21. Lee SY, Allen PJ, Sadot E, D'Angelica MI, DeMattero RP, Fong Y, et al. Distal pancreatectomy: a single institution's experience in open, laparoscopic, and robotic approaches. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):18-27.
22. Björsson B, Larsson AL, Hjalmarsson C, Gasslander T, Sandström P. Comparison of the duration of hospital stay after laparoscopic or open distal pancreatectomy: randomized controlled trial. 2020;107(10):1281-8.
23. Sell NM, Pucci MJ, Gabale S, Leiby BE, Rosato EL, Winter JM, et al. The influence of transection site on the development of pancreatic fistula in patients undergoing distal pancreatectomy: a review of 294 consecutive cases. *Surgery*. 2015;157(6):1080-7.
24. Wellner UF, Lapshyn H, Bartsch DK, Mintziras I, Hopt UT, Wittel U, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy-a propensity score-matched analysis from the German StuDoQ|Pancreas registry. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(2):273-80.
25. Fernández-Cruz L, Poves I, Pelegrina A, Burdío F, Sánchez-Cabus S, Grande L. Laparoscopic distal pancreatectomy for pancreatic tumors: does size matter? *Dig Surg*. 2016;33(4):290-8.
26. Kazaryan AM, Solberg I, Aghayan DL, Sahakyan MA, Reiertsen O, Semikov VI, et al. Does tumor size influence the outcome of laparoscopic distal pancreatectomy? *HPB (Oxford)*. 2020;22(9):1280-7.
27. Moekotte AL, Lof S, White SA, Marudanayagam R, Al-Sarireh B, Rahman S, et al. Splenic preservation versus splenectomy in laparoscopic distal pancreatectomy: a propensity score-matched study. *Surg Endosc*. 2020;34(3):1301-9.
28. Warshaw AL. Conservation of the spleen with distal pancreatectomy. *Arch Surg*. 1988;123(5):550-3.
29. van Erning FN, Mackay TM, van der Geest LGM, Koerkamp BG, van Laarhoven HWM, Bonsing BA, et al. Association of the location of pancreatic ductal adenocarcinoma (head, body, tail) with tumor stage, treatment, and survival: a population based analysis. *Acta Oncol*. 2018;57(12):1655-62.
30. Ricci C, Casadei R, Taffurelli G, Toscano F, Pacilio CA, Bogoni S, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy for ductal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(4):770-81.

Neoplastic degeneration of chronic sacrococcygeal pilonidal sinus: report of seven cases and literature review

Degeneración neoplásica de sinus pilonidal sacrococcígeo crónico: presentación de siete casos y revisión de la literatura

Iván Couto-González^{1*}, Francisco J. González-Rodríguez², Ignacio Vila¹, Beatriz Brea-García¹,
Luís García-Vallejo², Santiago Soldevila-Guilera¹, Javier Baltar-Boileve², and Antonio Taboada-Suárez¹

¹Plastic and Reconstructive Surgery Service; ²General Surgery and Digestive System Service. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

Abstract

Introduction: Neoplastic degeneration is an uncommon but extremely serious complication of pilonidal sinus (PS) disease. We pretend to determine the factors that influence in the prognosis of the neoplastic disease assessing clinical features and histological findings. **Materials and Methods:** We retrospectively studied the patients diagnosed of malignization of PS in our institution from 2000 to 2019. **Results:** Seven male patients with a mean age at diagnosis of 64.8 years old were collected. Average time between the initial symptoms of PS disease and the tumor diagnosis was 33.7 years. The patients presenting an ulcerative pattern in the primary tumor showed in all the cases perineural invasion, local deep structures infiltration, and neoplastic dissemination to the regional lymph nodes. All these patients died in an average time of 7 months. On the other hand, patients with exophytic patterns in the primary tumor did not present local invasion or regional nodes affectation. All the cases survive with an average follow-up of 70.5 months. **Conclusions:** Ulcerated lesions clearly show a worse prognosis than tumors with exophytic morphology. Factors as perineural infiltration, local deep structures infiltration, or regional lymph node involvement dramatically decrease survival rates.

Keywords: Pilonidal sinus. Squamous cell carcinoma. Malignant transformation.

Resumen

Objetivo: La cancerización es una complicación infrecuente pero grave de la enfermedad por sinus pilonidal. Intentaremos determinar los factores que influyen en el pronóstico de la enfermedad neoplásica basándonos en hallazgos clínicos e histopatológicos. **Material y métodos:** retrospectivamente se revisan pacientes diagnosticados de malignización de sinus pilonidal en nuestra institución del 2000 a 2019. **Resultados:** fueron recopilados los casos de siete varones con una media de edad al diagnóstico de 64.8 años. El promedio entre el inicio de los síntomas de sinus pilonidal y el diagnóstico del tumor fue de 33.7 años. Los pacientes con un patrón ulcerativo en el tumor primario presentaron todos invasión perineural, infiltración de estructuras profundas y diseminación a linfáticos regionales. Todos estos pacientes fallecieron en una media de 7 meses. Por el contrario, los pacientes que mostraban un patrón exofítico, no presentaron invasión local o afectación de los linfáticos regionales. Todos estos casos sobrevivieron, con una media de seguimiento de 70.5 meses. **Conclusiones:** tumores primarios

Correspondence:

*Iván Couto-González

C/Ramón Baltar, S/N. C.P. 15706,
Santiago de Compostela (A Coruña), Spain.

E-mail: ivan_couto@hotmail.com

Date of reception: 26-12-2020

Date of acceptance: 03-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001422

Cir Cir. 2022;90(3):345-352

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/>).

ulcerativos claramente presentan un peor pronóstico que los casos de morfología exofítica. Factores como la infiltración perineural, la invasión local de estructuras profundas o la afectación de los ganglios linfáticos regionales van ligados a una disminución dramática en la supervivencia.

Palabras clave: Pilonidal sinus. Carcinoma espinocelular. Transformación neoplásica.

Introduction

Neoplastic degeneration is an uncommon but extremely severe complication of pilonidal sinus (PS). It has been estimated in about 0.01% of patients with recurrent PS, mainly in those cases which have received inadequate treatment¹. Wolff, in 1900, was the first to describe in the medical literature this infrequent condition and, to the best of our knowledge, < 100 similar cases have been reported. The most usual neoplastic degeneration is to squamous cell carcinoma (SCC), although some other reported cases presented a more infrequent evolution toward basal cell carcinoma².

In this study, we pretend to determine the factors that influence in the prognosis of the neoplastic disease assessing clinical features, histological characteristics, and evolutive profile in the patients diagnosed at our institution with malignant degeneration of PS.

Materials and methods

We conducted a review of the medical charts of patients diagnosed with PS in our department between 2000 and 2019. A specific protocol was set including comorbidities, previous records of PS disease, tumor features, oncological treatment, and follow-up. In addition, an extensive review of the current medical literature was carried out.

Results

A total of seven patients with PS malignant degeneration were diagnosed and treated at our institution during the study period (Table 1). All cases were male with a mean age at tumor diagnosis of 64.8 years old (range 46-75). Hypertension and dyslipidemia were the most common comorbidities, being present in five and three cases, respectively. All were active smokers, except one patient who was an ex-smoker.

Average time between the initial symptoms of PS disease and the tumor diagnosis was 33.7 years (range 19-43). In five cases, an antecedent of surgical drainage or an attempt of PS debridement

was recorded. In three of these cases, surgical drainage was carried out in at least two different procedures. A previous complete resection of PS was not appropriately done in any case and they all presented relapse of the disease. In three of the patients an excrescent, exophytic mass was described at initial tumor diagnosis; one of them also presented satellite skin lesions in a similar pattern than the primary tumor (Fig. 1). In other three patients, the lesion was described as infiltrative or ulcerative (Fig. 2). Finally, in one patient, the tumor became manifest as a persistent cutaneous swelling and occasional oozing in the past 9 months in the area affected by multiple sinus tracts (Fig. 3).

Histological studies after biopsy revealed one case of verrucous carcinoma, two cases of well-differentiated SCC and four cases of moderately-differentiated SCC. Perineural invasion in the tumor sample was demonstrated in half of the cases. Local invasion of adjacent structures as gluteal or perineal muscles, rectum or sacral bone, and neoplastic dissemination to the regional lymph nodes was assessed in three cases. Interestingly, all these cases with deep infiltration showed a tumor morphology with an ulcerative pattern and perineural invasion. Distant metastases to the lung initially appeared in only one patient (Fig. 4).

Wide surgical resection with histologically clear margins was carried out in all the patients with one exception, in which palliative chemotherapy was directly started due to Stage-IV extension, adhering to a weekly cisplatin, and 5-fluorouracil scheme, according to Al-Sarraf recommendations. In cases with affected lymph nodes, adjuvant radiation therapy was indicated after regional lymphadenectomy. In any case, the radiotherapy was delivered to the tumor bed.

In five of the six patients who underwent surgery, the coverage of the post-resection defect was carried out using regional fasciocutaneous flaps (Fig. 5). In the one remaining, it was achieved employing split-thickness skin grafts. Four patients did not present any local or regional recurrences or, distant metastases, with an average follow-up of 70.50 months (range 42-91). These four cases, neither presented

Table 1. Summary of the cases with PS malignization

Case	Age	Comorbidities	Tobacco use	Latency period (years) ¹	Previous procedures ²	Histology	Perineural invasion	Tumor Morphology	Local invasion	Pathological Lymph nodes ³	Distant Metastases ³	Treatment	Follow-up (months)	Disease course	Dead with disease
Case 1	56	Hypertension, dyslipidemia	Yes	28	No	Verrucous carcinoma	No	Exophytic (6.5 x 5 cm)	No (skin)	(-)	(-)	Wide surgical excision	91	No recurrence	No dead
Case 2	46	Hypertension	Yes	19	No	SCC G2	Yes	Ulcerative (8.7 x 4 cm)	Yes (rectum, perineal and gluteal muscles)	(+)	(+) Lung	Palliative chemotherapy	13	Multiorgan progression	Yes
Case 3	60	-	Yes	43	Yes	SCC G1	Yes	Ulcerative (9 x 5 cm)	Yes (gluteal muscles, sacrum)	(+)	(-)	Wide surgical excision + lymphadenectomy + radiotherapy	6	Multiorgan progression (palliative chemotherapy)	Yes
Case 4	75	Hypertension, prostate adenocarcinoma	Yes	41	Yes	SCC G1	No	Exophytic (6 x 3.7 cm)	No (skin)	(-)	(-)	Wide surgical excision	87	No recurrence	No dead
Case 5	75	Hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation	No (ex-smoker)	43	Yes	SCC G2	No	Exophytic (3 x 4 cm)	No (skin, sinus tract)	(-)	(-)	Wide surgical excision + SLNB	42	No recurrence	No dead
Case 6	68	-	Yes	20	Yes	SCC G2	Yes	Ulcerative (8.5 x 7 cm)	Yes (gluteal muscle, coccyx)	(+)	(-)	Wide surgical excision + lymphadenectomy	3	Local recurrence + distant metastases (lung, dorsal vertebrae)	Yes
Case 7	75	Hypertension, dyslipidemia	Yes	42	No	SCC G2	Yes	Multifocal over sinus tracts	Yes (sacral periosteum)	(-)	(-)	Wide surgical excision + SLNB	62	No recurrence	No dead

¹Duration of symptomatic pilonidal disease before the development of carcinoma. ²Previous surgical drainages or ablation of the PS. ³At tumor diagnosis SCC: squamous cell carcinoma.



Figure 1. A 56-year-old male with pilonidal sinus disease for more than 28 years referred a fast grown intergluteal mass in the past 8 months. Biopsy revealed a verrucous carcinoma and complementary studies showed no affection of regional lymph nodes or distant metastases.



Figure 3. A 75-year-old male with pilonidal sinus disease for 42 years that never underwent proper surgical treatment. He presented in the past 9 months swelling, redness, and pain in a skin area affected for long-term fistulas. Surgical resection of the lesions revealed a multifocal moderately-differentiated squamous cell carcinoma over different sinus tracts. Nor regional or distant metastatic disease was assessed and 62 months after surgery no progression had been detected.



Figure 2. Male 60-year-old. At the age of 17, the patient underwent surgical drainage and debridement of an abscess in the left gluteal region and in the intergluteal fold, although no further resection was practiced. He presented at initial examination an over-scarred area in the intergluteal fold with an ulcerated lesion in the left gluteal area. Biopsy revealed a well-differentiated squamous cell carcinoma. Lymph nodes metastases were assessed in both groins. The patient passed away 6 months after surgical resection and lymphadenectomy due to multiorgan neoplastic progression.

local invasion nor regional lymph nodes involvement at the initial diagnosis, and all of them are still alive. On the other hand, the remaining three patients presented deep local invasion and regional lymph nodes affection, which developed a clinical course in a fatal way. The average time of survival after tumor diagnosis in these latest patients was 7 months (range 3-13).

Discussion

The prevalence of PS ranges from 0.7% to 2.4%³. PS is cystic lesions in the sacrococcygeal midline which usually appear as fistulized abscesses with occasional oozing. For many years, it was debated whether PS origin was congenital, but most of the authors consider that is an acquired process⁴. Formation of the cyst in the hair follicles of the intergluteal fold can produce a foreign body reaction with a resulting infection. The neoplastic degeneration of a PS, although infrequent⁵, is the most serious complication that may occur. Indeed, these are usually described in the literature as single clinical cases and reports of three or more cases are rare. This makes it difficult not only to manage the treatment, due to a lack of scientific evidence, but also to realize a methodological diagnosis of these cases.

According to the data presented in the literature, most patients suffering from malignant degeneration of a PS are males in their fifties or older^{1,6}. However, as we describe in our second case, malignant degeneration can occur at an earlier age. The most important factor in the development of a neoplasm has been considered the latency period between the initial symptoms of the PS and the diagnosis of the tumor⁷, which, in our series, reaches three decades. In a wide-ranging review of the literature, to which they added three cases, De Bree et al. put

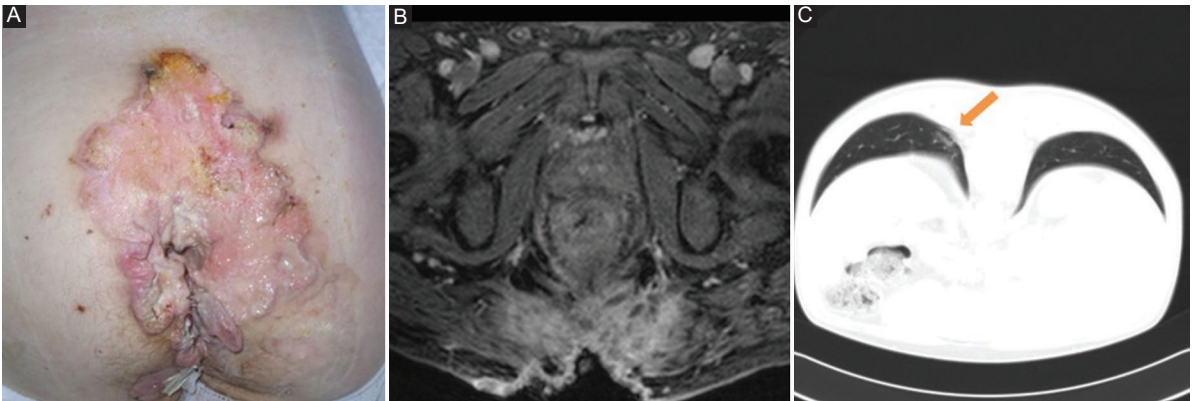


Figure 4. Male patient 46-year-old, pilonidal sinus (PS) since he was 27. **A:** he always had refused previous surgical treatment of the PS disease and consulted because ulceration and papilomatose formations in the affected area. **B:** biopsy revealed moderately-differentiated squamous cell carcinoma. Magnetic resonance imaging showed thickening of the distal third of the rectum and diffuse infiltration of the perineal and gluteal muscle. **C:** inguinal lymph nodes. Chest computed tomography revealed lung metastases. The patient died 13 months after initial tumor diagnosis despite of palliative chemotherapy.

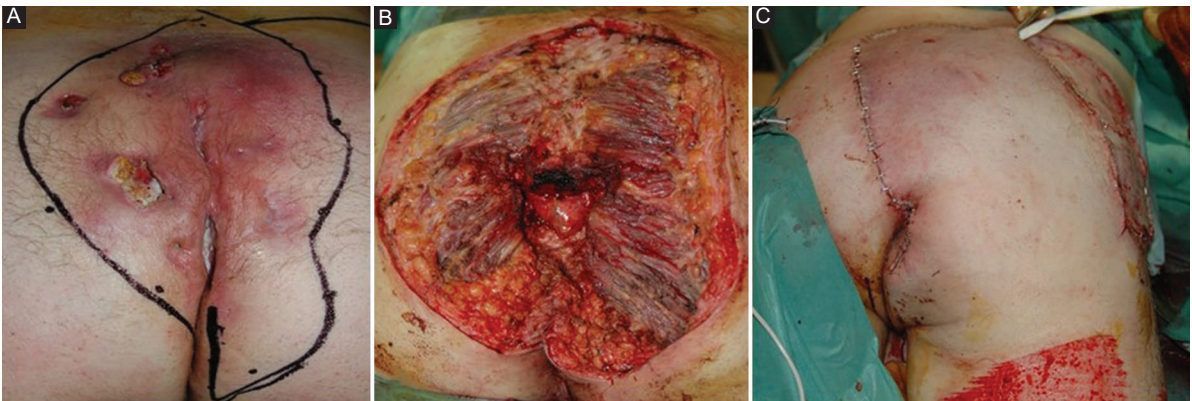


Figure 5. A: A 68-year-old male consulted with persistent bleeding through ulcerated fistulas and induration in the sacrococcygeal area in the past 9 months. Pilonidal sinus disease was diagnosed 20 years ago, and occasional abscesses were drained throughout this period. **B:** moderately differentiated squamous cell carcinoma was revealed through incisional biopsy. Computed tomography study showed bilateral affection of the inguinal lymph nodes. A complete excision of the lesion was performed including left Gluteus maximus and coccyx. **C:** intraoperative biopsy showed margins free of tumor so a transposition flap was designed to cover the defect. Three months after surgery, the patient passed away presenting local recurrence and distant metastases to lung and dorsal spin.

the average latency period between the appearance of the PS and the development of a tumor at 22 years⁵.

The inflammatory process which repeatedly occurs due to infections in patients with PS has been proposed as a etiopathogenic mechanism of malignant degeneration^{8,9}. The same factors have been suggested to explain a similar effect in other chronic inflammatory lesions or in areas of unstable scarring with repeated ulceration and healing, such as burn scars¹⁰. In the 1930s, Treves and Pack attempted to explain the ulceration and malignization of burn scars due to the effects that the toxins of the damaged tissue had on the scar itself by way of autolysis

or heterolysis¹¹. Castillo, followed by Bostwick, developed hypotheses relating malignization to the absence of a normal anatomy of the lymphatic system in the scar, this would allow the tumor to develop without the influence of the defense mechanisms of the immune system^{12,13}. The same explanation as for neoplastic degeneration of unstable burn scars can be employed here to justify malignant transformation of a chronic PS disease. Long-term active PS disease supporting this inflammatory non-healing environment could be enhanced by the negative effect of tobacco consumption. An immunohistochemical link has been demonstrated between hidradenitis suppurativa (HS) lesions and

those of PSs suggesting that PS disease could be a localized form of HS¹⁴. In fact, many patients who have HS also present PS disease. Tobacco consumption has been associated with a higher incidence of HS^{15,16} and has been raised its influence on a better prognosis of the disease when the consumption is interrupted^{17,18}. Six of our seven patients were active smokers at the time of the neoplasm diagnosis and the remaining patient was an ex-smoker.

The diagnosis of the tumor is often difficult due to the already altered anatomy because of the PS and its persistent lack of treatment. Usually, the tumor is not diagnosed until it has reached a considerable size or presents changes such as rapid ulceration or bleeding margins^{9,19}. Three of our patients were diagnosed after they developed excrescent masses in the PS affected areas; in three other cases, tumors were discovered following the development of ulceration, and finally, one tumor was diagnosed after some months of swelling and oozing through previous fistulas. This appearance of recent changes in the affected area, or the intensification of the symptoms of PS, has been widely proposed as indicating features of malignization^{5,7,20}.

A definitive diagnosis will be established by biopsies. SCC is the most frequent histological type observed; however, the development of basal-cell carcinoma and adenocarcinoma has also been described^{2,21}. SCC developed on chronic wounds, including PSs, it is known to have a worse prognosis than those grown on previously healthy skin, despite being, in most cases, moderately or well-differentiated neoplasms^{1,22,23}. According to data obtained from our own series, patients presenting tumors with an ulcerative or infiltrative pattern will have a worse prognosis than those with exophytic patterns. Moreover, we could also observe that in cases with ulcerative pattern, perineural tumor infiltration was found in the histological samples of all of them, that is well known to be a poor prognosis factor of the tumoral lesion. This fact could be of interest when we try to correlate clinical signs of suspicion of PS disease malignization before an accurate diagnosis and a poor evolution of the subjacent condition.

It should be taken into account that these tumors frequently present an extensive local infiltration, both in soft tissues (subcutaneous fat, muscle, or rectum) or in adjacent bone structures, especially in the sacrum and coccyx. A computed tomography (CT)/

magnetic resonance imaging (MRI) study must be realized to know the real extension of the tumor attending to the affected deep structures due to plan the most adequate surgical treatment possible. In addition to a physical examination, radiological exams (ultrasounds or CT if necessary) allow the regional lymph nodes to be further studied. In such cases, in which malignant degeneration of PS is concomitant with active infection, lymph node enlargement can be secondary to the infection itself. Therefore, confirmation of the real extension of the oncological process must be ensured by adequately powered studies. Fine-needle aspiration biopsy has been used as a diagnostic method in cases of palpable lymph nodes and non-palpable lymph nodes with radiological criteria of malignancy²⁴. In cases, in which lymph nodes are not palpable or imaging is not suspicious of malignancy, Sentinel Lymph Node Biopsy (SLNB) can be an efficient option to ensure step by step staging. However, indications of SLNB in high-risk cutaneous SCC are not so well established as in other tumors, such as breast cancer or melanoma²⁵. At the time of primary tumor diagnosis, we believe that a chest-abdomen-pelvis CT it is mandatory to staging all the patients with the aim of set up the most appropriate treatment scheme.

Surgical resection of the primary tumor with disease free margins is judged the best option for the initial treatment of neoplastic degeneration of PS^{5,8,22}. This includes gluteal muscles, sacrum, and coccyx if they have been affected by the tumor. In cases of rectal infiltration, it may also be necessary to perform an abdominoperineal amputation¹⁹ or even a hemicolectomy if the pelvis floor is widely affected²⁶. In our opinion, intraoperative biopsy of the resected margins should be performed. In the case that an adequate intraoperative histopathological study could not be obtained, coverage of the defect should be delayed if possible. A delayed repair is also recommended when active infection is present²². Coverage of the post-resection defect must require in most of the cases, the use of flaps. A strict follow-up is recommended with image techniques to diagnose any local relapse occurring depth to the flap covered area.

Some authors proposed the ablation of primary tumors using cryotherapy in cases considered to be inoperable²⁷. We believe that resection of large tumors using this technique, especially if they are not only limited to the skin, cannot ensure margins of resection with the same quality for histological observation.

Radiotherapy is mainly used as an adjuvant treatment after surgery in affected lymph nodes regions. There is no consensus about its application in the primary tumor location. Some authors recommend administration of radiation therapy after resection of the tumor in all the cases^{8,28}. Other indications depend on the tumor size, the width of the clear surgical margins or the presence of recurrence. In our series, the radiotherapy was used as an adjuvant treatment to surgery when regional nodes were affected. All these cases developed distant metastases. Radiotherapy in the primary tumor site was not administered in any case, but local relapse was only noticed in one of the cases < 3 months after surgical resection.

Despite the fact that only one of the patients included in our study presented distant metastasis at the time of diagnosis, we did observe that in cases with advanced local infiltration, metastases occurred shortly after the initial tumor diagnosis. This pattern appears to be repeated in other publications^{22,27}, in which the presence of bone or rectal infiltration, and especially, the presence of metastatic regional lymph nodes at the time of diagnosis, significantly reduce the time that the patient is free of disease and survival. Interestingly, the patient treated with chemotherapy regimen alone, had a much better surveillance than the other ones who were not, an also showed an advanced initial presentation. On the other hand, in those cases where the SCC was limited to the skin, the patients are still alive, proving the surgery to be enough for an appropriate disease control.

Conclusions

Poor treatment for extended periods of time in PS disease can lead to a carcinomatous transformation of the chronic unstable wound. The presence of ulcerated or infiltrative lesions clearly shows a more aggressive course and a worse prognosis than tumors with exophytic morphology. Factors as perineural infiltration, local deep structures infiltration, or regional lymph node involvement engage an extremely poor prognosis. Survival rates dramatically decrease when those mentioned structures are affected at the time of initial tumor diagnosis. Our study stresses the relevance of bearing in mind that PS can have a component of chronic wound, and in these instances, noteworthy changes must be always scrupulously examined to avoid a fatal outcome. Other studies to determine the role of both

surgery and chemotherapy in the control of locally advanced SCC should be conducted in the future.

Conflicts of interest

The authors declare that does not exist an 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

- Pilipshen SJ, Gray G, Goldsmith E, Dineen P. Carcinoma arising in pilonidal sinuses. *Ann Surg.* 1981;193:506-12.
- Rubin Z, Weinstein M, Hyman AB. Basal cell epithelioma arising in a pilonidal sinus. *Arch Dermatol.* 1968;98:277-81.
- Shabbir J, Chaudhary BN, Britton DC. Management of sacrococcygeal pilonidal sinus disease: a snapshot of current practice. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1619-20.
- Da Silva JH. Pilonidal cyst: cause and treatment. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1146-56.
- De Bree E, Zoetmulder FA, Christodoulakis M, Aleman BM, Tsiftsis DD. Treatment of malignancy arising in pilonidal disease. *Ann Surg Oncol.* 2001;8:60-4.
- Abboud B, Ingea H. Recurrent squamous-cell carcinoma arising in sacrococcygeal pilonidal sinus tract: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:525-8.
- Cilingir M, Eroğlu S, Karacaoğlan N, Uysal A. Squamous carcinoma arising from chronic pilonidal disease. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1196-8.
- Atmatzidis K, Pavlidis T, Papaziogas B, Psaralexis K, Papaziogas T. Squamous cell carcinoma arising in a neglected pilonidal sinus. *Int J Colorectal Dis.* 2002;17:129-30.
- Gur E, Neligan PC, Shafir R, Reznick R, Cohen M, Shpitzer T. Squamous cell carcinoma in perineal inflammatory disease. *Ann Plast Surg.* 1997;38:653-7.
- Ozek C, Cankayali R, Bilkay U, Guner U, Gundogan H, Songur E, et al. Marjolin's ulcers arising in burn scars. *J Burn Care Rehabil.* 2001;22:384-9.
- Treves N, Pack GT. Development of cancer in burn scars. *Surg Gynecol Obstet.* 1930;51:749-82.
- Castillo JL, Goldsmith HS. Burns scar malignancy in a possible depressed immunologic setting. *Surg Forum.* 1968;19:511-3.
- Bostwick J 3rd, Pendergrast WJ Jr., Vasconez LO. Marjolin's ulcer: an immunologically privileged tumor? *Plast Reconstr Surg.* 1976; 57:66-9.
- von Laffert M, Stadie V, Ulrich J, Marsch WC, Wohlrab J. Morphology of pilonidal sinus disease: some evidence of its being a uniloculated type of hidradenitis suppurativa. *Dermatology.* 2011;223:349-55.
- Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133:97-103.
- Garg A, Papagermanos V, Midura M, Strunk A. Incidence of hidradenitis suppurativa among tobacco smokers: a population-based retrospective analysis in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2018;178:709-14.

17. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, Boer J, Prens EP, Jemec GB. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2014;171:819-24.
18. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: a chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1144-50.
19. Kulaylat MN, Gong M, Doerr RJ. Multimodality treatment of squamous cell carcinoma complicating pilonidal disease. *Am Surg.* 1996;62:922-9.
20. Menten O, Akbulut M, Bagci M. Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein) arising in a sacrococcygeal pilonidal sinus tract: report of a case. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393:111-4.
21. Gupta S, Kumar A, Khanna AK, Khana S. Pilonidal sinus epidermoid carcinoma: a clinicopathology study and a collective review. *Curr Surg.* 1981;38:374-81.
22. Alarcón-Del Agua I, Bernardos-García C, Bustos-Jiménez M, Serrano-Borrero I, Casado-Maestre MD, Docobo-Durantez F. Malignant degeneration in pilonidal disease. *Cir Cir.* 2011;79:346-50.
23. Nunes LF, Castro Neto AK, Vasconcelos RA, Cajaraville F, Castilho J, Rezende JF, et al. Carcinomatous degeneration of pilonidal cyst with sacrum destruction and invasion of the rectum. *An Bras Dermatol.* 2013;88:59-62.
24. Williamson JD, Silverman JF, Tafra L. Fine-needle aspiration cytology of metastatic squamous-cell carcinoma arising in a pilonidal sinus, with literature review. *Diagn Cytopathol.* 1999;20:367-70.
25. Schmitt AR, Brewer JD, Bordeaux JS, Baum CL. Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system. *JAMA Dermatol.* 2014;150:19-24.
26. Chang DW, Lee JE, Gokaslan ZL, Robb GL. Closure of hemipectorectomy with bilateral subtotal thigh flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:1742-6.
27. Almeida-Gonçalves JC. A curative cryosurgical technique for advanced cancer of sacrococcygeal pilonidal sinuses. *J Surg Oncol.* 2012;106:504-8.
28. Kovacevic P, Visnjic M, Vukadinovic M, Kovacevic T, Mihajlovic D. Carcinoma arising in pilonidal disease. Report of two cases. *Facta Univ.* 2007;14:133-7.

Midazolam reduction with pre-operative melatonin in abdominal hysterectomy: double-blind randomized clinical trial

Reducción de midazolam con melatonina preoperatoria en histerectomía abdominal: ensayo clínico aleatorizado doble ciego

Luis E. Rosas-Luna¹, Osvaldo D. Castelán-Martínez², Ignacio Mora-Magaña³, Manuel Ángeles-Castellanos⁴, and Laura M. Ubaldo-Reyes^{4*}

¹Anesthesiology Service, Hospital General Ticomán; ²Clinical Pharmacology Laboratory, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Educational Evaluation and Programming Department, Instituto Nacional de Pediatría; ⁴Anatomy Department, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico City, Mexico

Abstract

Introduction: Midazolam is a benzodiazepine used for sedation, however, can cause respiratory depression and increases morbidity in patients. Melatonin is an effective alternative to manage anxiety in the perioperative period and could help to reduce the use of benzodiazepines during surgery. The aim of this clinical trial was to determine the efficacy of pre-operative sedation with a single-dose melatonin to reduce intraoperative use of midazolam in women under total abdominal hysterectomy (TAH). **Materials and methods:** This is a double-blind randomized clinical trial conducted in women over 25 years, scheduled for TAH, with American Society of Anesthesiologists Grade I or II. Each patient was randomly assigned to receive 5 mg of melatonin prolonged-release oral capsules or placebo. Midazolam use for anesthetic management was the decision of the treating anesthesiologist and sedation status was determined using the observer's assessment of alertness/sedation scale. **Results:** In patients receiving melatonin, the use of midazolam during surgery was less than in patients receiving placebo. In addition, melatonin produces sedation 30 min after administration, the sedative effect was maintained at 60- and 90-min. Furthermore, hospital stay was shorter in patients who received melatonin ($p = 0.006$). **Conclusion:** Melatonin is effective for reduces intraoperative midazolam consumption and hospital stay in women undergoing TAH.

Keywords: Perioperative. Hysterectomy. Sedation. Melatonin.

Resumen

Introducción: El midazolam es una benzodiazepina utilizada para la sedación, sin embargo, puede causar depresión respiratoria y aumentar la morbilidad en los pacientes. La melatonina es una alternativa eficaz para controlar la ansiedad en el período perioperatorio y podría ayudar a reducir el uso de benzodiazepinas durante la cirugía. El objetivo de este ensayo clínico fue determinar la eficacia de la sedación preoperatoria con una dosis única de melatonina para reducir el uso intraoperatorio de midazolam en mujeres sometidas a histerectomía abdominal total (HTA). **Material y métodos:** Se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego realizado en mujeres mayores de 25 años, programadas para TAH, con American Society of Anesthesiologists Grado I o II. Cada paciente fue asignado al azar para recibir 5 mg de cápsulas orales de liberación prolongada de melatonina o placebo. El uso de midazolam para el manejo anestésico fue decisión del anestesiólogo tratante y el

Correspondence:

*Laura M. Ubaldo-Reyes
Avda. Universidad, 3000, C.P. 04510,
Mexico City, Mexico.
E-mail: lm.ubaldo@facmed.unam.mx

Date of reception: 28-12-2020
Date of acceptance: 11-04-2021
DOI: 10.24875/CIRU.20001428

Cir Cir. 2022;90(3):353-358
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/>).

estado de sedación se determinó mediante la escala OAA/S. **Resultados:** En las pacientes que recibieron melatonina, el uso de midazolam durante la cirugía fue menor que en las pacientes que recibieron placebo. Además, la melatonina produce sedación 30 min después de la administración, el efecto sedante se mantuvo a los 60 y 90 min. Además, la estancia hospitalaria fue más corta en los pacientes que recibieron melatonina ($p = 0.006$). **Conclusión:** La melatonina es eficaz para reducir el consumo de midazolam intraoperatorio y la estancia hospitalaria en mujeres sometidas a HTA.

Palabras clave: Perioperatorio. Histerectomía. Sedación. Melatonina.

Introduction

During the anesthetic procedure medications, benzodiazepines are used primarily for their sedative effects¹, although they cause cough, nausea, and vomiting², as well as memory impairment and cognitive functions³. In addition, benzodiazepines and opioids can cause respiratory depression and increase morbidity as well as hospital costs⁴. Melatonin may be an alternative to sedation offers the advantage of reducing the use of benzodiazepines and opioids. The previous evidence suggests that oral administration of melatonin before anesthetic procedures is advisable due to its sedative, anti-inflammatory, and hypnotic effects during pre-induction medication. Moreover, melatonin administration decreases the consumption of anesthetics, as well as the reduction of nausea and vomiting in the post-operative period, which reduces hospitalization time⁵⁻⁸. However, only few articles have explored the benefits of melatonin sedation in benzodiazepine use reduction in women scheduled for surgery. In contrast, some differences in the sedative effect of melatonin have been described by type of patient, type of surgery, time before entering the operating room, duration of the procedure, and melatonin doses⁹. Therefore, the aim of this clinical trial was to determine the efficacy of pre-operative sedation with a single-dose melatonin to reduce intraoperative use of midazolam in women under total abdominal hysterectomy (TAH). The secondary objectives were to determine the sedation of melatonin and whether the administration of melatonin reduces nausea and vomiting in post-hysterectomy, surgical bleeding, and hospitalization stay.

Materials and methods

Patients

Eligible patients were women over 25 years, scheduled for TAH, with Grade I or II physical status of the American Society of Anesthesiologists (ASA). Patients with liver or kidney diseases, with known

allergies to melatonin, with psychiatric illnesses, those with chronic use of psychotropic drugs, and those with absolute contraindications to the neuraxial blockade were excluded from the study.

Study design

This study was a double-blind randomized clinical trial, placebo-controlled, parallel groups, single-center, and superior design conducted in Hospital General Ticoman (HGT). The HGT Institutional Review Board (Registry 204-010-04-14) examined and approved our protocol. Patients were recruited after obtaining written informed consent. The study was conducted under the principles of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonization.

Each patient was randomized in a 1:1 ratio, a sequence of random numbers without repetition from a web site (<http://www.alazar.info/generador-de-numeros-aleatorios-sinrepeticion>) made the group allocation. Patients in the intervention group received a 5 mg melatonin prolonged-release oral capsules (Cronocaps®, Mexico), while the patients assigned to the control group received a placebo (500 mg sodium chloride capsules). To ensure blinding, both placebo and melatonin capsules were identical and were masked using envelopes identified with consecutive cardinal numbers. The administration of the intervention and the placebo was carried out 90 min before surgery between 5 am and 7 am Sedation status was determined in each patient using the observer's assessment of alertness/sedation scale (OAA/S)¹⁰ at baseline, as well as at 30, 60, and 90 min after melatonin administration. All patients were anesthetized by a neuraxial block in the L2-L3 interspace with 0.5% hyperbaric bupivacaine at a dose of 100-200 µg/kg. The midazolam use for anesthetic management was the decision of the treating anesthesiologist.

Melatonin quantification

Two saliva samples of 1 mL were obtained at 60 and 90 min after administration of melatonin or

placebo using a disposable pipette. Samples were placed in 2 mL Eppendorf tubes and stored in a freezer at -24°C . Melatonin concentration was determined using an ELISA kit following the supplier's instructions (REF. RE54041, IBL International, Hamburg, Germany).

Statistical analysis

The sample size was calculated to detect a difference of 50% between groups using an alpha of 0.05, a statistical power of 80%, an allocation with a 1:1 ratio; at least 14 patients per group were needed. The calculation was made using the sample size calculator available at <https://www.sample-size.net/sample-size-proportions/>.

Descriptive statistics were used to analyze the clinical characteristics of all the patients. Quantitative variables are shown as means with standard deviation (SD), while the qualitative variables are shown as frequency and percentages. Shapiro–Wilk test was used to determine the distribution of the quantitative variables, $p > 0.05$ was considered as variables had a normal distribution. A comparison between categorical variables was done by Chi-square. Independent samples t-test was used to compare the means of quantitative variables.

Efficacy was determined by calculating relative risks (RR) with 95% confidence intervals (95%CI) for the main and secondary objectives. When the result was zero for any of the groups, a continuity correction of 0.5 was added to each cell to calculate the RR. All tests were two-sided, and a significance level (p -value) of 0.05 was used. Statistical analyses were carried out by SPSS statistical software version 25 (SPSS Inc., IBM, Chicago, USA) and with an Evidence-Based Medicine calculator available in <https://ebmtools.knowledgetranslation.net/calculator/prospective/>. The melatonin levels graph was performed with GraphPad Prism Software version 8.4.2 (GraphPad, California, USA).

Results

Between February 01, 2014, and May 31, 2014, 36 patients were screened for eligibility in the trial, of which 30 were enrolled and randomized. Consequently, 15 patients were assigned to the melatonin group and 15 patients were assigned to the placebo group. The CONSORT diagram is shown in figure 1. The median age was 42.5 years. In the study, 14 (46.7%) patients were ASA Grade I, while 16 (53.3) patients were ASA

Grade II. The baseline characteristics were balanced between groups (Table 1). No patient presented sedation at baseline.

In the trial, no patients who received melatonin required sedation with midazolam during surgery, consequently, the administration of melatonin is effective in reducing intraoperative use of midazolam ($p = 0.01$) (Table 2). Twenty women (66.6%) presented sedation. At 30 min of administration, 13 women (86.6%) showed sedation in the melatonin group and 3 (20.0%) in the placebo group. In both, 60 and 90 min, all the patients were sedated in the melatonin group, while only five patients (33.3%) presented sedation in the placebo group. Melatonin sedative efficacy was observed 30 min after administration ($p = 0.001$) and was maintained at 60 ($p = 0.001$) and 90 min ($p = 0.001$), table 2. Salivary melatonin levels were significantly higher in patients in the intervention group compared to patients in the placebo group at 60 (33.6 ± 2.40 vs. 2.02 ± 0.78 , pg/mL, $p = 0.0001$) and 90 (41.1 ± 1.59 vs. 1.50 ± 0.61 , pg/mL, $p = 0.0001$) min after administration (Fig. 2). In addition, melatonin did not increase the risk of nausea and vomiting in the post-hysterectomy period ($p = 0.71$) (Table 2). Finally, no patient required blood transfusion or had a surgical wound infection.

Discussion

The results of this double-blind, placebo-controlled, and randomized clinical trial showed that a single dose of 5 mg melatonin prolonged-release capsule administered 90 min before surgery is effective in reducing midazolam use in women under TAH. In the perioperative period, the use of sedatives in surgical procedures is common, including midazolam, a short-acting benzodiazepine. In this study, the use of sedative medications for anesthetic management was the treating anesthesiologist's decision.

γ -aminobutyric acid (GABA) activity is an important feature of many intravenous anesthetic's central nervous system (CNS) depressants, including propofol, barbiturates, benzodiazepines, and etomidate¹¹. Similarly, the sedative effect of melatonin involves interaction with the GABA-A receptor in the CNS¹². Comparative studies between melatonin and midazolam to cause anxiolysis demonstrate that melatonin can reduce the pharmacological needs of other anesthetics such as propofol and fentanyl¹³⁻¹⁵. Interestingly, none of the patients who received melatonin in this study required midazolam during surgery. This fact can be explained because the effect

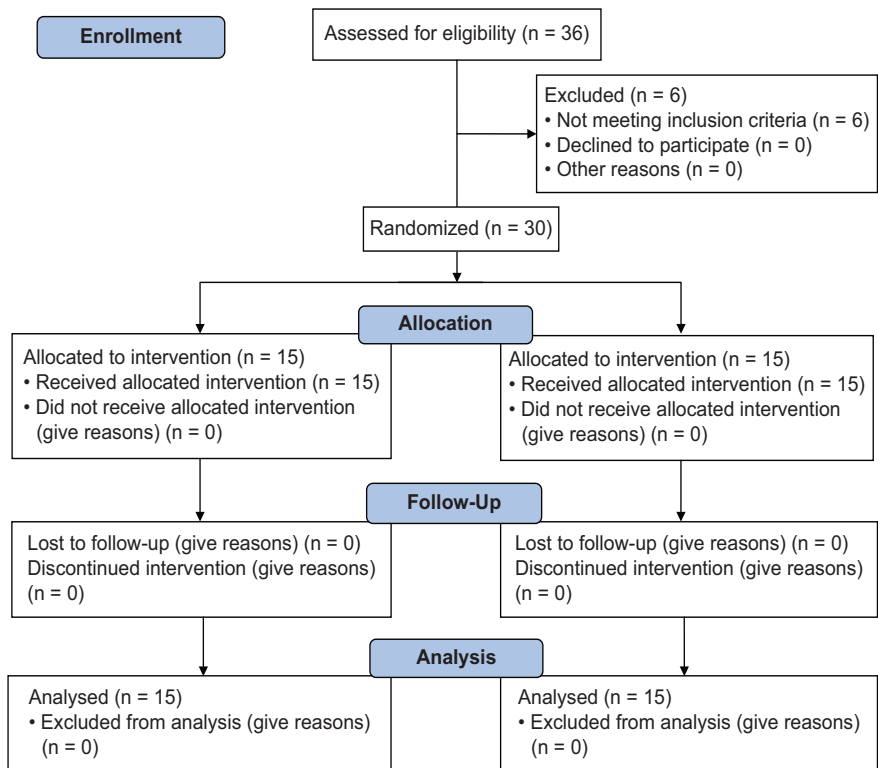


Figure 1. CONSORT flow diagram.

Table 1. Baseline clinical characteristics. Analysis by intention to treat 1

(n = 30)	Melatonin group (n = 15)	Placebo group (n = 15)	p*
Median (SD)			
Age, years	40.9 (4.7)	44.07 (4.8)	0.071
n (%)			
ASA grade I	7 (46.7)	7 (46.7)	1.000
ASA grade II	8 (53.3)	8 (53.3)	

*t-Student, **χ².
ASA: American Society of Anesthesiologists.

of melatonin is like that observed in benzodiazepines to reduce pre-operative and post-operative anxiety in adults^{16,17}.

In this study, a single dose of prolonged-release 5 mg melatonin capsule administered 90 min before surgery effectively induces sedation in women scheduled for TAH. This finding is consistent with previous studies that demonstrated pre-operative melatonin sedation in patients scheduled for gynecological surgeries^{7,8,18,19}. Nonetheless, this report is the first to demonstrate that pre-operative sedative efficacy of

melatonin using a prolonged release formulation is not different from that observed in previous studies administering immediate-release melatonin formulations⁹.

In addition, our findings support previous evidence indicating that diurnal physiological salivary levels in humans are < 10 pg/mL^{20,21}. After perioperative administration, melatonin is absorbed rapidly and reaches maximum concentration at 30 min²². In this study, salivary melatonin concentrations rose significantly at 60 and 90 min after administration, this increase explains that all patients were sedated at 60 minutes and remained sedated at 90 min. In healthy subjects, the sedative effect of melatonin administered in a prolonged-release formulation taken during daytime showed no change in cognitive tasks within 7 h after administration compared to other anxiolytics²³. This observation may offer an advantage of melatonin compared to other anxiolytics in patients scheduled for surgery.

A previous study suggests that anesthesia in conjunction with surgery disrupts the melatonin normal circadian rhythm by delaying the onset of nocturnal melatonin secretion²⁴. Furthermore, intraoperative melatonin levels have recently been reported to decrease significantly compared to nocturnal levels²⁵.

Table 2 . Efficacy of melatonin (n = 30)

	Melatonin group (n = 15)	Placebo group (n = 15)	n (%) RR [95%CI]
Primary outcome			
Intraoperative use of midazolam	0 (0.0)	15 (100.0)	0.03 [0.002-0.49]
Secondary outcome			
Sedation at 30 min	13 (86.7)	3 (20.0)	4.33 [1.55-12.16]
Sedation at 60 min	15 (100.0)	5 (33.3)	2.82 [1.42-5.58]
Sedation at 90 min	15 (100.0)	5 (33.3)	2.82 [1.42-5.58]
Post-hysterectomy NV	7 (46.7)	6 (40.0)	1.67 [0.51-2.66]
	Mean (SD)		p*
Hospital stay, days	2.73 (0.59)	3.40 (0.62)	0.006
Surgical bleeding, mL	326.7 (133.4)	396.7 (109.3)	0.753

*Independent samples t-student.

RR: relative risk; 95%CI: 95% confidence interval; mL: milliliters; NV: nausea and vomiting.

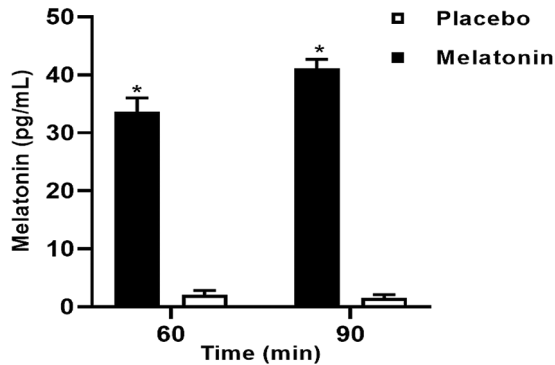


Figure 2. Melatonin levels after melatonin or placebo administration. *Independent samples t-test, $p = 0.0001$.

Disruption of melatonin levels can lead to increased anxiety in patients undergoing surgery. Our results support previous evidence suggesting that daytime administration of 5 mg melatonin increases its serum levels and this increase is associated with the sedative/anxiolytic effect^{7,26-29}. Thus, our findings are consistent with those previously described that demonstrate a single dose of melatonin administered during the day reduces anxiety in the perioperative period^{7,19,27,30}.

Exogenous melatonin bioavailability may vary according to the route of administration³¹. Many studies use sublingual administration to avoid first-pass metabolism, and consequently to obtain greater melatonin bioavailability^{7,8,13,19,27}. However, in the present study, the oral route was used to avoid interfering in the determination of the melatonin levels in saliva.

During surgery, the estimated bleeding between the groups was not different; this fact suggests that melatonin administration does not produce hemodynamic changes. This finding can be explained by the activation of melatonergic receptors in the cardiovascular system, whose activation leads to the increased availability of nitric oxide that induces arterial muscle relaxation^{32,33}. Likewise, melatonin lowers blood pressure was observed in healthy subjects³⁴, and in patients undergoing cataract surgery during and after the surgical procedure¹⁵.

In patients under bariatric surgery, melatonin improved anesthetic recovery, although the days of hospitalization were not different from that observed in the placebo group³⁵. In contrast, this study shows that women who received melatonin required lower hospitalization time compared to those who received placebo.

Melatonin administration has been associated with headache, dizziness, or excessive drowsiness in the post-operative period^{15,18,19,30}. However, in this study, no difference in postsurgical nausea and vomiting was observed between the groups. Although the visual analog scale (VAS) is commonly used in most studies evaluating the anxiolytic effect of melatonin³⁶, there is a correlation between the VAS and the OAA/S used in this study¹⁰.

This study has some limitations. First, we did not evaluate VAS like other studies. Second, no sedation measurement or melatonin quantification were performed in the post-operative period.

Conclusion

In the present study, a single dose of 5 mg melatonin prolonged-release is effective for reduces

intraoperative midazolam consumption and hospital stay in women undergoing TAH.

Funding

This work was supported by FM/DI/083/2018.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

1. Conway A, Rolley J, Sutherland JR. Midazolam for sedation before procedures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD009491.
2. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med.* 1997;15:357-65.
3. Rajaei M, Tabari M, Soltani G, Alizadeh K, Nazari A, Noroozian M, et al. Comparison between the effects of dexmedetomidine and midazolam on postoperative cognitive impairment after coronary artery bypasses graft surgery: a randomized clinical trial. *J Tehran Heart Cent.* 2019;14:67-73.
4. Gupta K, Nagappa M, Prasad A, Abrahamyan L, Wong J, Weingarten TN, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8:e024086.
5. Caumo W, Torres F, Moreira NL Jr., Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, et al. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2007;105:1263-71.
6. Caumo W, Levandovski R, Hidalgo MP. Preoperative anxiolytic effect of melatonin and clonidine on postoperative pain and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pain.* 2009;10:100-8.
7. Naguib M, Samarkandi AH. Premedication with melatonin: a double-blind, placebo-controlled comparison with midazolam. *Br J Anaesth.* 1999;82:875-80.
8. Naguib M, Samarkandi AH. The comparative dose-response effects of melatonin and midazolam for premedication of adult patients: a double-blinded, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2000;91:473-9.
9. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;9:CD009861.
10. Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness/Sedation Scale: study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10:244-51.

11. Hill-Yenning C, Beilelli D, Peters JA, Lambert JJ. Subunit-dependent interaction of the general anaesthetic etomidate with the γ -aminobutyric acid type A receptor. *Br J Pharmacol.* 1997;120:749-56.
12. Wan Q, Man HY, Liu F, Braunton J, Niznik HB, Pang SF, et al. Differential modulation of GABA(A) receptor function by Mel(1a) and Mel(1b) receptors. *Nat Neurosci.* 1999;2:401-3.
13. Ionescu D, Bădescu C, Itie C, Miclutia I, Iancu C, Ion D, et al. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy: a double-blind, placebo-controlled study. *South African J Anaesth Analg.* 2008;21:553-7.
14. Gitto E, Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, Crisafi C, Montalto AS, et al. Melatonin versus midazolam premedication in children undergoing surgery: a pilot study. *J Paediatr Child Health.* 2016;52:291-5.
15. Ismail SA, Mowafi HA. Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Anesth Analg.* 2009;108:1146-51.
16. Madsen BK, Zetner D, Møller AM, Rosenberg J. Melatonin for preoperative and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD009861.
17. Torun AC, Yüceer E. Should melatonin be used as an alternative sedative and anxiolytic agent in mandibular third molar surgery? *J Oral Maxillofac Surg.* 2019;77:1790-5.
18. Nasr DA, Abdellatif AA. Efficacy of preoperative melatonin versus pregabalin on perioperative anxiety and postoperative pain in gynecological surgeries. *Egypt J Anaesth.* 2014;30:89-93.
19. Khezri MB, Merate H. The effects of melatonin on anxiety and pain scores of patients, intraocular pressure, and operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:319-24.
20. Laakso ML, Porkka-Heiskanen T, Allila A, Stenberg D, Johansson G. Correlation between salivary and serum melatonin: dependence on serum melatonin levels. *J Pineal Res.* 1990;9:39-50.
21. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Melatonin rhythm in human plasma and saliva. *J Pineal Res.* 1987;4:177-83.
22. Harpsøe NG, Andersen LP, Mielke LV, Jønsson B, Jenstrup MT, Gögenur I, et al. Pharmacokinetics of repeated melatonin drug administrations prior to and after surgery. *Clin Drug Investig.* 2016;36:1045-50.
23. Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA. Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. *Aviat Space Environ Med.* 2003;74:1263-70.
24. Kärkelä J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:30-6.
25. Altunkaya N, Erdogan MA, Ozgul U, Sanli M, Ucar M, Ozhan O, et al. Changes in melatonin, cortisol, and body temperature, and the relationship between endogenous melatonin levels and analgesia consumption in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2018;28:3186-92.
26. Turkistani A, Abdullah KM, Al-Shaer AA, Mazen KF, Alkatheri K. Melatonin premedication and the induction dose of propofol. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24:399-402.
27. Acil M, Basgul E, Celiker V, Karagöz AH, Demir B, Aypar U. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21:553-7.
28. Rogers NL, Kennaway DJ, Dawson D. Neurobehavioural performance effects of daytime melatonin and temazepam administration. *J Sleep Res.* 2003;12:207-12.
29. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:1824-8.
30. Mowafi HA, Ismail SA. Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia. *Anesth Analg.* 2008;107:1422-6.
31. Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med.* 1997;336:186-95.
32. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system. *Neuro Endocrinol Lett.* 2002;23 Suppl 1:79-83.
33. Anwar MM, Meki AR, Rahma HH. Inhibitory effects of melatonin on vascular reactivity: possible role of vasoactive mediators. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2001;130:357-67.
34. Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, Vacca AM, Longu G, Volpe A, et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol.* 1999;83:1417-9.
35. Ivry M, Goitein D, Welly W, Berkenstadt H. Melatonin premedication improves quality of recovery following bariatric surgery – A double blind placebo controlled prospective study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13:502-6.
36. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology.* 2010;113:968-76.

Aplicación de una calculadora de riesgo quirúrgico en una cohorte de pacientes de cirugía hepática en Veracruz, México

Application and validation of a surgical risk calculator in a liver surgery cohort of patients in Veracruz, Mexico

Gustavo Martínez-Mier^{1,2,3*}, Sergio Esquivel-Torres⁴, Rubén Alvarado-Arenas⁵, Pedro I. Moreno-Ley¹ y Francisco A. Lajud-Barquín²

¹Departamento de Cirugía de Trasplantes y Hepatobiliar, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades 14 Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social; ²Departamento de Investigación, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades 14 Adolfo Ruiz Cortines, IMSS; ³Departamento de Trasplantes, Hospital Regional de Alta Especialidad, SESVER; ⁴Departamento de Cirugía General, Hospital Regional de Alta Especialidad, Servicios Estatales de Salud de Veracruz (SESVER); ⁵Departamento de Cirugía Oncológica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades 14 Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social. Veracruz, Ver., México

Resumen

Objetivo: Múltiples modelos han intentado predecir la morbilidad y mortalidad de las resecciones hepáticas (RH). Este estudio tiene por objetivo determinar la eficacia y validez de la calculadora de riesgo quirúrgico del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) en una cohorte de pacientes sometidos a RH en Veracruz, México. **Material y métodos:** Análisis retrospectivo de pacientes sometidos a RH entre 2005 y 2019. Se compararon los resultados observados con la media del riesgo previsto por la calculadora, mediante Curva ROC, score de Brier y prueba Z. **Resultados:** Se evaluaron 67 pacientes, con 51.9 años de edad media, un 50.7% de sexo femenino. La mayoría de las resecciones (56.7%) fueron por patología maligna y el 62.1% fueron hepatectomías parciales. La morbilidad fue del 25.4% y la mortalidad del 4.5%. Hubo una predicción buena en las complicaciones (complicación seria, estadística: C: 0.725, score Brier: 0.26, $p = 0.006$ y cualquier complicación, estadística: C: 0.731, score Brier: 0.33, $p = 0.005$) y la mortalidad (estadística C: 0.922, score Brier: 0.005, $p = 0.014$). **Conclusiones:** La aplicación de la calculadora ACS-NSQIP en pacientes sometidos a RH tiene buen poder de discriminación y buena habilidad predictiva. Predecir riesgos postoperatorios logra una adecuada planeación preoperatoria del procedimiento.

Palabras clave: Hepatectomía. Calculadora de riesgo. Morbilidad. Mortalidad. ACS-NSQIP.

Abstract

Objective: Multiple models have tried to predict the morbidity and mortality of liver resections (HR). This study aims to determine the efficacy and validity of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) surgical risk calculator in a cohort of patients undergoing HR in Veracruz, Mexico. **Material and methods:** Retrospective analysis of patients undergoing HR between 2005 and 2019. To estimate the performance of the calculator, the observed results were compared with the average risk predicted by the calculator, using ROC curve, Brier score and Z test. **Results:** 67 patients were evaluated, mean age 51.9 years of age, 50.7% female. The majority of resections (56.7%) were for malignancy and 62.1% were partial hepatectomies (up to 3 liver segments). The morbidity was 25.4% and the mortality 4.5%. There was a good prediction

Correspondencia:

*Gustavo Martínez-Mier

E-mail: gmtzmier@hotmail.com; gmtzmier@gmail.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: 17-11-2020

Fecha de aceptación: 29-04-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001256

Cir Cir. 2022;90(3):359-364

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

in the complications (serious complication: $C = 0.725$ statistic, Brier score 0.26, $p = 0.006$ and any statistical complication $C = 0.731$, Brier score 0.33, $p = 0.005$) and mortality ($C = 0.922$ statistic, Brier score 0.005, $p = 0.014$). **Conclusions:** The application of the ACS-NSQIP calculator in patients undergoing HR has good discrimination power and good predictive ability. Prediction of postoperative risks achieves a preoperative planning of the appropriate procedure.

Keywords: Hepatectomy. Risk calculator. Morbidity. Mortality. ACS-NSQIP.

Introducción

La resección hepática (RH) es una opción terapéutica curativa para lesiones hepáticas benignas y malignas. No obstante, la morbilidad y mortalidad de este procedimiento aún permanece alta^{1,2}. En afán de poder predecir qué pacientes puedan sufrir morbilidad y mortalidad en una RH, se han evaluado diferentes factores tales como parámetros bioquímicos (p. ej., bilirrubina sérica, tiempo de protrombina y niveles de albúmina) y modelos de predicción de morbilidad y mortalidad, los cuales incluyen la clasificación de Child-Pugh, la clasificación de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) y el Modelo de Insuficiencia Hepática Terminal (MELD)³⁻⁵.

Un modelo ideal de predicción es aquel que debe de ser fácil de implementar, que incluya variables comunes y ordinarias, que sea sensible y específico y que no genere incremento en materia financiera y administrativa. Además, debe de permitir ser utilizado preoperatoriamente para otorgar información al paciente y lograr una planeación preoperatoria del procedimiento adecuada⁶.

En este contexto, el Colegio Americano de Cirujanos (ACS) desarrolló la calculadora de riesgo quirúrgico (SRC) del Programa Nacional de Mejoría de la Calidad Quirúrgica (NSQIP), basado en datos de 3.8 millones de operaciones en 740 hospitales del 2012 al 2016⁷. El acceso a esta calculadora es en línea en la siguiente dirección: <http://riskcalculator.facs.org/>. Esta SRC es una calculadora de riesgo del paciente y del procedimiento específico que determina los resultados del postoperatorio (morbilidad y mortalidad a 30 días posterior a la cirugía). Mientras que los resultados de esta calculadora han sido útiles para poder predecir los riesgos de complicaciones en los pacientes, no ha sido fácil aplicarla en poblaciones fuera de la cohorte original de la NSQIP en diversas disciplinas^{8,9}. En el caso de la cirugía hepática, la SRC ha sido probada en muy pocos estudios¹⁰⁻¹⁴.

El objetivo de nuestro estudio fue probar y aplicar la SRC ACS-NSQIP en la predicción de las complicaciones posteriores a una RH en una cohorte de población mexicana.

Materiales y métodos

Este es un estudio de tipo retrospectivo efectuado en una cohorte de pacientes sometidos a una RH del periodo comprendido entre enero del 2005 a agosto 2019 en la ciudad de Veracruz. El estudio fue aprobado por los comités de investigación local de las instituciones participantes. Todas las RH fueron realizadas por el mismo cirujano. Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a RH por enfermedades benignas, malignas primarias y metastásicas. Se excluyeron aquellos pacientes a los que se les realizó otro procedimiento además de la RH. Se recolectaron variables sociodemográficas, presencia de enfermedades concomitantes, así como valores de laboratorio. Todos los pacientes con cirrosis se evaluaron mediante la clasificación de Child-Pugh y se incluyeron pacientes sometidos a RH en categoría Child-Pugh A.

Calculadora de riesgo quirúrgico del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program

La SRC ACS-NSQIP es un sistema de puntuación que genera un riesgo porcentual estimado hasta 30 días posteriores a la cirugía y las posibilidades de que ocurra cierta complicación. Estos resultados son dependientes del tipo de RH (códigos CPT: 47120-hepatectomía parcial, 47122-trisegmentectomía, 47125-hepatectomía izquierda y 47130-hepatectomía derecha). Utilizando esta calculadora se estima el riesgo de incidencia de los siguientes resultados: complicación seria, cualquier complicación, neumonía, complicación cardiaca, infección de sitio quirúrgico, infección de vías urinarias, tromboembolia venosa, insuficiencia renal aguda, readmisión en menos de 30 días postoperatorio, reintervención, mortalidad perioperatoria (30 días) y alta a una unidad de rehabilitación. Los datos necesarios de los pacientes para el cálculo son: procedimiento que realizar, grupo de edad, sexo, estatus funcional, cirugía de urgencia, clasificación ASA, uso de esteroides para

enfermedades crónicas, presencia de ascitis 30 días antes de la cirugía, presencia de sepsis sistémica 48 horas antes del procedimiento, dependencia de asistencia mecánica ventilatoria, cáncer diseminado, diabetes *mellitus*, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva 30 días previos a la cirugía, disnea, tabaquismo activo durante el año previo a la cirugía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, diálisis, insuficiencia renal aguda, peso y talla. El acceso a la SRC fue el 11 de noviembre del 2019.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron en media, desviación estándar y rango. Las variables categóricas en frecuencias y porcentaje. El análisis estadístico incluyó curva ROC y *score* de Brier. La curva ROC establece un área bajo la curva (estadística C) que evalúa la habilidad predictiva de la SRC en aquellas complicaciones que estuvieron presentes. La estadística C representa la probabilidad de que un individuo con el resultado de interés (complicación y/o mortalidad) tenga una probabilidad predictiva mayor que un individuo que no presentó el resultado de interés (complicación y/o mortalidad). Un valor estadístico C de 0.5 indica una concordancia de tipo aleatoria, mientras que un valor de 1 indica una habilidad de predicción perfecta. El *score* de Brier mide la exactitud de la predicción probabilística. Un *score* de 0 se asocia a una predicción probabilística exacta. Se comparó la media de estancia hospitalaria observada en la cohorte con la media de estancia hospitalaria obtenida de la calculadora ACS-NSQIP utilizando la prueba Z en la proporción de dos poblaciones con una hipótesis de dos colas con un nivel de significación de 0.05. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Para el análisis del *score* de Brier se utilizó *software* Excel y todos los demás análisis fueron realizados con SPSS versión 25.

Resultados

Datos sociodemográficos y valores de la calculadora de riesgo quirúrgico del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program

Se incluyeron 67 pacientes con una edad promedio de 51.9 ± 19.4 años (rango: 18-82). El 50.7% ($n = 34$) eran pacientes de sexo femenino. El índice de masa

Tabla 1. Principales datos de laboratorio de los pacientes ($n = 67$)

Laboratorio	Valor (media \pm DE) (rango)
Hemoglobina (g/dl)	13 ± 1.3 (10.3-15.7)
Hematocrito (%)	38.8 ± 4.1 (29.6-45.7)
Leucocitos (cel./mm ³)	$8,685 \pm 9,052$ (3,600-66,000)
Plaquetas (cel./mm ³)	$248,093 \pm 92,575$ (83,300-527,000)
Tiempo de protombina (segundos)	13.03 ± 1.66 (10.9-18.1)
INR	1.05 ± 0.12 (0.87-1.4)
ALT (U/l)	63.9 ± 166.4 (9-1,202)
AST (U/l)	50.05 ± 71.12 (10-493)
ALP (U/l)	107.4 ± 43.3 (62-351)
Bilirrubina total (mg/dl)	0.9 ± 1.03 (0.2-6.98)
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.53 ± 0.95 (0.08-5.68)
Albúmina (g/dl)	4.03 ± 0.63 (1.5-5)
Glucosa (mg/dl)	104.3 ± 51.9 (65-454)
Urea (mg/dl)	30.7 ± 15.5 (5.3-98.4)
Creatinina (mg/dl)	0.94 ± 0.35 (0.3-3.1)

ALT: alanina aminotransferasa; ALP: fosfatasa alcalina; AST: aspartato aminotransferasa; cel.: células; DE: desviación estándar; INR: *International Normalized Ratio*.

corporal promedio fue 26.9 ± 4.6 kg/m² (rango: 18.9-39). Treinta y un pacientes (46.3%) tenían comorbilidades, 6 (9%) tenían hepatitis viral (todos con hepatitis C) y un 19.4% ($n = 13$) tenían cirrosis. Los principales datos de laboratorio de los pacientes se encuentran en la tabla 1. El MELD promedio fue 7.5 ± 1.7 puntos (6-13 rango).

La mayoría de las RH (56.7%, $n = 38$) fueron indicadas por patología maligna. De los pacientes que fueron sometidos a RH por malignidad el 26.3% ($n = 10$) fueron por metástasis y 28 pacientes (73.7%) fueron por tumores primarios hepáticos. Las RH por patología benigna ($n = 29$, 43.3%) fueron en su mayoría por hemangiomas ($n = 22$, 75.8%), seguido de adenomas ($n = 4$, 13.7%), trauma ($n = 2$, 6.8%) y un quiste hepático (3.4%). Los valores de la calculadora (SRC ACS-NSQIP) se muestran en la tabla 2.

Resultados de la cirugía

Se realizaron 41 (62.1%) hepatectomías parciales, 8 (11.9%) hepatectomías izquierdas y 18 (26.9%) hepatectomías derechas. Se utilizó maniobra de Pringle en el 55.2% ($n = 37$) de los casos con un tiempo promedio de 18.1 ± 6.6 minutos (2-32 rango). El

Tabla 2. Variables utilizadas en la calculadora de riesgo quirúrgico (SRC) del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)

Variable	n = 67 (100%)
Procedimiento	
47120-hepatectomía parcial	41 (61.2%)
47125-hepatectomía izquierda	8 (11.9%)
47130-hepatectomía derecha	18 (26.9%)
Grupo de edad	
< 65 años	45 (67.2%)
65-74 años	16 (23.9%)
75-84 años	6 (9%)
Sexo	
Femenino	34 (50.7%)
Masculino	33 (49.3%)
Estatus funcional	
Independiente	42 (62.7%)
Parcialmente independiente	25 (37.3%)
Cirugía de urgencia	
Sí	2 (3%)
No	65 (97%)
Clasificación de la <i>American Society Anesthesiologists</i>	
I	17 (25.4%)
II	31 (46.3%)
III	19 (28.4%)
Uso de esteroides 30 días antes de la cirugía	
No	67 (100%)
Ascitis presente 30 días antes de la cirugía	
Sí	5 (7.5%)
No	62 (92.5%)
Sepsis sistémica 48 horas antes de la cirugía	
Sí	2 (3%)
No	65 (97%)
Asistencia mecánica ventilatoria	
Sí	2 (3%)
No	65 (97%)
Cáncer diseminado	
Sí	10 (14.9%)
No	57 (85.1%)
Diabetes <i>mellitus</i>	
Tratamiento con hipoglucemiantes orales	23 (34.3%)
Tratamiento con insulina	2 (3%)
No	42 (62.7%)
Hipertensión	
Sí	33 (49.3%)
No	34 (50.7%)
Insuficiencia cardiaca congestiva 30 días antes de la cirugía	
No	67 (100%)
Disnea	
No	67 (100%)

(continúa)

Tabla 2. (continuación)

Variable	n = 67 (100%)
Tabaquismo activo en el año de la cirugía	
Sí	12 (17.9%)
No	55 (82.1%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	
No	67 (100%)
Diálisis	
No	67 (100%)
Insuficiencia renal aguda	
Sí	1 (1.5%)
No	66 (98.5%)
Categorías de peso	
Normal	26 (38.8%)
Sobrepeso	26 (38.8%)
Obesidad grado I	9 (13.4%)
Obesidad grado II	6 (9%)

sangrado transoperatorio promedio fue de $1,106 \pm 1,216$ mililitros (rango: 150-5,000). Un 44.8% (n = 30) fueron admitidos a la unidad de cuidados intensivos y la estancia hospitalaria promedio fue de 8.2 ± 5.3 días (rango: 2.32).

La morbilidad perioperatoria fue del 25.4% (n = 17). La principal complicación fue la insuficiencia hepática en un 11.9% (n = 8), seguido de reintervención en un 6% (n = 4), infecciones de sitio quirúrgico en un 4.5% (n = 3), neumonía en un 3% (n = 2) y eventos cardiovasculares en un 1.5% (n = 1) de los casos. La mortalidad a 30 días postoperatoria fue del 4.5% (n = 3).

Resultados y análisis de la calculadora de riesgo quirúrgico del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program

La tabla 3 muestra los riesgos promedios de complicaciones obtenido de la calculadora ACS-NSQIP, incluyendo la predicción de la estancia hospitalaria. Tanto el riesgo de predecir de complicación sería como el riesgo de predecir sufrir cualquier complicación y el riesgo de predecir sobre la mortalidad perioperatoria tuvieron un valor de estadística C estadísticamente significativo. Los días de estancia hospitalaria promedio que se predijeron por la calculadora ACS-NSQIP fueron 6 ± 2.09 días (rango: 3-18). No hubo diferencia significativa en los días de estancia hospitalaria observados en la

Tabla 3. Análisis del comportamiento de la calculadora de riesgo quirúrgico (SRC) del American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP)

Variable	Riesgo promedio (%)	Estadística C (AUC) (IC 95%)	Valor p	Score de Brier
	media ± DE (rango)			media ± DE (rango)
Complicación seria	15.7 ± 8.08 (5.7-36.3)	0.725 ± 0.77 (0.574-0.877)	0.006*	0.26 ± 0.28 (0.01-1.25)
Cualquier complicación	17.9 ± 8.5 (6.8-37.1)	0.731 ± 0.76 (0.582-0.880)	0.005*	0.33 ± 0.33 (0.02-1.3)
Reintervención	2.6 ± 1.3 (1.1-7.3)	0.788 ± 0.13 (0.528-1.0)	0.055	0.002 ± 0.006 (0-0.04)
Infección de sitio quirúrgico	8.2 ± 2.8 (3.6-16.9)	0.531 ± 0.19 (0.155-0.908)	0.8	0.04 ± 0.04 (0-0.22)
Neumonía	3.2 ± 4.4 (0.2-33)	0.473 ± 0.33 (0-1)	0.8	0.02 ± 0.11 (0-0.96)
Evento cardiovascular	1.1 ± 1.1 (0-4.9)	0.902 ± 0.03 (0.829-0.974)	0.1	0.002 ± 0.001 (0-0.1)
Muerte	1.4 ± 2.21 (0-9.4)	0.922 ± 0.057 (0.81-1)	0.014*	0.005 ± 0.01 (0-0.07)

*Estadísticamente significativo.

AUC: área bajo la curva; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DE: desviación estándar.

cohorte contra los previstos por la calculadora (Z-score: -0.056, p = 0.57).

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la calculadora del ACS-NSQIP tiene un buen desempeño en una cohorte de pacientes mexicanos sometidos a RH, específicamente en predecir complicaciones en general y mortalidad. No existió diferencia significativa entre los días de estancia hospitalarios observados y los predichos por la calculadora.

Predecir resultados en cirugía hepática ha sido descrito en estudios unicéntricos, multicéntricos o bases de datos nacionales²⁻⁵. Los modelos de predicción se han desarrollado con base en valores de laboratorio, imagen y comorbilidades como ejemplos. El análisis de predicción juega un papel importante en la discusión del médico y su paciente cuando se planea una estrategia quirúrgica. Al tener una oportunidad de poder predecir eventos, se puede efectuar estrategias que vigilen estos riesgos, mismo que van desde modificaciones al abordaje quirúrgico, movilización de recursos y vigilancia posquirúrgica más estrecha.

La colaboración del NSQIP en los EE.UU. creó un sistema eficiente de vigilar los resultados institucionales de diferentes procedimientos para elevar la calidad de la atención del paciente⁷. Por medio del análisis de datos obtenidos por esta calculadora, los cirujanos podemos comparar cohortes de pacientes, determinar áreas de mejoría y efectuar cambios en nuestra práctica. Muy pocos estudios han evaluado y aplicado la calculadora del ACS-NSQIP fuera de las

instituciones participantes en la generación de la calculadora original en diversas disciplinas y el caso de la cirugía hepática no es la excepción. Además, los resultados de estas aplicaciones han sido controvertidos. Beal, et al.¹⁵ encontraron una predicción modesta (estadística C entre 0.6 y 0.7) de los resultados en cirugía hepática (especialmente infección de sitio quirúrgico, reoperación, readmisiones y mortalidad), además de observar que la proporción de los eventos observados era mayor que la mediana de predicción del evento. Otros han utilizado esta calculadora obteniendo una buena discriminación (estadística C superior a 0.75) y lo ha comparado contra otros modelos, resultando mejor el NSQIP¹³. Algunos han añadido otros factores a la calculadora tales como la insuficiencia hepática crónica¹¹ y en algunos casos, han utilizado cohortes de pacientes altamente seleccionados (hepatocarcinoma de la tercera edad) con capacidad de predicción pobre y una estimación inferior de los riesgos¹⁴. Estas controversias han llevado a autores como Pitt, et al.¹⁰ a sugerir crear opciones específicas de cirugía hepatopancreatobiliar dentro de esta calculadora, o en otros casos¹² crear calculadoras de centro específicos para determinar estos riesgos en la cirugía hepática. En nuestro caso, la calculadora tuvo un buen poder de discriminación en lo general (predicción de complicaciones) con una estadística C mayor a 0.7, sin embargo en ese rubro el score de Brier no fue tan cercano al cero (que sería una predicción perfecta). Es de notar que la mortalidad tuvo una calibración casi excelente (> 0.9) y una habilidad de predicción casi perfecta. No obstante, también podemos decir que la calculadora estimó de

forma inferior nuestros riesgos de acuerdo con lo observado y aunque no fue estadísticamente significativo, menos días de estancia intrahospitalaria.

Algunas de las consideraciones que tomar en cuenta que pueden tener estas diferencias entre lo previsto por la calculadora y lo observado en la serie de pacientes se pueden deber al periodo de tiempo del estudio, el volumen de casos realizado en los diferentes años, los diferentes hospitales en donde se realizaron los procedimientos y los recursos a disposición para llevarlos a cabo. En estos casos habría que buscar la forma de incluir también estas diferencias para poder predecir mejores resultados. Otra limitación del estudio pudiera ser el tamaño de muestra, el cual es relativamente limitado, la diversidad de procedimientos y la capacidad de poder predecir todos los resultados, ya que no se presentaron todos; sin embargo, la calculadora ACS-NSQIP tiene estandarizados estos procedimientos de forma adecuada, eliminando las posibles desviaciones

Conclusiones

La aplicación de la calculadora ACS-NSQIP en una cohorte de pacientes mexicanos sometidos a RH tiene un buen poder de discriminación y una buena habilidad predictiva. Conocer y poder predecir riesgos postoperatorios otorga información al paciente y logra una planeación preoperatoria del procedimiento de forma adecuada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores declaran que no existió financiamiento.

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. Dokmak S, Fteriche FS, Borscheid R, Cauchy F, Farges O, Belghiti J. 2012 Liver resections in the 21st century: we are far from zero mortality. *HPB (Oxford)*. 2013;15:908-15.
2. Filmann N, Walter D, Schadde E, Bruns C, Keck T, Lang H, et al. Mortality after liver surgery in Germany. *Br J Surg*. 2019;106:1523-9.
3. Lorenzo CS, Limm WM, Lurie F, Wong LL. Factors affecting outcome in liver resection. *HPB (Oxford)*. 2005;7:226-30.
4. Mann CD, Palsler T, Briggs CD, Cameron I, Rees M, Buckles J, et al. A review of factors predicting perioperative death and early outcome in hepatopancreaticobiliary cancer surgery. *HPB (Oxford)*. 2010;12:380-8.
5. Martínez-Mier G, Esquivel-Torres S, Alvarado-Arenas RA, Ortiz-Bayliss AB, Lajud-Barquin FA, Zilli-Hernández S. Liver resection morbidity, mortality, and risk factors at the departments of hepatobiliary surgery in Veracruz, Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:195-201.
6. Mansmann U, Rieger A, Strahwald B, Crispin A. Risk calculators-methods, development, implementation, and validation. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:1111-6.
7. Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmieciak TE, Ko CY, et al. Development and evaluation of the universal ACS-NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013;217:833-42. e1-3.
8. Cologne KG, Keller DS, Liwanag L, Devaraj B, Senagore AJ. Use of the American College of Surgeons NSQIP Surgical Risk Calculator for laparoscopic colectomy: how good is it and how can we improve it? *J Am Coll Surg*. 2015;220:281-6.
9. Rivard C, Nahum R, Slagle E, Duinck M, Isaksson Vogel R, Teoh D. Evaluation of the performance of the ACS-NSQIP surgical risk calculator in gynecologic oncology patients undergoing laparotomy. *Gynecol Oncol*. 2016;141:281-6.
10. Pitt HA, Kilbane M, Strasberg SM, Pawlik TM, Dixon E, Zyromski NJ, et al. ACS-NSQIP has the potential to create an HPB-NSQIP option. *HPB (Oxford)*. 2009;11:405-13.
11. Zaydfudim VM, Kerwin MJ, Turrentine FE, Bauer TW, Adams RB, Stukenborg GJ. The impact of chronic liver disease on the risk assessment of ACS-NSQIP morbidity and mortality after hepatic resection. *Surgery*. 2016;159:1308-15.
12. Fruscione M, Kirks R, Cochran A, Murphy K, Baker EH, Martinie JB, et al. Developing and validating a center-specific preoperative prediction calculator for risk of outcomes following major hepatectomy procedures. *HPB (Oxford)*. 2018;20:721-8.
13. Madhavan S, Shelat VG, Soong SL, Woon WWL, Huey T, Chan YH, et al. Predicting morbidity of liver resection. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403:359-69.
14. Sahara K, Paredes AZ, Merath K, Tsilimigras DI, Bagante F, Ratti F, et al. Evaluation of the ACS-NSQIP Surgical Risk Calculator in elderly patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(3):551-9.
15. Beal EW, Lyon E, Kearney J, Wei L, Ethun CG, Black SM, et al. Evaluating the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement project risk calculator: results from the U.S. Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *HPB (Oxford)*. 2017;19:1104-11.

Propuesta metodológica para la elaboración y validación de una escala de evaluación del dolor en el paciente quemado en estado crítico

Methodological proposal for the development and validation of a scale of pain assessment in the critically burned patient

Rebeca E. Melgar-Bieberach*

Servicio de Agudos, Centro Nacional de Investigación y Atención en Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Disponer de una escala para la evaluación del dolor en el paciente adulto quemado en estado crítico. **Método:** Se realizó una revisión bibliográfica y se construyó una escala de valoración con 24 ítems agrupados en ocho categorías o dimensiones: extensión de la quemadura, profundidad, quemadura de vía aérea o lesión por inhalación, expresión facial, ventilación mecánica, movimiento de las extremidades, frecuencia cardíaca y procedimientos dolorosos. Se aplicaron cuatro criterios de evaluación: suficiencia, claridad, coherencia y relevancia, en una escala de 1 a 4, desde no cumplimiento del criterio hasta cumplimiento total. **Resultados:** La escala fue revisada y validada por juicio de expertos, alcanzando un coeficiente de razón de validez global de 0.96 (Lawshe) y 0.98 (Tristán-López), y una V de Aiken de 0.96, lo que evidencia un acuerdo entre jueces superior al 96% y una validez adecuada del instrumento. El índice de Cronbach fue de 0,74, demostrando confiabilidad y consistencia interna aceptables. **Conclusiones:** A juicio de los expertos, es un instrumento con un alto índice de confiabilidad y se recomienda su aplicación en una muestra amplia de pacientes quemados críticos para una segunda validación y su posterior uso y difusión.

Palabras clave: Dolor. Escala. Estado crítico. Quemado.

Abstract

Objective: To have a scale for pain assessment in the critical burned adult patient. **Method:** A literature review was carried out, and an assessment scale was built with 24 items grouped into 8 categories or dimensions: burn extension, depth, airway burn and/or inhalation injury, facial expression, mechanical ventilation, limb movement, heart rate and painful procedures, and 4 evaluation criteria were applied: sufficiency, clarity, coherence and relevance, on a scale of 1 to 4, from non-compliance with the criterion to full compliance with the criterion. **Results:** The Scale was revised and validated by expert judgement, reaching an overall content validity ratio of 0.96 (Lawshe) and 0.98 (Tristan-Lopez), an Aiken V of 0.96, which shows an agreement between judges over 96% and an adequate validity of the instrument. The Cronbach index was 0.74, demonstrating acceptable internal reliability and consistency. **Conclusions:** In the experts' opinion, it is an instrument with a high reliability rate and is recommended for application in a sample of critical burned patients for a second validation and its subsequent use and dissemination.

Keywords: Pain. Scale. Critical status. Burned.

Correspondencia:

*Rebeca E. Melgar-Bieberach

Supercentro El Dorado, s/n

Ciudad de Panamá C.P. N°0819-01721,

República de Panamá

E-mail: rebecestela@gmail.com

Fecha de recepción: 21-01-2021

Fecha de aceptación: 24-02-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000050

Cir Cir. 2022;90(3):365-371

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

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

Introducción

Las quemaduras son un problema de salud pública en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud reporta alrededor de 180,000 muertes por quemaduras cada año. La mayoría de estas defunciones ocurren en países de medianos y bajos recursos¹. Uno de los estándares internacionales de atención en salud es el adecuado manejo del dolor².

Históricamente existen intentos de medir el dolor desde el siglo xix. El clínico no puede afirmar que el dolor ha sido aliviado o eliminado, a menos que, de alguna manera, ese dolor haya sido valorado y medido³. Para estimar esta sensación es preciso evaluarla de manera tanto cualitativa como cuantitativa, dándole la proporción que cada enfermo otorga a su dolor⁴.

Gran parte de los avances en la evaluación y la atención de quemaduras fue resultado del trabajo de los cirujanos de guerra; sin embargo, uno de los acontecimientos más relevantes históricamente fue el incendio en el club nocturno Cocoanut Grove en Boston, Estados Unidos, en el año 1942. Este suceso generó innovaciones clave en el tratamiento de los pacientes quemados⁵. A lo largo del tiempo, y de la mano de las herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles, el estudio, la evaluación y el tratamiento del dolor han ido evolucionando, siendo uno de los puntos críticos la capacidad de evaluar de la forma más objetiva la intensidad del dolor en los pacientes.

Hablando específicamente de los paciente quemados, se ha demostrado que la clave para un tratamiento exitoso es la evaluación continua y precisa del dolor, y la respuesta a la terapia instaurada⁶.

Las guías de la Asociación Europea de Quemaduras (2017) recomiendan que el manejo del dolor en el paciente quemado se lleve a cabo con un enfoque basado en directrices y de forma multidisciplinaria. Cada paciente debe tener un manejo individualizado del dolor, según sus propias puntuaciones⁷.

De acuerdo con lo publicado por Cáceres-Jerez et al.⁸, el manejo agudo del dolor en el paciente quemado no se debe centrar solo en sus componentes somáticos, sino que también debe extenderse a los componentes emocionales físicos y psicosociales, para brindar un manejo integral, tanto farmacológico como no farmacológico.

El manejo adecuado del dolor es fundamental en todos aquellos que lo padecen, para evitar la aparición o la evolución hacia el dolor patológico, que

llevará al paciente a la manifestación de dolor crónico y, por ende, al deterioro de su calidad de vida⁹.

Desafortunadamente, el manejo inadecuado del dolor en los pacientes quemados continúa siendo una realidad. En general, el manejo moderno del paciente quemado va dirigido a evitar las muertes, las cicatrices y el dolor¹⁰.

La integridad del cuerpo humano y el equilibrio mental aseguran una mejor calidad de vida y una mayor productividad y desarrollo de los países. Lo contrario no solo ocasiona grandes erogaciones económicas, sino también, además de la afectación del grupo familiar, una mayor demanda de atención sobre los profesionales de salud, en especial cuando los pacientes requieren atención producto de las quemaduras, cuyos efectos se dan de forma inmediata y a lo largo del tiempo, dejando cicatrices físicas y secuelas psicológicas.

La quemadura es la máxima agresión física que puede sufrir un ser humano, siendo esta la forma más grave y dolorosa de trauma. Las quemaduras generan dolor desde el momento de la lesión, siendo su fisiopatología multifactorial y compleja.

En el paciente quemado, al lesionarse los receptores dérmicos se provoca una amplificación nociceptiva que lleva a la alteración de la función de percepción, transmisión y modulación del estímulo doloroso¹¹.

La función principal del dolor es alertar al individuo ante agentes nocivos, reales o potenciales; sin embargo, con frecuencia esta sensación no placentera se perpetúa más allá de su causa desencadenante y puede evolucionar con independencia de esta¹².

Uno de los elementos que distinguen al paciente quemado del resto de los pacientes en estado crítico es la característica evolutiva del dolor. Al estar involucrados factores que afectan la percepción consciente del paciente, como el estado de ánimo, la predisposición genética, el abuso de sustancias, el contexto cultural, las expectativas y las experiencias pasadas, sus características y su forma de presentación serán distintas con el pasar del tiempo.

Se han desarrollado escalas para la evaluación del dolor en pacientes críticamente enfermos, pero no han sido validadas para su uso en los pacientes quemados en estado crítico.

Por lo complejo del dolor en sí, este no puede ser medido ni observado directamente. Para poder medirlo se recurre a una estrategia que consiste en agrupar sus características en categorías más amplias que están siempre presentes, lo que se conoce como el desarrollo de una estructura de dominios o factores¹³.

El siguiente paso es la medición de cada uno de los dominios o factores mediante preguntas o aspectos de exploración específicos (ítems), cuya respuesta o resultado puede darse en una calificación categórica o continua. La resultante colección de ítems que miden factores es lo que se denomina una escala¹³.

Con la presentación de una nueva herramienta, fundamentada en la carencia de un instrumento para evaluar el dolor en los pacientes quemados en estado crítico, y su validación, se busca proponer un nuevo recurso que permitirá evaluar de forma más dinámica y objetiva el dolor, ya que son precisamente estos pacientes los que exhiben mayor dificultad para expresar sus síntomas y, en consecuencia, recibir un tratamiento adecuado y oportuno.

Método

La metodología incluyó la revisión de la literatura, la construcción de la escala, su revisión y validación por juicio de expertos, así como el análisis estadístico de los resultados obtenidos y su posterior discusión.

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre origen, fisiopatología y escalas de evaluación del dolor como base para elaborar el contenido de la propuesta de la escala. La revisión evidencia un esfuerzo sostenido de los investigadores para disponer de instrumentos que con mayor certeza permitan reflejar la intensidad del dolor en el paciente y, en consecuencia, suministrar un tratamiento acorde a la patología. La revisión de la literatura estuvo centrada en escalas y cuestionarios validados y a disposición del investigador para la valoración del dolor, realizando una comparativa entre ellos y revisando la consideración del dolor como objeto de valoración y calificación en distintos países en función de sus baremos.

El instrumento propuesto cuenta con ocho grupos de parámetros o dimensiones a evaluar, con un total de 24 ítems, para un puntaje máximo de 20 (Tabla 1). Fue diseñado para ser aplicado en pacientes ≥ 18 años de edad, intubados y con incapacidad para la comunicación verbal, con quemaduras graves: superficie corporal quemada $\geq 15\%$, lesión por inhalación o quemadura de vía aérea, quemaduras eléctricas de alto voltaje, quemaduras químicas o traumas graves concomitantes, como trauma craneoencefálico moderado a grave o trauma toracoabdominal cerrado.

Se levantó un listado de expertos tomando el criterio de atención directa con el paciente quemado en estado crítico, su reputación, su disponibilidad para responder

Tabla 1. Propuesta de escala de evaluación del dolor en el paciente quemado en estado crítico

Ítems	Puntaje
Extensión de la quemadura	
1. > 15% SCQ	1
2. 16-30% SCQ	2
3. 31-39% SCQ	3
4. > 40% de SCQ	4
Profundidad de las quemaduras	
5. > 50% de las quemaduras son de tercer grado	1
6. > 50% de las quemaduras son de segundo grado mixto	2
7. > 50% de las quemaduras son de segundo grado superficial	3
Quemadura de vía aérea o lesión por inhalación	
8. Sospechada o confirmada	1
Expresión facial	
9. Cara relajada, inexpresiva	0
10. Facie dolorosa, frunce el ceño, aprieta los párpados	1
11. Muy tensa, rigidez mandibular	2
Ventilación mecánica	
12. Acoplado al ventilador, sin tos	0
13. Tose, pero tolera la VM la mayor parte del tiempo	1
14. Muerde el tubo endotraqueal, disociación de la VM, asincronía	2
Movimientos de las extremidades	
15. Sin movimientos o con movimientos ocasionales, relajado, en reposo	0
16. Flexión de las extremidades, aprieta los puños	1
17. Mueve vigorosamente las extremidades o se encuentra rígido o contraído	2
Frecuencia cardíaca (últimas 6 h)	
18. Sin cambios en FC basal	0
19. > 10% de FC basal	1
20. > 20% de FC basal	2
Procedimientos dolorosos	
21. Procedimientos invasivos (líneas arteriales o accesos venosos centrales)	1
22. Cambio de ropa de cama	2
23. Cambio de vendajes	3
24. Paciente en posquirúrgico inmediato	4
Total	/20

FC: frecuencia cardíaca; SCQ: superficie corporal quemada; VM: ventilación mecánica.

al instrumento y su imparcialidad. El instrumento fue enviado a cada experto de manera electrónica y las respuestas se recibieron a través del mismo medio.

Los expertos contestaron directamente al investigador, sin conocer a los otros expertos ni sus respuestas, garantizando una mayor objetividad de cada uno fundada en su propia experiencia y formación como personal sanitario en la atención de pacientes quemados críticos.

De acuerdo con lo publicado por McGartland et al.¹⁴, la literatura es diversa respecto al número de jueces que se requieren para la validación. Se recomiendan de 6 a 20 expertos. Un mayor número de expertos puede generar más información sobre la medición. Hyrkäs et al.¹⁵ manifiestan que 10 brindarían una estimación confiable de la validez de contenido de un instrumento. Si un 80% de los expertos han estado de acuerdo con la validez de un ítem, este puede ser incorporado al instrumento.

En el caso particular de esta investigación se invitó a participar a 41 expertos en el tratamiento de pacientes quemados en estado crítico, de México, los Estados Unidos de América y Panamá. Se envió a cada uno una invitación personalizada, un formulario de recolección de datos generales del experto, las instrucciones para llenar la plantilla del instrumento de validación y la plantilla del instrumento de validación.

El listado de invitados a participar como jueces estuvo conformado por 11 médicos intensivistas, 1 especialista en medicina física y rehabilitación, 12 especialistas en urgencias médicas quirúrgicas, 12 enfermeros (especialistas en adultos en estado crítico, en enfermería pediátrica y en enfermería cardiovascular), 2 anestesiólogos, 1 especialista en quemados pediátricos y 2 licenciadas en fisioterapia, todos con experiencia en la atención de pacientes quemados graves.

Luego de la recogida de la información a través de las respuestas en las plantillas enviadas por los expertos, se realizaron los análisis y cálculos estadísticos.

Resultados

El coeficiente de razón de validez (CVR, *content validity ratio*) fue desarrollado por Lawshe en 1975 y está basado en la valoración de un grupo de expertos de cada uno de los ítems del test, desde innecesario hasta esencial. Se espera que el grado de acuerdo supere el 50% del total de los jueces participantes para considerar que un ítem es apto para formar parte del instrumento en cuestión y aportar a la búsqueda de evidencias de validez de contenido, necesarias

Tabla 2. Coeficiente de razón de validez (CVR), método de Lawshe

Ítem	Suficiencia	Claridad	Coherencia	Relevancia
	CVR	CVR	CVR	CVR
1	0.94	1.00	1.00	0.94
2	1.00	1.00	0.94	1.00
3	0.94	0.94	0.88	0.69
4	0.94	0.94	0.94	0.94
5	0.94	1.00	1.00	1.00
6	0.94	1.00	1.00	1.00
7	1.00	1.00	1.00	1.00
8	1.00	1.00	0.94	1.00
Promedio	0.96	0.98	0.96	0.95

CVR global=0.96

Fuente: datos obtenidos de la plantilla del instrumento de validación de la escala.

Tabla 3. Coeficiente de razón de validez (CVR), método de Tristán-López

Ítem	Suficiencia	Claridad	Coherencia	Relevancia
	CVR'	CVR'	CVR'	CVR'
1	0.97	1.00	1.00	0.97
2	1.00	1.00	0.97	1.00
3	0.97	0.97	0.94	0.84
4	0.97	0.97	0.97	0.97
5	0.97	1.00	1.00	1.00
6	0.97	1.00	1.00	1.00
7	1.00	1.00	1.00	1.00
8	1.00	1.00	0.97	1.00
Promedio	0.98	0.99	0.98	0.97

CVR' global=0.98

Fuente: datos obtenidos de la plantilla del instrumento de validación de la escala.

para el éxito en el desarrollo de un instrumento de medición¹⁶. Su resultado fue de 0.96 (Tabla 2). El CVR fue modificado por Tristán-López en 2008 (CVR')¹⁷ y su valor mínimo aceptable es de 0,5823, independientemente del número de jueces evaluadores. Su resultado en el caso de esta investigación fue de 0.98 (Tabla 3).

Una vez calculado el CVR de todos los ítems y aceptados los que tienen valores superiores a los mínimos propuestos por Lawshe, se calcula la

Tabla 4. Coeficiente de validez V de Aiken

Dimensiones	V de Aiken	V de Aiken por dimensión	Dimensiones	V de Aiken	V de Aiken por dimensión
Suficiencia			Coherencia		
1	0.94	0.95	1	0.97	0.96
2	0.97		2	0.91	
3	0.91		3	0.95	
4	0.95		4	0.96	
5	0.97		5	1.00	
6	0.94		6	0.95	
7	0.98		7	0.98	
8	0.96		8	0.95	
Claridad			Relevancia		
1	0.97	0.96	1	0.95	0.96
2	0.96		2	0.99	
3	0.93		3	0.85	
4	0.96		4	0.98	
5	1.00		5	0.99	
6	0.96		6	0.97	
7	0.99		7	1.00	
8	0.95		8	0.99	

V de Aiken total = 0.96

Fuente: datos obtenidos de la plantilla del instrumento de validación de la escala.

media de CVR y con ello se obtiene el índice de validez de contenido de toda la prueba¹⁷, que en este caso fue de 0.96%.

La V de Aiken es un coeficiente que permite cuantificar la relevancia de los ítems respecto a un dominio de contenido a partir de las valoraciones de N jueces. Este método ofrece una magnitud que informa sobre la proporción de jueces que manifiestan una valoración positiva sobre el objeto evaluado, que puede adoptarse como criterio para tomar decisiones en cuanto a la pertinencia de revisar o eliminar ítems¹⁸. En este caso fue de 0.96 (Tabla 4).

La consistencia de una prueba se refiere al grado de cohesión de los diferentes ítems o aspectos del instrumento y se puede comprobar a través de diferentes métodos estadísticos¹⁹. La consistencia interna de una prueba o instrumento se debe hacer aplicando el alfa de Cronbach para todos los ítems²⁰. El coeficiente oscila entre 0 y el 1. Cuanto más próximo esté a 1, más consistentes serán los ítems entre sí. En este caso fue de 0.74.

Discusión

Se trata de una primera aproximación a una escala diseñada para ser aplicada específicamente en pacientes quemados en estado crítico, por lo cual, además de incluir dimensiones que se utilizan en otras escalas para la evaluación del dolor en pacientes en

estado crítico, incapaces de comunicarse, incorpora características específicas y únicas del paciente quemado.

El instrumento fue evaluado por 32 expertos, correspondientes al 78% de los jueces invitados a participar. El mayor porcentaje de respuesta (83%) se obtuvo de las enfermeras que atienden pacientes quemados en estado crítico y de los médicos urgentólogos (83%), seguidos de los médicos intensivistas (64%). Se obtuvieron las evaluaciones de un pediatra especialista en quemaduras y de dos fisioterapeutas, además de dos anestesiólogos con experiencia en manejo del dolor.

El CVR (Lawshe) de 0.96 se interpreta como un grado de acuerdo entre los jueces del 96%, superando el 50% que determina que cada ítem es apto para formar parte del instrumento. El mayor grado de acuerdo entre los jueces se observó en la dimensión 7, correspondiente a la frecuencia cardíaca basal, ítem que fue considerado suficiente, claro, coherente y relevante, inclusive tomando en cuenta que, al ser un parámetro fisiológico, es fácilmente modificable por elementos distintos del dolor. El CVR' total (Tristán-López) de 0.98 es interpretado como un grado de acuerdo entre los jueces del 98%, lo que supera el mínimo aceptable establecido por el autor. El índice de validez de contenido de toda la prueba fue de 0.96%, lo que establece que el 96% de los ítems del instrumento son aceptables. La V de Aiken de 0.96, al ser > 0.8, representa

Tabla 5. Escala de evaluación del dolor en el paciente quemado en estado crítico modificada (EvaDoPaQ)

ÍTEMS	Puntaje
Extensión de la quemadura	
10 – 20% SCT*	1
21 – 30% SCT*	2
≥ 31% SCT*	3
Profundidad de las Quemaduras	
Más del 50% de las quemaduras son de 3°	1
Más del 50% de las quemaduras son de 2° mixto (superficiales y profundas)	2
Más del 50% de las quemaduras son de 2° superficial	3
Quemadura de vía aérea o lesión por inhalación	
Sin quemadura de vía aérea y/o lesión por inhalación*	0
Sospecha de quemadura de vía aérea y/o lesión por inhalación*	1
Quemadura de vía aérea y/o lesión por inhalación confirmada *	2
Expresión facial	
Cara relajada. Inexpresiva	0
Facie dolorosa. Frunce el ceño. Aprieta los párpados.	1
Muy tensa. Rigidez mandibular. Contracción de músculos faciales*	2
Ventilación Mecánica (VM)	
Acoplado al ventilador. Sin tos.	0
Tose, pero tolera la VM la mayor parte del tiempo	1
Muerde el TET. Disociación de la VM. Asincronía.	2
Movimientos de las extremidades	
Sin movimientos o con movimientos ocasionales. Relajado. En reposo.	0
Flexión de las extremidades. Aprieta los puños.	1
Mueve vigorosamente las extremidades o se encuentra rígido o contraído.	2
Frecuencia cardiaca (FC) (últimas 6 horas)	
Sin cambios en FC basal	0
> 10% de FC basal	1
> 20% de FC basal	2
Procedimientos dolorosos	
Procedimientos invasivos (colocación de líneas arteriales y/o accesos venosos centrales), <i>terapia de presión negativa*</i>	1
Cambio de ropa de cama	2

(continúa)

Tabla 5. Escala de evaluación del dolor en el paciente quemado en estado crítico modificada (EvaDoPaQ) (continuación)

ÍTEMS	Puntaje
Cambio de vendajes y/o apósitos especiales con o sin aplicación de sulfadiazina de plata*	3
Paciente en post quirúrgico inmediato	4
Total	/20

*Se identifican en negritas y con asterisco las modificaciones según las recomendaciones de los expertos.

una validez adecuada. La suficiencia, la claridad, la coherencia y la relevancia de las ocho dimensiones del instrumento, tanto individual como globalmente, mostraron una V de Aiken ≥ 0.95 (Tabla 4).

El alfa de Cronbach de 0.74 clasifica al instrumento con una fiabilidad y una consistencia interna aceptables.

El resultado más importante de esta investigación es que se trata de un nuevo instrumento que permite realizar una evaluación del dolor en el paciente quemado en estado crítico, y que facilita a su vez la puesta en marcha de intervenciones oportunas, disminuyendo la morbimortalidad de estos pacientes y concretando un tratamiento oportuno y adecuado en el marco de su derecho a la salud. Se incorporaron las recomendaciones de los expertos y se propone la *Escala de evaluación del dolor en el paciente quemado en estado crítico modificada* (EvaDoPaQ) (Tabla 5). El instrumento mostró una gran validez y fiabilidad según el juicio de los expertos.

Conclusiones

Medir apropiadamente el dolor asegura un tratamiento analgésico adecuado y el apoyo psicológico toda vez que se trata de una experiencia subjetiva y multidimensional que abarca desde aspectos sensoriales hasta factores de personalidad del propio individuo, en muchos casos vinculados a experiencias tempranas de resiliencia.

La investigación se proponía disponer de un instrumento específico para evaluar el dolor en pacientes quemados en estado crítico, objetivo que fue cumplido a partir de la revisión de la literatura y el análisis de las escalas existentes, lo que permitió el diseño de la EvaDoPaQ. Luego de la validación del instrumento propuesto, y de obtener estadísticamente resultados alentadores, se incorporaron las recomendaciones brindadas por los expertos. A juicio de estos, es un instrumento con un alto

índice de confiabilidad y se recomienda su aplicación en una muestra de pacientes quemados críticos para una segunda validación y su posterior uso y difusión.

Financiamiento

El presente estudio de investigación ha sido sufragado de manera personal y no se recibió ningún tipo de apoyo económico por fuentes externas (donaciones, subvención, apoyo financiero, etc.).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses que reportar.

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

- Organización Mundial de la Salud. Burns. Key facts. 2018. (Consultado 06-11-2020.) Disponible en: <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/burns>.
- Campos T, Fajardo Razmilic MA, Guerra Hollstein KE, Pérez Díaz IMM, Merino U. W, Ramos Ramos LE, et al. Recomendaciones clínicas de la Sociedad de Anestesiología de Chile sobre manejo del dolor agudo perioperatorio en niños. 2017. (Consultado 20-08-2020.) Disponible en: https://www.sachile.cl/upfiles/rc/RC_Manejo_del_Dolor_Agudo_Perioperatorio_en_Ninos_SACH.pdf.
- Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano-Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (I). Rev Soc Esp Dolor. 2002;9:94-108.
- Eizaga Rebolgar R, García Palacios MV. Escalas de valoración de dolor. 2015. (Consultado 11-11-2020.) Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/321462394_Escalas_de_Valoracion_de_Dolor.
- Salmerón-González E, García-Vilarriño E, Sánchez-García A, Pérez-García A, Pérez Del Caz MD. Evolución histórica del tratamiento del paciente quemado. Cirugía Plástica Ibero Latinoamericana. 2020; 46:S9-S16.
- Montgomery RK. Pain management in burn injury. Crit Care Nurs Clin North Am. 2004;16:39-49.
- European Burns Association. European practice guidelines for burn care. Minimum level of burn care provision in Europe. 2017. (Consultado 07-11-2020.) Disponible en: <https://www.euroburn.org/wp-content/uploads/EBA-Guidelines-Version-4-2017.pdf>.
- Cáceres-Jerez LE, Gomezese-Ribero OF, Reyes-Cárdenas LI, Vera-Campos JA, Guzmán-Rueda VA, Azar-Villalobos JP, et al. Manejo del dolor agudo en el paciente gran quemado: revisión no sistemática de la literatura. Rev Colomb Anestesiol. 2018;46:52-7.
- Pal SK, Cortiella J, Herndon D. Adjunctive methods of pain control in burns. Burns. 1997;23:404-12.
- Stapelberg F. Challenges in anaesthesia and pain management for burn injuries. Anaesth Intensive Care. 2020;48:101-13.
- Larrea AB, Ávila AM, Raddatz MC. Manejo del dolor en el paciente quemado. Rev Chil Anest. 2015;44:78-95.
- Azkue JJ, Ortiz V, Torre F, Aguilera L. La sensibilización central en la fisiopatología del dolor. Gac Med Bilbao. 2007;104:136-40.
- Sánchez R, Echeverry J. Validación de escalas de medición en salud. Rev Salud Publica. 2004;6:302-18.
- McGartland Rubio D, Berg-Weger M, Tebb SS, Lee ES, Rauch S. Objectifying content validity: conducting a content validity study in social work research. Social Work Res. 2003;27:94-104.
- Hyrkäs K, Appelqvist-Schmidlechner K, Oksa L. Validating an instrument for clinical supervision using an expert panel. Int J Nurs Stud. 2003;40:619-25.
- Arregui Eaton IG, Chaparro Caso López AA, Cordero Arroyo G. El índice de validez de contenido (IVC) de Lawshe, para la obtención de evidencias de validez de contenido en la construcción de un instrumento. En: Rodríguez Macías JC, Caso Niebla J, coordinadores. Prácticas de investigación aplicada a contextos educativos. p. 69-96. Guadalajara, Jalisco: Editorial Universitaria; 2017. (Consultado 06-11-2020.) Disponible en: http://uee.uabc.mx/docs/libros/Practicas_investigacion_Rodriguez_Caso.pdf.
- Tristán-López A. Modificación al modelo de Lawshe para el dictamen cuantitativo de la validez de contenido de un instrumento objetivo. Avances en Medición. 2008;6:37-48.
- Martín-Romera A, Molina-Ruiz E. Valor del conocimiento pedagógico para la docencia en educación secundaria: diseño y validación de un cuestionario. Estudios Pedagógicos. 2017;43:195-220.
- Robles Garrote P, Rojas MC. La validación por juicio de expertos: dos investigaciones cualitativas en lingüística aplicada. Revista Nebrija de Lingüística Aplicada a la Enseñanza de las Lenguas. 2015;18.
- Paniagua Suárez E. Metodología para la validación de una escala o instrumento de medida. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia; 2015.

Calidad de vida a los 3 y 6 meses en militares con antecedente de trauma torácico sufrido en combate

Quality of life at 3 and 6 months in military personnel with a history of thoracic trauma suffered in combat

Alirio Bastidas-Goyes¹, Gustavo A. Hincapié-Díaz², Diana M. Díaz-Quijano^{3*}, Eduardo A. Tuta-Quintero⁴ y Sandra L. Rodríguez-Rojas²

¹Departamento de Medicina Interna y Departamento de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana; ²Departamento de Neumología, Hospital Militar Central; ³Departamento de Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana; ⁴Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Chía, Cundinamarca, Colombia

Resumen

Objetivo: Medir el puntaje y la variación en el cuestionario de calidad de vida SF-36 a los 3 y 6 meses de valoración en militares con antecedente de trauma de tórax en combate. **Método:** Estudio comparativo entre militares con trauma de tórax y militares sanos entre los años 2011 y 2016, evaluando el cuestionario de calidad de vida SF-36. **Resultados:** Se analizaron 45 sujetos, 25 con antecedente de trauma de tórax y 10 controles sanos con experiencia en combate. De los sujetos con trauma, 25 se evaluaron a los 3 meses y 11 a los 6 meses. El promedio de edad fue de 28.2 años (desviación estándar: 7.22). El 76% tuvieron heridas por proyectil con arma de fuego de alta velocidad. El 44% (11/25) de los sujetos con trauma de tórax, a los 3 meses de valoración, presentaba mucha limitación para la realización de actividades moderadas ($p < 0.001$) y solo el 5% (1/20) de los controles referían mucha limitación ($p < 0.001$). **Conclusiones:** Hay un deterioro significativo en la calidad de vida en todos los dominios del cuestionario SF-36 en pacientes con trauma de tórax a los 3 y 6 meses de la valoración.

Palabras clave: Calidad de vida. Traumatismos torácicos. Trastornos de combate.

Abstract

Objective: To measure the score and variation in the SF-36 quality of life questionnaire at 3 and 6 months of evaluation in military personnel with a history of chest trauma in combat. **Method:** Comparative study between military with chest trauma and healthy military personnel from 2011 to 2016, evaluating the SF-36 quality of life questionnaire. **Results:** 45 subjects were analyzed, 25 with a history of chest trauma and 10 healthy controls with combat experience. 25 of the cases were evaluated at 3 months and 11 at 6 months. The average age was 28.2 years (standard deviation: 7.22), and 76% had projectile wounds with a high-speed firearm. 44 % (11/25) of the subjects with chest trauma at three months of assessment presented a lot of limitation for the performance of moderate activities ($p < 0.001$) and only 5% (1/20) of the controls reported a lot of limitation ($p < 0.001$). **Conclusions:** There is significant deterioration in the quality of life in all domains through the SF-36 questionnaire in patients with chest trauma at 3 and 6 months after the evaluation.

Keywords: Quality of life. Thoracic injuries. Combat disorders.

Correspondencia:

*Diana M. Díaz-Quijano
Autopista norte de Bogotá Km 7
C.P. 140013 Chía,
Cundinamarca, Colombia
E-mail: diana.diaz1@unisabana.edu.co

Fecha de recepción: 09-02-2021
Fecha de aceptación: 08-06-2021
DOI: 10.24875/CIRU.21000135

Cir Cir. 2022;90(3):372-378
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

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

Introducción

Las muertes alrededor del mundo por lesiones asociadas a la guerra se calcularon en más de 89,000 en el año 2017¹, dejando además miles de personas con secuelas físicas y psicológicas. En Colombia, se calcula que el conflicto armado dejó 262,197 muertos entre 1958 y julio de 2018, de los cuales 46,813 hacían parte de grupos armados (fuerza pública y al margen de la ley) y 215,005 eran población civil². Esto ha llevado a que el conflicto armado sea un problema de salud pública con altos costos económicos y sociales, siendo afectada tanto la población civil como la militar³. Los militares sobrevivientes de heridas en combate pueden manifestar un amplio espectro de trastornos clínicos secundarios a secuelas físicas asociadas al daño orgánico directo, o alteraciones de orden psicológico como el síndrome de estrés post-traumático, lo que impacta desfavorablemente en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)^{4,5}.

La incidencia de las lesiones por arma de fuego que comprometen la región torácica se calcula en un 42%, y la mortalidad es mayor del 70% por el compromiso de órganos vitales en esta región⁶. Este tipo de heridas se asocia en un 36% con hemotórax o neumotórax, en un 59% con lesiones diafragmáticas y en un 43% con contusión pulmonar alrededor de la herida por proyectil de arma de fuego de alta y baja velocidad⁷; el compromiso cardíaco es raro en los centros de atención médica debido a su alta letalidad en el momento inmediato de la lesión⁶. En situaciones de conflicto armado, un cuarto de las personas son evacuadas vivas, y de estas, el 15% son llevadas a toracotomía, generando una importante carga de alteraciones físicas, psicológicas y mentales^{8,9}. Varios autores mencionan una limitada evidencia médica enfocada a evaluar la CVRS en pacientes con antecedente de trauma de tórax en combate¹⁰⁻¹².

Los sujetos que sufren lesiones en un conflicto armado permanecen con algún tipo de discapacidad temporal o permanente, representando más del 15% de todas las discapacidades informadas en el mundo¹³. En los últimos años, la evaluación de la CVRS como un desenlace que acompaña la atención de sujetos con problemas de salud ha tomado gran importancia¹⁴. Esta evaluación da información más completa del estado de salud del individuo y sirve como un instrumento de medición en otros aspectos relevantes en la atención del paciente, como son la calidad de la prestación del servicio de salud, la relación

médico-paciente y la efectividad de tratamientos y manejos a la población. Sin embargo, son pocos los datos de la calidad de vida de los sujetos que han sobrevivido a heridas torácicas en combate. Por todo lo anterior, el objetivo de este estudio es evaluar el impacto sobre la CVRS a los 3 y 6 meses de seguimiento en militares que sufrieron este tipo de lesiones y fueron atendidos por ellas.

Método

Se realizó un estudio comparativo entre sujetos con trauma de tórax sufrido en combate y sujetos sanos militares activos en el Hospital Militar Central (Bogotá, Colombia). Ambos grupos fueron evaluados mediante el cuestionario SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*) para la medición de la CVRS entre los años 2011 y 2016.

Criterios de elegibilidad

Se incluyó población militar mayor de 18 años y menor de 55 años, con cualquier tipo de trauma de tórax que hubieran tenido manejo médico o quirúrgico. Se excluyeron cualquier lesión asociada (como trauma craneoencefálico, medular, abdominal, vascular, ótico u ocular), amputación traumática de cualquier extremidad, estenosis traqueal posintubación e incapacidad permanente para la comunicación. Los sujetos con trauma fueron evaluados sobre su calidad de vida a los 3 y 6 meses de la lesión; una vez ingresaba el sujeto con trauma se realizaba la búsqueda de su control.

Evaluación de la calidad de vida

Se utilizó el cuestionario SF-36, el cual cubre ocho dominios que evalúan función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Destacan su validez, confiabilidad y reproducibilidad para evaluar el estado de salud en la población general y en subgrupos específicos. Para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala de 0 a 100, en la que la mayor puntuación indica una mejor CVRS utilizando los algoritmos del manual de puntuación e interpretación del cuestionario. Adicionalmente, el SF-36 incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior¹⁵. La traducción al español ha sido validada, dirigida a personas mayores de 14 años y puede realizarse de manera autodiligenciada o mediante entrevista personal o telefónica^{15,16}.

Tabla 1. Características basales de la población en estudio

	Población total (n = 45)	Heridos en combate (n = 25)	Sanos (n = 20)	p
Edad en años, media (DE)	28 (7.22)	24.1 (4.99)	33 (6.75)	< 0.001
Consumo cigarrillos, n (%)	14 (31.1)	8 (32)	6 (30)	0.885
Índice paquetes año, media (DE)	4.9 (9.89)	6.1 (12.14)	3 (1.91)	0.151
Consumo SPA, n (%)	1 (2.2)	1 (4)	0 (0)	< 0.001
Grado militar, n (%)				
Soldado	25 (55.6)	20 (80)	5 (25)	0.001
Suboficial	15 (33.3)	3 (12)	12 (60)	0.001
Oficial	5 (11.1)	2 (8)	3 (15)	0.001
Nivel de educación, n (%)				
Primaria	12 (26.7)	12 (48)	0 (0)	0.019
Bachillerato	18 (40)	6 (24)	12 (60)	0.019
Técnico	6 (13.3)	4 (16)	2 (10)	0.019
Universitario	9 (20)	3 (12)	6 (30)	0.019
Tipo de arma, n (%)				
AFBV	1 (2.2)	1 (4)	0 (0)	-
AFAV	19 (42.2)	19 (76)	0 (0)	-
Agente explosivo	2 (4.4)	2 (8)	0 (0)	-
Proyectil y agente explosivo	3 (6.7)	3 (12)	0 (0)	-

AFAV: arma de fuego de alta velocidad; AFBV: arma de fuego de baja velocidad; DE: desviación estándar; SPA: sustancias psicoactivas.

Variables

Para ambos grupos se obtuvo información de la fecha de nacimiento, el grado militar, el nivel educativo, el antecedente de consumo de tabaco y el número de paquetes al año, la fecha del trauma, el tipo de arma y el ISS (*Injury Severity Score*). Los datos sociodemográficos y clínicos se obtuvieron a partir de las historias clínicas de los pacientes y mediante entrevista dirigida. La información fue recolectada directamente por los investigadores al ingreso del sujeto al estudio y durante el seguimiento; los datos obtenidos fueron revisados por al menos dos de los investigadores para evitar errores en la transcripción.

El cálculo del tamaño de muestra se realizó con el programa Epidat 4.0. Considerando una diferencia de medias estandarizadas de 2 para grupos independientes, una potencia del 80% y un nivel de confianza del 95%, se estableció un mínimo de 21 sujetos en cada grupo de estudio.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo inicial resumiendo las variables cualitativas por medio de frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas por medio de promedios y desviación estándar si la distribución era normal y de mediana y rangos intercuartílicos si era no normal. Se realizó un análisis bivariado utilizando las variables a estudio en los sujetos con trauma de tórax frente a los sujetos sanos; las variables cualitativas se compararon con la prueba de ji al cuadrado y las variables cuantitativas con las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de su distribución. Se evaluó la calidad de vida en cada una de las dimensiones del cuestionario SF-36 para los militares con trauma de tórax a los 3 y 6 meses; para el grupo de los militares sanos se realizó una sola medición. Se consideró significativa una $p < 0.05$. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 25 licenciado.

Consideraciones éticas

El protocolo se presentó al comité de ética de la institución, que dio su aprobación. La explicación del consentimiento informado se realizó en cada sujeto antes de su ingreso al estudio.

Resultados

Se analizaron 45 sujetos, 25 con antecedente de trauma de tórax y 20 sanos con experiencia en combate. De los sujetos con trauma, a 25 se les evaluó la CVRS a los 3 meses y a 11 a los 6 meses. El promedio de edad fue de 28.2 años (desviación estándar [DE]: 7.22). Entre los heridos en combate, el 80% eran soldados y el 48% tenían un nivel educativo de primaria ($p = 0.019$). De los sujetos heridos en combate con trauma de tórax, el 76% recibió heridas por proyectil con arma de fuego de alta velocidad. El ISS promedio fue de 6.9 (DE: 3.50) en los 25 sujetos con trauma a los 3 meses y de 8.1 (DE: 4.25) en los 11 sujetos en quienes se logró el seguimiento a los 6 meses. Las características de la población general se muestran en la tabla 1.

Función física, rol físico y rol emocional

A los 3 meses, el 60% (15/25) de los sujetos con trauma referían mucha limitación para la realización de actividades intensas, el 44% (11/25) mucha limitación para la realización de actividades moderadas, el 40% (10/25) mucha limitación para subir varios pisos, el 20% (5/25) mucha limitación al agacharse y el 8% (2/25) mucha limitación al bañarse. Este deterioro fue significativo en comparación con los sujetos sin trauma, de los que solo el 5% refería mucha limitación para algunas de estas actividades ($p < 0.001$). A los 6 meses de seguimiento persistía una limitación marcada para la realización de las actividades previamente nombradas en proporciones similares a la encontrada a los 3 meses de seguimiento.

Con respecto al rol físico y el rol emocional, en la evaluación a los 3 meses el 88% (22/25) de los sujetos con antecedente de trauma disminuyó el tiempo que dedicaba al trabajo y sintió mayor dificultad para realizarlo, frente al 5% de los controles que refirieron esta misma limitación ($p < 0.001$). El 68% (17/25) de los sujetos con trauma sintió que había desarrollado su trabajo con menos cuidado, situación que se mantenía a los 6 meses de seguimiento.

Vitalidad, salud mental y general

A los 3 meses, el 28% (7/25) de los sujetos con trauma de tórax se sintieron siempre llenos de vida en las últimas 4 semanas, en comparación con el 60% (12/20) de los controles ($p = 0.079$). En cuanto a salud mental, el 16% (4/25) de los sujetos con trauma referían sentirse siempre tristes, situación que no se presentó en ningún control ($p = 0.118$). Por último, en cuanto a la salud general, el 8% (2/25) de los sujetos con trauma referían sentirse con una salud excelente, frente al 75% (15/20) de los sujetos sin trauma ($p < 0.001$).

Dolor corporal, función social y transición de salud

A los 3 meses, el 36% (9/25) de los sujetos con trauma referían sentir mucho dolor físico en las últimas 4 semanas, situación que no se presentó en ningún control ($p = 0.003$). Con respecto a la función social, en el seguimiento a los 3 meses, el 24% (6/25) de los sujetos con trauma manifestaron que sus problemas físicos y emocionales afectaron siempre sus actividades sociales, frente al 5% de los controles que

Tabla 2. Puntuación total de las dimensiones del SF-36 en la valoración a 3 meses

	Población total (n = 45)	Valoración 3 meses trauma (n = 25)	Valoración sanos (n = 20)	p
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Función física	72.71 (31.62)	55.48 (28.02)	94.25 (21.11)	< 0.001
Rol físico	51.27 (47.58)	14.28 (29.08)	97.50 (11.18)	< 0.001
Dolor corporal	69.09 (32.11)	50.68 (29.90)	92.10 (15.98)	< 0.001
Salud general	68.47 (25.96)	54.88 (25.36)	85.45 (14.23)	< 0.001
Vitalidad	65.62 (23.80)	52.52 (22.12)	82.00 (13.61)	< 0.001
Función social	75.69 (31.54)	62.25 (34.64)	92.50 (15.92)	< 0.001
Rol emocional	59.26 (48.14)	30.67 (44.01)	95.00 (22.36)	< 0.001
Salud mental	73.44 (26.15)	63.08 (29.63)	86.40 (12.54)	< 0.001

DE: desviación estándar.

refirieron esta misma limitación ($p < 0.017$). La percepción del estado de salud general al momento del estudio respecto al de 1 año antes era algo peor en el 52% (13/25) y el 45% (5/11) de los sujetos con trauma a los 3 y 6 meses de valoración, respectivamente, en contraste con el 5% de los controles que manifestaron sentirse algo peor con respecto al año anterior ($p < 0.001$). Estos cambios permanecen a los 6 meses de evaluación.

Diferencias en el puntaje de CVRS entre los sujetos con trauma y los controles a los 3 meses

Las dimensiones de salud mental y función social en los sujetos con trauma de tórax obtuvieron puntajes de 63.08 (DE: 29.63) y 62.25 (DE: 34.64), en comparación con los puntajes en los controles sanos en salud mental de 86.40 (DE: 12.54) y en función social de 92.50 (DE: 15.92) ($p < 0.001$). El rol físico presentó la más baja puntuación entre las dimensiones de calidad de vida en los sujetos con trauma, 14.28 (DE: 29.08), en comparación con los controles, 97.50 (DE: 11.18) ($p < 0.001$) (Tabla 2).

Diferencias en el puntaje de CVRS entre los sujetos con trauma y los controles a los 6 meses

Los puntajes totales en los sujetos con trauma de tórax en las dimensiones de función física y dolor corporal

fueron de 48.64 (DE: 25.31) y 44.55 (DE: 24.09), respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas respecto a los puntajes de función física y dolor corporal en los controles, que fueron de 94.25 (DE: 21.11) y 92.10 (DE: 15.98) ($p < 0.001$). El rol físico obtuvo el puntaje más bajo, 9.09 (DE: 23.11), entre las dimensiones de calidad de vida, manteniendo diferencias importantes con el puntaje del rol físico de los controles de 97.50 (DE: 11.18) ($p < 0.001$) (Tabla 3).

Diferencias en el puntaje de CVRS a los 3 y 6 meses en los sujetos con trauma de tórax

A los 6 meses, la puntuación fue menor en todas las dimensiones en los sujetos que fueron evaluados; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos puntajes. El dominio que más disminuyó en el puntaje de los sujetos con trauma fue la salud general, con 13.7 puntos.

En la tabla 4 se muestra la evaluación de la calidad de vida en los sujetos con trauma a los 3 y 6 meses.

Discusión

Los militares con lesiones en la región torácica tuvieron una peor CVRS en todas las dimensiones del cuestionario SF-36; las alteraciones físicas y psicológicas coexisten en estos pacientes. Los puntajes más altos se encontraron en las dimensiones de salud mental y los más bajos en el rol físico en las valoraciones de los 3 meses; el deterioro de la calidad de vida persiste a los 6 meses. Los sujetos que presentaban deterioro de la calidad de vida asociado a trauma de tórax tenían un compromiso grave relacionado con la lesión.

Los sujetos evaluados en el presente estudio, similares a los de poblaciones de otras regiones del mundo en zonas de conflicto, son jóvenes con lesión torácica asociada a una serie de trastornos clínicos secundarios, desde secuelas físicas hasta alteraciones psicológicas^{17,18}. Overgaard et al.¹⁹, Kiely et al.²⁰ y Wad et al.²¹ encontraron una disminución de la calidad de vida en pacientes con trauma torácico a los 6 meses, con una mejoría leve en periodos de valoración de 6 meses hasta 15 años.

Los resultados evidencian un deterioro en la puntuación de todas las mediciones a los 3 y 6 meses, situación relacionada no solo con el trauma, sino también con el manejo quirúrgico, la rehabilitación, las complicaciones y la salud mental en los pacientes

Tabla 3. Puntuación total de las dimensiones del SF-36 en la valoración a 6 meses

	Población total (n = 31) Media (DE)	Valoración 6 meses (n = 11) Media (DE)	Valoración sanos (n = 20) Media (DE)	p
Función física	78.06 (31.43)	48.64 (25.31)	94.25 (21.11)	< 0.001
Rol físico	66.13 (45.89)	9.09 (23.11)	97.50 (11.18)	< 0.001
Dolor corporal	75.23 (29.83)	44.55 (24.09)	92.10 (15.98)	< 0.001
Salud general	69.74 (29)	41.18 (27.34)	85.45 (14.23)	< 0.001
Vitalidad	68.55 (23.35)	44.09 (16.25)	82 (13.61)	< 0.001
Función social	77.42 (29.12)	50 (16.25)	92.50 (15.92)	< 0.001
Rol emocional	69.89 (45.02)	24.24 (39.69)	95 (22.36)	< 0.001
Salud mental	74.42 (23.54)	52.64 (23.54)	86.40 (12.54)	< 0.001

DE: desviación estándar.

Tabla 4. Puntuación total de las dimensiones del SF-36 en las valoraciones a 3 y 6 meses

	Número de valoraciones (n = 36) Media (DE)	Valoración 3 meses (n = 25) Media (DE)	Valoración 6 meses (n = 11) Media (DE)	p
Función física	53.39 (27.05)	55.48 (28.02)	48.64 (25.31)	0.395
Rol físico	12.69 (27.18)	14.28 (29.08)	9.09 (23.11)	0.508
Dolor corporal	48.81 (28.05)	50.68 (29.90)	44.55 (24.09)	0.877
Salud general	50.69 (26)	54.88 (25.36)	41.18 (27.34)	0.687
Vitalidad	49.94 (20.65)	52.52 (22.12)	44 (16.25)	0.774
Función social	58.51 (32.84)	62 (34.64)	50 (27.95)	0.790
Rol emocional	28.70 (42.28)	30.67 (44.01)	24 (39.69)	0.952
Salud mental	59.89 (28)	63.08 (29.63)	52.64 (23.54)	0.791

DE: desviación estándar.

evaluados^{12,22-24}. Si bien no se encontraron diferencias en la calidad de vida entre los llevados a rehabilitación y los que no, el tamaño de la muestra fue muy pequeño como para afirmar conclusiones definitivas. Por otro lado, pese a las limitaciones del cuestionario SF-36 para determinar las condiciones físicas y emocionales de los sujetos a estudio previas al evento traumático¹⁵, se notó un cambio en el estado de salud general respecto al año anterior en el grupo control.

Son múltiples los factores que impactan en la calidad de vida: biológicos, socioculturales y demográficos, entre otros. Los problemas de salud mental en la

población militar oscilan entre el 9% y el 26%²⁵⁻²⁷. Oznur et al.²⁵ analizaron 258 cuestionarios SF-36 realizados por militares turcos que participaron en los conflictos armados de Afganistán, y encontraron los puntajes más bajos en las dimensiones de salud mental (59.14 ± 18.56) y vitalidad (59.25 ± 21.17). Estos autores mencionan que dichos resultados se deben a las dificultades provocadas por exponerse a traumas en combate fuera de su país de origen, sin la compañía y el apoyo físico y mental de un círculo familiar o social cercano, lo que impacta negativamente en síntomas psiquiátricos y calidad de vida. En Colombia, los militares evaluados no requirieron trasladarse a otro país, y los puntajes obtenidos en la dimensión de salud mental fueron los más altos entre los sujetos con antecedente de trauma a los 3 y 6 meses. Los puntajes en vitalidad fueron menores en comparación con los encontrados por Oznur et al.²⁵ en su estudio.

La mayoría de los sujetos estudiados recibieron una o varias heridas por proyectil de arma de fuego de alta velocidad. Estas lesiones, en la región torácica, producen en general una disminución de la distensibilidad pulmonar y de la caja torácica, lo que se refleja funcionalmente como patologías restrictivas, dependiendo de la gravedad de la lesión, y un marcado deterioro en la capacidad para realizar actividades físicas o trabajar^{10,28}. El rol físico fue la dimensión más afectada y permaneció así a los 6 meses de seguimiento, sugiriendo que, además del compromiso orgánico, la rehabilitación física y otros factores, como el entorno social, influyen considerablemente para la recuperación física y psicológica.

Pese a que todos los pacientes fueron sometidos a entrevistas personales, tuvimos un corto periodo de valoración, de 3 a 6 meses, que disminuye la capacidad de recuperación de las heridas físicas y de las condiciones psicológicas, subestimando los resultados de la CVRS.

Han et al.²⁹, en una serie de 80 pacientes con trauma de tórax leve, encontraron una recuperación marcada del dolor y de la capacidad vital forzada, de 235.54 a 374 ml, en los primeros 7 días después del trauma ($p < 0.001$), llegando a 410 ml después de 30 días ($p < 0.001$) de manejo con antiinflamatorios no esteroideos. Pese a que el tiempo transcurrido después de la lesión es indispensable para una adecuada evolución clínica, debido al control del dolor y la rehabilitación física, nuestros resultados muestran un deterioro significativo del dolor corporal en el grupo de sujetos con trauma frente a los sanos, empeorando los puntajes en las dimensiones de función física, rol físico y dolor corporal

de los 3 a 6 meses de valoración tras el programa de rehabilitación física; además, un componente de estrés, ansiedad y depresión por la incapacidad física puede generar una somatización y acentuar este síntoma.

Los resultados de este estudio demuestran que, a pesar de ser sujetos jóvenes y de recibir manejo médico quirúrgico para trauma de tórax, la calidad de vida permanece afectada durante todo el tiempo de seguimiento, siendo necesario en estos pacientes el ingreso a un plan de rehabilitación multidisciplinario e inclusivo que aborde todos los posibles problemas que se pueden derivar de un evento traumático sufrido en combate. En los últimos años, en países como Colombia se han creado este tipo de centros para mejorar la calidad de vida de los veteranos en combate, donde pueden realizar los procesos de formación y capacitación hacia la inclusión familiar, social, cultural y laboral^{30,31}.

El estudio está limitado por su pequeña población y la falta de evaluación de la calidad de vida previa al evento traumático para la comparación. Todas las encuestas fueron analizadas por el mismo grupo de médicos, lo que reduce las variaciones entre observadores. Además, fue difícil comparar estos resultados con los de estudios anteriores debido al periodo de valoración, el tamaño de la muestra y la utilización de diferentes instrumentos para medir CVRS, como el *St. George's Respiratory Questionnaire*, el *Nottingham Health Profile* y el EQ-5D-5L, entre otros^{10,19,21,32}. Son necesarios más estudios prospectivos con un mayor tiempo y más amplia población.

Conclusiones

En general, se observa un deterioro en la calidad de vida de los pacientes con trauma de tórax a los 3 y 6 meses del alta hospitalaria, con todos los dominios afectados de manera significativa, lo que sugiere la importancia de un manejo integral para estos pacientes.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la concepción y el diseño del estudio, la adquisición de datos, su análisis e interpretación, y la revisión de los resultados, la redacción y la revisión final del artículo.

Financiamiento

Este proyecto contó con la financiación del Hospital Militar Central de Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses que impidan la publicación de este trabajo.

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. Wafa. Sharp rise in number of people with disabilities in Gaza strip in the last 10 years-statistics. Wafa; 2018. (Consultado el 09-01-2022.) Disponible en: <http://english.wafa.ps/page.aspx?id=o5gr9ja106662958710ao5gr9j>.
2. Colombia Centro Nacional de Memoria Histórica. «262.197 muertos dejó el conflicto armado.» Centro Nacional de Memoria Histórica, 9 de agosto de 2018. Disponible en: <http://www.centrodememoriahistorica.gov.co/no-ticias/noticias-cmh/262-197-muertos-dejo-el-conflicto-armado>.
3. Bowsher G, Bogue P, Patel P, Boyle P, Sullivan R. Small and light arms violence reduction as a public health measure: the case of Libya. *Confl Health*. 2018;12:29.
4. Asensio JA, Ogun OA, Mazzini FN, Pérez-Alonso AJ, García-Núñez LM, Petrone P. Predictors of outcome in 101 patients requiring emergent thoracotomy for penetrating pulmonary injuries. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44:55-61.
5. Nugent SM, Freeman M, Ayers CK, Winchell KA, Press AM, O'Neil ME, et al. A systematic review of therapeutic interventions and management strategies for Gulf War illness. *Mil Med*. 2020;usaa260.
6. Zgheib H, Shayya S, Wakil C, Bachir R, El Sayed MJ. Gunshot injuries in Lebanon: does intent affect characteristics, injury patterns, and outcomes in victims? *J Emerg Trauma Shock*. 2019;12:117-22.
7. Onat S, Ulku R, Avci A, Ates G, Ozcelik C. Urgent thoracotomy for penetrating chest trauma: analysis of 158 patients of a single center. *Injury*. 2011;42:900-4.
8. Lichte P, Oberbeck R, Binnebösel M, Wildenauer R, Pape HC, Kobbe P. A civilian perspective on ballistic trauma and gunshot injuries. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:35.
9. Daw MA, El-Bouzedi AH, Dau AA. Trends and patterns of deaths, injuries and intentional disabilities within the Libyan armed conflict: 2012-2017. *PLoS One*. 2019;14:e0216061.
10. Leone M, Brégeon F, Antonini F, Chaumoitre K, Charvet A, Ban LH, et al. Long-term outcome in chest trauma. *Anesthesiology*. 2008;109:864-71.
11. Schnurr PP, Lunney CA, Bovin MJ, Marx BP. Posttraumatic stress disorder and quality of life: extension of findings to veterans of the wars in Iraq and Afghanistan. *Clin Psychol Rev*. 2009;29:727-35.
12. Brasel KJ, Deroon-Cassini T, Bradley CT. Injury severity and quality of life: whose perspective is important? *J Trauma*. 2010;68:263-8.
13. Mosleh M, Dalal K, Aljeesh Y, Svanström L. The burden of war-injury in the Palestinian health care sector in Gaza Strip. *BMC Int Health Hum Rights*. 2018;18:28.
14. Gowinnage SS, Arambepola C. Quality of life and its determinants among community re-integrated soldiers with permanent disabilities following traumatic limb injuries. *Qual Life Res*. 2020;29:2119-27.
15. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: scoping review. *SAGE Open Med*. 2016;4:2050312116671725.
16. Saris-Baglama RN, Dewey CJ, Chisholm GB, et al. QualityMetric Health Outcomes™ scoring software 4.0. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2010. p. 138.
17. Lindheimer JB, Stegner AJ, Wylie GR, Klein-Adams JC, Almassi NE, Ninneman JV, et al. Post-exertional malaise in veterans with gulf war illness. *Int J Psychophysiol*. 2020;147:202-12.
18. Chao LL, Kanady JC, Crocker N, Straus LD, Hlavín J, Metzler TJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in veterans with gulf war illness: results from a randomized controlled trial. *Life Sci*. 2021;279:119147.
19. Overgaard M, Hoyer CB, Christensen EF. Long-term survival and health-related quality of life 6 to 9 years after trauma. *J Trauma*. 2011;71:435-41.
20. Kiely JM, Brasel KJ, Weidner KL, Guse CE, Weigelt JA. Predicting quality of life six months after traumatic injury. *J Trauma*. 2006;61:791-8.
21. Wad MS, Laursen T, Fruergaard S, Morgen SS, Dahl B. Survival and health related quality of life after severe trauma — a 15 years follow up study. *Injury*. 2018;49:191-4.
22. Nizamli FM. Quality of life among Syrian patients with war-related lower limb amputation at the Military Hospital in Lattakia. *Int J Nurs Sci*. 2020;7:297-302.
23. Laupland KB, Svenson LW, Grant V, Ball CG, Mercado M, Kirkpatrick AW. Long-term mortality outcome of victims of major trauma. *Injury*. 2010;41:69-72.
24. Probst C, Zelle B, Panzica M, Lohse R, Sitarro NA, Krettek C, et al. Clinical re-examination 10 or more years after polytrauma: is there a gender related difference? *J Trauma*. 2010;68:706-11.
25. Oznur T, Akarsu S, Erdem M, Durusu M, Toygar M, Poyrazoglu Y, et al. Psychiatric symptoms and quality of life in military personnel deployed abroad. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2015;52:60-4.
26. Niedhammer I, Chastang JF, David S, Barouhiel L, Barrandon G. Psychosocial work environment and mental health: job-strain and effort-reward imbalance models in a context of major organizational changes. *Int J Occup Environ Health*. 2006;12:111-9.
27. Reyes J, Sweet J, MacLean M, Poirier A, VanTil L. Characterization of occupational, demographic and health determinants in Canadian reservists veterans and the relationship with poor self-rated health. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18:274.
28. Edens JW, Beekley AC, Chung KK, Cox ED, Eastridge BJ, Holcomb JB, et al. Longterm outcomes after combat casualty emergency department thoracotomy. *J Am Coll Surg*. 2009;209:188-97.
29. Han S, Baldemir M, Kose SK, Erdem D, Sakinci U. The time course of recovery following mild thoracic trauma. *Heart Lung Circ*. 2005;14:252-4.
30. Talbot LA, Brede E, Metter EJ. Psychological and physical health in military amputees during rehabilitation: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Mil Med*. 2017;182:e1619-24.
31. Kerr NC, Ashby S, Gerardi SM, Lane SJ. Occupational therapy for military personnel and military veterans experiencing post-traumatic stress disorder: a scoping review. *Aust Occup Ther J*. 2020;67:479-97.
32. Llaquet Bayo H, Montmany S, Rebasa P, Secanella M, Alberich M, Navarro S. Analysis of quality of life after major trauma: a Spanish follow-up cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45:289-97.

Prevalencia de lesiones torácicas y abdominales en pacientes con traumatismo toracoabdominal penetrante

Prevalence of thoracic and abdominal injuries in patients with penetrating thoracoabdominal trauma

Ileana R. Bautista-Parada y Ada M. Bustos-Guerrero*

Departamento de Cirugía General, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Resumen

Objetivo: Establecer la prevalencia de lesiones diafragmáticas, torácicas y abdominales asociadas con traumatismos toracoabdominales penetrantes. **Método:** En un período de 12 meses se recopiló los pacientes que ingresaron a un hospital de tercer nivel de complejidad con traumatismo toracoabdominal penetrante y que requirieron manejo quirúrgico. Se realizó un análisis descriptivo de los hallazgos empleando medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y proporciones con intervalos de confianza para las variables cualitativas. **Resultados:** Se incluyeron 112 pacientes, de los cuales el 91,3% ingresó con heridas por arma blanca, el 60% de las heridas se encontraban del lado izquierdo y en el 66% de los casos debajo del octavo espacio intercostal. El 34% de los pacientes presentaban algún tipo de lesión orgánica y el 27,6% lesión diafragmática. El órgano intraabdominal con más frecuencia lesionado fue el hígado (9,8%), seguido del bazo (6,25%) y el colon (6,25%). **Discusión y conclusiones:** La zona toracoabdominal más a menudo afectada fue la posterior izquierda, pero la de mayor prevalencia de lesión diafragmática fue la anterior izquierda, siendo el riesgo de lesión diafragmática en esta zona 10 veces mayor en comparación con la zona posterior derecha y casi el doble con respecto a la región posterior izquierda; no se encontró diferencia estadísticamente significativa al compararlo con la región anterior derecha. Las lesiones de víscera sólida son las más frecuentes en la cavidad abdominal.

Palabras clave: Trauma penetrante. Área toracoabdominal. Diafragma. Lesiones toracoabdominales.

Abstract

Objective: To establish the prevalence of diaphragmatic, thoracic and abdominal injuries associated with penetrating thoracoabdominal trauma. **Method:** Retrospective chart review of all admitted patients with penetrating thoracoabdominal trauma who required surgical management at the University Hospital of Santander during a 12-month period. A descriptive analysis of the findings using measures of central tendency and dispersion for quantitative variables and proportions with confidence intervals for qualitative variables was made. **Results:** Of the 112 patients included, 91,3% were admitted with injuries from sharp weapons, 60% of the wounds were on the left and 66% were below the 8th intercostal space. Some type of organ damage was reported in 34% of the patients and 27,6% had a diaphragmatic injury. The most frequently intraabdominal injured organ was liver (9,8%), followed by spleen (6,25%) and colon (6,25%). **Discussion and conclusions:** The most frequently affected thoracoabdominal area was the posterior left, however, the highest prevalence of diaphragmatic injury was found in

Correspondencia:

*Ada M. Bustos-Guerrero

Calle 30, 28-42, 905

San José de La Aurora

C.P. 680004, Bucaramanga, Santander, Colombia

E-mail: adabustosmd@gmail.com.

Fecha de recepción: 09-04-2021

Fecha de aceptación: 06-07-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000316

Cir Cir. 2022;90(3):379-384

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

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

the anterior left area. The risk of diaphragmatic injury in the anterior left area was 10 times greater than in the posterior right area and almost doubled the risk of the posterior left region. There was no statistically significant difference between the anterior left area and the anterior right area. Solid viscus injuries are most common in the abdominal cavity.

Keywords: Penetrating trauma. Thoracoabdominal area. Diaphragm. Thoracoabdominal injuries.

Introducción

La incidencia de lesiones diafragmáticas por traumatismo toracoabdominal penetrante se describe, dependiendo del mecanismo de lesión, del 37% al 50%¹⁻³. Entre el 25% y el 48% de los pacientes con lesión diafragmática tienen una exploración física normal o síntomas inespecíficos, como dolor pleurítico o abdominal, por lo que se considera un reto diagnóstico y terapéutico; sin embargo, en algunos casos puede presentarse desde inestabilidad hemodinámica⁴ hasta obstrucción intestinal e insuficiencia respiratoria semanas o meses después de la lesión inicial, si esta no fue corregida⁵. En el trauma penetrante se suelen presentar pequeñas lesiones diafragmáticas que pueden aumentar gradualmente de diámetro facilitando la herniación tardía; el trauma cerrado, por el contrario, suele generar grandes defectos, de entre 5 y 15 cm⁶. Se han descrito múltiples lesiones asociadas a ruptura diafragmática en el 88.5% de los casos, siendo el pulmón el órgano más comúnmente afectado (46.5%), seguido de las lesiones cardíacas (11.6%), hepáticas (11.6%), esplénicas (6.9%) y de víscera hueca (4.6%)⁷. El compromiso potencial de dos cavidades (tórax y abdomen) dificulta la identificación del trayecto de la lesión y no existen herramientas radiológicas totalmente confiables para el diagnóstico. La radiografía de tórax tiene una tasa de falsos negativos de hasta el 50%⁸, y la tomografía computarizada tiene una sensibilidad del 82% y una especificidad del 88%^{9,10}. Por esto se ha recurrido a procedimientos quirúrgicos que resultan diagnósticos o terapéuticos (o ambos), abiertos o mínimamente invasivos, y con abordaje torácico o abdominal. Es frecuente la realización de laparotomías complementarias a un procedimiento torácico inicial, lo que se relaciona con un aumento de la mortalidad de los pacientes^{11,12}.

Pocos temas en cirugía han generado tanta controversia como el traumatismo toracoabdominal y no se cuenta con estadísticas recientes en nuestro medio; por tanto, el objetivo de este estudio fue establecer la prevalencia de lesiones diafragmáticas, torácicas y abdominales asociadas con un traumatismo toracoabdominal penetrante.

Método

Estudio observacional, de corte transversal, en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 12 años que ingresaron al servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel de complejidad en Colombia, entre agosto de 2017 y agosto de 2018, con diagnóstico de trauma toracoabdominal penetrante, y que requirieron manejo quirúrgico de urgencia. El área toracoabdominal se definió como la comprendida entre una línea horizontal que atraviesa el quinto espacio intercostal, continuándose posteriormente con una línea horizontal que atraviesa el séptimo espacio intercostal, y como límite inferior el reborde costal. El límite entre el área toracoabdominal anterior y posterior estuvo dado por las líneas axilares posteriores.

Se recolectaron datos demográficos y clínicos mediante revisión de las historias clínicas electrónicas utilizando un formato creado con este fin. La información fue digitada por duplicado, validada y exportada en formato *.dta* para ser analizada en Stata[®] 11.0. Se realizó un análisis descriptivo de los hallazgos de la encuesta con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y con proporciones e intervalos de confianza del 95% para las variables cualitativas. Se realizó un análisis bivariado calculando prevalencias relativas como medida de asociación. Finalmente, los factores que en el análisis bivariado se encontraron asociados con las lesiones orgánicas se llevaron a un análisis estratificado y luego se realizó un análisis multivariado utilizando un método de regresión con el fin de ajustar sus efectos combinados, y calculando por último las prevalencias relativas ajustadas de cada actitud detectada. La entrada y la salida de variable en el modelo de regresión se basó en los criterios establecidos por Sander Greenland¹³.

Este proyecto de investigación siguió los principios establecidos en los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Internacional de Armonización y los principios éticos de la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Industrial de Santander.

Resultados

En el período descrito ingresaron 572 pacientes con traumatismos torácicos o abdominales al servicio de urgencias. Se analizaron 129 historias clínicas de pacientes con heridas únicas toracoabdominales penetrantes. Se excluyeron del estudio los pacientes con heridas múltiples en una misma zona toracoabdominal y aquellos con más de una zona comprometida, teniendo en cuenta que no era posible establecer cuál de las heridas había ocasionado las lesiones.

Se incluyeron en total 112 pacientes con heridas únicas distribuidas así: 22 (19%) en la región toracoabdominal posterior derecha, 42 (37.5%) en la región toracoabdominal posterior izquierda, 22 (19%) en la región toracoabdominal anterior derecha y 26 (23.2%) en la región toracoabdominal anterior izquierda. El 95.3% de los pacientes fueron hombres, con una mediana de edad de 24 años (rango intercuartílico: 20-30). El 17% (22/112) de los pacientes ingresaron con abdomen agudo y el 7% (9/112) inestables hemodinámicamente. El 33.9% de las heridas se ubicaron por encima del octavo espacio intercostal y el 58.2% entre el octavo y el décimo (Tabla 1). El 60% de las heridas se ubicaron en el lado izquierdo y la mayoría de estas en la región posterior.

El 35% de los pacientes presentaron algún tipo de lesión orgánica. El órgano más frecuentemente afectado fue el diafragma, con 31 casos (27.6%), y de estos, 26 pacientes tenían además lesión de algún órgano intraabdominal, siendo los más a menudo afectados el hígado (42.3%), el bazo (26.9%), el colon (26.9%), el estómago (19.2%), el pulmón (15.3%), el corazón (7.6%) y la vesícula biliar (7.6%) (Tabla 2). La región toracoabdominal en la que se registró el mayor número de lesiones asociadas fue la región anterior izquierda, y la menos afectada fue la región posterior derecha. Los procedimientos quirúrgicos realizados según la localización de las heridas se describen en la tabla 3.

Al evaluar la frecuencia de lesiones diafragmáticas según su localización se encontró que, de las 31 lesiones, el 67.7% fueron secundarias a heridas localizadas en la región anterior, mientras que solo el 32.2% se asociaron a heridas posteriores. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.002$) según la zona de lesión para la presencia de lesión diafragmática. Las heridas posteriores mostraron un riesgo relativo menor para lesión diafragmática que las heridas anteriores izquierdas. El riesgo de lesión del diafragma en las heridas posteriores

Tabla 1. Localización de las heridas en los pacientes con trauma toracoabdominal penetrante

Espacio intercostal	Posteriores	Anteriores	Total casos	Porcentaje	Porcentaje acumulado
5	0	5	5	4.46%	4.46%
6	1*	11	12	10.71%	15.18%
7	10	11	21	18.75%	33.93%
8	22	12	34	30.36%	64.29%
9	19	5	24	21.43%	85.71%
10	11	5	16	14.29%	100%
Total	63	49	112	100%	

*Herida torácica por proyectil de arma de fuego con trayectoria toracoabdominal.

Tabla 2. Frecuencia de lesiones de órganos en los pacientes con trauma toracoabdominal penetrante

Órgano	Porcentaje
Diafragma	27.6%
Hígado	42.3%
Bazo	26.9%
Colon	26.9%
Estómago	19.2%
Pulmón	15.3%
Corazón	7.6%
Vesícula biliar	7.6%

derechas fue una décima parte del riesgo de lesión de las heridas anteriores izquierdas, y el riesgo de lesión diafragmática en las heridas posteriores izquierdas fue inferior a la mitad del riesgo de lesión diafragmática producida por las heridas anteriores izquierdas (Tabla 4).

Con respecto al mecanismo del trauma y el grado de lesión diafragmática medida según el sistema de escala de lesiones de órganos, se registraron siete heridas por arma de fuego, cinco de ellas de grado II (71.4%) y dos de grado III (28.5%); y 24 heridas por arma blanca, de las cuales 14 fueron de grado II y (58.3%) 10 de grado III (41.6%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la localización por espacio intercostal y la presencia de herida o el grado de lesión diafragmática ($p = 0.66$).

Se presentaron 21 complicaciones en 18 pacientes (16%), siendo las infecciosas las más frecuentes, y de

Tabla 3. Procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes con trauma toracoabdominal penetrante

Diagnóstico	Toracotomía		Toracostomía		Toracoscopía		Laparoscopia		Laparotomía	
	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
HTAAD	23	0	5	18	18	5	20	3	8	15
HTAAI	25	1	9	17	20	6	21	5	8	18
HTAPD	21	1	0	22	20	2	22	0	19	3
HTAPI	38	3	7	34	18	23	41	0	25	16

HTAAD: herida toracoabdominal anterior derecha; HTAAI: herida toracoabdominal anterior izquierda; HTAPI: herida toracoabdominal posterior izquierda; HTAPD: herida toracoabdominal posterior derecha.

Tabla 4. Riesgo de lesión diafragmática según la localización en los pacientes con trauma toracoabdominal penetrante

Área toracoabdominal	RR	p	IC95%	
Anterior izquierda	Referencia	-	-	-
Anterior derecha	0.942029	0.85	0.5046865	1.758356
Posterior derecha*	0.0984848	0.02	0.0138825	0.6986671
Posterior izquierda*	0.4227642	0.02	0.2001855	0.8928198

IC95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

*Diferencia estadísticamente significativa.

estas, la neumonía la más prevalente con cuatro casos registrados. El hemotórax coagulado fue la segunda complicación más frecuente, seguida de las fístulas broncopleurales. El 9% de los pacientes requirieron algún tipo de reintervención. No se registraron fallecimientos.

Discusión

El trauma representa un problema de salud pública en el mundo, pues es la principal causa de muerte en las tres primeras décadas de la vida. En nuestro medio, cerca del 90% de los pacientes traumatizados que requieren algún tipo de procedimiento quirúrgico ingresan con traumas penetrantes¹⁴, y de estos, la mayoría de los que presentan heridas únicas con lesión de más de una región anatómica las tienen en el área toracoabdominal¹⁵.

El manejo del trauma toracoabdominal penetrante continúa siendo un reto clínico y un tema de discusión, que va desde la definición de los límites del área hasta el abordaje diagnóstico y terapéutico. La incidencia de lesiones asociadas, complicaciones y desenlaces relacionados no se encuentra descrita en nuestra población, y teniendo en cuenta su alta

prevalencia se hacen necesarios su estudio y su caracterización.

En este estudio se evidenció una distribución sociodemográfica (edad y sexo) similar a la descrita por otros autores. La relación de trauma penetrante toracoabdominal por arma de fuego y cortopunzante en los países en desarrollo es de 3:1¹⁶, reporte que dista de lo encontrado en este estudio, en el que el mecanismo de lesión más frecuente fue el cortopunzante (95.3%).

Llama la atención que solo el 7% de los pacientes ingresaron inestables hemodinámicamente; no obstante, el 17% se manifestaron con abdomen agudo, lo cual podría relacionarse con la ubicación de la mayoría de las heridas, pues el 66% presentaban heridas en el octavo espacio intercostal o debajo de este, con un riesgo mayor de lesiones intraabdominales.

El 60% de las heridas se ubicaron en el lado izquierdo y la mayoría de estas en la región posterior. La alta incidencia de lesiones en la región toracoabdominal posterior es de vital importancia, pues es esta zona la de mayor riesgo de desarrollar hernia diafragmática en lesiones que no se diagnostican al momento del trauma, y su mayor riesgo estaría dado por la protección teórica que proporciona el hígado en el lado derecho, el subregistro de lesiones diafragmáticas derechas (pues no se realiza su búsqueda activa) y la debilidad del hemidiafragma izquierdo en los puntos de fusión embrionaria, como los canales pleuroparietales¹⁷.

El área precordial (comprendida entre el borde inferior de las clavículas, la línea axilar anterior izquierda, la línea medio-clavicular derecha y el reborde costal, incluyendo el epigastrio)¹⁸ se superpone con el área toracoabdominal, lo que implica que un gran porcentaje de estas heridas se ubiquen en las dos zonas, tal como se reportó en el presente estudio en el 25% los casos; sin embargo, a pesar de la elevada

frecuencia de heridas precordiales solo se registraron dos lesiones cardiacas en este grupo de pacientes.

El porcentaje de pacientes con lesiones orgánicas fue del 34%, y aun cuando la mayoría de los pacientes de este grupo ingresaron por heridas cortopunzantes, debe resaltarse que cerca del 70% de los pacientes con heridas por arma de fuego presentaron alguna lesión. De las lesiones intraabdominales, en concordancia con lo descrito por Regan et al.¹⁹, las vísceras sólidas fueron las más a menudo afectadas, en este orden: hígado, bazo y riñón. Se documentó que el área afectada con mayor frecuencia en los pacientes con trauma toracoabdominal penetrante fue el diafragma (27.6%). Se pudo confirmar que la radiografía de tórax es una herramienta diagnóstica limitada para la detección de lesión diafragmática²⁰, pues en concordancia con lo descrito en la literatura mundial, casi el 50% de los pacientes con lesión diafragmática tenían una radiografía informada como normal⁸.

A pesar de que el mayor número de heridas toracoabdominales se ubicaron en la región posterior izquierda, la zona con mayor riesgo de lesión diafragmática fue la anterior izquierda, siendo este 10 veces superior en comparación con la zona posterior derecha y casi el doble con respecto a la región posterior izquierda, y no se encontró diferencia estadísticamente significativa con respecto a la región anterior derecha. Tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la localización de las heridas por espacio intercostal y la presencia de lesión diafragmática, resultados que deberán evaluarse en estudios posteriores con poblaciones de mayor tamaño.

Aun cuando no se conoce exactamente la evolución de las heridas diafragmáticas y la mayoría son de bajo grado, el movimiento y la diferencia de presiones entre las cavidades abdominal y torácica podrían impedir la cicatrización del defecto, favoreciendo la formación de hernias diafragmáticas¹⁷, lo que justifica su búsqueda activa. Los procedimientos mínimamente invasivos son de elección en esta búsqueda, con cierta superioridad de la toracoscopia sobre los procedimientos laparoscópicos en pacientes con heridas toracoabdominales posteriores, pues permite una visualización más sencilla de esta zona.

El 16% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación, porcentaje ligeramente menor que el reportado por Lindarte et al.¹⁴, y casi todas las complicaciones fueron torácicas; la más frecuente de estas, el hemotórax coagulado. Llama la atención que

el 75% de los casos corresponden a heridas toracoabdominales posteriores derechas, y se sugiere la evaluación de los factores asociados con este desenlace en otro estudio.

Conclusiones

El área toracoabdominal más frecuentemente afectada fue la posterior izquierda, pero la de mayor prevalencia de lesión diafragmática fue la anterior izquierda, siendo el riesgo de lesión diafragmática en esta zona 10 veces más comparado con la zona posterior derecha y casi el doble con respecto a la región posterior izquierda. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al compararlo con la región anterior derecha. Las lesiones de víscera sólida son las más habituales en la cavidad abdominal.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

No existen conflicto de intereses por parte de los autores.

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 del paciente y/o sujeto referido en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Feliciano D, Mattox K, Bitondo C, Burch J, Noon G, Beall A. Delayed diagnosis of injuries to the diaphragm after penetrating wounds. *J Trauma*. 1988;28:1135-44.
2. Chitrit M, Currea D, Ferrada R. Trauma abdominal por arma de fuego y laparotomía no esencial. Resúmenes XX Congreso Avances en Cirugía. Bogotá, Colombia; 1994.
3. Moore J, Moore E, Thomson J. Abdominal injuries associated with penetrating trauma in the lower chest. *Am J Surg*. 1980;140:724.

4. Clarke D, Greatorex B, Oosthuizen G, Muckart D. The spectrum of diaphragmatic injury in a busy metropolitan surgical service. *Injury*. 2009;40:932-7.
5. Chitrit M, Currea D, Ferrada R. Trauma abdominal por arma de fuego y laparotomía no esencial. Resúmenes XX Congreso Avances en Cirugía. Bogotá, Colombia; 1994.
6. Leppaniemi A, Haapiainen R. Occult diaphragmatic injuries caused by stab wounds. *J Trauma*. 2003;55:646-50.
7. Rubikas R. Diaphragmatic injuries. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 2001;20:53-7.
8. Davis J, Eghbalieh B. Injury to the diaphragm. En: Feliciano D, Mattox K, Moore E, editores. *Trauma*. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 623-35.
9. Yucel M, Bas G, Kulali F, Unal E, Ozpek A, Basak F, et al. Evaluation of diaphragm in penetrating left thoracoabdominal stab injuries: the role of multislice computed tomography. *Injury*. 2015;46:1734-7.
10. Hammer M, Raptis D, Mellnick V, Bhalla S, Raptis C. Traumatic injuries of the diaphragm: overview of imaging findings and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42:1020-7.
11. Morgan BS, Watcyn-Jones T, Garner JP. Traumatic diaphragmatic injury. *J R Army Med Corps*. 2010;156:139-44.
12. Parreira J, Rasslan S, Utiyama E. Controversies in the management of asymptomatic patients sustaining penetrating thoracoabdominal wounds. *Clinics*. 2008;63:695-700.
13. Rothman K, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wullkins. Philadelphia, USA, 2009.
14. Lindarte M, Cala H, Serrano J. Estudio descriptivo de las intervenciones quirúrgicas del servicio de cirugía general HUS-UIS por trauma y sus resultados intrahospitalarios. Bucaramanga, Colombia: Universidad Industrial de Santander; 2006.
15. Guerrero S, Serrano J, Gelves D, Delgado L. Índices de trauma: predicción del desenlace. *Panamerican Journal of Trauma, Critical Care & Emergency Surgery*. 2015;4:172-9.
16. Asensio J, Arroyo H, Veloz W. Penetrating thoracoabdominal injuries: ongoing dilemma — which cavity and when? *World J Surg*. 2002;26:539-43.
17. Tapias L, Tapias-Vargas L. Hernias diafragmáticas: desafío clínico y quirúrgico. *Rev Colomb Cir*. 2009;24:95-105.
18. Morales C, Villegas M, Gómez F. Guías para manejo de urgencias. Universidad de Antioquia. 2016, p. 255-64.
19. Regan J, Berg M, Karamanos E, Inaba K, Okoye O, Teixeira P, et al. The persistent diagnostic challenge of thoracoabdominal stab wounds. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:418-23.
20. Gwely N. Outcome of blunt diaphragmatic rupture. Analysis of 44 cases. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010;18:240-3.

Concordancia entre los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos en hígado, bazo y riñón por trauma cerrado de abdomen

Concordance between tomographic and surgical AAST injury grades in liver, spleen, and kidney due to blunt abdominal trauma

Martín A. Bolívar-Rodríguez^{1*}, José M. Niebla-Moreno¹, Carlos A. Respardo-Ramírez¹, Adrián Pámanes-Lozano¹, Marcel A. Cázarez-Aguilar¹ y Felipe de Jesús Peraza-Garay²

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

Resumen

Objetivo: Determinar la concordancia entre los grados de lesión de la escala AAST (American Association for the Surgery of Trauma) tomográficos y quirúrgicos en lesiones hepáticas, esplénicas y renales por trauma abdominal cerrado. **Método:** Estudio prospectivo, unicéntrico, observacional, comparativo y transversal, en pacientes mayores de 15 años con lesión hepática, esplénica o renal por trauma abdominal cerrado, sometidos a tomografía abdominal y posterior laparotomía exploradora, en quienes se determinó la concordancia de los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos de estos órganos, de marzo de 2017 a diciembre de 2020, en el Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México. **Resultados:** Se incluyeron 48 pacientes, con una edad promedio de 27.9 ± 10.9 años; de ellos, 41 eran hombres (85%). La lesión esplénica fue la más frecuente, en 30 pacientes (63%), seguida de la hepática en 20 (42%) y la renal en 15 (31%). La concordancia del grado de lesión AAST entre la tomografía y la cirugía fue baja o moderada, con valores kappa de 0.234 ($p < 0.001$), 0.419 ($p < 0.001$) y 0.415 ($p < 0.001$) para las lesiones hepáticas, esplénicas y renales, respectivamente. **Conclusiones:** Los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos en el hígado, el bazo y los riñones por trauma abdominal cerrado tienen baja y moderada concordancia, y los grados tomográficos son menores que los quirúrgicos.

Palabras clave: Trauma abdominal cerrado. Tomografía. AAST. Lesión de víscera sólida. Concordancia.

Abstract

Objective: To determine the concordance between tomographic and surgical AAST (American Association for the Surgery of Trauma) injury grades in liver, spleen, and kidney due to blunt abdominal trauma. **Method:** A prospective, single-center, observational, comparative, and cross-sectional study was carried out in patients over 15 years-old, with liver, spleen, and kidney injury due to blunt abdominal trauma, who underwent abdominal tomography followed by exploratory laparotomy, in whom the concordance of the tomographic and surgical AAST grades of these organs was determined, from March 2017 to December 2020, at Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México. **Results:** 48 patients, with a mean age of 27.9 ± 10.9 years; 41 men (85%).

Correspondencia:

*Martín A. Bolívar-Rodríguez

Eustaquio Buelna 91

Col. Gabriel Leyva

C.P. 80030, Culiacán, Sin., México

E-mail: bolivarmartin64@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: 06-05-2021

Fecha de aceptación: 12-08-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000415

Cir Cir. 2022;90(3):385-391

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

*Spleen injury was the most frequent with 30 patients (63%), followed by liver 20 (42%) and kidney with 15 (31%). The concordance of AAST grades injury between tomography and surgery was low and moderate with kappa values of 0.234 ($p < 0.001$), 0.419 ($p < 0.001$), and 0.415 ($p < 0.001$), for liver, spleen, and kidney injuries, respectively. **Conclusions:** Tomographic and surgical AAST injury grades in liver, spleen, and kidney due to blunt abdominal trauma have low and moderate concordance, and tomographic grades are lower than surgical grades.*

Keywords: Blunt trauma abdominal. Tomography. AAST. Solid viscera injury. Concordance.

Introducción

El trauma cerrado de abdomen representa el 80% de las lesiones abdominales observadas en el departamento de urgencias. La prevalencia de lesiones intraabdominales entre los pacientes que se presentan al servicio de urgencias con trauma abdominal es de aproximadamente el 13%¹. La mayoría de los casos están relacionados con accidentes de tránsito (75%), como accidentes automovilísticos o atropellamiento de peatón².

El órgano sólido con más frecuencia lesionado en el trauma cerrado de abdomen varía en la literatura, pero todas las publicaciones coinciden en que las lesiones esplénicas y hepáticas están en los primeros lugares, y en la gran mayoría seguidas por las renales³⁻⁷.

En los pacientes con trauma cerrado de abdomen, al momento de la exploración física, la presencia de dolor y de sensibilidad abdominal aumenta la probabilidad de tener una lesión intraabdominal; sin embargo, el valor predictivo negativo de estos es bajo y, por lo tanto, ante su ausencia, no se puede excluir la lesión^{1,8}. El tiempo de desarrollo de síntomas o signos a la exploración física en lesiones intraabdominales demostradas por tomografía computarizada (TC) o laparotomía en trauma cerrado de abdomen es de aproximadamente 8 horas y 25 minutos desde la llegada al hospital, y los pacientes que requieren alguna intervención los desarrollan en 60 minutos⁹.

El trauma abdominal simple o múltiple está asociado con una mortalidad del 15%. El tratamiento va dirigido a los hallazgos de la TC, por lo que se considera el método de referencia actual para el diagnóstico^{10,11}, además de tener unas altas sensibilidad y especificidad para detectar lesiones intraabdominales relevantes¹².

Ahora bien, para el adecuado abordaje de los pacientes con trauma cerrado de abdomen y TC con lesiones intraabdominales, incluyendo el hígado, el bazo y los riñones, se utiliza la escala de lesión de órganos de la American Association for the Surgery

of Trauma (AAST)¹³, que originalmente fue descrita solo para los hallazgos anatómicos de la lesión durante la cirugía y en la actualidad es crucial para la toma de decisiones sobre tratamiento quirúrgico o conservador en lesiones intraabdominales de pacientes hemodinámicamente estables o estabilizados en urgencias. Sin embargo, a pesar de sus altas sensibilidad y especificidad, la TC puede llegar a subestimar el diagnóstico de estas lesiones^{14,15}.

El objetivo de este estudio es determinar la concordancia entre los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos en lesiones de víscera sólida (hepática, esplénica y renal) secundarias a trauma abdominal cerrado.

Método

Estudio prospectivo, unicéntrico, observacional, comparativo y transversal, que incluyó todos los pacientes mayores de 15 años, sin distinción de sexo, en forma consecutiva, que sufrieron alguna lesión de víscera sólida (hepática, esplénica y renal) secundaria a trauma abdominal cerrado, que fueron sometidos a TC abdominopélvica y posteriormente a laparotomía exploradora, y se determinó la concordancia entre los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos de estos órganos, en el periodo de marzo de 2017 a diciembre de 2020 en el Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa, México. El criterio de exclusión fue haber ingresado directamente a quirófano por inestabilidad hemodinámica, y los criterios de eliminación fueron tener un registro médico incompleto o alta voluntaria antes de completar el protocolo diagnóstico.

El tomógrafo utilizado en todos los pacientes fue un Siemens Somatom Perspective multicorte de 64 detectores. Se utilizó medio de contraste intravenoso (iopromida 62.30 g en 100 ml) en fase arterial y venosa en los pacientes en quienes se tuvo disponible para su aplicación; la disponibilidad del medio de contraste estuvo sujeta a situaciones de horario, económicas y administrativas.

Los datos categóricos se describieron con frecuencias y porcentajes, y los numéricos con medias y desviación estándar. Para comparar la concordancia entre los grados de lesión AAST en la TC y los quirúrgicos, se estimó la kappa de Cohen y los valores predictivos de TC con respecto al transoperatorio.

Para comparar el grado de lesión por tipo de víscera sólida se usó la prueba de Friedman. Otras comparaciones entre variables categóricas se realizaron con la prueba de χ^2 . Los datos fueron analizados en SPSS v22, y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Se calculó el tamaño de muestra en $n = 135$, estimado con Epidat v4.2, para un valor de kappa de 0.5, positivos del 30% para TC y del 40% para quirúrgicos, con una precisión de 0.15 y confianza del 95%.

Resultados

Se incluyeron 48 pacientes con edades entre 16 y 54 años (promedio de 27.9 ± 10.9 años), de los que 41 (85%) eran hombres. Se encontró consumo de alcohol en 20 (42%) pacientes y de cocaína en 3 (6%). La cinemática de trauma más frecuente estuvo asociada a accidentes de tránsito: automovilístico 22 (46%) y motocicleta 21 (44%). La mayoría de los pacientes, 39 (81%), recibieron atención prehospitalaria. Se presentó choque hipovolémico de grado III en 16 (33%) pacientes y de grado IV en 19 (40%) (Tabla 1).

En los hallazgos de lesiones de víscera sólida por TC se observaron 22 (46%) en el bazo, 9 (19%) en el hígado y 9 (19%) en el riñón. No se observaron lesiones de víscera sólida en 15 (31%) pacientes; sin embargo, se encontró líquido libre en 15 (31%), aire libre en 3 (6%) y líquido libre asociado a hematoma retroperitoneal en zona III con fractura de pelvis en 3 (6%). La lesión asociada más frecuente fue la de tórax, en 18 (38%) pacientes, seguida de fracturas de miembro superior en 11 (23%) e inferior en 10 (21%), cráneo en 9 (19%), encéfalo en 8 (17%) y otras seis áreas.

El grado de lesión AAST por TC más frecuente fue el esplénico grado II en 9 (41%) pacientes, hepática grado III en 6 (67%) y renal grados II y IV en 3 (33%).

En los hallazgos quirúrgicos, la lesión esplénica fue la más frecuente, en 30 pacientes (63%), seguida de la hepática en 20 (42%) y la renal en 15 (31%). Los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizados fueron esplenectomía, en 25 (52%) pacientes, seguida de procedimientos hemostáticos en 20 (42%)

Tabla 1. Características generales

n	48
Edad, años	
Rango	16-54
Media	27.9
Desviación estándar	10.9
Sexo	
Hombre	41 (85%)
Mujer	7 (15%)
Toxicomanías	
Alcohol	20 (42%)
Cocaína	3 (6%)
Otros	1 (2%)
Cinemática del trauma	
Automovilística	22 (46%)
Motocicleta	21 (44%)
Agresión por terceros	3 (6%)
Caída	2 (4%)
Atención prehospitalaria recibida	39 (81%)
Grados de choque hipovolémico	
I	2 (4%)
II	11 (23%)
III	16 (33%)
IV	19 (40%)

y empaquetamiento en 9 (19%). La mayoría de los pacientes, 29 (60%), no tuvieron complicaciones, y las más frecuentes fueron infección del sitio quirúrgico superficial, que ocurrió en 6 pacientes (13%), seguida de neumonía en 5 (10%). Fallecieron 6 (13%) pacientes (Tabla 2).

Se observaron diferencias significativas en las lesiones de víscera sólida por grado de lesión AAST quirúrgico ($p = 0.042$). Se identificó en el bazo la lesión de grado III como la más frecuente, con 17 pacientes (57%) ($p = 0.047$); en el hígado, los grados I y IV fueron los más frecuentes ($p < 0.001$); y entre las lesiones renales, las de los grados II y V fueron las más frecuentes ($p = 0.047$).

La concordancia entre los hallazgos de lesión en la TC y quirúrgicos, sin considerar los grados AAST, para el bazo fue moderada ($\kappa = 0.510$), para el hígado fue baja ($\kappa = 0.365$) y para el riñón fue moderada ($\kappa = 0.565$), con una sensibilidad de la TC con respecto a los hallazgos quirúrgicos estimada en 66.7%, 40% y 53.33%, y un valor predictivo positivo del 90.9%, 88.9% y 88.9% para bazo, hígado y riñón, respectivamente (Tabla 3).

La concordancia de los grados de lesión AAST entre la TC y los hallazgos quirúrgicos fue entre baja y

Tabla 2. Hallazgos tomográficos y quirúrgicos de lesiones de hígado, bazo y riñón. Procedimientos realizados y complicaciones

Hallazgos de lesiones tomográficas	
Lesión de víscera sólida en TC	
Hígado	9 (19%)
Bazo	22 (46%)
Riñón	9 (19%)
Hallazgos de lesiones quirúrgicas, procedimientos realizados y complicaciones	
Lesión de víscera sólida durante la cirugía	
Hígado	20 (42%)
Bazo	30 (63%)
Riñón	15 (31%)
Procedimientos realizados	
Esplenectomía	25 (52%)
Hemostáticos	20 (42%)
Empaquetamiento	9 (19%)
Hepatorrafia	4 (8%)
Nefrectomía	3 (6%)
Resección y anastomosis de intestino delgado	3 (6%)
Cierre primario vesical	2 (4%)
Resección de intestino delgado e ileostomía	2 (4%)
Resección de colon y colostomía	2 (4%)
Toracotomía	1 (2%)
Cierre primario de diafragma	1 (2%)
Cierre primario de intestino delgado	1 (2%)
Ninguno	1 (2%)
Complicaciones	
Ninguna	29 (60%)
Infección del sitio quirúrgico superficial	6 (13%)
Neumonía	5 (10%)
Infección del sitio quirúrgico órgano espacio	3 (6%)
Oclusión intestinal temprana por adherencias	2 (4%)
Fascitis necrotizante	1 (2%)
Íleo posoperatorio	1 (2%)
Abdomen abierto y hernia ventral controlada	1 (2%)
Infección del sitio quirúrgico profunda	1 (2%)
Fuga biliar	1 (2%)
Mortalidad	6 (13%)

TC: tomografía computarizada.

moderada, con valores kappa de 0.234 ($p < 0.001$), 0.419 ($p < 0.001$) y 0.415 ($p < 0.001$) para las lesiones hepáticas, esplénicas y renales, respectivamente (Tabla 4).

El grado de lesión resultó subestimado en la TC; en las lesiones hepáticas y esplénicas se subestimó 18 veces (37.5%), y en las renales 10 (21%). El uso de medio de contraste en la TC no mejoró significativamente la estimación del grado de lesión: en el hígado se subestimó el grado de lesión en 12 (39%) sin contraste y en 6 (35%) con contraste ($p = 1.000$), en el bazo se subestimaron 14 (45%) sin contraste y 4 (23.5%) con contraste (sin diferencia significativa, $p = 0.214$), y en el riñón se subestimaron 6 (19%) sin

contraste y 4 (23.5%) con contraste ($p = 0.727$) (Tabla 5).

En algunos pacientes, la TC se reportó negativa para lesión de víscera sólida, pero con hallazgos de líquido o aire libre intraabdominal, y posteriormente, en los hallazgos quirúrgicos, sí se reportó lesión de víscera sólida. En 12 pacientes se reportó lesión hepática durante la cirugía, y la TC había reportado líquido libre en 7 (58%) y aire libre intraabdominal en 2 (7%). En 10 pacientes se reportó durante la cirugía lesión esplénica, y la TC había reportado líquido libre en 1 (10%) y aire libre intraabdominal en 1 (10%). En 7 pacientes se reportó lesión renal durante la cirugía y la TC había reportado líquido libre en 5 (71%).

Discusión

El presente estudio coincide con las características epidemiológicas que se encuentran en la literatura mundial, como ser mayormente afectado el sexo masculino, la edad joven y la cinemática del trauma más frecuente la de accidentes de tránsito^{2,16}, con una mortalidad reportada del 15%¹⁰ (el 13% en nuestro estudio).

La frecuencia reportada de lesiones esplénicas, hepáticas y renales por TC y hallazgos quirúrgicos también coincidió con lo que se reporta en los estudios^{3,16}; sin embargo, nosotros solo incluimos pacientes a quienes se realizó TC y posteriormente laparotomía exploradora, disminuyendo la frecuencia de lesiones que no requerían tratamiento quirúrgico.

La sensibilidad y la especificidad de la TC se reportan en un 96-100%, y esta prueba es considerada el método de referencia en el trauma abdominal^{15,17}; sin embargo, esto no coincide con lo que se obtuvo en el presente estudio, ya que para la concordancia resultante entre la TC y los hallazgos quirúrgicos en lesiones de bazo, hígado y riñón se obtuvo una sensibilidad del 66.7%, el 40% y el 53.3%, una especificidad del 88.9%, el 96.4% y el 97%, un valor predictivo positivo del 90.9%, el 88.9% y el 88.9%, un valor predictivo negativo del 61.5%, el 69.2% y el 82.1%, y una exactitud diagnóstica del 75%, el 72.9% y el 83.3% para el bazo, el hígado y el riñón, respectivamente.

La concordancia entre los grados tomográficos y quirúrgicos obtenida fue baja para el hígado ($\kappa = 0.234$) y moderada para el bazo y el riñón ($\kappa = 0.419$ y 0.415, respectivamente).

Las lesiones hepáticas se subestimaron 18 veces (37.5%), las esplénicas 18 (37.5%) y las renales

Tabla 3. Concordancia entre hallazgos tomográficos y quirúrgicos en lesiones de hígado, bazo y riñón

Viscera sólida	-	+	Kappa (p)	S	E	VPP	VPN	Exact.
Hígado								
-	27 (96%)	12 (60%)	0.365 (< 0.001)	40%	96.4%	88.9%	69.2%	72.9%
+	1 (4%)	8 (40%)						
Bazo								
-	16 (89%)	10 (33%)	0.510 (< 0.001)	66.7%	88.9%	90.9%	61.5%	75%
+	2 (11%)	20 (67%)						
Riñón								
-	32 (97%)	7 (47%)	0.565 (< 0.001)	53.3%	97%	88.9%	82.1%	83.3%
+	1 (3%)	8 (53%)						

E: especificidad; Exact.: exactitud; S: sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

-: lesión ausente; +: lesión presente.

Tabla 4. Concordancia entre los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos en hígado, bazo y riñón

Viscera sólida	TC	Quirúrgicos							Kappa	p
		SL	I	II	III	IV	V	VI		
Hígado	SL	27 (69%)	6 (15%)	4 (10%)	0 (0%)	1 (3%)	1 (3%)	0 (0%)	0.234	< 0.001
	I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
	II	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)		
	III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	4 (67%)	1 (17%)	0 (0%)		
	IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		
	V	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		
	VI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	(0%)		
Bazo	SL	16 (62%)	3 (12%)	1 (4%)	3 (12%)	2 (8%)	1 (4%)	0.419	< 0.001	
	I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
	II	2 (22%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (78%)	0 (0%)	0 (0%)			
	III	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (88%)	1 (13%)	0 (0%)			
	IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)			
	V	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
	VI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
Riñón	SL	32 (82%)	1 (3%)	2 (5%)	0 (0%)	1 (3%)	3 (8%)	0.415	< 0.001	
	I	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
	II	1 (33%)	0 (0%)	1 (33%)	1 (33%)	0 (0%)	0 (0%)			
	III	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			
	IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	2 (67%)			
	V	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)			
	VI	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)			

SL: sin lesión; TC: tomografía computarizada.

10 (21%), siendo estadísticamente significativo, lo que concuerda con el estudio de Croce et al.¹⁴, quienes encontraron que las lesiones de víscera sólida son subestimadas en la TC al comparar los hallazgos de

las lesiones hepáticas de la TC preoperatoria con los hallazgos anatómicos en la laparotomía exploradora. En su estudio, 37 pacientes con lesión hepática secundaria a un trauma cerrado de abdomen fueron

Tabla 5. Frecuencia de pacientes en los que se subestima el grado de lesión AAST por tomografía computarizada sin y con contraste intravenoso

Víncera sólida	Sub.	Tomografía		Total 48 (100%)	p
		Sin contraste 31 (100%)	Con contraste 17 (100%)		
Hígado	No	19 (61%)	11 (65%)	30 (62.5%)	1.000
	Sí	12 (39%)	6 (35%)		
Bazo	No	17 (55%)	13 (76.5%)	30 (62.5%)	0.214
	Sí	14 (45%)	4 (23.5%)		
Riñón	No	25 (81%)	13 (76.5%)	38 (79%)	0.727
	Sí	6 (19%)	4 (23.5%)		

Sub.: casos subestimados.

evaluados por TC abdominal con y sin contraste intravenoso, y posteriormente sometidos a laparotomía exploradora. Encontraron que el aumento en el grado de la escala de lesión hepática durante la cirugía se correlacionó directamente con la necesidad de transfusiones y manejo quirúrgico, y también que en 31 (84%) pacientes no se correlacionaban los hallazgos preoperatorios en la TC con los quirúrgicos; 4 pacientes presentaban hematomas intrahepáticos que no se descubrieron durante el procedimiento quirúrgico. Se encontraron 12 lesiones que fueron clasificadas por TC demasiado altas y 15 demasiado bajas, y de estos 15 casos, 10 estadificaciones por TC fueron por lo menos dos grados más bajos que los hallazgos quirúrgicos.

En otro estudio, Homann et al.¹⁸ reportaron 53 pacientes que sufrieron trauma cerrado de abdomen con lesiones esplénicas y hepáticas. Se estudiaron 36 lesiones esplénicas y 35 hepáticas. A todos los pacientes se les realizaron TC y laparotomía exploradora, definiendo los hallazgos quirúrgicos como los definitivos, sin encontrar resultados estadísticamente significativos. Sin embargo, detectaron una menor tasa de subestimación de lesiones cuando la TC se realizaba de manera sistematizada por el radiólogo.

Ahora bien, otros estudios, como el de Ruscelli et al.¹⁹, señalan que aunque la clasificación AAST para trauma hepático y esplénico se usa mundialmente para designar la gravedad de la lesión, debería agregarse la angiografía para tomar decisiones de tratamiento, ya que mencionan que por sí sola la clasificación no fue útil para hacer su protocolo de decisión terapéutica, que pudiera corresponder a la subestimación encontrada en nuestro estudio.

Conclusiones

Los grados de lesión AAST tomográficos y quirúrgicos para lesiones hepáticas, esplénicas y renales secundarias a trauma abdominal cerrado tienen baja a moderada concordancia, y los grados de lesión encontrados en la TC son menores que los quirúrgicos. Sin embargo, se requieren más estudios, en los que a todos los pacientes se les realice TC con contraste intravenoso con fases tardías y se valide por más de un especialista en el área de imagen. Además, hay que considerar que puede haber un sesgo de observación por parte del cirujano al determinar el grado de lesión.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento alguno.

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. Nishijima DK, Simel DL, Wisner DH, Holmes JF. Does this adult patient have a blunt intra-abdominal injury? *JAMA*. 2012;307:1517-27.
2. Isenhour JL, Marx J. Advances in abdominal trauma. *Emerg Med Clin North Am*. 2007;25:713-33.
3. Farrath S, Parreira JG, Perlingeiro JAG, Solda SC, Assef JC. Predictors of abdominal injuries in blunt trauma. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39:295-301.
4. Parra-Romero G, Contreras-Cantero G, Orozco-Guinaldo D, Domínguez-Estrada A, Mercado-Martín del Campo JJ, Bravo-Cuéllar L. Trauma abdominal: experiencia de 4961 casos en el occidente de México. *Cir Cir*. 2019;87:183-9.
5. Jiménez Fuertes M, Costa Navarro D, Jover Navalón JM, Turégano Fuentes F, Ceballos Esparragón J, Yuste P, et al. Traumatismo esplénico en España: ¿en qué punto estamos? *Cir Esp*. 2013;91:584-9.
6. Ayuso Velasco R, Botello Martínez F, Blanco Fernández G, Solórzano Peck G. Manejo del traumatismo hepático: cuatro años de experiencia. *Cir Esp*. 2011;89:511-6.
7. Robinson JD, Sandstrom CK, Lehnert BE, Gross JA. Imaging of blunt abdominal solid organ trauma. *Semin Roentgenol*. 2016;51:219-29.
8. Beal AL, Ahrendt MN, Irwin ED, Lyng JW, Turner SV, Beal CA, et al. Prediction of blunt traumatic injuries and hospital admission based on history and physical exam. *World J Emerg Surg*. 2016;11:46.
9. Jones EL, Stovall RT, Jones TS, Bensard DD, Burlew CC, Johnson JL, et al. Intra-abdominal injury following blunt trauma becomes clinically apparent within 9 hours. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76:1020-3.
10. Stengel D, Rademacher G, Ekkernkamp A, Güthoff C, Mutze S. Emergency ultrasound-based algorithms for diagnosing blunt abdominal trauma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD004446.
11. Coccolini F, Moore EE, Kluger Y, Biffl W, Leppaniemi A, Matsumura Y, et al. Kidney and uro-trauma: WSES-AAST guidelines. *World J Emerg Surg*. 2019;14:54.
12. Achatz G, Schwabe K, Brill S, Zischek C, Schmidt R, Friemert B, et al. Diagnostic options for blunt abdominal trauma. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2020 Jun 23. doi: 10.1007/s00068-020-01405-1. Online ahead of print.
13. Moore EE, Shackford SR, Pachter HL, McAninch JW, Browner BD, Champion HR, et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*. 1989;29:1664-6.
14. Croce MA, Fabian TC, Kudsk KA, Baum SL, Payne LW, Mangiante EC, et al. AAST organ injury scale: correlation of CT-graded liver injuries and operative findings. *J Trauma*. 1991;31:806-12.
15. Coccolini F, Montori G, Catena F, Kluger Y, Biffl W, Moore E, et al. Splenic trauma: WSES classification and guidelines for adult and pediatric patients. *World J Emerg Surg*. 2017;12:40.
16. El-Menyar A, Abdelrahman H, Al-Hassani A, Peralta R, AbdelAziz H, Latifi R, et al. Single versus multiple solid organ injuries following blunt abdominal trauma. *World J Surg*. 2017;41:2689-96.
17. Coccolini F, Coimbra R, Ordonez C, Kluger Y, Vega F, Moore E, et al. Liver trauma: WSES 2020 guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15:24.
18. Homann G, Toschke C, Gassmann P, Vieth V. Accuracy of the AAST organ injury scale for CT evaluation of traumatic liver and spleen injuries. *Chin J Traumatol*. 2014;17:25-30.
19. Ruscilli P, Gemini A, Rimini M, Santella S, Candelari R, Rosati M, et al. The role of grade of injury in non-operative management of blunt hepatic and splenic trauma: case series from a multicenter experience. *Medicine*. 2019;98:e16746.

Análisis de los efectos económicos en la homeostasis biopsicosocial a partir de un sistema de medición probabilístico tridimensional

Analysis of the economic effects on biopsychosocial homeostasis from a three-dimensional probability measurement system

Emilio Arch-Tirado^{1*}, Ana L. Lino-González², Jorge Loria-Castellanos³, Ángel A. Pérez-Calatayud⁴, Erandy Montes de Oca-García⁵, Miguel A. Collado-Corona¹ y Adolfo Albo-Márquez⁶

¹Centro Neurológico, Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México; ²Servicio de Neurociencia Clínica, División de Neurociencias, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México; ³División de Proyectos Especiales en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ⁴División de Áreas Críticas, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ⁵Servicio de Urgencias, Hospital General 197, IMSS, Texcoco, Estado de México; ⁶Asociación de Bancos de México, Ciudad de México. México

Resumen

Objetivo: Describir los efectos económicos en la homeostasis biopsicosocial a partir de un análisis tridimensional de la interacción conjunta de la comorbilidad biológica, psicológica y económico-social, con la finalidad de conocer las probabilidades de ocurrencia a partir de estas condiciones de forma simultánea. **Método:** Estudio transversal y muestreo aleatorio por cuotas. Participaron 353 hombres y mujeres mayores de 20 años que contestaron un cuestionario con 27 preguntas (biopsicosociales-económicas). Se analizaron los datos tridimensionalmente con la finalidad de conocer la probabilidad de ocurrencia de las variables estudiadas y su posible localización en el cubo unitario probabilístico. **Resultados:** Con base en la propuesta del cubo unitario se obtiene que, en las personas con ingresos de 2200 a 6600 pesos, en los hombres existe una probabilidad de 12.9 por cada 1000 habitantes de presentar deudas, sobrepeso y depresión grave; en las mujeres, la probabilidad es de 2.08 por cada 1000 habitantes. **Conclusiones:** Existe un eje prioritario que determina el cambio de las variables restantes, en este caso el eje económico que determina las condiciones biológicas y psicológicas.

Palabras clave: Análisis multifactoriales. Vulnerabilidad económica. Deudas y salud.

Abstract

Objective: Describes the economic effects on bio-psycho-social homeostasis from a three-dimensional analysis of the joint interaction of biological, psychological and economic-social comorbidities, in order to know the probabilities of occurrence of these conditions simultaneously. **Method:** It is a cross-sectional study and random quota sampling. 353 men and women over 20 years of age participated, and answered a 27 questions application (bio-psycho-economic-social), the data was analyzed three-dimensionally in order to know the probability of occurrence of the variables studied and their possible location in the probabilistic unit cube. **Results:** Based on the unit cube proposal, it can be observed that in the block of people with incomes from 2200 to 6600 pesos in the group of men there is a probability of 12.9 per 1000 inhabitants of presenting debt problems,

Correspondencia:

*Emilio Arch-Tirado

Carlos Fernández Graef 154

Col. Santa Fe Cuajimalpa

C.P. 05300, Ciudad de México, México

E-mail: arch.tirado@gmail.com

Fecha de recepción: 23-12-2020

Fecha de aceptación: 28-03-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001416

Cir Cir. 2022;90(3):392-401

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/>).

overweight and severe depression, while in the case of women, the probability is 2.08 per 1000 inhabitants. Conclusions: There is a priority axis that determines the change of the remaining variables, in this case it is the economic axis the one that determines the biological and psychological conditions.

Keywords: Multifactorial analysis. Economic vulnerability. Debt and Health.

«Nadie se baña en el río dos veces porque todo cambia tanto en el río como en el que se baña.»
Heráclito

Introducción

El Banco Mundial define la pobreza como la incapacidad para alcanzar un nivel de vida mínimo, esto es, tener acceso a un estándar de nutrición y otras necesidades muy básicas¹. En 2018 refirió que aproximadamente el 50% del total de pobres está conformado por población infantil, y que las mujeres representan a la mayoría de las personas pobres en la mayor parte de las regiones del mundo. También reportó que más del 40% viven en economías afectadas por la fragilidad, los conflictos y la violencia, y se prevé que esta cifra incremente al 67% en la próxima década. Así mismo, estima que muchas personas que habían superado la pobreza extrema puedan volver a ella a consecuencia de la pandemia de COVID-19 (entre 88 y 115 millones de personas). Sugiere que posiblemente los nuevos pobres radicarán en zonas urbanas superpobladas y que se emplearán en servicios informales y en actividades de manufactura².

En México, según el Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL), en 2018 la población con ingreso inferior a la línea de pobreza por ingresos se ubicó en el 48.8% (61.1 millones de personas), la población con ingreso inferior a la línea de pobreza extrema por ingresos se ubicó en el 16.8 % (21 millones), y con respecto a la población en situación de pobreza se ubicó el 41.9% (52.4 millones), mientras que la población en situación de pobreza extrema se encontró en el 7.4% (9.3 millones). En cuanto a la población vulnerable por ingresos se reportó un 6.9% (8.6 millones), con respecto a la población vulnerable por carencias sociales (rezago educativo, sin acceso a servicios de salud, a seguridad social, a alimentación, a calidad, a espacios y servicios básicos de la vivienda) se reportó un 29.3% (36.7 millones), y en cuanto a la población no pobre y no vulnerable se reportó un 21.9% (21.9 millones)³.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud precaria es tanto una causa como una consecuencia de la pobreza. Refiere que la enfermedad puede reducir las economías familiares, la capacidad de aprendizaje, la productividad y la calidad de la vida, y que esto a su vez crea o perpetúa la pobreza⁴. La Secretaría de Desarrollo Social refirió que, en México, la principal causa de desnutrición en la población es la pobre ingesta de alimentos que proporcionan energía y micronutrientes (vitaminas y minerales), relacionada con malos hábitos de alimentación, ingresos bajos y problemas de abasto en las regiones rurales. Estipula que desde hace unos años México ha sufrido una transformación de aspectos nutricionales y alimentarios caracterizada por el abandono de las dietas tradicionales basadas en un alto consumo de cereales y tubérculos, y se han ido adoptando dietas con un alto contenido de energía, grasas y azúcares simples; así mismo, ha disminuido la actividad física por cambios relacionados con la estructura ocupacional y facilidades para el transporte, entre otros factores, provocando un incremento del sobrepeso y de las enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición, como la hipertensión, la diabetes *mellitus* y la cardiopatía isquémica. Se calcula un consumo diario per cápita aproximado de 3100 kcal, muy por encima del promedio requerido, y además se ha reportado que la población con mayores ingresos, y posiblemente con intensas jornadas laborales y tiempo prolongado de traslado, tiende a consumir alimentos fuera del hogar, lo que significa un mayor consumo de alimentos ricos en macronutrientes⁵ (proveedores de energía, hidratos de carbono, grasas y proteínas)⁶. Con respecto al consumo de refrescos, en el año 2008 se reportó que, cuanto más pobre es el hogar, mayor proporción de su gasto se destina a la compra de estos productos, esto es, un 5.4% en los hogares con pobreza alimentaria y un 3% en los hogares sin pobreza, lo que muestra que los hábitos alimenticios de la población no dependen exclusivamente del ingreso o del contenido nutricional de los alimentos, sino que se toman en cuenta otros atributos, entre ellos el sabor y el olor. Una consecuencia de esta transformación es el incremento de los

niveles de obesidad, comenzando a observarse un fenómeno denominado «hogares con doble carga» (hijos desnutridos y madres obesas) como consecuencia del sedentarismo y del mayor consumo de grasas y azúcares⁵. Por otra parte, la *Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos en los Hogares* de 2008 refiere que la proporción de mujeres en condición de pobreza es mayor que la de los hombres; el 44.5% (24.4 millones) de las mujeres vivían en pobreza multidimensional (educación, salud, trabajo, seguridad social, vivienda y nivel de vida en general)⁷. El CONEVAL ha reportado que la participación en cuestiones laborales es mayor en los hombres que en las mujeres, y es común que las mujeres que desempeñan una actividad laboral subordinada carezcan de un contrato; también se ha observado una mayor proporción de mujeres que realizan un trabajo y no reciben pago o remuneración. Aunado a esto, se refiere que los ingresos monetarios de los hogares provienen principalmente de los hombres, quienes perciben aproximadamente dos terceras partes (65%) de los ingresos en los hogares, y por último, que las mujeres que trabajan perciben ingresos menores que los de los hombres en prácticamente todos los niveles de escolaridad, observándose que la diferencia salarial entre hombres y mujeres es más evidente entre la población con mayor preparación⁸.

En la actualidad se conocen y se aplican modelos dinámicos para el análisis y la interpretación de fenómenos económicos, sociales y biológicos. Podemos afirmar que la probabilidad de ocurrencia de sucesos idénticos es imposible en tiempo y en espacio, y fundamentando esto en el principio de la física clásica que refiere que dos sujetos no pueden ocupar el mismo espacio al mismo tiempo. Considerando esta propiedad, sería ideal generar, diseñar e implementar estrategias de medición multivariantes e independientes por sujeto y por evento. Con base en lo anterior se puede considerar que cada sujeto es el resultado de su entorno, por lo que aun en historias paralelas, tal es el caso de hermanos o inclusive de gemelos, se espera que las evaluaciones de cualquier orden sean iguales. Los sistemas dinámicos son sistemas complejos que están sujetos a sufrir grandes modificaciones a partir de cambios mínimos, tal como ejemplificó magistralmente Lorenz⁹ con el «efecto mariposa», según el cual variaciones mínimas en las etapas iniciales en un sistema dinámico generan grandes cambios a lo largo del tiempo. De esta manera se puede decir que en los sistemas dinámicos las variables externas no solo interactúan con los

elementos inmersos en el sistema, sino también con las relaciones entre ellos. Es sabido que algunos sistemas operan en forma lineal debido a que su acción puede ser predicha por la información referente a su punto de arranque y sus reglas de operación; sin embargo, muchos sistemas en apariencia determinísticos pueden resultar en sistemas extremadamente caóticos e impredecibles, debido a la complejidad de la interacción y la modificación de sus variables a lo largo del tiempo.

La teoría del caos parte de dos principios con respecto a los sistemas dinámicos: el primero enfatiza el orden oculto que existe en un sistema que se denomina sistema caótico, y el segundo se refiere a los procesos de autorregulación y autocontrol espontáneos⁹. La aportación de Lorenz⁹ al conocimiento de los sistemas complejos y la condición de que pueden ser caóticos es muy importante. Lorenz⁹ descubrió, entre otras cosas, las características fundamentales de los sistemas que nos ayudan a comprender mejor lo que se conoce como caos; así mismo, describió los llamados atractores extraños, que popularmente se ejemplifican como el «efecto mariposa», que refiere cómo una mínima variación en las condiciones iniciales de un sistema puede resultar en un efecto totalmente inesperado, que sería equivalente a la idea de que «el aleteo de este insecto en el Amazonas podría producir una tempestad un mes después en Chicago». Estos postulados se basan en la existencia de numerosos atractores en un sistema determinado, los cuales cada vez van generando más cambios en las condiciones iniciales; de esta manera, cada sistema es propenso a atractores determinados, como es el caso de la gran cantidad de variables existentes en el medio ambiente que a su vez inciden de manera directa e indirecta en el sistema^{10,11}.

Es prioritario recordar el reduccionismo como tendencia de pensamiento que basa su principio en el enunciado «la suma de las partes es igual al todo»; así, todo elemento fáctico se puede fragmentar y estudiar en cada una de sus partes sin perder el contenido de su estructura y función iniciales. Es difícil encontrar otro sistema de la realidad objetiva en el que se haya empleado tan intensamente esta concepción como el cuerpo humano: la reducción del sistema de estudio a partes más sencillas (sistemas, tejidos, células, compuestos proteicos, moléculas, átomos, etc.) que se puedan analizar, lo cual ha sido el paradigma de la medicina durante milenios. El padre de la linealidad, Isaac Newton, expone en su tercera ley que «a toda acción corresponde una

reacción de la misma magnitud, pero en sentido contrario», lo que significa que existe una sola causa para un solo efecto. La teoría del caos rompe con este paradigma de la linealidad y la física newtoniana¹².

El fundamento elemental en la teoría del caos parte de que una gran cantidad de variables independientes resultarán en una sola variable dependiente, esto es, existen muchas causas para que ocurra un solo efecto^{13,14}. Este fenómeno lo enfrentan prácticamente a diario los economistas, al analizar las tendencias económicas. Dado que todos los sistemas complejos se comportan de la misma manera, estos conceptos se pueden y deben aplicar a las ciencias de la salud. De esta manera se puede afirmar que, en los sistemas dinámicos, «pequeños cambios en las condiciones iniciales del sistema pueden generar grandes cambios en el resultado final», y del mismo modo, en las formas superficiales de su evolución, es probable que tomen diferentes rutas, tales como autoorganización, sincronización, no predictibilidad de los efectos finales ni de los pequeños cambios en las condiciones iniciales, así como la existencia de simplicidad de algunos niveles; así, el caos existe en otras formas en los conceptos fundamentales de la complejidad¹⁵. Diversas propiedades temporales y espaciales en sistemas complejos surgen en forma espontánea a partir de las interacciones que se dan en el sistema en cuestión, las cuales inciden en forma longitudinal a lo largo del tiempo, generando propiedades o efectos inesperados en un sistema determinado; a estas propiedades se las ha denominado «procesos emergentes».

La OMS define la salud como «un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades». Por ello, la interacción de los elementos biopsicosociales y económicos es determinante en la homeostasis, de modo que la vulnerabilidad de uno de ellos es causa del desequilibrio de los otros dos. Esta definición de enfermedad fue emitida en el *Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud*, que fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de junio al 22 de julio de 1946, y firmada el 22 de julio de 1946 por los representantes de 61 Estados¹⁶, entrando en vigor el 7 de abril de 1948. La definición no ha sido modificada desde esa fecha.

Al revisar las hipótesis en que se funda la geometría postulada por Riemann (1826-1866), se destaca que: «Si en un concepto cuyas determinaciones constituyen una variedad continua pasamos de una

determinación a otra de un modo definido, las determinaciones recorridas constituyen una variedad unidimensional cuya característica esencial es que en ella solo es posible la progresión continua a partir de un punto en dos direcciones, hacia delante o hacia atrás. Si ahora nos figuramos que esta variedad se transforma de nuevo en otra completamente distinta y una vez más de modo definido, a saber, de tal manera que cada punto se transforma en un punto determinado de la otra, la totalidad de las determinaciones así obtenidas constituyen una variedad bidimensional. De manera semejante obtenemos una variedad tridimensional si nos representamos que una bidimensional se transforma en otra totalmente distinta de modo definido, y es fácil ver cómo podemos proseguir esta construcción. Si en vez de pensar el concepto como susceptible de determinaciones consideramos su objeto como variable, puede designarse esta construcción como la composición de una variabilidad de $n + 1$ dimensiones a partir de una variabilidad de “ n ” dimensiones y de una variabilidad de una dimensión»¹⁷.

Al considerar los fundamentos de la teoría del caos aunados a los conceptos para la ponderación de escalas tridimensionales con base en la definición de salud de la OMS, se deben generar mediciones tridimensionales simultáneas para evaluar la probabilidad de ocurrencia de un determinado evento en un proceso patológico en una muestra de sujetos.

El objetivo del presente trabajo es describir los efectos económicos en la homeostasis biopsicosocial a partir de un análisis tridimensional de la interacción de la comorbilidad biológica, psicológica, social y económica, con la finalidad de conocer las probabilidades de ocurrencia a partir de estas condiciones de forma simultánea.

Método

Estudio transversal y muestreo aleatorio por cuotas. Participaron 353 hombres y mujeres mayores de 20 años y activos económicamente que aceptaron responder una encuesta en las calles de la Ciudad de México. El protocolo no se sometió a ningún comité de investigación y ética por tratarse de un estudio transversal, descriptivo y sin implicaciones clínicas ni quirúrgicas.

Instrumento de medición

Se elaboró un cuestionario con 10 preguntas y se agregó el test de Hamilton para depresión. Las primeras

cinco preguntas eran de orden económico e incluían información sobre ingresos mensuales, dependientes económicos, tipo de vivienda, relación laboral y deudas bancarias; con base en estas preguntas se determinó si los participantes tenían o no deudas. Las siguientes cinco preguntas eran de orden biológico y se estructuraron con la finalidad de determinar si el peso corporal era saludable, normal o sobrepeso, y si tenían o no enfermedades crónicas. Para evaluar el factor emocional (psicológico) se empleó la versión corta de 17 ítems del test de Hamilton para depresión, con la finalidad de obtener una medida de la intensidad y la gravedad de la depresión.

Aplicación del instrumento de medición

Para realizar el muestreo por cuotas se contempló que cada una se constituyera con 10 participantes, es decir, se entrevistó en intervalos de 10 sujetos que transitaran de forma peatonal por una avenida de la Ciudad de México; cuando se encontraba un candidato que se negaba a participar, se comenzaba de nuevo la cuota establecida en el muestreo. El encuestador fue un residente de medicina, quien eliminaba a cualquier participante que diera pautas para considerar que no contestaba de forma fidedigna.

Instrumento estadístico propuesto: cubo probabilístico unitario

Con base en el artículo de Arch-Tirado et al.¹⁸ titulado «Incertidumbre, sistemas dinámicos, principios de mecánica cuántica y su relación con el proceso salud-enfermedad (propuesta de análisis)” se utilizó el cubo unitario tridimensional (bio-psico-económico-social) a partir de los ejes (x,y,z) con las siguientes condiciones: el origen del cubo es (0,0,0), siendo los límites por eje (1,1,1) y en donde la unidad en cada eje es de 0.1, de esta manera las áreas por plano están limitadas por los ejes (x,y), (x,z) y (y,z), y el producto total de los planos (x)(y), (x)(z) y (y)(z) en forma independiente, con un total de 100 cuadrados de 0.1². Así mismo, para el análisis de áreas cúbicas se contempla el resultado del producto de los tres ejes (x)(y)(z), que es igual a 1000 cubos con área 0.1³. Se categorizaron los ejes de la siguiente manera: x = eje psicológico, y = eje biológico y z = eje económico social, siendo influenciados por el medio ambiente y el momento histórico del o de los sujetos que se analizan.

Para ponderar los ejes se utilizó el principio de dependencia estadística con base en el tamaño de la muestra, calculando la probabilidad de ocurrencia de un evento basado en sus comorbilidades por eje; de esta manera, a mayor número de comorbilidad el valor tiende a cero por el principio de las intersecciones probabilísticas, y viceversa, a menor número de comorbilidad el valor tiende a 1, por lo que $A \cap B$ se acerca más a 1 que $A \cap B \cap C$, y así sucesivamente hasta $A \cap B \cap C \dots \dots \cap X_i$, que tiende a 0, y de esta manera el espacio probabilístico por eje es de $0 \langle (x,y,z) \langle 1$ según el caso.

Postulados del cubo probabilístico unitario

1. Ningún punto es estático: pueden existir movimientos en segundos, minutos, horas, etc., en función del medio ambiente y de la manipulación de las variables según el momento en que se efectúa la medición.
2. Eje pivote y efecto liga: el eje en que se manipule la variable en cuestión tendrá repercusión en los dos ejes restantes, con una fuerza proporcional al impacto de la variable del eje en cuestión.
3. A mayor número de intersecciones, el valor tiende a 0, y al quitar una intersección, el punto se desplazará hacia el 1, en donde la velocidad del cambio es proporcional al valor de la proporción de la intersección en cuestión.
4. Los ejes dinámicos se deben adaptar a casos específicos evaluando el macroambiente y el microambiente.
5. Los puntos por área específica tendrán un comportamiento fractal.
6. La distancia entre 0 y 1 es infinita (propiedad de los números reales).
7. Existen áreas de concentración probabilística tridimensional, que delimitan y facilitan el análisis de la muestra estudiada (Fig. 1).

Análisis de los datos

Para el análisis se agrupó a los sujetos encuestados de acuerdo con sus percepciones mensuales, esto es, ingresos menores a 2200 pesos, de 2200 a 6600 pesos, de 6600 a 13,320 pesos, de 13,320 a 20,000 pesos, de 20,000 a 26,640 pesos, de 26,640 a 33,300 pesos, de 33,300 a 40,000 pesos, de 40,000 a 50,000 pesos, y mayores a 50,000 pesos. Se calculó la proporción de

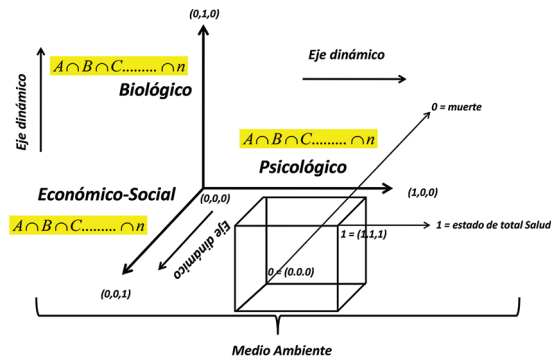


Figura 1. Cubo unitario probabilístico. Se observa que cuando los valores tienden a $(0,0,0)$ existe mayor riesgo, lo cual es resultado del mayor número de comorbilidad; y caso contrario cuando el valor tiende a $(1,1,1)$, cuando el estado de salud es total. (Figura elaborada por los autores y publicada previamente¹⁸.)

sujetos por cada intervalo de ingresos y se construyeron árboles de decisión con la finalidad de evaluar la probabilidad condicional y la dependencia estadística por cada rama. Finalmente se multiplicaron las probabilidades obtenidas por variable (biológica, psicológica y económica-social), multiplicando el resultado por 1000 con la finalidad de conocer la probabilidad de ocurrencia de las tres variables en forma simultánea y su posible localización en el cubo unitario probabilístico.

Resultados

Se estudiaron 353 sujetos, 175 hombres (49.6%) y 178 mujeres (50.4%), con un promedio de edad de 37.87 ± 10.1 años (media \pm desviación estándar). Con respecto a las deudas manifestadas por los encuestados, el promedio de deuda mensual fue de $7,016.81 \pm 15,617.48$ pesos. Con respecto al promedio del porcentaje del salario utilizado para el pago de deudas, fue del $19.82 \pm 25.2\%$. Con respecto al peso corporal, 3 sujetos (0.8%) presentaron bajo peso, 116 (32.9%) peso normal, 142 (40.2%) sobrepeso, 73 (20.7%) obesidad de tipo I, 13 (3.7%) obesidad de tipo II y 6 (1.7%) obesidad de tipo III, siendo la moda el sobrepeso. Con respecto al ingreso, 16 sujetos (4.53%) refirieron tener ingresos menores de 2220 pesos, 120 (33.99%) entre 2220 y 6660 pesos, 108 (30.59%) entre 6660 y 13,320 pesos, 35 (9.91%) entre 13,320 y 20,000 pesos, 26 (7.36%) entre 20,000 y 26,640 pesos, 23 (6.51%) entre 26,640 y 33,300 pesos, 6 (1.69%) entre 33,300 y 40,000 pesos, 8 (2.3%) entre 40,000 y 50,000 pesos, y 11 (3.1%) ingresos mayores de 50,000 pesos, siendo la moda

de 2200 a 6600 pesos. Por otro lado, el 22.7% ($n = 80$) de la muestra refirieron ser fumadores, el 47% ($n = 166$) consumir alcohol, el 2% ($n = 7$) consumir drogas, el 10.5% ($n = 37$) refirieron ser diabéticos, el 11.04% ($n = 39$) refirieron hipertensión arterial y el 1.4% ($n = 5$) mencionaron padecer cardiopatías.

Análisis tridimensional a partir del diagrama de árbol

De los 353 sujetos encuestados, 16 manifestaron percibir menos de 2200 pesos mensuales, es decir, $\frac{16}{353} = 0.0453$ (4.53%), de los cuales 10 eran mujeres y 6 hombres.

A partir de la construcción de un árbol de decisión basado en la frecuencia de presentación o no de las variables deudas, sobrepeso, diabetes *melilitus* y depresión, se construyó una tabla con los cálculos de la probabilidad condicional de cada evento con respecto al anterior, así como la probabilidad conjunta de todas las variables analizadas. Se encontró que la probabilidad de ocurrencia más alta en este grupo de ingreso mensual es de 0.3112, es decir, un 31.1% de probabilidad de que sea mujer, no tenga deudas, tenga peso normal, no tenga diabetes y no padezca depresión. Con respecto a los hombres de este grupo, el 50% manifestaron tener deudas, en comparación con las mujeres (40%) (Tabla 1).

Al calcular la probabilidad conjunta entre los tres ejes (bio-psico-económico y social) con respecto a la probabilidad de ocurrencia considerando la comorbilidad no deseada, en el caso de los hombres el 33.33% (0.3333) tenían sobrepeso, el 16.66% (0.1666) depresión grave y el 50% (0.5) deudas; de esta manera, $A \cap B \cap C = 0.027638$, con base en la propuesta del cubo unitario. Este resultado se multiplica por 1,000 y con ello se obtiene que existe una probabilidad de 27.7328, esto es, la probabilidad de que 28 hombres por cada 1000 habitantes tengan riesgo de presentar estas tres condiciones conjuntas. En el caso de las mujeres, la incidencia de sobrepeso fue del 20% (0.2), la de depresión grave del 10% (0.1) y la de deudas del 40% (0.4); de esta manera, $A \cap B \cap C = 0.008$, y multiplicado con base en la propuesta del cubo unitario por 1000 se obtiene la probabilidad de que 8 de cada 1000 mujeres tengan riesgo de presentar estas tres características conjuntas.

Tabla 1. Ingresos menores de 2200 pesos

Hombres						A∩B....∩N
R1	n = 6 (0.375)	CD (n = 3) = 0.5	PN (n = 1) = 0.33	SDB (n = 1) = 1	DpL (n = 1) = 1	0.061875
R2			SP (n = 2) = 0.66	CDB (n = 1) = 0.5	DpG (n = 1) = 1	0.061875
R3				SDB (n = 1) = 0.5	DpM (n = 1) = 1	0.061875
R4		SD (n = 3) = 0.5	PN (n = 1) = 0.33	SDB (n = 1) = 1	SDp (n = 1) = 1	0.061875
R5			SP (n = 2) = 0.66	SDB (n = 1) = 0.5	SDp (n = 1) = 1	0.061875
R6				CDB (n = 1) = 0.5	SDp (n = 1) = 1	0.061875
Mujeres						
R7	n = 10 (0.625)	CD (n = 4) = 0.4	PN (2) = 0.5	CDB (1) = 0.5	DpM (1) = 1	0.0625
R8				SDB (1) = 0.5	SDp (1) = 1	0.0625
R9			SP (2) = 0.5	SDB (2) = 1	SDp (1) = 0.5	0.0625
R10					CDp (1) = 0.5	0.0625
R11		SD (n = 6) = 0.6	PN (n = 6) = 1	CDB (n = 1) = 0.16	SDp (1) = 1	0.06
R12				SDB (n = 5) = 0.83	SDp (5) = 1	0.31125
Σ	16					0.9925

CD: con deudas; CDB: con diabetes; CDp: con depresión; DpG: depresión grave; DpL: depresión leve; DpM: depresión moderada; PN: peso normal; SD: sin deudas; SDB: sin diabetes; SDp: sin depresión; SP: sobrepeso.

Con respecto a los ingresos entre 2200 y 6600 pesos mensuales, se ubicaron 120 sujetos, es decir, $\frac{120}{353} = 0.3399$ (33.99%), de los cuales 61 eran mujeres y 59 eran hombres, igual que en el caso anterior.

La probabilidad de dependencia con las variables estudiadas se calculó mediante la construcción de un diagrama de árbol, obteniendo que, a mayor tamaño de la muestra, los nodos y las ramificaciones aumentan de forma importante; así, para obtener las intersecciones probabilísticas, se debe calcular el producto de cada nodo con respecto a la longitud del árbol como sigue:

Proporción (Sexo)(Peso)(Diabetes)(Depresión) = Intersección final.

Para hombres:

- R1 = (0.4916)(0.4915)(0.2068)(0.66)(0.5) = 0.01648
- R2 = (0.4916)(0.4915)(0.2068)(0.66)(0.5) = 0.01648
- R3 = (0.4916)(0.4915)(0.2068)(0.33)(1) = 0.01648
- R4 = (0.4916)(0.4915)(0.7931)(0.95)(0.36) = 0.06553
- R5 = (0.4916)(0.4915)(0.7931)(0.95)(0.27) = 0.04915
- R6 = (0.4916)(0.4915)(0.7931)(0.95)(0.18) = 0.03276
- R7 = (0.4916)(0.4915)(0.7931)(0.95)(0.18) = 0.03276
- R8 = (0.4916)(0.4915)(0.7931)(0.04)(1) = 0.00766
- R9 = (0.4916)(0.5084)(0.166)(0.6)(1) = 0.02489
- R10 = (0.4916)(0.5084)(0.166)(0.4)(1) = 0.01659

- R11 = (0.4916)(0.5084)(0.166)(0.4)(1) = 0.01659
 - R12 = (0.4916)(0.5084)(0.833)(0.76)(0.78) = 0.12341*
 - R13 = (0.4916)(0.5084)(0.833)(0.76)(0.05) = 0.00791
 - R14 = (0.4916)(0.5084)(0.833)(0.76)(0.15) = 0.02373
 - R15 = (0.4916)(0.5084)(0.833)(0.24)(0.33) = 0.01648
 - R16 = (0.4916)(0.5084)(0.833)(0.24)(0.16) = 0.00799
 - R17 = (0.4916)(0.5084)(0.833)(0.24)(0.16) = 0.00799
 - R18 = (0.4916)(0.5084)(0.833)(0.24)(0.33) = 0.01648
- Σ 0.49936

De esta manera, considerando el valor obtenido más elevado (*), se establece que en el grupo de sujetos con ingresos mensuales de 2200 a 6600 pesos existe una probabilidad de 0.12341 de que sea hombre, no tenga deudas, tenga sobrepeso, no tenga diabetes y no padezca depresión. De los hombres de este grupo, el 49.15% manifestaron tener deudas, en comparación con el 40.98% de las mujeres.

Para mujeres:

- R19 = (0.5083)(0.4098)(0.24)(0.83)(0.2) = 0.00829
- R20 = (0.5083)(0.4098)(0.24)(0.83)(0.2) = 0.00829
- R21 = (0.5083)(0.4098)(0.24)(0.83)(0.4) = 0.01659
- R22 = (0.5083)(0.4098)(0.24)(0.83)(0.2) = 0.00829
- R23 = (0.5083)(0.4098)(0.24)((0.16)(1)) = 0.00799
- R24 = (0.5083)(0.4098)(0.76)(0.89)(0.47) = 0.06622
- R25 = (0.5083)(0.4098)(0.76)(0.89)(0.29) = 0.04085
- R26 = (0.5083)(0.4098)(0.76)(0.89)(0.17) = 0.02395

$$\begin{aligned}
R27 &= (0.5083)(0.4098)(0.76)(0.89)(0.05) = 0.00704 \\
R28 &= (0.5083)(0.4098)(0.76)(0.1)(0.5) = 0.00791 \\
R29 &= (0.5083)(0.4098)(0.76)(0.1)(0.5) = 0.00791 \\
R30 &= (0.5083)(0.5901)(0.22)(0.87)(0.57) = 0.03272 \\
R31 &= (0.5083)(0.5901)(0.22)(0.87)(0.14) = 0.00803 \\
R32 &= (0.5083)(0.5901)(0.22)(0.87)(0.14) = 0.00803 \\
R33 &= (0.5083)(0.5901)(0.22)(0.87)(0.14) = 0.00803 \\
R34 &= (0.5083)(0.5901)(0.22)(0.12)(1) = 0.00791 \\
R35 &= (0.5083)(0.5901)(0.77)(0.82)(0.43) = 0.08143^* \\
R36 &= (0.5083)(0.5901)(0.77)(0.82)(0.08) = 0.01515 \\
R37 &= (0.5083)(0.5901)(0.77)(0.82)(0.17) = 0.03219 \\
R38 &= (0.5083)(0.5901)(0.77)(0.82)(0.3) = 0.05681 \\
R39 &= (0.5083)(0.5901)(0.77)(0.17)(0.6) = 0.02355 \\
R40 &= (0.5083)(0.5901)(0.77)(0.17)(0.4) = 0.0157 \\
&\quad \Sigma 0.49288
\end{aligned}$$

Considerando el grupo con los mismos ingresos y el valor obtenido más elevado (*), se establece que existe una probabilidad de 0.08143 de que sea mujer, no tenga deudas, tenga sobrepeso, no tenga diabetes y no padezca depresión.

Con respecto a la mayor probabilidad de ocurrencia, para el grupo con rango de ingresos de 2200 a 6600 pesos mensuales, en el caso de los hombres se encontró que 29/59 tienen deudas, 23/59 tienen sobrepeso y 4/59 tienen depresión grave, por lo que $A \cap B \cap C = (0.3898)(0.0677)(0.4915) = 0.01297 \times 1000 = 12.97$, lo que significa que 12.97 hombres por cada 1000 habitantes están en riesgo. Para el tamaño de la muestra, $59/353 = 0.1671$ o 16.71%.

En el caso de las mujeres, la mayor probabilidad de ocurrencia fue de 25/61 con deudas, 19/61 con sobrepeso y 1/61 con depresión grave, por lo que $A \cap B \cap C = (0.3114)(0.0163)(0.4098) = 0.00208 \times 1000 = 2.08$, lo que significa que 2.08 mujeres por cada 1000 habitantes están en riesgo. Para el tamaño de la muestra, $61/353 = 0.1728$ o 17.28%.

Utilizando la misma metodología, al analizar al grupo con un rango de ingresos de 6600 a 13,320 pesos, se encontró que la muestra estuvo conformada por 108 (30.59%) sujetos, de los cuales 40 (37.035%) eran hombres y 68 (62.96%) mujeres. Al considerar la mayor probabilidad de ocurrencia, se encontró que las intersecciones más relevantes fueron en el caso de los hombres, con este rango de ingresos, con deudas, sobrepeso y depresión, por lo que $A \cap B \cap C \cap D = 0.0339$, y de esta manera $(0.0339)(1000) = 33.9$; esto es, existe una estimación de 33.9 hombres por cada 1000 de presentar esta comorbilidad conjunta. Para las mujeres con estas mismas condiciones, la estimación es de 22.6 por cada 1000.

Para el rango de ingresos de 13,320 a 20,000 pesos, la muestra se conformó por 35 (9.91%) participantes, de los cuales 18 (51.42%) eran hombres y 17 (48.57%) eran mujeres. Los resultados más representativos para este grupo fueron que tenga ingresos en este rango, que sea del sexo masculino, con deudas, sobrepeso y depresión, y entonces $A \cap B \cap C \cap D = 0.0226$, de tal manera que existe una estimación de 22.6 hombres por cada 1000 de presentar esta comorbilidad conjunta. Para las mujeres con estas mismas condiciones, la estimación es de 5.6 por cada 1000.

Con respecto al rango de ingresos de 20,000 a 26,640 pesos, la muestra la conformaron 26 (7.36%) participantes, de los cuales 11 (42.3%) eran hombres y 15 (57.69%) eran mujeres. Los resultados más representativos muestran que 9 (81.81%) hombres y 11 (73.33%) mujeres manifestaron tener deudas; dado el tamaño de la muestra en este rango de ingresos, la estimación de comorbilidad no es representativa.

Al analizar el rango de ingresos de 26,640 a 33,300 pesos, la muestra la conformaron 23 (6.51%) participantes, de los cuales 16 (69.56%) eran hombres y 7 (30.43%) eran mujeres. De ellos, 13 (81.25%) hombres y 5 (71.42%) mujeres refirieron tener deudas; al igual que en el rango de ingresos anterior, los datos no sustentan una estimación por cada 1000 habitantes.

En el rango de ingresos de 33,300 a 40,000 pesos, la muestra estuvo conformada por 6 (1.69%) participantes, todos hombres y con deudas. Para el rango de ingresos de 40,000 a 50,000 pesos, la muestra la conformaron 8 (2.26%) hombres, todos con deudas. Por último, para los que refirieron ingresos mayores de 50,000 pesos, la muestra fue de 11 (3.11%) participantes, todos hombres y con deudas.

Con los datos observados, se observa una tendencia a valores menores a la media, lo cual es reflejo de la inequidad de las percepciones en México.

Discusión

Los resultados del presente trabajo describen los efectos de las deudas en el equilibrio biopsicosocial. El promedio de pago mensual de deudas asciende a 7016.81 ± 1561.48 pesos, con un promedio porcentual con respecto al salario devengado del $19.82 \pm 25.2\%$; de esta manera, el intervalo de confianza al 95% de las proporciones con estos valores es de $0.1567 < P < 0.2397$, esto es, del 15.67% al 23.97% con respecto al total de la muestra estudiada, en donde la

distribución de los intervalos está sesgada a la izquierda debido a que el 69.11% de los sujetos de la muestra ganan menos de 13,320 pesos mensuales. Así, en este grupo, el pago de las deudas puede incluso abarcar el 100% de los ingresos totales.

El 67.1% de la muestra estudiada presentaba sobrepeso o algún tipo de obesidad como consecuencia de los bajos ingresos, posiblemente debido al bajo costo que tienen las dietas altamente calóricas y bajas en proteínas. De la muestra estudiada, el 10.5% tenían diabetes y el 11.04% hipertensión arterial detectada.

Con base en los rangos establecidos y el análisis tridimensional se observa que a partir del rango de ingresos de 2200 a 2600 pesos se incrementan las deudas y, por ende, la comorbilidad. En este rango, el 49.15% de los hombres y el 40.98% de las mujeres tenían deudas. Del total de estos, el 79.31% de los hombres y el 76% de las mujeres presentaban sobrepeso.

El análisis propuesto permite evaluar tres variables que suceden al mismo tiempo. Los resultados más representativos fueron para el rango de 2200 a 6600 pesos, obteniéndose una probabilidad de que 12.97 por cada 1000 habitantes sean hombres y tengan deudas, sobrepeso y depresión grave, y para las mujeres con estas mismas condiciones la probabilidad es de 2.08 por cada 1000 habitantes. Llama la atención la vulnerabilidad del sexo masculino en este rango. Para el rango entre 6600 y 13,320 pesos se obtuvo, para el sexo masculino, una probabilidad de 33.9 sujetos por cada 1000 de presentar esta comorbilidad conjunta; para las mujeres con estas mismas condiciones, la estimación es de 22.6 por cada 1000. De acuerdo con el tamaño de la muestra, estos dos intervalos son los más representativos. Cabe mencionar que la población ubicada en el rango entre 6600 y 13,320 pesos es la más vulnerable, posiblemente acrecentado por la concepción errónea que se llega a tener sobre las tarjetas de crédito al considerarlas como extensiones salariales, incrementando la deuda y aumentando esta de forma no proporcional a los ingresos devengados.

Conclusiones

Se deben utilizar modelos de análisis multivariantes de forma simultánea, como el que proponemos en el presente trabajo.

Existe un eje prioritario que determina el cambio de las variables restantes, en este caso el eje económico

que determina las condiciones biológicas y psicológicas.

No existe la estática en las mediciones. Si se ubicara este modelo tridimensional en una flecha del tiempo se observarían cambios de las variables estudiadas incluso en periodos de tiempo muy cortos, y de ahí la importancia de la teoría de los procesos estocásticos y del caos en este tipo de análisis.

Se deben generar y validar modelos matemáticos y estadísticos que rompan con el paradigma de la linealidad.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

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 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. World Bank. World Development Report 1990: Poverty. 2020. (Consultado el 21-12-2020.) Disponible en: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/5973>
2. Banco Mundial. Pobreza. Panorama General. 2020. (Consultado el 21-12-2020.) Disponible en: <https://www.bancomundial.org/es/topic/poverty/overview>
3. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Medición de la pobreza. Pobreza en México. Resultados de pobreza en México 2018 a nivel nacional y por entidades federativas. 2018. (Consultado el 20-12-2020.) Disponible en: <https://www.coneval.org.mx/Medicion/Paginas/PobrezalInicio.aspx>
4. Organización Mundial de la Salud. Pobreza y salud. Informe de la Directora General. 1999. (Consultado el 21-12-2020.) Disponible en: https://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB105/se5.pdf
5. Secretaría de Desarrollo Social. Diagnóstico sobre la población en condiciones de pobreza vulnerable a los efectos de la desnutrición. 2010. (Consultado el 21-12-2020.) Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/32231/Diagnostico_Liconsas_1_.pdf
6. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Macronutrientes y micronutrientes. 2015. (Consultado el 20-12-2020.) Disponible en: http://www.fao.org/elearning/Course/NFSLBC/es/story_content/external_files/Macronutrientes%20y%20micronutrientes.pdf
7. Instituto Nacional de la Mujeres. Pobreza y género. Una aproximación a la forma diferencial en que afecta la pobreza a mujeres y hombres en México, 2010. 2010. (Consultado el 21-12-2020.) Disponible en: http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/101180.pdf

8. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Pobreza y género en México. Hacia un sistema de indicadores. 2012. (Consultado el 19-12-2020.) Disponible en: https://www.coneval.org.mx/Informes/Coordinacion/INFORMES_Y_PUBLICACIONES_PDF/PobrezayGeneroenweb.pdf
9. Arch-Tirado E, Rosado-Muñoz J. Ciencias de la complejidad y caos como herramientas en el análisis de la proliferación de vectores y zoonosis. *Cir Cir.* 2009;77:341-50.
10. Grenfell BT. Chance and chaos in measles dynamics. *J R Statist Soc B.* 1992;54:383-98.
11. Nowak M, Sigmund K. Chaos and evolution cooperation. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1993;90:5091-4.
12. Sametband MJ. Entre el orden y el caos. La complejidad. México: Fondo de Cultura Económica/SEP/CONACyT/La Ciencia para Todos 167; 1999.
13. Philippe P. Chaos, population biology, and epidemiology: some research implications. *Hum Biol.* 1993;65:525-46.
14. Thiéart RA, Forgues B. Chaos theory and organization. *Organiz Sci.* 1995;6:19-31.
15. Pearce N, Merletti F. Complexity, simplicity and epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2006;35:515-9.
16. Organización Mundial de la Salud. ¿Cómo define la OMS la salud? 2020. (Consultado el 15-12-2020.) Disponible en: <https://www.who.int/es/about/who-we-are/frequently-asked-questions#:~:text=La%20cita%20procede%20del%20Pre%20A1mbulo%20de%20la%20Constituci%C3%B3n,en%20vigor%20el%207%20de%20abril%20de%201948>.
17. Hawking S. Dios creó los números. Barcelona: Crítica; 2010.
18. Arch-Tirado E, Collado-Corona MA, Lino-González AL, Terrazo-Lluch J. Incertidumbre, sistemas dinámicos, principios de mecánica cuántica y su relación con el proceso salud-enfermedad (propuesta de análisis). *Rev Esp Salud Publica.* 2020;94:e1-11.

A case of pulmonary alveolar proteinosis misdiagnosed as COVID-19 pneumonia

Un caso de proteinosis alveolar pulmonar mal diagnosticado como neumonía Covid-19

Mustafa Sisman¹, Sami Karapolat¹, Omer Topaloglu^{1*}, Ali Akdogan², and Atila Turkyilmaz¹

¹Department of Thoracic Surgery; ²Department of Anesthesiology. Karadeniz Technical University Medical School, Trabzon, Turkey

Abstract

A 48-year-old female patient with complaints of shortness of breath and coughing had bilateral diffuse infiltration in her chest X-ray and diffuse ground-glass opacities in her chest computed tomography. Despite her polymerase chain reaction test being negative, she was treated 10 days for coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia due to her radiological images and clinical hypoxia. As there was no improvement in her symptoms, she was administered fiberoptic bronchoscopy and she was diagnosed with pulmonary alveolar proteinosis (PAP). PAP can be confused with COVID-19 pneumonia due to their similar clinical and radiological appearances.

Keywords: Pulmonary alveolar proteinosis. Coronavirus disease 2019. Bronchoalveolar lavage.

Resumen

Una paciente de 48 años con quejas de disnea y tos tenía infiltración difusa bilateral en la radiografía de tórax y opacidades difusas en vidrio deslustrado en la tomografía computarizada de tórax. A pesar de que su prueba de PCR fue negativa, fue tratada durante 10 días por neumonía COVID-19 debido a sus imágenes radiológicas e hipoxia clínica. Como no hubo mejoría en sus síntomas, se le administró fibrobroncoscopia y se le diagnosticó proteinosis alveolar pulmonar. La proteinosis alveolar pulmonar se puede confundir con la neumonía COVID-19 debido a su apariencia clínica y radiológica similar.

Palabras clave: Proteinosis alveolar pulmonar. COVID-19. Lavado broncoalveolar.

Introduction

With an unknown etiology, pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is a rare disorder characterized by accumulation of large volumes of surfactants lipids and proteins in the alveolar and distal airways due to deficient macrophage activity¹. Abnormal metabolism and clearance of surfactants occur,

resulting in impaired gas exchange. The estimated prevalence of the disease is 1/100,000 and it is more common among males between 20 and 50 years of age. PAP forms include primary auto-immune (90-95%), secondary and congenital. Progressive exertional dyspnea and nonproductive cough are the most common symptoms in PAP. While spontaneous remission is seen in 10-50% of the PAP patients with good prognosis who have the primary type in

Correspondence:

*Omer Topaloglu

Department of Thoracic Surgery, Karadeniz Technical University Medical School, Trabzon, Turkey.

E-mail: dromertopaloglu@hotmail.com

Date of reception: 02-10-2021

Date of acceptance: 19-10-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000746

Cir Cir. 2022;90(3):402-405

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/>).

particular, mortality may occur in approximately 10% of the patients mostly due to respiratory failure and infection^{2,3}.

A chest X-ray typically reveals bilateral diffuse infiltration areas in PAP. Computed tomography (CT) images show multifocal, patched, vaguely contoured infiltrations, and local consolidations with ground-glass opacities (GGOs) in both lungs. In addition to typical clinical and radiological signs, milky appearance and positive staining with periodic acid-Schiff (PAS) of the globules inside the materials from bronchoalveolar lavage or transbronchial biopsy help make the diagnosis³. The most common and effective method used in treatment is the whole lung lavage (WLL), in which material accumulated in the lungs is cleansed mechanically.

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a pneumonia outbreak caused by a novel coronavirus and has been accepted as a pandemic by the World Health Organization. Although the reverse transcription-polymerase chain reaction (PCR) is the most widely used method in diagnosis, the low sensitivity of this method necessitates a chest CT scan in patients suspected of having COVID-19⁴. A chest CT has approximately 94% sensitivity and 37% specificity. Positive CT findings are not unusual in many PCR negative cases.

This case report presents and discusses, also referring to the literature data, a situation where PAP was confused with COVID-19 pneumonia due to its radiological images as well as the complications involved in WLL that was used to treat PAP.

Case report

A 48-year-old female patient presented to the emergency clinic with complaints of shortness of breath and cough that had started a year ago and increasingly worsened in the past 1 month. Since she had widespread infiltration in her chest X-ray and hypoxemia, she was administered a PCR test with a prediagnosis of COVID-19. Although her test turned out negative, she was bedded in the COVID clinic and administered medical treatment for 10 days as diffuse GGOs and infiltration and septal thickening in the interlobular/intralobular interstitium were found in her chest CT. Two more PCR tests applied during this time also turned out negative. With no improvement in her shortness of breath a week after her discharge, the patient was administered fiberoptic bronchoscopy (FOB) by the pulmonary diseases and was diagnosed

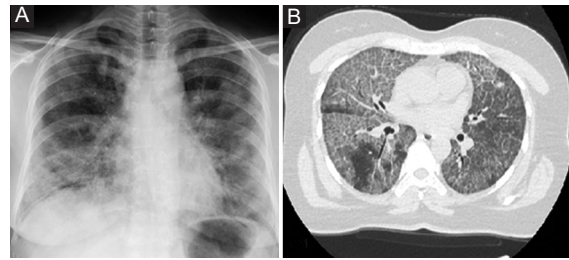


Figure 1. A: Chest X-ray shows infiltrations in both basal zones. B: Chest computed tomography shows widespread ground-glass areas in the lungs on horizontal plane.

with PAP as her bronchoalveolar lavage fluid was thick, opaque, and milky white coloration and PAS positive.

In her physical examination to assess her for a lung lavage, dyspnea and cyanosis were found, and crepitant rales were heard in her both lungs but more in her left lung during auscultation. In her arterial blood gas at rest, pH was 7.38, paCO_2 : 38.2 mmHg, paO_2 : 71.3 mmHg, and SO_2 : 90.1%. Her pulmonary function testing showed restrictive ventilation and diffusion dysfunction. After infiltrations were detected in both basal zones in her chest X-ray, a chest CT was taken which showed widespread ground-glass areas tending to merge in both lungs (Fig. 1A and B).

With the intention of a right lung lavage, the patient was intubated under general anesthesia through a double-lumen endotracheal tube and given a right lateral decubitus position. The right bronchial system was aspirated by delivering 300 cc of warm 0.9% NaCl during each sequence. To ensure an effective cleansing, the patient's back was tapped with percussion during the aspiration. Since oxygen saturation dropped as a result of the lavage with 5000 cc, the procedure was discontinued and the patient was brought to the supine position. However, increased airway resistance, aeration difficulty and subcutaneous emphysema between the neck, and the left anterolateral hemithorax occurred. When it was found during auscultation that the left hemithorax did not participate in respiration, chest X-ray was taken, which showed pneumothorax on the left and subcutaneous emphysema, and a left tube thoracostomy was administered (Fig. 2A and B). The patient was taken to the intensive care unit intubated and when her clinical signs and oxygenation improved at the end of 24 h, she was extubated. After removing her chest tube 3 days later, she was discharged.

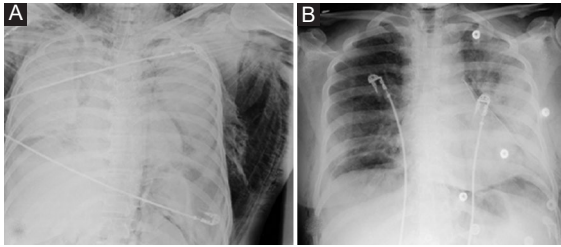


Figure 2. A: Chest X-ray shows left pneumothorax and subcutaneous emphysema. **B:** Chest X-ray shows expanded left lung after tube thoracostomy.

The patient was admitted again after 2 weeks to administer for the left lung lavage. This time, after double-lumen intubation, her right lung was ventilated, while she was in the supine position and 300 cc of warm 0.9% NaCl was delivered to her left bronchial system during each sequence without percussion; she was then put to the Trendelenburg position allowing self-drainage and the fluid was taken back (Fig. 3A). The cleansing involved 10,000 cc of isotonic in total. The color of the lavage fluid turned from a milky, densely particulated appearance to a clear appearance toward the end of the procedure (Fig. 3B). With no post-operative problems, the patient was discharged on the 2nd day.

The patient was invited again after a week to administer for right lung lavage. After double-lumen intubation, her left lung was ventilated, while she was in the supine position and 300 cc of warm 0.9% NaCl was delivered to her right bronchial system during each sequence without percussion; she was then put to the Trendelenburg position allowing self-drainage and the fluid was taken back. The cleansing involved 10,000 cc of isotonic in total. The color of the lavage fluid became clear toward the end of the procedure and apparent regression was found in her chest X-ray taken after the procedure. With no post-operative problems, the patient was discharged the next day. After a 6-months follow-up, the patient was found relieved of her clinical symptoms considerably with an improvement in her pulmonary function and regression in her CT findings.

Discussion

Due to this COVID-19 pandemic, many patients are being considered and treated these days as COVID-19 patients due to their positive radiologic images although their PCR results turned out negative. The



Figure 3. A: The milky white coloration fluid taken by free drainage from double-lumen intubation tube is seems. **B:** During the procedure, the color of the lavage fluid turned from a milky appearance to a clear appearance.

typical chest CT findings of COVID-19 pneumonia are usually peripheral, bilateral GGOs, consolidations, interlobular/intralobular septal thickening (crazy-paving pattern), and subpleural linear opacities^{4,5}. Some of these findings are similar to the radiologic imaging findings of many infectious and non-infectious diseases of the lungs. Although it is a rare condition, PAP's radiologic appearance and the severe dyspnea clinic can be confused with COVID-19 pneumonia. Similarly, the chest CT images of PAP also involve bilateral, diffuse GGOs, and consolidations as well as crazy-paving pattern. Failing to remember this radiological similarity may lead to patients' receiving wrong treatment for a long time with the assumption that they have COVID-19 pneumonia, and more importantly, serious delays in the diagnosis and treatment of PAP may occur. In our case, the patient was also misdiagnosed with COVID-19 due to bilateral widespread infiltration in her chest X-ray and widespread GGOs and crazy-paving pattern in her chest CT, and when it was seen that there was no clinical improvement despite the treatment, FOB was administered after a 10-day delay, and she was finally diagnosed with PAP.

The most effective treatment method in symptomatic PAP patients is the sequential WLL, where sterile 0.9% NaCl solution heated to 37°C is used in high volumes, approximately 12-15 L/single lung. Lavage is first applied to the lung affected most and if no complication develops, the same procedure is applied to the other lung after 3-7 days³. The intervention is performed under general anesthesia using a double-lumen intubation tube while ventilating a single lung. While ventilating the lung which will not be subject to lavage, the side to be administered lavage is delivered 300-500 ml of fluid each time until the lavage liquid becomes grossly clear. Then, the fluid delivered is

removed by way of manual chest percussions, gravity force, or aspiration. In the first lung lavage carried out in this patient, the intention was to detach the sticky material from the alveolar wall and discharge it with the fluid delivered also with the help of percussing the patient's back. However, because the patient was in the lateral decubitus position and the active percussion applied caused a shift in the double-lumen intubation tube, this resulted in an increase in the airway resistance and aeration difficulty in the patient who already had limited oxygenation due to single lung ventilation. The patient whose oxygen saturation rapidly declined was then brought to the supine position and the intubation tube was brought to the right position as soon as possible. Our efforts to improve oxygenation through high-pressure ventilation in the meanwhile caused pneumothorax to occur in the left lung. Although WLL is a procedure that is often completed without any problems, it may involve complications such as hypoxemia, pulmonary edema, hydropneumothorax, pneumonia, sepsis, bronchospasms, acute respiratory distress syndrome, and arrhythmia^{3,6}. There are publications in the literature stating that WLL performed using percussion in the prone position is more effective³. In our case, the percussion performed in the lateral decubitus position caused displacement of the double-lumen intubation tube, which occurs quite often due to the movement it makes in the thorax and caused a problem in ventilating the lungs. The lavage we performed in the supine position and without percussion during the later sessions did not cause any position change in the intubation tube and no problem was experienced in the oxygenation of the patient.

Conclusion

PAP can be confused with COVID-19 pneumonia due to its radiologic images and severe dyspnea

clinic. We also think that performing WLL used in PAP treatment in the supine position and without percussion is safer.

Funding

The authors declare that no funding was received.

Conflicts of interest

The authors have 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 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. Costa E Silva M, Campaignha S, Souto Moura C, Marques I, Neves S. Hypersensitivity pneumonitis in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Pulmonology*. 2021;27:464-6.
2. Tas D, Demirer E, Kunter E, Kucukodaci Z, Ayten O, Okutan O, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: report of two cases. *Solunum*. 2011;13:182-6.
3. Wang T, Lazar CA, Fishbein MC, Lynch JP 3rd. Pulmonary alveolar proteinosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:498-508.
4. Duzgun SA, Durhan G, Demirkazik FB, Akpınar MG, Ariyurek OM. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker. *Insights Imaging*. 2020;11:118.
5. Wu XK, Lin Q. Pulmonary alveolar proteinosis complicated with nocardiosis: a case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2021;9:2874-83.
6. Erbay M, Bülbül Y, Öztuna F, Kılıç M, Özçelik N, Ersöz Ş. Bilateral total lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Tuberk Toraks*. 2017;65:249-54.

Endovascular management of arterioenteric fistula: a case report

Manejo endovascular de fístula arterio-entérica, reporte de caso

Edson R. Marcos-Ramírez*, Tania L. Salazar-Islas, Rafael Sáenz-Reséndez, Ricardo Álvarez-Pérez, Juan P. Montemayor-Lozano, Alejandra Téllez-Aguilera, Francisco Vásquez-Fernández, and Guillermo Elizondo-Riojas

Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Abstract

Arterioenteric fistulas (AEFs) are a rare disease. They are a communication between a major artery and digestive tract. We present a patient who, after suffering a gunshot wound to the abdomen, underwent an exploratory laparotomy with damage control surgery, who later presented with hematemesis and melena. Studies were performed where an aneurysm of the right renal artery and gastrointestinal bleeding due to primary arterioenteric fistula were evidenced, which is successfully treated by angioembolization. Endovascular therapy for the treatment of AEF is a useful resource in patients with the previous abdominal surgeries that could make their management more difficult.

Keywords: Endovascular. Fistula. Arterioenteric. Management.

Resumen

Las fístulas arterio-entéricas son un padecimiento infrecuente. Son una comunicación entre una arteria mayor y el tracto digestivo. Paciente masculino quien sufre una herida por arma de fuego en abdomen se le realiza una laparotomía exploradora con cirugía de control de daños, quien posteriormente presenta cuadro de hematemesis y melena. Se realizan estudios donde se evidencia un aneurisma de la arteria renal derecha y sangrado de tubo digestivo por fístula arterioentérica primaria, la cual se trata por medio de angioembolización de manera exitosa. La terapia endovascular para el tratamiento de fístula arterio-enterica es un recurso útil en pacientes con cirugías abdominales previas que pudieran hacer más difícil el manejo.

Palabras clave: Endovascular. Fístula. Arterio-enterica. Manejo.

Introduction

Arterioenteric fistulas (AEFs) are a rare condition. They are defined as the communication between a major artery and a loop of the digestive tract, the most frequent communication site being at the level

of the duodenum^{1,2}. They are classified into two types according to their etiology: primary and secondary. The primary fistulas are caused by aneurysms, trauma, radiation therapy, atherosclerotic disease, and inflammatory bowel disease, while the secondary fistulas are usually caused by previous

Correspondence:

*Edson R. Marcos-Ramírez

Avda. Francisco I Madero, S/N, Col. Mitras Centro
C.P. 64460, Monterrey, Nuevo León, México.

E-mail: ermarcos7@gmail.com

Date of reception: 09-09-2020

Date of acceptance: 27-10-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000997

Cir Cir. 2022;90(3):406-409

Contents available at PubMed

www.cirugiyacirujanos.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/>).

aortic surgery with the use of synthetic prosthetic material³.

In this clinical case, we present a male patient who, after suffering a gunshot wound to the abdomen, underwent an exploratory laparotomy with damage control surgery. After discharge, he presented a picture of hematemesis and melena. Imaging and endoscopy studies were performed showing a pseudoaneurysm of the right renal artery and gastrointestinal bleeding due to the primary AEF, which is successfully treated by angioembolization.

Clinical case

A 27-year-old male was referred to our emergency department after suffering a gunshot wound to the epigastrium, a downward and right pathway was observed with an exit orifice in the right paravertebral lumbar region at the L3 level. Hemodynamically stable, tachycardic patient with pain on abdominal palpation and paralysis of both lower extremities was evaluated.

He went to the operating room where an exploratory laparotomy was performed, in which it was evidenced that the projectile lacerated the free edge of liver segment IV b, perforated the fundus of the gallbladder; the anterior face of the second portion of the duodenum was found to be blunt with a 0.5 mm defect, as well as complete perforation of the hepatic flexure of the colon; the route went to the pararenal fascia, where no injury was found in the right renal parenchyma or its vascular structures, ending the journey in the lumbar spine.

Given these findings, a right hemicolectomy was performed with terminal ileostomy, cholecystectomy with intraoperative cholangiography, in which the integrity of the biliary tree without leaks or lesions in the distal common bile duct was observed; the edges of the thermal lesion in the duodenum were debrided, a two-plane defect was repaired, and a closed drain was placed in the surgical bed.

During his post-operative period, the patient had a good clinical evolution; however, on post-operative day 5, bile fluid leakage was observed through the drain, a volume of 100 cc in 24 h, suspecting dehiscence of the duodenal repair, he went to the operating room for abdominal examination.

In this second intervention, 200 cc of bile fluid were found when entering the cavity, it was dissected to expose the duodenum in its entirety, observing the complete repair without evidence of leakage at the site or in any other duodenal portion. It was decided to proceed to endoscopic retrograde

cholangiopancreatography to reassess the integrity of the bile duct. When performing the cholangiography, leakage of contrast material was observed at the level of the distal common bile duct at the level of the insertion at the level of the ampulla. It was decided to perform a sphincterotomy and biliary stent placement as treatment. The patient had an adequate clinical evolution, for which he was discharged.

Fourteen days after his medical discharge, the patient came after referring three episodes of hematemesis and melena through the ileostomy, he was found hemodynamically stable, with initial hemoglobin of 9 g/dL; a contrasted computed tomography (CT) was performed, where the presence of a saccular pseudoaneurysm in the right renal artery was observed in the arterial phase, which is in the proximity of the duodenum, in contact with the biliary diversion probe. Contact with the second portion of the duodenum shows an image suggestive of an AEF which conditioned the patient's hematemesis episodes (Fig. 1).

With these findings, it was decided to carry out the management of the AEF by endovascular media, obtaining an access through the right common femoral artery, selective catheterization of the right renal artery was performed for angiography, observing pseudoaneurysm in its proximal third; it was catheterized at the neck of the pseudoaneurysm; and embolization was performed with a Terumo® controlled release 6 mm × 10 mm coil. Subsequently, a control angiography was performed at 3 min at the level of the right renal artery, where adequate occlusion of the pseudoaneurysm was evidenced (Fig. 2).

The patient is monitored clinically, without presenting a new episode of hematemesis, with a hemoglobin of 11.5 g/dL after transfusing 2 blood packets. Due to the good clinical resolution, the patient is discharged, and his follow-up is continued in the outpatient clinic, where 3 weeks after this last hospitalization, the patient remained asymptomatic, so he was discharged from the clinic.

Discussion

Aneurysmal lesions are abnormal dilations of the lumen of the vessels secondary to disease or damage to the vessel wall^{4,5}. These lesions are classified into two types according to the composition of their wall: true aneurysms and pseudoaneurysms. True aneurysms are dilations of the arterial lumen with preservation of the three layers of the vessel (intima, media, and adventitia)⁶. However, pseudoaneurysms occur

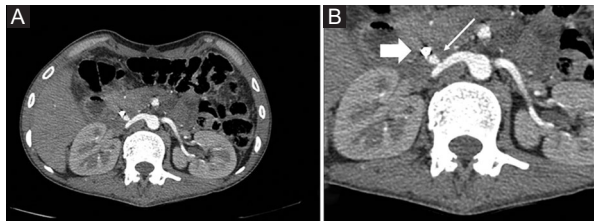


Figure 1. Contrast abdominal CT scan in arterial phase. **A:** The right renal artery with saccular aneurysm, which is in contact with the biliary diversion tube. **B:** Zoom in on the area, thin arrow: pseudoaneurysm of the renal artery. Thick arrow: biliary diversion probe.

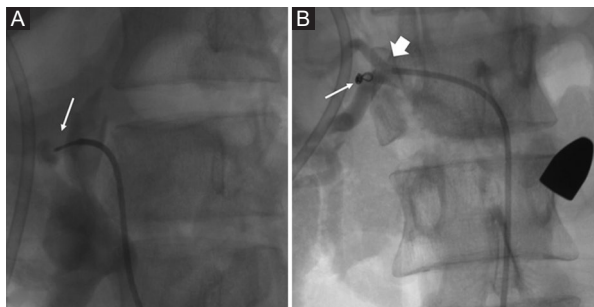


Figure 2. A: Arteriography with selective catheterization of the pseudoaneurysm of the right renal artery. Arrow: Pseudoaneurysm of the renal artery. **B:** Arteriography after coil placement in pseudoaneurysm, showing adequate occlusion of the vascular lesion. The image shows a firearm projectile at the left paravertebral level. Thin arrow: coil in topography of the pseudoaneurysm in the proper position. Thick arrow: right renal artery.

as a result of injury to one or more layers of the arterial wall. Compression of the periarterial tissue slows bleeding and forms a hematoma around the arteriotomy. Next, a fibrous reaction occurs that encapsulates the hemorrhage, forming a structure that resembles an aneurysmal sac. There is a theory that when this pseudoaneurysm bleeds, a hematoma is formed that is accompanied by a fibrous reaction, which if it persists is capable of eroding the intestinal wall, which until that moment served as containment, forming a fistulous path from the pseudoaneurysm toward the intestinal lumen⁷.

AEFs are a rare condition and are classified into the primary and secondary according to their etiology^{1,4,7}. The primary fistulas are caused by aneurysms, trauma, radiotherapy, and atherosclerotic disease, their incidence ranges between 0.04% and 0.07% at the time of performing an autopsy. The secondary fistulas are usually caused by previous aortic surgery with the placement of synthetic prosthetic grafts, with a postoperative incidence ranging from 0.5% to 2.3%⁸.

The common symptoms of AEFs are hematemesis, melena, and abdominal pain. Bleeding is initially scanty

and often intermittent (“sentinel hemorrhage”) but eventually leads to severe bleeding and hypovolemic shock⁵. Some patients before bleeding experience fever, fatigue, malaise, or weight loss, which often go unnoticed. The natural history of arterioenteric fistulas is the progression of hemorrhage and/or sepsis, it can even lead to death in cases with massive hemorrhages, unless a rapid, correct, and exact diagnosis associated with an adequate surgical treatment avoids the fatal outcome⁹. In the case of our patient, he was admitted to the emergency department after referring generalized weakness, hematemesis, and melena through the ileostomy; on admission, he was hemodynamically stable, so an approach for upper gastrointestinal bleeding was initiated and studies of image.

CT with intravenous contrast is considered the test of choice in hemodynamically stable patients, with a sensitivity of 50-94% and specificity of 85-100% for the diagnosis of arterioenteric fistulas¹⁰⁻¹². Renal artery aneurysms are rare, and most of them are asymptomatic when detected by imaging. The CT scan of our patient was able to identify a saccular aneurysmal dilation of the right renal artery with a neck of 3 mm and a dome of 4 × 6 mm, which was found adjacent to the bile duct diversion and the second portion of the duodenum, for what existed the possibility of the existence of a fistulous path.

Endoscopy plays an important role in determining the main causes of gastrointestinal bleeding to rule out, such as esophageal variceal bleeding, peptic ulcers, among others. In some patients, it is not possible to identify the exact site of bleeding; however, in many cases, a clot associated with the site of the injury or even the presence of the fistula can be demonstrated with the presence of prosthetic material in cases, where it has already been placed a graft⁹. In our case, during the endoscopy for the approach to upper gastrointestinal bleeding, the presence of prosthetic material in contact with the duodenal lumen or any active bleeding site was not evidenced.

AEFs can have a fatal course if left untreated. Open surgery where enteric fistula repair is performed as well as artery repair by means of an *in situ* prosthetic graft or extra-anatomical reconstruction is widely accepted as the management today. However, despite successful surgery, there are mortality rates that have been reported from 21 to 90%, as well as a high rate of morbidity associated with these procedures. Due to this, the use of endovascular therapy has been presented as a promising technique for its management

both definitively and in its use as bridging therapy, creating better conditions for later definitive surgery¹³⁻¹⁵. In the case presented, due to the previous interventions and the general conditions of the patient, it was decided to perform an angiography in renal arteries with selective catheterization of the right renal artery as therapeutic management; the contrast was introduced observing a pseudoaneurysm in the proximal third of the artery. A first attempt at coil embolization was made, observing the coil inside the pseudoaneurysm; however, on immediate angiographic control, migration of the coil was identified toward the lower third of the kidney. A second attempt was made with placement of coils in the pseudoaneurysm, with a post-embolization control angiography observing the coil within the pseudoaneurysm and without contrast passage within the pseudoaneurysm.

Caution must be exercised when making the initial evaluation of the patient, in whom gastrointestinal bleeding is suspected due to an arterioenteric fistula, due to the bleeding so important that it can be triggered from one moment to the next, with a fatal outcome. Therefore, a patient with evidence of AEF with data of hemodynamic instability, in cases where the necessary equipment is not available to perform endovascular therapy quickly, an emergency exploratory laparotomy is indicated for vascular control and vascular repair as enteric in a definitive way.

Conclusion

The purpose of this case report is to present an infrequent pathology that must be taken into account to rule out in patients who present with gastrointestinal bleeding. It is very important to quickly diagnose and intervene in these patients due to their high mortality rate. Endovascular management as a therapeutic alternative to open surgery in the initial approach of these patients has demonstrated its short-term efficacy, from stabilizing the patient to definitive therapy, as in this patient.

Acknowledgments

Al equipo de radiodiagnóstico y cirugía general nuestro agradecimiento, este caso es prueba que el trabajo en equipo siempre dará mejores resultados.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

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

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

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

References

- Makimoto S, Takami T, Shintani H, Kataoka N, Yamaguchi T, Tomita M, et al. Cases of two patients with aortoduodenal fistula who underwent emergency operation. *Int J Surg Case Rep.* 2020;69:87-91.
- Ozcakir N, Sherman SC, Kern K. Aortoenteric fistula. *J Emerg Med.* 2011;40:e61-2.
- Leonhardt H, Mellander S, Snygg J, Lönn L. Endovascular management of acute bleeding arterioenteric fistulas. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:542-9.
- Sánchez Chapado M, Guil Cid M, Angulo JC. Post kidney surgery fistulas. *Clin Urol Complut.* 1998;6:391-9.
- Sanborn EK. Gun-shot wound. *Bost Med Surg J.* 1849;41:200-1.
- Narayanan G, Mohin G, Barbery K, Lamus D, Nanavati K, Yrizarry JM. Endovascular management of superior mesenteric artery pseudoaneurysm and fistula. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:1239-43.
- Hernando Arteché A, Alpuente Roman C, Martín del Toro R, Pérez-Piqueiras Gómez A, Sainz González F, Cabrera Cabrera J. Pseudoaneurysm of the main renal artery associated to cecal fistula after radical nephrectomy: a clinical case and literature review. *Sanid Mil.* 2014;70:95-7.
- Jimeno-Ayllón C, Morillas-Ariño J, Pérez-Gil MA, Relanzón-Molinero S, Serrano-Sánchez L, Gómez-Ruiz CJ, et al. Upper gastrointestinal bleeding due to secondary aortoenteric fistula. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:305-7.
- Lozano FS, Parreño F, Parra M, González JI, Diego E, Rubio C. Aorto-enteric fistula and Murphy's law. *Journal of Negative and No Positive Results: JONNPR.* 2020;5:702-20.
- Armstrong PA, Back MR, Wilson JS, Shames ML, Johnson BL, Bandyk DF. Improved outcomes in the recent management of secondary aortoenteric fistula. *J Vasc Surg.* 2005;42:660-6.
- Chung J. Management of aortoenteric fistula. *Adv Surg.* 2018;52:155-77.
- Ranasinghe W, Loa J, Allaf N, Lewis K, Sebastian MG. Primary aortoenteric fistulae: the challenges in diagnosis and review of treatment. *Ann Vasc Surg.* 2011;25:5.e1-5.
- Danneels MI, Verhagen HJ, Teijink JA, Cuypers P, Nevelsteen A, Vermassen FE. Endovascular repair for aorto-enteric fistula: a bridge too far or a bridge to surgery? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32:27-33.
- Antoniou GA, Koutsias S, Antoniou SA, Georgiakakis A, Lazarides MK, Giannoukas AD. Outcome after endovascular stent graft repair of aortoenteric fistula: a systematic review. *J Vasc Surg.* 2009;49:782-9.
- Spanos K, Kouvelos G, Karathanos C, Matsagkas M, Giannoukas AD. Current status of endovascular treatment of aortoenteric fistula. *Semin Vasc Surg.* 2017;30:80-4.

Adenopatía axilar posvacunación contra el SARS-CoV-2. Diferencias con metástasis linfática del cáncer de mama

Post-vaccination SARS-CoV-2 axillary adenopathy. Differences with axillary metastases from breast cancer

María De Armas-Conde^{1*}, Ángel L. Sánchez-Álvarez², Ana Tejera-Hernández², Víctor Vega-Benítez², José C. Antela-López³, M. Isabel Gutiérrez-Giner² y Juan R. Hernández-Hernández²

¹Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife; ²Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria; ³Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria. España

Resumen

El diagnóstico diferencial de las adenopatías axilares metastásicas del cáncer de mama con las que se producen secundarias a la vacuna de Pfizer-BioNTech contra la COVID-19 es imperioso. Analizamos una serie de casos con las características de las adenopatías axilares unilaterales tras la administración de la vacuna de Pfizer-BioNTech. Se observaron adenopatías axilares homolaterales al brazo de vacunación. La ecografía axilar las definió como reactivas y que desaparecían en 3 semanas. Los hallazgos anatomopatológicos fueron de benignidad. La anamnesis, el lugar y la fecha de vacunación, así como los hallazgos radiológicos, desempeñan un papel esencial para realizar un correcto diagnóstico diferencial y el seguimiento de estas adenopatías.

Palabras clave: Adenopatías axilares. Adenopatías reactivas. COVID-19. Pfizer-BioNTech. Cáncer de mama. Vacuna.

Abstract

The differential diagnosis of the metastatic axillary lymphadenopathies of breast cancer with which they occur secondary to the Pfizer-BioNTech vaccine against COVID-19, is imperative. In a series of cases, we analyzed the characteristics of unilateral axillary lymphadenopathy in patients after Pfizer-BioNTech vaccination. Axillary lymphadenopathy were observed ipsilateral to the vaccination arm. The axillary ultrasound defined these as reactive and that they disappeared in 3 weeks. The pathological findings were benign. The anamnesis, the place and date of vaccination and the radiological findings, play an essential role to carry out a correct differential diagnosis and follow-up of these adenopathies.

Keywords: Axillary lymphadenopathy. Reactive adenopathies. COVID-19. Pfizer-BioNTech. Breast cancer. Vaccine.

Correspondencia:

*María De Armas-Conde

Carretera del General del Rosario 145
C.P. 38010, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife, España
E-mail: mariadearmasconde@gmail.com

Fecha de recepción: 06-06-2021
Fecha de aceptación: 23-11-2021
DOI: 10.24875/CIRU.21000737

Cir Cir. 2022;90(3):410-413
Contents available at PubMed
www.cirurgiaycirujanos.com

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

Introducción

Los efectos secundarios de la vacuna contra la COVID-19 de Moderna y Pfizer-BioNTech son frecuentes: un 85% de reacciones locales en el lugar de inyección y un 75% de reacciones sistémicas. La linfadenopatía axilar reactiva benigna es una reacción infrecuente, pero conocida. La respuesta clínica altamente inmunógena de ambas vacunas podría predecir que las adenopatías axilares unilaterales se presenten en un porcentaje mayor¹⁻³.

En el cáncer de mama, la presencia de adenopatías axilares metastásicas es un factor que afecta la supervivencia global. Las metástasis axilares macroscópicas y la afectación de niveles II y III implican un peor pronóstico y un mayor riesgo de recidiva⁴. La diferenciación de estas adenopatías con las aparecidas tras la administración de la vacuna Pfizer-BioNTech es un tema poco descrito en la literatura.

El objetivo de esta presentación de casos es analizar las características clínicas y radiológicas de las adenopatías axilares unilaterales en pacientes vacunadas con Pfizer-BioNTech y su diagnóstico diferencial con las adenopatías patológicas metastásicas de cáncer de mama.

Casos clínicos

Durante el mes de febrero de 2021, cuatro pacientes fueron remitidas a la consulta de patología mamaria de nuestro centro con adenopatías axilares unilaterales. Todas eran mujeres, con una edad media de 43 años, sin antecedentes familiares de cáncer de mama y vacunadas recientemente con Pfizer-BioNTech. Se realizó estudio ecográfico de la mama y de la axila, junto con mamografía. Las adenopatías sospechosas fueron biopsiadas con aguja gruesa (Tabla 1). Posteriormente, se llevó a cabo un seguimiento ecográfico mensual tras la administración de la segunda dosis.

Clínicamente referían adenopatías axilares unilaterales (nivel ganglionar I) dolorosas a la exploración física a la primera semana tras la vacunación, coincidiendo con el mismo brazo de la administración y sin otra sintomatología asociada. Se describen como rodaderas, móviles y de 2 cm aproximadamente, descartándose nódulos mamarios palpables.

Radiológicamente se observaron adenopatías de 1.5-3 cm con hilio graso, engrosamiento cortical homogéneo y de aspecto reactivo. La axila contralateral fue normal en todos los casos. No se evidenciaron en

ninguna de las pacientes imágenes sugestivas de cáncer de mama. Se clasificaron las mamografías como BIRADS 3. En el estudio anatomopatológico se evidenciaron células con hiperplasia reactiva. Durante el seguimiento de las pacientes, las adenopatías desaparecieron clínicamente la primera semana y en la ecografía en la segunda semana posterior a la última dosis de la vacuna.

Discusión

El diagnóstico diferencial de las adenopatías axilares unilaterales es muy amplio, incluyendo patología benigna (linfadenopatía concurrente en parénquima mamario, artritis inflamatoria, etiología infecciosa o traumática) y maligna (cáncer de mama o linfoma)^{5,6}. Históricamente se han descrito adenopatías axilares unilaterales tras la vacunación contra la viruela, el virus influenza, con bacilo de Calmette-Guérin (BCG), contra el virus del papiloma humano y el ántrax. Este efecto secundario es más frecuente en aquellas vacunas que provocan una importante respuesta inmunitaria, como es el caso de las vacunas contra la COVID-19 de Moderna y de Pfizer-BioNTech. Se presenta en su mayoría a los 2-4 días posteriores a la vacunación, con una duración de 2 a 4 semanas. Aunque en nuestra serie de casos solo hallamos adenopatías en el nivel ganglionar I, también se han descrito en los niveles II y III⁵⁻⁸.

Ante el hallazgo de adenopatías axilares unilaterales palpables, o incidentalmente durante el estudio de cribado de la mama, es imperativo descartar patología maligna homolateral. La presencia de adenopatías metastásicas en el cáncer de mama es el predictor de supervivencia y recurrencia más importante, reduciendo la tasa de supervivencia a 5 años de un 98.8% a un 85.8%^{9,10}.

La ecografía presenta una sensibilidad del 26-76% y una especificidad del 88-98% para evaluar las características morfológicas de las adenopatías axilares. Con el ultrasonido, un ganglio linfático normal se describe ovalado, con márgenes lisos bien definidos y con una cortical hipoecoica, uniforme y de grosor menor de 3 mm. Por el contrario, los sugestivos de metástasis tienen un engrosamiento cortical hipoecoico focal, ausencia de hilio graso o reemplazo total del ganglio por una masa mal definida^{4,9,10}.

En nuestra serie, los ganglios linfáticos tras la vacunación se definen como reactivos: bien definidos, con hilio graso y engrosamiento cortical homogéneo (Fig. 1). Estas características, que nos hacen

Tabla 1. Características las pacientes estudiadas

Caso	Edad (años)	Vacuna	Brazo de vacunación	Clínica	Inicio de la clínica tras la vacunación	Descripción ecográfica de la adenopatía	Biopsia con aguja gruesa
1	34	Pfizer	Izquierdo	Adenopatía axilar izquierda	7 días	Reactiva de 2.5 cm, hilio graso	Células de hiperplasia reactiva
2	53	Pfizer	Izquierdo	Adenopatía axilar izquierda	2 días	Reactiva de 2.9 cm, hilio graso, engrosamiento cortical homogéneo	Células de hiperplasia reactiva
3	43	Pfizer	Izquierdo	Adenopatía axilar izquierda	3 días	Reactiva de 1.7 cm, hilio graso, engrosamiento cortical homogéneo	Células de hiperplasia reactiva
4	42	Pfizer	Derecho	Adenopatía axilar derecha	5 días	Reactiva de 1.4 cm, hilio graso	Células de hiperplasia reactiva

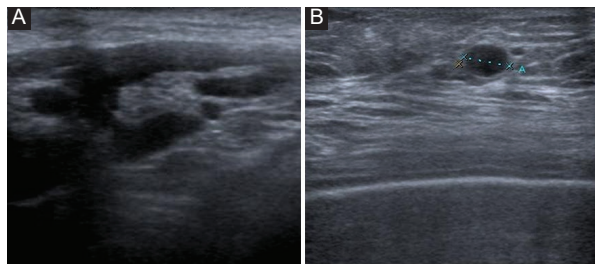


Figura 1. A: ecografía axilar tras recibir la vacuna de Pfizer-BioNTech en la que se evidencia un ganglio linfático reactivo de 2.9 cm con hilio graso. **B:** ecografía axilar en la que se identifica un ganglio de 9 mm sin hilio graso, sugestivo de malignidad.

sospechar benignidad, permiten hacer un diagnóstico diferencial con aquellos de características patológicas⁵⁻⁸.

Con la implantación del plan de vacunación a la población general, estas adenopatías serán cada vez más frecuentes en el cribado para la detección precoz del cáncer de mama. Por ello, se propone incluir la fecha de vacunación contra la COVID-19 y la lateralidad de la inyección en la historia clínica de cada paciente. Algunos centros, ante el hallazgo de adenopatías axilares unilaterales, recomiendan realizar una ecografía en el momento del diagnóstico para definir sus características y repetirla pasadas 6-8 semanas tras la segunda dosis de la vacuna. Si persistieran las adenopatías, se debería realizar una biopsia guiada por ultrasonido para descartar malignidad^{5,6}.

Conclusiones

La anamnesis, el lugar y la fecha de vacunación, y los hallazgos radiológicos, desempeñan un papel esencial

para realizar un correcto diagnóstico diferencial y un adecuado seguimiento. Estos hallazgos deberán ser suficientes para reducir el número de falsos positivos en el cribado de cáncer de mama.

Agradecimientos

Los autores agradecen al servicio de radiología y anatomía patológica por su colaboración con la realización del estudio radiológico y anatomopatológico.

Financiamiento

Este manuscrito no ha tenido financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos 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. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: where are we now? *Acta Trop.* 2021;214:105778.
2. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med.* 2020;383:2439-50.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Local reactions, systemic reactions, adverse events, and serious adverse events: Moderna COVID-19 vaccine. December 20, 2020 (Consultado el 3-3-2021.) Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/moderna/reactogenicity.html>.
4. Chang JM, Leung JWT, Moy L, Ha SM, Moon WK. Axillary nodal evaluation in breast cancer: state of the art. *Radiology.* 2020;295:500-15.
5. Edmonds CE, Zuckerman SP, Conant EF. Management of unilateral axillary lymphadenopathy detected on breast MRI in the era of coronavirus disease (COVID-19) vaccination. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217:831-4.
6. Cohen D, Krauthammer SH, Wolf I, Even-Sapir E. Hypermetabolic lymphadenopathy following administration of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine: incidence assessed by [18F]FDG PET-CT and relevance to study interpretation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1854-63.
7. Lehman CD, Lamb LR, D'Alessandro HA. Mitigating the impact of coronavirus disease (COVID-19) vaccinations on patients undergoing breast imaging examinations: a pragmatic approach. *AJR Am J Roentgenol.* 2021;217:584-6.
8. Lehman CD, D'Alessandro HA, Mendoza DP, Succi MD, Kambadakone A, Lamb LR, et al. Unilateral lymphadenopathy after COVID-19 vaccination: a practical management plan for radiologists across specialties. *J Am Coll Radiol.* 2021;18:843-52.
9. Álvarez S, Añorbe E, Alcorta P, López F, Alonso I, Cortés J, et al. Role of sonography in the diagnosis of axillary lymph node metastases in breast cancer: a systematic review. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;186:1342-8.
10. Nottegar A, Veronese N, Senthil M. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: a systematic review and an exploratory meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:919-25.

Catarata morgagniana atípica. Reporte de caso

Atypical morgagnian cataract. Case report

Claudio E. Hernández-Guzmán* y Cristina Mendoza-Velásquez

Departamento de Segmento Anterior, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, IAP, Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Describir un caso atípico de catarata morgagniana con difusión de material cortical por la cápsula posterior intacta.

Caso clínico: Varón de 50 años, con 24 horas de evolución refiriendo dolor, fotofobia y antecedente de baja visual de 7 años. Presión intraocular de 36 mmHg, córnea opaca, cámara anterior con material blanquecino, corteza cristalina licuefacta. Ecografía: cápsula posterior íntegra, material hiperecogénico retrolental. Requirió hipotensor máximo, facoemulsificación y trabeculectomía. Se encontró material retrolental y se realizó capsulotomía posterior, mediante corte/aspiración con vitrector. **Conclusiones:** La difusión del material cortical al espacio de Berger es rara y resulta necesario reconocerla para el manejo quirúrgico.

Palabras clave: Catarata morgagniana. Glaucoma facolítico. Opacidad retrolental. Segmento anterior.

Abstract

Objective: Describe an atypical case of a morgagnian cataract with diffusion of cortical material through the intact posterior capsule. **Clinical case:** 50-year-old male, with 24 hours of evolution, referring pain, photophobia, and seven year history of visual loss. Intraocular pressure of 36 mmHg, opaque cornea, anterior chamber with a whitish material, liquefied crystalline cortex. Ultrasound: intact posterior capsule, retrolental hyperechogenic material. He required maximum hypotensive treatment indicated, phacoemulsification and trabeculectomy. Retrolental material was found, with a posterior capsulotomy, through cut/aspiration with vitrector. **Conclusions:** Diffusion of cortical material towards Berger's space is rare, it is necessary to recognize for surgical approach.

Keywords: Morgagnian cataract. Phacolytic glaucoma. Retrolental opacity. Anterior segment.

Introducción

La catarata morgagniana, término que acuñó el anatomista italiano Giovanni B. Morgagni, es una catarata hipermadura en la cual la licuefacción total de la corteza desplaza hacia inferior el núcleo dentro de la bolsa capsular. En algunos casos, el material

licuefacto puede ser completamente reabsorbido, dejando la cápsula transparente en la parte superior y el núcleo denso en la parte inferior, lo que puede confundirse con un cristalino cataratoso subluxado inferiormente debido a diálisis zonular superior¹.

La incidencia de catarata morgagniana es más alta en los países en vías de desarrollo, ya que un número

Correspondencia:

*Claudio E. Hernández-Guzmán

Santa María la Ribera ext. 96, int. 304A

Cuauhtémoc

C.P. 06400, Ciudad de México, México

E-mail: claudio020690@gmail.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: 18-11-2020

Fecha de aceptación: 06-07-2021

DOI: 10.24875/CIRU.20001260

Cir Cir. 2022;90(3):414-418

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

significativo de pacientes busca tratamiento quirúrgico una vez que la catarata ha madurado, al provenir de regiones con poco acceso a los servicios de salud².

Las proteínas del cristalino están normalmente contenidas dentro de la cápsula. Con la edad y el desarrollo de catarata, la composición de las proteínas se ve alterada a elementos de alto peso molecular, y cuando pasan a través de la cápsula intacta del cristalino pueden llegar a obstruir la malla trabecular. Las proteínas del cristalino también estimulan la inflamación y la respuesta de los macrófagos, que las engullen obstruyendo el flujo del humor acuoso, lo que provoca un aumento de la presión intraocular o glaucoma facolítico³.

El glaucoma facolítico se encuentra usualmente en pacientes de edad avanzada, quienes suelen tener una historia de baja visión de meses a años. Lo típico es que la enfermedad tenga un inicio agudo de dolor monocular intenso, ojo rojo y disminución de la agudeza visual. En la exploración encontramos elevación de la presión intraocular, edema corneal, inyección ciliar, ángulo abierto, celularidad y *flare*. Las células inflamatorias pueden precipitarse en el endotelio corneal, pero no son verdaderos precipitados queráticos. En ocasiones, el *flare* es tan alto que el humor acuoso puede tener una coloración amarillenta y depositarse en forma de pseudohipopion. Un hallazgo importante es la presencia de partículas blanquecinas sobre la superficie anterior del cristalino y en el humor acuoso, las cuales son agregados celulares o grupos de proteínas cristalinas insolubles. El diagnóstico principalmente es clínico^{3,4}.

El tratamiento inicial es farmacológico, con hipotensores oculares, y manejo de la inflamación intraocular con corticoides tópicos o sistémicos, como preparación para una cirugía de catarata urgente. El tratamiento definitivo es la extracción de la catarata. El uso de tinción capsular con azul de tripano facilita la capsulorrexia en estas cataratas maduras⁵.

La intervención quirúrgica de estos pacientes es difícil debido a la presencia de cambios morfológicos: fibrosis y rigidez de la cápsula anterior, falta de soporte cortical, debilidad zonular, dureza del núcleo y sinéresis vítrea. Además, puede existir un aumento de la permeabilidad de la cápsula posterior, lo que se haría evidente en el intraoperatorio, cuando al aspirar los restos corticales persistiera material blanquecino retrolental. Durante el procedimiento quirúrgico, las dificultades comienzan con la salida de la corteza licuefacta después de la capsulorrexia. Los altos

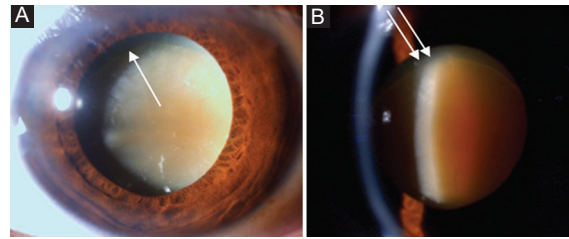


Figura 1. Fotografía clínica del ojo izquierdo. **A:** iluminación difusa. Se observa desplazamiento del núcleo de la catarata hacia inferior (flecha). **B:** sección óptica. Catarata hipermadura con material licuefacto superior (doble flecha).

parámetros de la máquina usados en la emulsificación del núcleo duro pueden provocar la ruptura de la cápsula posterior^{4,6}.

Caso clínico

Varón de 50 años, originario del Estado de Guerrero, comerciante, con escolaridad primaria. Antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2, pseudofaco de ojo derecho desde hace 10 años.

Fue atendido por un cuadro de 24 horas de evolución caracterizado por dolor, fotofobia y antecedente de baja visual de 7 años, en el ojo izquierdo. Recibió tratamiento con hipotensor y esteroide tópico. Ingresó al servicio de segmento anterior en Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP 10 días después.

En la exploración oftalmológica del ojo derecho: agudeza visual mejor corregida (AVMC) de 20/30 en la escala de Snellen, presión intraocular de 11 mmHg, córnea clara, cámara anterior formada ópticamente vacía, atrofia en el reborde pupilar, lente intraocular en bolsa, fondo de ojo con papila amarillo-naranja, excavación 40%, brillo foveolar presente, retina aplicada.

En la exploración oftalmológica del ojo izquierdo: agudeza visual de percepción de luz, presión intraocular de 36 mmHg, córnea con edema estromal leve, queratitis punteada superficial difusa, cámara anterior formada con presencia de material blanquecino poco organizado, pupila hiporrefléctica en midriasis media, bolsa capsular íntegra, con corteza del cristalino licuefacta, núcleo cataratoso desplazado hacia inferior, resto poco detalle (Fig. 1).

En la ecografía en modo A/B se aprecia el núcleo del cristalino desplazado hacia inferior y la cápsula posterior íntegra con material hiperecogénico retrolental (Fig. 2).

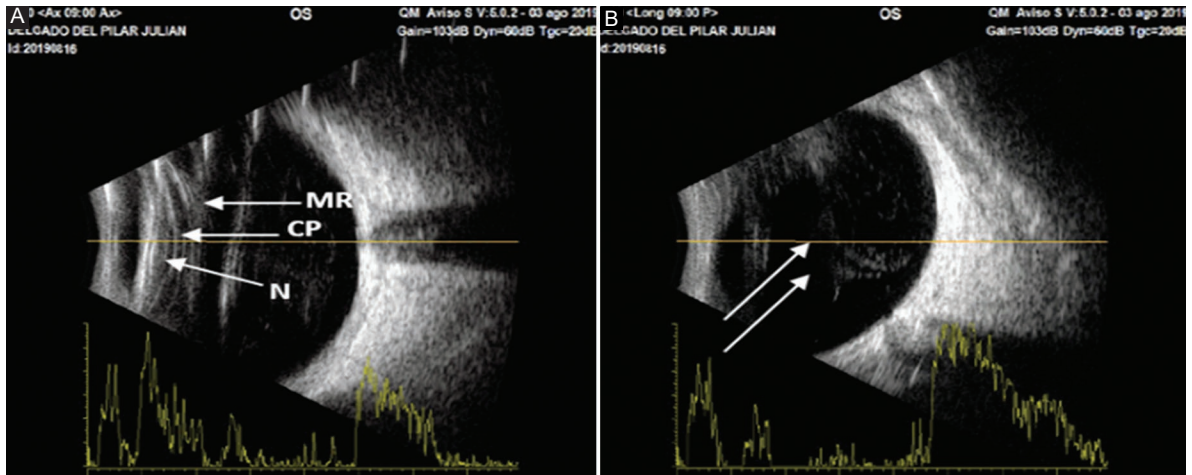


Figura 2. Ecografía en modo A/B. **A:** material retrolental (MR), cápsula posterior del cristalino íntegra (CP) y núcleo (N). **B:** condensaciones vítreas (doble flecha), excavación no visible, retina y coroides aplicadas.

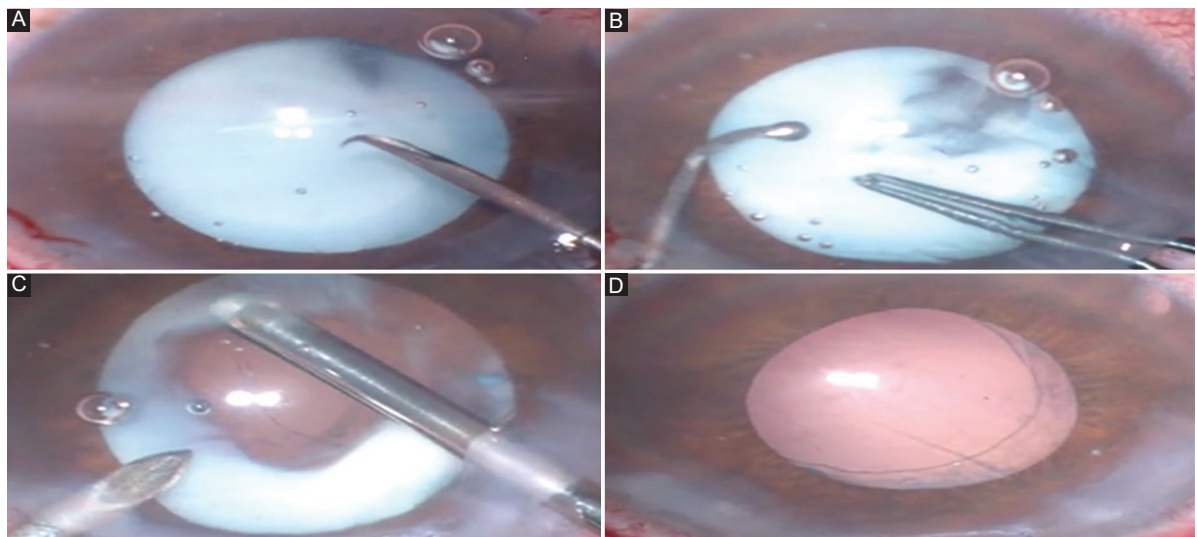


Figura 3. Imágenes obtenidas durante la cirugía de facoemulsificación. **A:** presencia de material licuefacto localizado en el espacio de Berger con la cápsula posterior completamente íntegra. **B:** intento de capsulorrexis posterior circular continua, sin éxito. **C:** aspiración/corte de material retrolental y capsulotomía posterior con vitreector. **D:** se colocó una lente de tres piezas en el sulcus, abotonado al remanente capsular.

Se establece el diagnóstico de catarata morgagniana y glaucoma facolítico, se inicia tratamiento hipotensor máximo y a las 48 horas del tratamiento la presión intraocular es de 17 mmHg.

Se realizó facoemulsificación y al terminar la aspiración de la corteza se observó material licuefacto retrolental con la cápsula posterior íntegra. Para su extracción se realizó punción con quistitomo, seguido de viscoelástico e intento de capsulorrexis posterior circular continua, sin éxito, debido a que el material retrolental se encontraba bastante adherido,

por lo que se decidió llevar a cabo una capsulotomía posterior con vitreector. Se trató de aspirar este material con una cánula Simcoe sin lograrlo, y entonces se procedió con el uso de un vitreector (aspiración/corte), que permitió retirar con éxito el resto de la catarata. Se colocaron ganchos de De Juan para alcanzar a aspirar en la extrema periferia y finalmente se colocó una lente de tres piezas en sulcus, abotonado y cierre de herida corneal. En el mismo tiempo quirúrgico se realizó una trabeculectomía (Fig. 3).

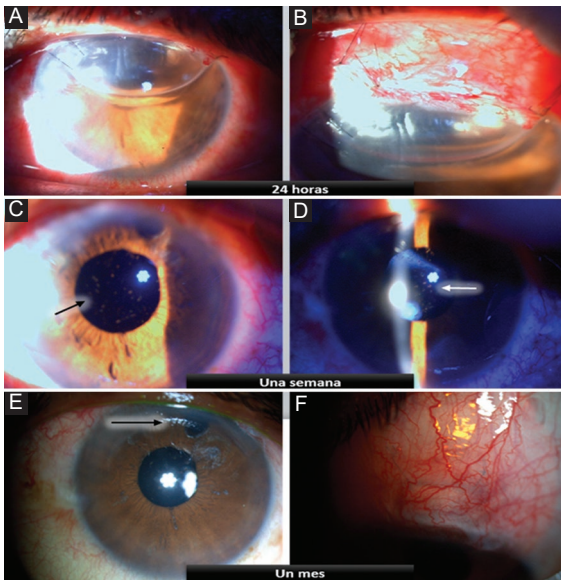


Figura 4. Fotografías clínicas del ojo izquierdo a las 24 horas, 1 semana y 1 mes después de la intervención quirúrgica. **A:** cámara anterior formada, burbuja de aire superior. **B:** bula superior formada. **C-D:** córnea clara, iridectomía permeable, lente intraocular *in situ* con pigmento en su cara anterior (flechas). **E-F:** córnea clara, iridectomía permeable, lente intraocular *in situ* con pigmento en su cara anterior.

A las 24 horas, la AVMC era de movimiento de manos, que se justifica por una burbuja de aire que involucraba el eje visual, edema corneal y estrías en Descemet. Presión intraocular de 18 mmHg sin tratamiento hipotensor, bula superior formada, cámara anterior formada, celularidad 0.5+, pigmento 1+, pupila discórica, iridectomía en el meridiano (M) de las 12:30, y lente intraocular *in situ* con pigmento en su cara anterior.

A la semana, la AVMC era de 20/400 y la presión intraocular de 17 mmHg, se retiraron los puntos del puerto principal, bula superior formada y lente intraocular *in situ*.

Un mes después, la AVMC era de 20/40 y la presión intraocular de 12 mmHg sin tratamiento hipotensor, bula vascularizada y formada ligeramente plana, córnea clara, cámara anterior formada e iridectomía permeable en M 12:30, con lente intraocular *in situ* (Fig. 4).

Discusión

La cápsula del cristalino está constituida por la membrana basal de su epitelio. Por delante deriva de la región basal de las células del epitelio anterior y por detrás de los polos basales de las fibras del cristalino. Como el epitelio se divide continuamente, la cápsula anterior es más gruesa que la posterior.

Constituida por una malla de fibras de colágeno, parece dejar pasar agua, iones, sustancias de bajo peso molecular y proteínas de hasta 50.000 Da⁷.

Con el paso de los años pueden desarrollarse defectos microscópicos en la cápsula, que permitan el paso de proteínas de alto peso molecular. Se ha descrito este aumento de la permeabilidad especialmente en la cápsula anterior por la mayor prevalencia y las complicaciones que puede generar. De ellas, el glaucoma facolítico es la que se encuentra más asociada y con la que se presentó nuestro paciente; sin embargo, este aumento en la permeabilidad puede verse también en la cápsula posterior, como describieron Santos Díaz et al.⁴ en 2019.

En nuestro caso, el paciente presentó filtración de material licuefacto a través de la cápsula posterior, que macroscópicamente se encontraba íntegra, corroborado durante el intraoperatorio una vez aspirados los restos corticales, volviendo el espacio virtual de Berger, entre el cristalino y la hialoides anterior, un espacio real.

La técnica quirúrgica en la cirugía de catarata morgagniana es compleja por las características morfológicas que encontramos, tales como fibrosis y rigidez de la cápsula anterior, ausencia del soporte cortical, debilidad zonular, núcleo duro y pequeño, y sinéresis vítrea, entre otras. Por ejemplo, la dureza del núcleo requiere utilizar parámetros más altos en la máquina de facoemulsificación, y si se incluye la ausencia de soporte cortical y la mayor movilidad de la cápsula posterior por la sinéresis vítrea hay riesgo de ruptura de la cápsula posterior en manos no experimentadas. A esto agregamos una característica poco descrita en la literatura, que es la difusión de la corteza licuefacta a través de la cápsula posterior, que opacifica los medios, como ocurrió en nuestro caso^{6,7}.

En este paciente, el material retrolental se encontraba bastante adherido a la cápsula posterior y no pudo ser aspirado de manera habitual con la pieza de irrigación/aspiración, y como describen los pocos casos reportados no cede con tratamiento farmacológico con esteroides. Dicha complicación se resolvió con capsulorrex posterior y aspiración/corte por medio de vitrector.

Tanto la capsulotomía posterior como la vitrectomía anterior no son procedimientos inocuos y pueden asociarse a complicaciones que ponen en peligro la visión del paciente, entre ellas desprendimiento coroideo o de retina, o hemorragia supracoroidea⁸.

En nuestro paciente, el tratamiento inicial de la hipertensión intraocular requirió dosis máxima de

hipotensores. Se decidió ofrecer facoemulsificación y trabeculectomía como manejo definitivo tomando en cuenta las características socioeconómicas, el riesgo de mal apego al tratamiento y la cronicidad del cuadro. Por ello, se requiere evaluar cuidadosamente las características clínicas e individualizar cada caso⁸.

Se documenta este caso clínico ante la poca información al respecto que aporte conocimiento sobre el proceder quirúrgico y los resultados obtenidos a corto, mediano y largo plazo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos 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. Deshmukh S, Bhattacharjee H, Gupta K. "Triangle sign" in Morgagnian cataract. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67:137.
2. Borrone MA, Decanio RA, Paolini R, López Riera V, Álvarez Torres ML. Catarata morgagniana: riesgos, complicaciones y resoluciones. *Oftalmol Clin Exp.* 2019;12:194-8.
3. Stamper RL, Lieberman MF, Drake MV. *Becker-Shaffer's Diagnosis and therapy of the glaucomas.* 8th ed. St Louis: Mosby Elsevier; 2009.
4. Santos Díaz L, Pérez González H, Moreano Amaut G, Beades Martínez A. Phacolytic ocular hypertension an atypical case. *Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río.* 2018;22:599-605.
5. Shaaramy TM, Sherwood MB, Hitchings RA, Crowston JG. *Glaucoma medical diagnosis and therapy.* 2nd ed. Londres: Elsevier Saunders; 2015.
6. Parkash RO, Mahajan S, Parkash TO, Nayak VM. Intraocular lens scaffold technique to prevent posterior capsule rupture in cases of Morgagnian cataract. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43:8-11.
7. Lorente R, Mendicute J. *Cirugía del cristalino.* Madrid: MacLine; 2008.
8. Cárdenas Chacón D, Fumero González FY, Piloto Díaz I, Fernández Argones L, Díaz Águila Y, Obret Mendive I. Phacoemulsification in patients with glaucoma. *Rev Cub Oftalmol.* 2017;4:1-11.

El paciente quemado en tiempos de COVID-19: propuesta derivada de las lecciones aprendidas

The burned patient in times of COVID-19: proposal derived from lessons learned

Raúl Carrillo-Esper^{1*}, Karen I. González-Martínez², Roberto E. Islas-Ávila² y Sarahi A. Jacinto-Flores²

¹División de Áreas Críticas; ²Curso de Alta Especialidad de Manejo Integral del Paciente Quemado Grave. Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México, México

Resumen

La COVID-19 es un problema de salud pública, por lo que cualquier paciente quemado que se maneje como externo o que requiera manejo hospitalario es un potencial portador del SARS-CoV-2. El paciente quemado es susceptible a la COVID-19 debido a la quemadura y a su efecto inmunodepresor, a los procedimientos a los que es sometido y a otros factores inherentes a la quemadura, lo que le hace un paciente con alto riesgo de contraer la enfermedad y transmitirla, especialmente al equipo de salud que está involucrado en su manejo. Por lo anterior, es importante organizar estrategias en los servicios que atienden pacientes con quemaduras durante la pandemia de COVID-19. El objetivo de este trabajo es presentar una propuesta para la respuesta, el manejo organizativo y la planeación estratégica en un servicio de quemados en tiempos de COVID-19, basándonos en las lecciones aprendidas y la experiencia adquirida.

Palabras clave: COVID-19. Quemaduras. SARS-CoV-2.

Abstract

COVID-19 is a public health problem, so any burn patient who is managed as an outpatient or requires hospital management is a potential carrier of SARS-CoV-2. Burn patients are susceptible to COVID-19 due to the burn and its immunosuppressive effect, the procedures they undergo and other factors related to the burn, which makes them at high risk of contracting the disease and transmitting it, especially to the healthcare team involved in its management. Therefore, it is important to organize strategies in the services that care for burn patients during the COVID-19 pandemic. The objective of this paper is to present a proposal for response, organizational management and strategic planning in a burns service in times of COVID-19, based on the lessons and experience acquired.

Keywords: COVID-19. Burns. SARS-CoV-2.

Introducción

A finales de diciembre de 2019 se informó en la ciudad de Wuhan, China, una neumonía de origen desconocido denominada «enfermedad por

coronavirus 2019» (COVID-19), secundaria a un nuevo coronavirus al que se denominó SARS-CoV-2¹.

Desde finales de enero de 2020 la enfermedad por SARS-CoV-2 se extendió por todo el mundo, hasta ser declarada por la Organización Mundial de la Salud

Correspondencia:

*Raúl Carrillo-Esper

Calz. Mexico-Xochimilco, 289

Coapa, Tlalpan, C.P. 14389, Ciudad de México, México

E-mail: raulcarrilloesper@gmail.com

Fecha de recepción: 07-08-2021

Fecha de aceptación: 07-01-2022

DOI: 10.24875/CIRU.21000645

Cir Cir. 2022;90(3):419-426

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

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

(OMS) como pandemia el 11 de marzo de 2020. A finales de mayo, la enfermedad había llegado a 188 países y causado casi 370,000 muertes, con el mayor número de casos en los Estados Unidos y Brasil. Los científicos en todo el mundo empezaron a trabajar intensamente en la investigación clínica básica con el fin de desentrañar las características básicas del virus y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos. Derivado de esto, surgió la necesidad de reorganizar los centros de atención y evitar más contagios, incluyendo a los pacientes quemados. La admisión continua de pacientes con síntomas sugestivos de COVID-19 aumentó en todos los hospitales del mundo, representando un mayor riesgo tanto para los pacientes de la unidad de quemados como para la atención médica. Por esta razón, desde el inicio de la pandemia fue necesario desarrollar protocolos para la aceptación de nuevos pacientes y la vigilancia de los ya hospitalizados, incluyendo a los pacientes quemados².

Según los estudios, las tareas clave son la coordinación estratégica de los servicios y la asignación y el mantenimiento de los recursos, para mantener y proteger la función del sistema de quemados a través de la pandemia, y dentro de estas, educar principalmente a todo el personal sobre la protección y el control de la COVID-19³.

Las decisiones críticas en cuanto a los pacientes quemados y los procedimientos deben basarse en las políticas institucionales y los lineamientos desde lo local, así como en lo indicado por las autoridades nacionales e internacionales, considerando la disponibilidad de recursos finitos y esenciales y de las cadenas de suministro que apoyan los servicios de salud. Las sociedades de quemados nacionales e internacionales son consideradas como fuentes confiables de información para el cuidado de las quemaduras, y sus sitios web deben proporcionar información clínica y las necesidades de pautas y estándares internacionales; sin embargo, es poca la información que se encuentra en los sitios web a pesar de que muchos expertos internacionales han publicado sobre las lecciones aprendidas o sobre aspectos específicos de la epidemiología y el tratamiento de las quemaduras durante la pandemia de COVID-19⁴.

El objetivo de esta revisión es establecer una propuesta con relación a la respuesta y la implementación de procesos de atención en el paciente quemado en tiempos de COVID-19. Existe poca información en cuanto a la organización de los centros de quemados durante la pandemia. De acuerdo con los 25 artículos que se encontraron, proponemos las

recomendaciones según los niveles de evidencia de Sackett.

Propuesta de evaluación inicial durante la admisión

Debido al riesgo de transmisión de la infección entre pacientes, muchas sugerencias se refieren a la organización de un centro de quemados (Fig. 1). Dentro de estas, en primer lugar se sugiere dividir todas las áreas de actividad (urgencias, clínica, hospitalización, quirófano, unidad de cuidados intensivos) en tres zonas: limpia, transitoriamente sucia y sucia (nivel de evidencia 1b). Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 cuya infección no ha sido excluida estarán hospitalizados en la zona sucia o potencialmente sucia, y posterior a un periodo de aislamiento de 14 días sin síntomas de infección se pueden transferir a la zona limpia. Al momento de la admisión es obligatorio contar con una historia epidemiológica que incluya información acerca de contacto con personas con diagnóstico de COVID-19, síntomas respiratorios (tos y disnea), fiebre, estudios de laboratorio y estudios de imagen (tomografía computarizada simple de tórax)⁵ (nivel de evidencia 1b).

El cuestionario que se recomienda realizar en el triaje incluye las siguientes preguntas⁶:

- Contacto directo con una persona positiva o con sospecha de COVID-19.
- Si el paciente se encuentra vacunado, tipo de vacuna y número de dosis.
- Presencia de aumento de temperatura o toma de algún medicamento para la fiebre.
- Presencia de escalofríos.
- Dolor de garganta repentino.
- Aparición de tos.
- Dificultad para respirar.
- Pérdida del sentido del gusto.
- Pérdida del sentido del olfato.
- Dolor muscular repentino.

En cuanto a los criterios de admisión hospitalaria a un centro de quemados, se proponen:

- Área de superficie corporal quemada > 20% en adultos y > 10% en niños.
- Lesión por inhalación asociada, quemadura perineal, de manos o facial grave.
- Quemadura eléctrica y quemadura química.
- Falta de apoyo social necesario para el manejo ambulatorio.

Se recomienda realizar la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) con

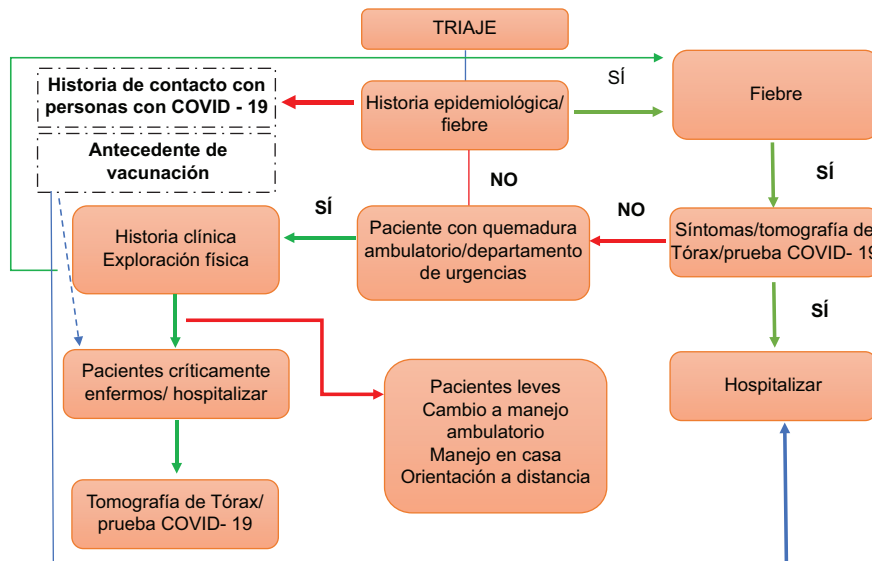


Figura 1. Protocolo de admisión de pacientes durante la pandemia de COVID-19.

una muestra obtenida mediante hisopado nasal/orofaríngeo a todos los pacientes nuevos admitidos (nivel de evidencia 1b), a los pacientes hospitalizados con quemaduras y enfermedades similares a la influenza o enfermedades respiratorias agudas graves dentro de los 5 días previos a la cirugía programada (sin retrasar las cirugías de urgencia por falta de prueba), a todos los pacientes quemados y a los trabajadores sanitarios con alto riesgo o con contacto directo con casos positivos entre 5 y 10 días antes, independientemente de los síntomas⁷ (nivel de evidencia 1b).

Procedimientos intrahospitalarios

En los pacientes con quemaduras > 50% de la superficie corporal total, los procedimientos habituales son cambios de apósitos, reposición hídrica, colocación de accesos venosos centrales, intubación orotraqueal y traqueotomía, y por ello se instauraron medidas de protección personal divididas en tres niveles (nivel de evidencia 1a):

- Nivel 1: pacientes con fiebre, medidas de protección sistemáticas que incluyen mascarillas quirúrgicas, lavado de manos y uso de lentes de protección en caso de ser necesario. Si el personal permanece en el mismo pabellón que los pacientes con fiebre, uso de gorros y batas quirúrgicas con una capa adicional de ropa desechable, uso de guantes obligatorio y calzado protector.

- Nivel 2: manejo de pacientes sospechosos o con infección confirmada por SAR-CoV-2, uso de mascarilla N95, cubiertas protectoras para zapatos, cara, caretas o lentes de protección.
- Nivel 3: procedimientos que potencialmente generan aerosoles, como intubación orotraqueal, traqueotomía, broncoscopia, electrobisturí y herramientas de alta velocidad (sierras con motor, dermatomo), todas las estrategias antes mencionadas son obligatorias y además se requiere una capa extra de guantes protectores. Se sugiere realizar los procedimientos en salas de aislamiento, preferiblemente en aislamiento de presión negativa⁸.

Los pacientes asintomáticos o con síntomas leves pueden darse de alta si permanecieron asintomáticos durante 10 días de aislamiento, con recomendación de aislamiento domiciliario durante 7 días, y repetir las pruebas de 7 a 12 días después de la primera prueba positiva; en aquellos que todavía den positivo en esta segunda prueba se indica una tercera prueba después de 5 a 7 días (nivel de evidencia 1b). Es fundamental asegurarse de que los recursos y el personal estén adecuadamente organizados para hacer frente a la pandemia sin dejar de cuidar a los pacientes quemados (Fig. 2)⁹.

Organización del personal de salud

Cada sala responde a la emergencia bajo la dirección del Sistema de Respuesta de Emergencia de

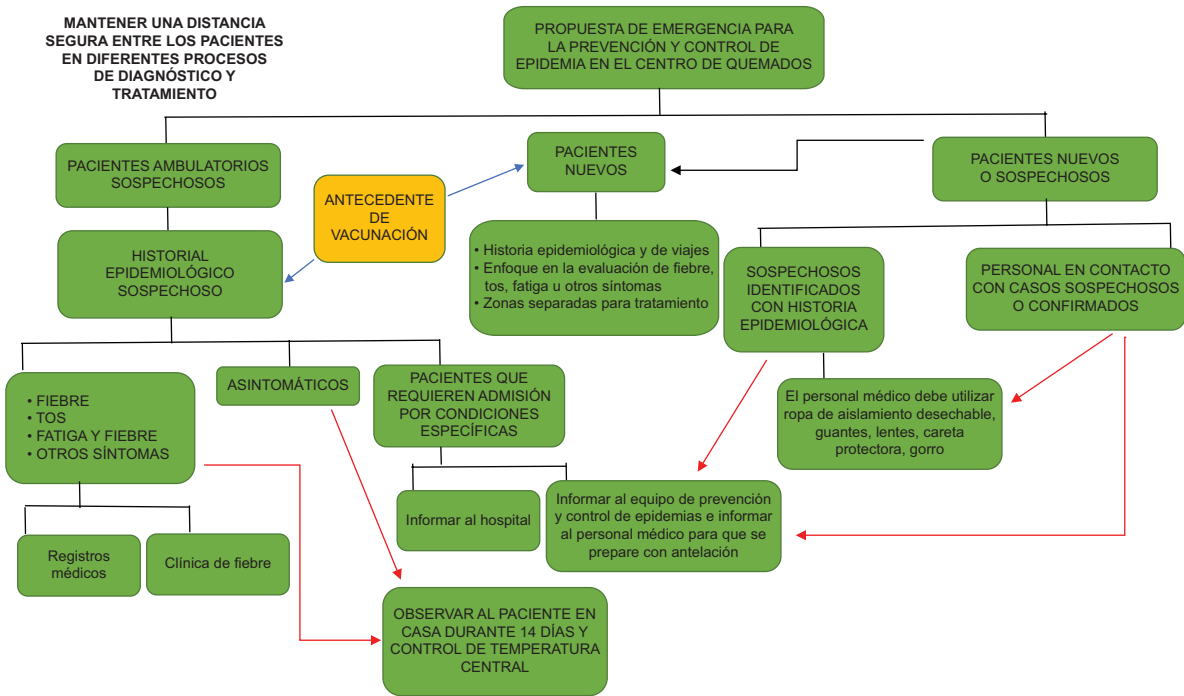


Figura 2. Plan para la prevención y el control de la epidemia.

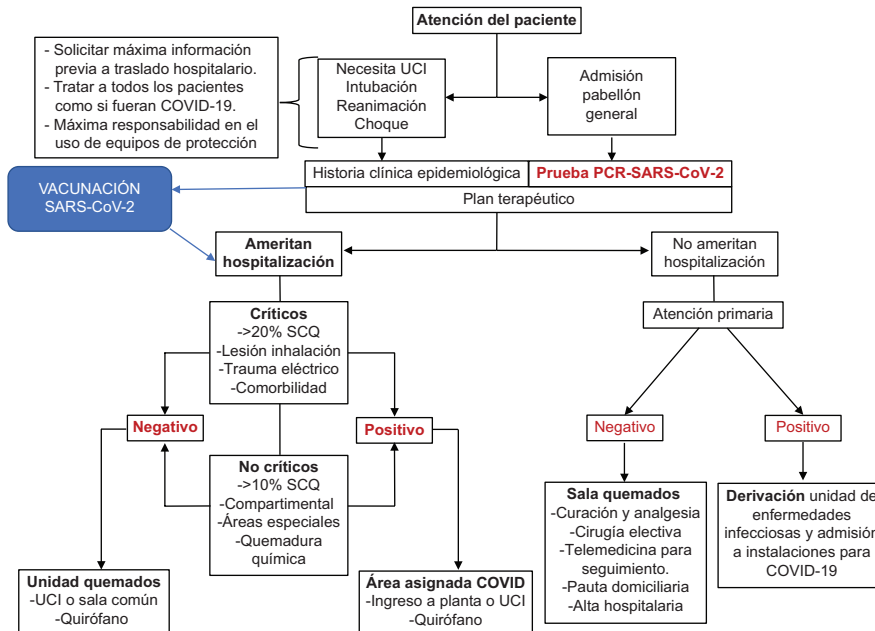


Figura 3. Algoritmo de atención del paciente quemado en tiempos de COVID-19. SCQ: superficie corporal quemada; UCI: unidad de cuidados intensivos.

cada hospital y la agencia superior administrativa, según el modelo del equipo de control de infecciones. El director y el jefe de enfermería son los responsables del control y la prevención de infecciones; el

equipo estará constituido por el jefe médico del hospital, un líder de enfermería, un especialista en control de infecciones clínico y de laboratorio, y el personal de microbiología (nivel de evidencia 3b)¹⁰.

Es importante informar a todos los profesionales de la salud sobre la seguridad personal, la detección y la actualización en la prevención y el control de infecciones. Todos los miembros deben estar familiarizados con el uso del equipo de protección personal y capacitados sobre el manejo de pacientes infectados, eliminación de apósitos y uso de ventilador. La fuerza laboral debe estructurarse para reducir la asistencia no productiva a los hospitales. Las pruebas de COVID-19 a los miembros de los equipos de quemados semanalmente pueden ayudar a prevenir infecciones futuras de transmisión en hospitales a través de personal de salud asintomático. Además, es importante enfatizar que todo el personal de salud debe contar con un esquema de vacunación completo para COVID-19¹¹ (nivel de evidencia 5).

Organización de acuerdo con la gravedad de la quemadura

- Quemaduras no graves: primeros auxilios, como enfriamiento de la quemadura con agua durante 20 minutos, seguido de colocación de un apósito limpio en el hogar. Se puede proporcionar orientación profesional a los pacientes mediante consulta a través de videollamada.
- Quemaduras graves: es prudente tratar a cada paciente en urgencias como paciente positivo a COVID-19. Todos los pacientes deben someterse a pruebas de temperatura, aparte de interrogarles acerca de historial de viajes, contacto cercano con un caso positivo o síntomas sugestivos de COVID-19 en las últimas 2 semanas, y antecedente de vacunación. Si el paciente es positivo, se debe informar al personal sanitario para tomar las medidas necesarias. Solo se debe permitir un familiar por paciente para evitar el hacinamiento. En caso de sospecha de quemadura por inhalación y necesidad de manejo avanzado de la vía aérea, se debe usar mascarilla N-95 junto con el equipo de protección personal completo. En el momento de la admisión se obtendrá el consentimiento informado para el riesgo de infección por COVID-19 junto con los riesgos asociados a los procedimientos quirúrgicos (nivel de evidencia 1b) (Fig. 3).

Organización y priorización de los procedimientos quirúrgicos

El *Royal College of Surgeons* y el *American College of Surgeons* en Irlanda brindan una guía completa

sobre la clasificación y la organización de los procedimientos quirúrgicos no urgentes, y la priorización de procedimientos, en pacientes quemados (Tabla 1).

Prevención dentro del quirófano

Todo el personal médico dentro del quirófano debe implementar estrictamente las medidas de protección estándar y la higiene de manos según las pautas de los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos para infecciones transmitidas por aire o por gotas. Se recomienda que tanto el equipo de anestesia como el de cirugía usen un respirador N95. En caso de que se trate de un paciente infectado, se deben tomar todas las medidas para reducir las salpicaduras de líquidos y la contaminación, y el tiempo de la cirugía debe minimizarse utilizando dispositivos apropiados, tales como grapas, ya que varios estudios han encontrado que la carga viral permanece en todos los fluidos corporales y en el humo de electrocauterización, por lo que es importante minimizar la generación de humo y evitar el uso del electrocauterio. Kampf et al.¹² encontraron que el SARS-CoV-2 sobrevive en las superficies de operación hasta 9 días, por lo que se corre el riesgo de contaminar otros quirófanos, pero puede inactivarse de manera eficiente mediante procedimientos de desinfección de superficies con etanol al 62-71%, peróxido de hidrógeno al 0.5% o hipoclorito de sodio al 0.1% en 1 minuto. Convencionalmente, los quirófanos utilizan un flujo de presión positiva; sin embargo, mientras se opera a un paciente con sospecha o confirmación de COVID-19 se recomienda utilizar un funcionamiento de presión negativa, y si no se encuentra disponible debe dejarse un tiempo mínimo de 30 minutos para el intercambio de aire completo entre una cirugía y otra¹³.

Manejo posoperatorio

Los pacientes deben permanecer aislados en el posoperatorio con una enfermera a cargo. Las medidas de rehabilitación pueden ser diferidas para evitar la exposición de otros profesionales.

Sistema de desinfección

El personal debe cumplir con una estricta higiene de manos para mejorar la prevención de la infección y la sala debe estar esterilizada y ventilada con esterilizador de aire tres veces al día, más de 30 minutos por cada vez; se debe evitar el aire acondicionado

Tabla 1. Sistematización de los tiempos de atención en pacientes quemados durante la pandemia de COVID-19

Procedimientos de emergencia, atención en las primeras 24 h	Procedimientos urgentes, atención en 72 h	Procedimientos que pueden ser diferidos hasta 4 semanas	Procedimientos que se pueden posponer hasta 3 meses	Procedimientos que se pueden posponer mas de 3 meses
Traqueostomía	Amputación	Deterioro funcional grave que causa contractura de cuello y articulaciones	Revisión de escara	Otras contracturas y cicatrices por quemaduras
Intubación endotraqueal	Desbridamiento de tejido necrótico o infectado	Microstomía	Procedimiento láser	Secuelas de traumatismos en las extremidades (cicatrices, reconstrucción)
Control de hemorragia	Quemaduras dérmicas profundas que requieren desbridamiento y cobertura	Ectropión que causa exposición corneal	Contracturas de articulaciones y cuello	Reconstrucción mamaria, cirugía de labio leporino y paladar hendido
Inserción de tubo torácico	Quemaduras profundas con exposición de estructuras críticas		Contracturas de extremidades	Lesiones benignas
Broncoscopia con fibra óptica			Injerto de piel electivo	
Fasciotomía			Cirugía de colgajo electiva	
Escarotomía			Corrección de alopecia	
Acceso venoso central			Corrección de deformidad del cuerpo	

central. Para la desinfección, 1000 mg/l de cloro y 75% de alcohol son los preferidos para limpiar la mesa quirúrgica; para el suelo se recomienda utilizar desinfectante que contenga cloro 1000 mg/l y no menos de 30 minutos por cada vez que se limpie.

Alta y seguimiento

Para el egreso del paciente se deben tomar en cuenta tanto criterios de la quemadura como criterios de COVID-19 y medidas de aislamiento. El seguimiento al egreso se puede realizar mediante teleconsulta, consultas en videos en la web o teléfonos inteligentes para asesoramiento. La fisioterapia es un componente esencial en la atención por quemaduras, y realizarla guiada a distancia puede ser una forma segura y conveniente de implementar la fisioterapia cuando esté indicada sin compartir los equipos hasta que estén desinfectados¹⁴ (nivel de evidencia 2b).

Traslado y recepción de los pacientes

Se deben discutir los casos derivados de otros centros a través de un video o una teleconferencia antes de mover al paciente, y clasificarlo apropiadamente para decidir el entorno y el momento del traslado. Las teleconsultas se han utilizado para el triaje y la clínica; las tomas de decisiones para pacientes con trauma y quemaduras en cirugía plástica han demostrado ser convenientes, confiables y baratas. En lugares donde tales sistemas no existen es una oportunidad para configurar la instalación y, una vez que la pandemia pase, puede ayudar enormemente a brindar atención en tiempo y además ser rentable para los pacientes.

Durante la pandemia, la adaptación de los centros de quemados es vital para asegurarse de que una recuperación exitosa restaure la prestación de servicios de atención médica de alta calidad¹⁵ (nivel de evidencia 5).

Vacunación para prevenir la infección por SARS-CoV-2

Las vacunas para prevenir la infección por SARS-CoV-2 se consideran el enfoque más prometedor para frenar la pandemia. A finales de 2020 ya estaban disponibles varias vacunas para su uso en diferentes partes del mundo, más de 40 vacunas candidatas estaban en ensayos en humanos y más de 150 estaban en ensayos preclínicos. La OMS mantiene una lista actualizada de las vacunas candidatas que se están evaluando. Se recomienda, tanto en el personal de salud como en la población en general, contar con el esquema de vacunación completo, ya que de esto también dependerá la gravedad en pacientes que requieran hospitalización¹⁶ (nivel de evidencia 5).

Discusión

La OMS, en este periodo en el que implementó medidas de aislamiento, distanciamiento social y más tarde métodos severos como el encierro, predispuso a las personas a pasar más tiempo en el entorno doméstico y, en consecuencia, condujo a una mayor exposición a productos desinfectantes que contienen etanol, alcoholes isopropílicos o peróxido de hidrogeno en diferentes concentraciones, y estas sustancias tóxicas e inflamables pueden provocar quemaduras¹⁷.

Se ha reportado un aumento en la incidencia de lesiones por quemaduras en el hogar durante la pandemia de COVID-19, de un 85% frente al 60% observado en el año 2019, probablemente secundario al resultado de aislamiento prolongado y evitación de visitas al hospital debido al temor de la exposición al virus SARS-CoV-2^{18,19}. También han aumentado las lesiones por cinta de fricción (caminadoras o bicicletas) en pacientes que realizan ejercicio en casa, causadas cuando los niños han colocado la mano cerca o debajo de la cinta en movimiento²⁰.

La calidad de vida de los sobrevivientes de quemaduras requiere mantener una conexión constante con un centro de quemados, con seguimiento en la comunidad después del alta y participación en sistemas de apoyo, que resultan ser recursos limitados en esta pandemia, pues con el inicio rápido de esta el acceso a atención médica y cirugía reconstructiva electiva está restringido. El aislamiento y la capacidad limitada para el contacto social pueden exacerbar el trastorno de estrés postraumático y la depresión, y obstaculizar aún más la recuperación de las quemaduras. Aunque una propuesta es el uso de internet o el acceso por vía telefónica a programas de apoyo y consultas virtuales, la gran mayoría de la población queda en riesgo sin la posibilidad del equipo y las finanzas para participar²¹.

El año 2020 ha traído cambios en los servicios de la salud sin precedentes en todo el mundo, y puede que las clínicas virtuales se conviertan en parte del día a día de la atención del paciente.

Los pacientes con quemaduras representan una forma diferente o a menudo más compleja de atención, pues pueden presentar necesidades psicológicas complicadas, problemas de manejo de cicatrices y secuelas a largo plazo que no se pueden tratar de forma remota. En la literatura actual existen innumerables artículos que citan los beneficios de las consultas a distancia para los médicos, pero no ha habido discusión sobre si satisfacen o no las necesidades de los pacientes con quemaduras²².

Los factores que influyen en la estancia hospitalaria de los pacientes ingresados en centros de quemados son la gravedad de la quemadura, las complicaciones en el hospital, la comorbilidad y el estado socioeconómico del paciente²³.

Conclusiones

A medida que se acerca la segunda ola de la epidemia, en muchos países nos corresponde reflexionar

sobre nuestra experiencia durante la primera para proteger nuestro tiempo de funcionamiento y asignación, y continuar adaptándonos para asegurar que la atención ambulatoria y hospitalaria de los pacientes sea efectiva y oportuna²⁴.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento de ningún tipo.

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

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Yi T, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:199-207.
- Azzena B, Giovanni FA, De Lazzari A, Valotto G, Pontini A. Burn unit admission and management protocol during COVID-19 pandemic. *Burns.* 2021;47:52-7.
- Barret JP, Chong SI, Depetris N, Fisher MD, Luo G, Moiem N, et al. Burn center function during the COVID-19 pandemic: an international multi-center report of strategy and experience. *Burns.* 2020;46:1021-35.
- Al-Benna S, Gohritz A. Availability of COVID-19 information from national and international burn society websites. *Ann Burns Fire Disasters.* 2020;33:3.
- Zieliński M, Wróblewski P, Kozielski J. Proposed practice guidelines for burn centres in the context of the SARS-CoV-2 pandemic. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52:245-8.
- Nischwitz S, Popp D, Sawetz I, Smolle C, Tuca A, Luze H, et al. Burns in pandemic times. The Graz way towards COVID-19 and back. *Burns.* 2021;47:234-9.
- Kumar S, Kain R, More A, Sheth S, Arumugam PK. Burns and COVID-19 — initial experience and challenges. *J Burn Care Res.* 2020;23:217.
- Calderón ME, Soto CD, Alzate AR, Ríos MA, Troncoso EO, Ibarra CM, et al. El quirófano de quemados en la pandemia por coronavirus. *Rev Arg Cirg Plast.* 2020;26:84-7.
- Siyuan M, Zhiqiang Y, Yizhi P, Jing C, Haisheng L, Qizhi L, et al. Experience and suggestion of medical practices for burns during the outbreak of COVID-19. *Burns.* 2020;46:749-55.
- Li N, Liu T, Chen H, Liao J, Li H, Luo Q, et al. Management strategies for the burn ward during COVID-19 pandemic. *Burns.* 2020;46:756-61.
- Saha S, Kumar A, Dash S, Singhal M. Managing burns during COVID-19 outbreak. *J Burn Care Res.* 2020;41:1033-6.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104:246-51.

13. Toh VV, Antrum JHG, Sloan B, Austin O, Muthayya P. Management of COVID-19 in burns patients: the experience of a UK burn centre. *Burns*. 2020;46:1710-2.
14. Ma B, Fan X, Kong W, Xiao S, Zhu S, Yao M, et al. Expert consensus on clinical practice of burn units in Shanghai during the COVID-19 epidemic. *J Burn Care Res*. 2021;42:642-5.
15. Miranda BH, Hughes WRM, Pinto-Lopes R, Mathur BS, Ramakrishnan VV, Sood MK. St Andrew's COVID-19 Surgery Safety (StACS) study: elective plastic surgery, trauma and burns. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74:211-22.
16. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. (Consultado el 20-10-2020.) Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
17. Valente TM, Ferreira LPS, Silva RAD, Leite JMRS, Tiraboschi FA, Barboza MCC. Brazil COVID-19: change of hospitalizations and deaths due to burn injury? *Burns*. 2021;47:499-501.
18. Goodwin NS. Burn first aid issues again — “Not seeing the forest for the trees”. *Burns*. 2021;47:970-2.
19. Chu H, Reid G, Sack A, Heryet R, Mackie I, Sen SK. Changes in burn referrals and injuries during Covid-19. *Burns*. 2020;46:1469-70.
20. Sayed MA, Walsh K, Sheikh Z. COVID-19 and the rise of the full 'Fitness' friction burn. *Burns*. 2020;46:1717.
21. Ryan CM, Stoddard FJ, Kazis LE, Schneider JC. COVID-19 pandemic and the burn survivor community: a call for action. *Burns*. 2021;47:250-1.
22. Brady C. COVID virtual burns clinics — logistical advantages and the patient perspective. *Burns*. 2021;47:961-2.
23. Farroha A. Reduction in length of stay of patients admitted to a regional burn centre during COVID-19 pandemic. *Burns*. 2020;46:1715.
24. Rogers AD, Cartotto R. The impact of COVID-19 on burn care at a major regional burn center. *J Burn Care Res*. 2021;42:110-1.

El VNTR del gen *ATXN2* como biomarcador de tromboflebitis en pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19

VNTR of the *ATXN2* gene as a biomarker of thrombophlebitis in patients with type 2 diabetes and COVID-19

Claudia B. Montaño-Montejano¹, Diana García-Cruz¹, José Domínguez-Rodas², Alejandro Domínguez-Cabrera², Eric Ruiz-Balderas³, Sabina López-Toledo⁴ y Sergio A. Ramírez-García^{4*}

¹Departamento de Biología Molecular y Genómica, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco; ²Servicios Médicos Profesionales Particulares A.C. Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca; ³Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara, El Country, Villahermosa, Tabasco; ⁴CB-Xpert Laboratorio de Patología Clínica, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca. México

Señores editores:

Retomamos la importancia de los artículos publicados por Carrillo-Esper et al.¹ sobre la coagulopatía por COVID-19, y por Ramírez et al.² sobre la trombofilia en la diabetes. En este sentido, adicionalmente analizamos en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) como marcador de riesgo la expansión (CAG)_n en el gen *ATXN2*, ya que está asociada con la diabetes, y con parámetros hematológicos metabólicos e inflamatorios, como los niveles de hemoglobina, el incremento del hematocrito, la concentración media de hemoglobina, el volumen corpuscular medio y el recuento de plaquetas³⁻⁵. Considerando que la DM2 es un factor de susceptibilidad para la infección por SARS-CoV-2, exploramos el riesgo para tromboflebitis superficial en 184 diabéticos genotipificados previamente para la expansión (CAG)_n en *ATXN2* (Fig. 1), que presentaron COVID-19 y que eran portadores de enfermedad vascular periférica crónica. Así, 38 diabéticos presentaron tromboflebitis superficial exacerbada durante la infección, encontrando un incremento del riesgo relativo de 2.6 para los que fueron portadores de genotipos con alelos mayores de 23 repetidos (Tabla 1). Por el contrario, tener un alelo de 23 o de menor número de repetidos reduce el riesgo. Además, en nuestra genoteca de 42 pacientes con ataxia espinocerebelosa de tipo 2

autosómica dominante (SCA2) detectamos un caso con trombofilia, el cual era portador del genotipo 22/52. Finalmente, la SCA2 es una patología con alto riesgo para DM2, para COVID-19 y para el desarrollo de microangiopatía aguda trombótica. Por lo tanto, nuestro estudio sugiere que las expansiones largas dentro del rango normal y mutante del VNTR del gen *ATXN2* son un factor de riesgo para la coagulopatía por COVID-19 y para trombofilia en pacientes con SCA2. Así, el VNTR podría ser utilizado como un biomarcador predictivo para iniciar la tromboprofilaxis tempranamente en estos grupos vulnerables. Dada la diversidad genética poblacional y la frecuencia de COVID-19, requerirá su comprobación en estudios de réplica epidemiológicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONACYT por la beca CONACYT 827836 para la realización de estudios de Posgrado de Doctorado en Genética Humana a favor de Claudia B. Montaño-Montejano.

Financiamiento

Los autores declaran que este artículo está financiado por la Universidad de Guadalajara, PRO-SNI-2020 y 2021 a favor de D. García Cruz.

Correspondencia:

*Sergio A. Ramírez-García

Calle Guillermo Rojas Mijangos, S/N
C.P. 70800, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México
E-mail: sergio7genetica@hotmail.com

Fecha de recepción: 17-07-2021
Fecha de aceptación: 27-07-2021
DOI: 10.24875/CIRU.21000595

Cir Cir. 2022;90(3):427-428
Contents available at PubMed
www.cirugiyacirujanos.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/>).

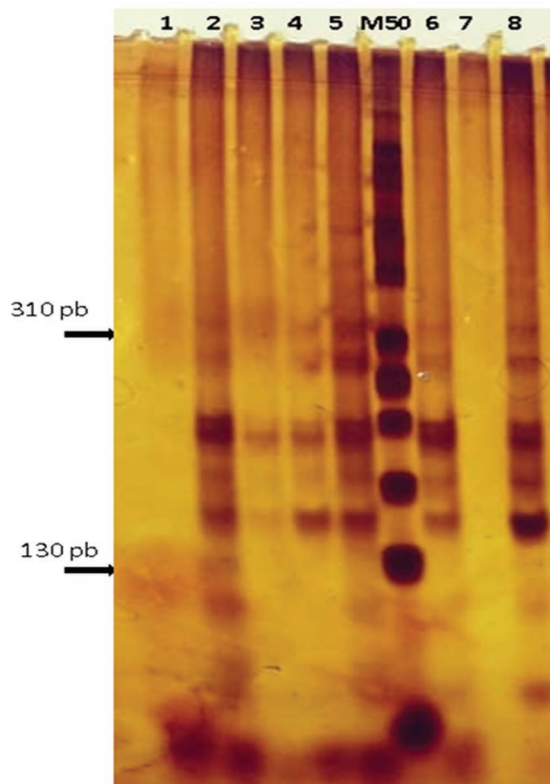


Figura 1. Electroforesis de poliacrilamida 6% (19:1), estandarización del VNTR (CAG)*n* del gen ATXN2 por PCR-punto final. Programa de amplificación de 28 ciclos, desnaturalización inicial a 96 °C durante 5 minutos, desnaturalización 1 minuto a 96 °C, alineación 1 minuto a 59 °C, elongación 30 segundos a 72 °C y elongación final 1 minuto a 72 °C^{4,5}. Carril 1: muestra blanco. Carril 2: muestra de ADN a 4 Mm (MgCl₂). Carril 3: muestra a 1.5 mM (MgCl₂). Carril 4: muestra ADN 2 mM (MgCl₂). Carril 5: muestra ADN 2.5 mM (MgCl₂). Carril 6: muestra de paciente SCA2 2 mM (MgCl₂). Carril 7: muestra blanco. Carril 8: muestra ADN 3 Mm (MgCl₂). Carril 9: muestra ADN 3 Mm (MgCl₂). Carril 11: muestra ADN 3 Mm (MgCl₂). La banda de 130 pares de bases corresponde al alelo de 22 repetidos CAG, mientras que la banda de 310 pares de bases corresponde al alelo de 52 repetidos; por lo tanto, la muestra analizada corresponde a un paciente heterocigoto con genotipo 22/52 repetidos CAG^{4,5}.

Tabla 1. Asociación del VNTR de ATXN2 con tromboflebitis en pacientes con diabetes tipo 2

Genotipos (n.º de repeticiones)	Grupo A: diabéticos con tromboflebitis y COVID-19	Grupo B: diabéticos sin tromboflebitis y sin COVID-19	Grupo C: portadores de COVID-19
18/22	0	0	5
22/22	0	125	87
22/23	0	21	0
22/24	10	0	0
22/25	8	0	0
22/27	5	0	0
22/29	10	0	0
22/30	5	0	0

Alelos (n.º de repeticiones)	N.º de cromosomas	N.º de cromosomas	N.º de cromosomas
18	0	0	5
22	48	271	179
23	0	21	0
24	10	0	0
25	8	0	0
27	5	0	0
29	10	0	0
30	5	0	0

En análisis de genotipos a partir del punto de corte de más de 23 repeticiones se encuentra una asociación con la tromboflebitis, con una X² corregida de Yates de 17.99 (p = 0.00002) y un riesgo relativo de 19.21 con un intervalo de confianza del 95% de 2.679-137.7, explicando una fracción etiológica en población del 92.36% y una fracción etiológica en expuestos del 94.79%. Al comparar la distribución de alelos a partir del punto de corte de 23 o menos repeticiones entre los grupos A y B se observa una asociación como factor de protección con una X² corregida de Yates de 124.8 (p < 0.0000001), un riesgo relativo de 0.1544 con un intervalo de confianza del 95% de 0.1184-0.2014, una fracción prevenible poblacional del 75.35% y una fracción prevenible en expuestos del 84.56%.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- 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
- Ramírez-García SA, García-Cruz D, Dávalos NO, López S, Landeta S, Domínguez RJJ, 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.
- Ramírez-García SA, Sánchez J, Ortega D, Ramírez E, García-Cruz D. Ataxina-2, nuevo blanco en enfermedades genéticas complejas. *Gac Med Mex.* 2019;155:58-62.
- Flores LJ, Dávalos NO, García-Cruz D, Madrigal PM, Ruiz R, Aguilar ME, et al. El polimorfismo (CAG)*n* del gen ATXN2, nuevo marcador de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40:318-24.
- Magaña JJ, Vergara MD, Sierra M, García E, Rodríguez F, Gómez MR, et al. Molecular analysis of the CAG repeat among patients with type-2 spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Gac Med Mex.* 2008;144:413-8.

Enantema palatofaríngeo en las variantes genéticas de la COVID-19 y su sensibilidad

Palato-pharyngeal enanthem in the genetic variants of the COVID-19 and its sensitivity

Sergio A. Ramírez-García*

Grupo de Investigación Biología Molecular, Derecho y Nutrición Traslacional (CA-UNISIS-10), Universidad de la Sierra Sur, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México

Señores editores:

En referencia al trabajo publicado por Domínguez-Rodas et al.¹ sobre el enantema palatofaríngeo como hallazgo temprano de COVID-19, es importante señalar que se puede presentar en la etapa prepatogénica, se va extendiendo y desaparece cuando la viremia es negativa; por ello, es útil como marcador diagnóstico y de evolución. En una cohorte de 174 familiares de pacientes con COVID-19, siendo asintomáticos, pero RT-qPCR (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real) positivos, estuvo presente este enantema. En otra cohorte de 145 familiares de pacientes con COVID-19 que se hicieron la prueba rápida de detección de antígenos por su cuenta con resultado negativo, con enantema palatofaríngeo positivo todos fueron RT-qPCR positivos para SARS-CoV-2. Estos hallazgos sugieren que el enantema es un marcador clínico que está presente desde el periodo prepatogénico viral (Fig. 1). Por otra parte, tiene mayor sensibilidad que una prueba rápida de antígenos, la cual es positiva hasta que la viremia es significativa, y para esto pueden pasar entre 1 y 7 días, lo cual es un tiempo valioso para el tratamiento temprano. En este sentido, el enantema es un marcador que se correlaciona al 100% con la RT-qPCR², más sensible que las pruebas serológicas y que la prueba rápida de antígenos.

Finalmente, hemos detectado el exantema en los casos de COVID-19 infectados con la cepa original de Wuhan, en los linajes Alpha Q, Beta linaje B.1.1351 y variantes Gamma linajes P.1 y Epsilon (B.1.43 y B.1.43). Sin embargo, no se presenta en los casos con la variante inglesa alfa, linaje B.1.1.7, clado GR. En los casos con la variante delta linaje B.1.617.2, se presenta enantema racemoso. Con estas consideraciones, el enantema palatofaríngeo nos puede también ayudar en la clínica para identificar la variante genética del SARS-CoV-2 e iniciar un tratamiento personalizado. Este conocimiento es importante que lo tengan en cuenta los médicos de primer nivel o de primer contacto, y es muy útil para reducir la mortalidad de la COVID-19 en México y en todo el mundo, a través del diagnóstico temprano mediante detección del enantema palatofaríngeo.

Agradecimientos

El autor agradece a CB-Xpert Laboratorio de Patología Clínica, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México, y a Servicios Médicos Profesionales Particulares A.C. Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México.

Financiamiento

Este artículo fue financiado por CB-Xpert Laboratorio de Patología Clínica, Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca,

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: 13-10-2021

Fecha de aceptación: 23-11-2021

DOI: 10.24875/CIRU.21000769

Cir Cir. 2022;90(3):429-430

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

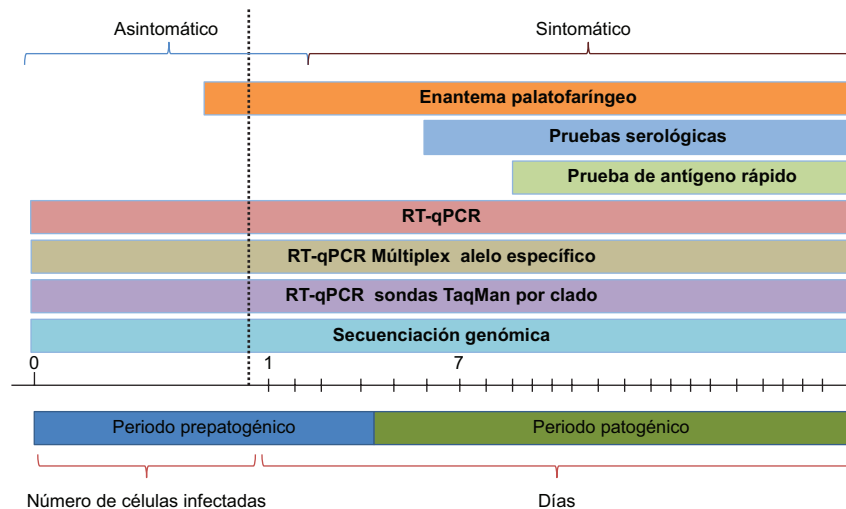


Figura 1. Comparación del enantema palatofaríngeo como marcador clínico en la COVID-19.

México, y por Servicios Médicos Profesionales Particulares A.C. Miahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Domínguez-Rodas J, Ramírez-García SA, Dávalos-Rodríguez NO, Cabrera-Pivaral CE. Enantema vesicular palatofaríngeo, hallazgo temprano de COVID-19. *Cir Cir.* 2021;89:692-3.
2. Hernández MT, Pérez ML, Romero DC, Martínez CM, Mayoral G, Sánchez NLM, et al. Analysis of SARS-CoV-2 mutations in Mexico, Belize, and isolated regions of Guatemala and its implication in the diagnosis. *J Med Virol.* 2021;93:2099-114

Deficiencias metodológicas en el artículo «Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad»

Methodological deficiencies on the paper “Hypoalbuminemia as a mortality predictor”

Manuel Gil-Vargas*

División de Cirugía, Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, Puebla, México

El artículo «Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad»¹ es un trabajo muy bueno, pero cuenta con una serie de anomalías desde el punto de vista metodológico que me gustaría citar:

- Si estamos hablando de que es un trabajo de «predicción», se debió hacer como análisis estadístico una regresión lineal. En este procedimiento estadístico solo hay una variable cuantitativa, pero más de una variable dependiente².
- Maneja un análisis de razón de momios (OR, *odds ratio*) con intervalo de confianza del 95%, lo cual nos habla de un estudio de casos y controles. Entonces, dentro de las conclusiones, sería que muestra una asociación positiva y no un predictor de mortalidad. En caso de ser un estudio de cohorte, la medida de impacto a utilizar sería el riesgo relativo. Los valores obtenidos en la OR indican una muestra heterogénea, además de que es muy pequeña, tal como se menciona como limitante en la discusión^{3,4}.
- Menciona además que para las variables categóricas se realizó un análisis con la prueba de ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher, pero no se ve en las tablas ninguna variable de esta índole⁵.
- En la figura 1 se muestra una gráfica de caja brazos y esta se aplica para medianas, mencionando además el valor de p. Si ocupó medianas, entonces la estadística empleada sería estadística no paramétrica (U de Mann-Whitney). Esto no se refleja en la metodología. Y en caso de utilizar

medias, entonces la t de Student sería la adecuada (estadística paramétrica)^{6,7}.

Financiamiento

El autor declara que no existe financiamiento.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe 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. Saucedo-Moreno EM, Fernández-Rivera E, Ricárdez-García JA. Hipoalbuminemia como predictor de mortalidad en sepsis de origen abdominal. *Cir Cir.* 2020;88(4):481-484. doi:10.24875/CIRU.20001712

Correspondencia:

*Manuel Gil-Vargas

11 Oriente 1826, Torre 1-503
C.P. 72501, Puebla, Pue., México
E-mail: gilvm@yahoo.com

Fecha de recepción: 04-08-2020

Fecha de aceptación: 27-08-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000851

Cir Cir. 2022;90(3):431-432

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/>).

2. Saucedo-Moreno EM, Fenig-Rodríguez J. Statistics in surgery, how to understand and apply basic concepts. *Cir Cir.* 2019;87:692-7.
3. Hernández-Ávila M, Garrido-Latorre F. Diseño de estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México.* 2000;42:144-54.
4. Solís Sánchez G, Orejas Rodríguez-Arango G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (II): diseños en investigación epidemiológica. *An Esp Pediatr.* 1998;49:527-38.
5. Talavera JO, Rivas-Ruiz R. Pertinencia de la prueba estadística. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51:289-94.
6. Rivas-Ruiz R, Moreno-Palacios J, Talavera JO. Diferencias de medianas con la U de Mann-Whitney. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51:414-23.
7. Talavera JO. I. Diseños de investigación. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49:53-8.