

# ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Universidad de la República  
Uruguay

TERCERA ÉPOCA  
VOLUMEN 6  
NÚMERO 1  
2019



Foto: G. Kloetzer (Tarquifilm-PEDECIBA)

ISSN 2301-1254





# ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

Universidad de la República, Uruguay  
AnFaMed

## Director y editor responsable

Eduardo R. Migliaro, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

**Comité Ejecutivo** Patricia Braga  
Silvia Chifflet  
Gonzalo Ferreira  
Omar Macadar  
Eduardo R. Migliaro  
Teresa Morelli  
Marcela Vázquez

**Editora Ejecutiva** Teresa Morelli

**Consejo Editor** José Badano, Institut Pasteur, Montevideo, Uruguay  
Ricardo Benavente, Biocenter, University of Würzburg, Germany  
Patricia Braga, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Ernesto Cairoli, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Silvia Chifflet, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Francisco Cópola, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Mauricio Cuello, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Adriana Fernández, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Federico Ferrando, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Gonzalo Ferreira, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Gustavo Folle, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay  
Mariana Gómez Camponovo, Polo Salud Comunitaria. CENUR Noroeste, Uruguay  
Carlos González, Universidad de Valparaíso, Chile  
Julio Hernández, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay  
Nelia Hernández, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Fernando Machado, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Julio César Medina Presentado, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Verónica Milesi, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, Argentina  
Eduardo Mizraji, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay  
Mónica Pujadas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Carlos Romero, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Omar Rompani, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Rossana Sapiro, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Gisselle Tomasso, Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica, Montevideo, Uruguay  
Claudia Treviño, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico

**Consejo Asesor** Luis Barbeito, Institut Pasteur, Montevideo, Uruguay  
Enrique Barrios, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Mario Calcagno, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico  
Jorge Castro, Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande, Brazil  
Francisco Crestanello, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Lucía Delgado Pebé, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Juan Ignacio Gil, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Ramón Latorre, Universidad de Valparaíso, Chile  
Omar Macadar, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Nelson Mazzuchi, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Elia Nunes, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Eduardo Osinaga, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Jorge Quian, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Rafael Radi, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Enrique Pons, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay  
Eduardo Rios, Medical College, Rush University, United States  
Cristina Touriño, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

**Asist. de ed. y corr. bibliográfica** Marcela Vázquez, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay

---

An Facultad Med (Univ Repúb Urug)

Tercera época | Volumen 6, número 1, 2019

Facultad de Medicina, Universidad de la República

Gral. Flores 2125, 11800 Montevideo, Uruguay

<http://anfamed.edu.uy> | [anfamedudelar@gmail.com](mailto:anfamedudelar@gmail.com)

# TABLA DE CONTENIDO

## I. REVISIÓN INVITADA

- Los ARNs no codificantes largos y su vinculación con las patologías testiculares** 10

*María F. Trovero y Adriana Geisinger*

## II. ARTÍCULOS ORIGINALES

- Correlación cito-histológica en tumores de glándula parótida** 28

*Juan Cavo, Federico Cancela, Andrés Munyo, Alejandro Noria y Gustavo Costas*

- Factores asociados con bajo puntaje de Apgar en la maternidad del Centro Hospitalario Pereira Rossell** 35

*María Fernanda Nozar, Josefina Tarigo y Verónica Fiol*

- Desarrollo de la resección colo-rectal mínimamente invasiva en un servicio de cirugía universitario** 45

*Javier Chinelli Ramos, Juan M. Costa y Gustavo Rodríguez Temesio*

- Infecciones respiratorias agudas bajas graves en niños menores de 6 meses hospitalizados. Análisis de factores de riesgo de gravedad** 57

*Nancy De Olivera, Gustavo Giachetto, Andrea Haller, Cristina Figueroa y Fiorella Cavalleri*

- Gastrosquisis: análisis de situación entre los años 2011 y 2016 en el Hospital Pediátrico Pereira Rosell** 67

*Martín Ormaechea*

- Mielopatía cervical espondilótica; resultados clínicos post laminoplastia** 77

*Juan Manuel Velasco, Santiago Sapriza, Nicolás Galli, Fernando García, Leonardo Pereyra y A. Rocchietti*

- Abscesos residuales en apendicitis aguda. Comparación entre abordaje laparotómico vs. laparoscópico** 87

*María Cecilia Laguzzi, Florencia Rodríguez, Juan Martín Costa, Javier Chinelli, Julio Rappa, Julio Trostchansky, Pablo Valsangiacomo y Gustavo Rodríguez Temesio*

- Hallazgos en gammagrafía con análogos de la somatostatina (Tc-99m HYNIC-TOC) en metástasis sobre cuero cabelludo como debut en un tumor neuroendocrino de origen incierto** 97

*Adriana Rosales Morales, Marylin Acuña Hernández y Leonardo Cadavid Blanco*

## III. NOTICIAS Y PERSPECTIVAS

- 65.° Aniversario del Hospital de Clínicas. Semana Académica 2018** 100

# TABLE OF CONTENTS

## I. GUEST REVIEW

- Long Non-Coding RNAs and Their Involvement in Testicular Pathologies** 10

*María F. Trovero & Adriana Geisinger*

## II. ORIGINAL ARTICLES

- Cyto-Histological Correlation in Tumors of the Parotid Gland** 28

*Juan Cavo, Federico Cancela, Andrés Munyo, Alejandro Noria & Gustavo Costas*

- Factors Associated with Low Apgar Score in the Maternity of Pereira Rossell Hospital** 35

*María Fernanda Nozar, Josefina Tarigo & Verónica Fiol*

- Development of Minimally Invasive Colo-Rectal Resection in a University Surgery Service** 45

*Javier Chinelli Ramos, Juan M. Costa & Gustavo Rodríguez Temesio*

- Low Acute Breathing Respiratory Infections in Children Under 6 Months Hospitalized. Analysis of Risk Factors of Gravity** 57

*Nancy De Olivera, Gustavo Giachetto, Andrea Haller, Cristina Figueroa & Fiorella Cavalleri*

- Gastroschisis: Study Of the Situation In the Period Between 2011-2016 at the Pereira Rossell Pediatric Hospital** 67

*Martin Ormaechea*

- Spondylotic Cervical Myelopathy; Clinical Results After Laminoplasty** 77

*Juan Manuel Velasco, Santiago Sapriza, Nicolás Galli, Fernando García, Leonardo Pereyra & A. Rocchietti*

- Residual Abscesses in Acute Appendicitis. Comparison between Laparotomy Vs. Laparoscopic** 87

*María Cecilia Laguzzi, Florencia Rodríguez, Juan Martín Costa, Javier Chinelli, Julio Rappa, Julio Trostchansky, Pablo Valsangiacomo & Gustavo Rodríguez Temesio*

- Findings Insomatostatin Analogue Scintigraphy (99mtc-HYNIC-TOC) in Scalp Metastasis as Debut in a Neuroendocrine Tumor of Uncertain Origin** 97

*Adriana Rosales Morales, Marylin Acuña Hernández & Leonardo Cadavid Blanco*

## III. NEWS AND VIEWS

- 65th Academic Week, University Hospital. 2018** 100

## I. ARTIGOS DE REVISÃO (CONVIDADO)

- RNAs longos não-codificantes e sua ligação com patologias testiculares** 10

*María F. Trovero e Adriana Geisinger*

## II. ARTIGOS ORIGINAIS

- Correlação cito-histológica em tumores da glândula parótida** 28

*Juan Cavo, Federico Cancela, Andrés Munyo, Alejandro Noria e Gustavo Costas*

- Fatores associados com baixa pontuação de Apgar na maternidade do Centro Hospitalar Pereira Rossell** 35

*María Fernanda Nozar, Josefina Tarigo e Verónica Fiol*

- Desenvolvimento de ressecção colo-rrretal minimamente invasiva em serviço de cirurgia universitária** 45

*Javier Chinelli Ramos, Juan M. Costa e Gustavo Rodríguez Temesio*

- Baixas infecções respiratórias agudas em crianças menor de 6 meses hospitalizadas. Análise de fatores de risco de gravidade** 57

*Nancy De Olivera, Gustavo Giachetto, Andrea Haller, Cristina Figueroa e Fiorella Cavalleri*

- Gastrosquise: análise da situação entre 2011 e 2016 no Hospital Pediátrico Pereira Rosell** 67

*Martin Ormaechea*

- Mielopatia cervical espondilótica; resultados clínicos após laminoplastia** 77

*Juan Manuel Velasco, Santiago Sapriza, Nicolás Galli, Fernando García, Leonardo Pereyra e A. Rocchetti*

- Abcessos residuais na apendicite aguda. Comparação entre laparotômico vs. laparoscópico** 87

*María Cecilia Laguzzi, Florencia Rodríguez, Juan Martín Costa, Javier Chinelli, Julio Rappa, Julio Trostchansky, Pablo Valsangiacomo e Gustavo Rodríguez Temesio*

- Achados em cintilografia com análogos de somatostatina (Tc-99m HYNIC-TOC) em metástases no couro cabeludo como estréia em um tumor neuroendócrino de origem incerta** 97

*Adriana Rosales Morales, Marylin Acuña Hernández e Leonardo Cadavid Blanco*

## III. NOTÍCIAS E PERSPECTIVAS

- 65ª Semana do Hospital Universitário. Ano 2018** 100

# Los ARNs no codificantes largos y su vinculación con las patologías testiculares

## Long Non-Coding RNAs and Their Involvement in Testicular Pathologies

## RNAs longos não-codificantes e sua ligação com patologias testiculares

María F. Trovero<sup>1</sup> y Adriana Geisinger<sup>2</sup>

### Resumen:

Si bien la porción del genoma destinada a la síntesis de proteínas es muy pequeña, actualmente se sabe que casi todo el genoma se expresa bajo forma de ARNs no codificantes. Entre dichos ARNs se encuentran los ARNs no codificantes largos (lncRNAs). Aunque los lncRNAs han sido muy poco estudiados, recientemente han comenzado a centrar la atención de los investigadores, al descubrirse que los mismos pueden desempeñar diversas funciones en la regulación de la expresión génica. Además, su vinculación con patologías ha comenzado a ser puesta de manifiesto. Curiosamente, la cantidad de lncRNAs presentes en el testículo es abrumadoramente mayor que en cualquier otro órgano o tejido estudiado. Los perfiles de expresión de estos lncRNAs varían significativamente a lo largo de la espermatogénesis, y algunas evidencias sugieren que al menos algunos de ellos podrían participar en el proceso de formación de células germinales masculinas. No obstante, el conocimiento sobre el tema es aún muy escaso. En este trabajo revisamos la información disponible sobre la expresión de lncRNAs en el testículo y sus posibles funciones. Asimismo, analizamos algunos ejemplos que ilustran la participación de lncRNAs en el desarrollo de patologías como la infertilidad y el cáncer testicular.

**Palabras clave:** ARNs no codificantes largos, lncRNAs, espermatogénesis, testículo, patología testicular.

### Abstract:

Although the portion of the genome devoted to protein synthesis is very small, it is now known that almost the entire genome is expressed as non-coding RNAs. Among them, there are long noncoding RNAs (lncRNAs). Despite that lncRNAs have been very poorly studied, they have recently started to focus the attention of researchers, as it has been found out that lncRNAs can perform diverse functions in the regulation of gene expression. Moreover, their involvement in pathologies is being revealed. Intriguingly, the amount of lncRNAs in the testis is overwhelmingly higher than in any other analyzed organ or tissue. LncRNA expression profiles

<sup>1</sup>Departamento de Biología Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE), Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0001-9257-6979

<sup>2</sup>Sección Bioquímica/Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. Departamento de Biología Molecular, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE). Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-3995-9185

Contacto: adriana.geisinger@gmail.com

significantly vary along spermatogenesis, and some evidence suggests that at least some of them could participate in the formation of male germ cells. However, knowledge on the subject is still very scarce. In this work we review the available information on the expression of lncRNAs in testis and their possible roles. We also analyze some examples that illustrate the participation of lncRNAs in the development of pathologies such as infertility and testicular cancer.

**Keywords:** Long Non-Coding Rnas, Lncrnas, Spermatogenesis, Testis, Testicular Pathology.

### Resumo:

Embora a porção do genoma usada para a síntese proteica seja muito pequena, sabe-se agora que quase todo o genoma é expresso na forma de RNAs não-codificantes. Entre esses RNAs estão os longos RNAs não codificantes (lncRNAs). Embora os lncRNAs tenham sido pouco estudados, eles recentemente começaram a focar a atenção dos pesquisadores, ao descobrirem que podem desempenhar diversas funções na regulação da expressão gênica. Além disso, sua ligação com as patologias começou a ser revelada. Curiosamente, a quantidade de lncRNAs presentes nos testículos é esmagadoramente maior do que em qualquer outro órgão ou tecido estudado. Os perfis de expressão destes lncRNAs variam significativamente ao longo da espermatogênese, e algumas evidências sugerem que pelo menos alguns deles poderiam participar no processo de formação de células germinativas masculinas. No entanto, o conhecimento sobre o assunto ainda é muito escasso. Neste trabalho, revisamos as informações disponíveis sobre a expressão de lncRNAs no testículo e suas possíveis funções. Também analisamos alguns exemplos que ilustram a participação dos lncRNAs no desenvolvimento de patologias como infertilidade e câncer testicular.

**Palavras-chave:** RNAs longos não codificantes, lncRNAs, espermatogênese, testículos, patologia testicular.

### *El descubrimiento de los ARNs no codificantes largos y sus características*

Durante varias décadas el dogma central de la biología molecular afirmaba que el ADN era leído a ARN (proceso conocido como transcripción) y a continuación dicha información era “traducida” para la síntesis de proteínas como producto final, para cumplir con los diversos procesos y funciones celulares. Estos ARNs que llevan el mensaje para la síntesis de proteínas son los ARNs mensajeros (ARNm). Se conocían además algunos ARNs que si bien se producían, no eran traducidos luego a proteína. Tal es el caso de los ARNs ribosomales y ARNs de transferencia, que constituyen partes esenciales en la maquinaria de la síntesis proteica.

Con el advenimiento de las nuevas tecnologías de secuenciación a gran escala (secuenciación masiva, o NGS por su sigla en inglés) se ha revelado que, sorprendentemente, la proporción de genoma transcrito a ARN pero que no produce proteínas (ARN no codificante, ya que no contiene el código que especifica su traducción a proteína) es mucho mayor de lo que previamente se estimaba. En humanos, por ejemplo, el ADN no codificante para proteínas alcanza el 98% del genoma, si bien la mayoría es activamente transcrito, es decir, se producen ARNs a partir del mismo<sup>(1)</sup>. Esto hace suponer que, dado el gasto energético que ello conlleva para las células, no todo este ARN no codificante sería simplemente “basura” o “ruido transcripcional”, sino que al menos parte de él

debería desempeñar alguna función en el organismo.

Estos transcriptos no codificantes son usualmente clasificados de acuerdo a su longitud, en ARNs no codificantes cortos y largos. Ejemplos del primer grupo incluyen ARNs ribosomales (rRNAs), micro ARNs (miRNAs), ARNs de interferencia o silenciamiento (siRNAs), y ARNs de interacción con proteínas PIWI (piRNAs)<sup>(2)</sup>. Estos pequeños ARNs, muchos de los cuales cumplen funciones regulatorias y están involucrados en procesos de silenciamiento o apagado de genes<sup>(3)</sup>, han sido ampliamente estudiados.

Por su parte, los ARNs no codificantes largos (lncRNAs por su nombre en inglés, *long noncoding RNAs*) son operacionalmente definidos por oposición a los cortos, como aquellos transcriptos de ARN que presentan al menos 200 nucleótidos de longitud<sup>(4)</sup>. Como regla general se asume que estos ARNs no producen proteínas, aunque se ha visto que algunos de ellos podrían dar lugar a pequeños péptidos funcionales<sup>(5)</sup>. A medida que se observaron cada vez más ARNs no codificantes en los organismos superiores, y que aumentó el número de lncRNAs identificados (alcanzando más del 65% en todo el genoma humano), los lncRNAs han comenzado a recibir mayor atención<sup>(6)</sup>.

Los lncRNAs comparten una serie de características comunes dentro de los vertebrados: presentan pocos exones (es decir, los segmentos que constituyen los ARNs maduros), tienen bajo contenido en las bases nucleotídicas guanina y citosina, están mucho menos conservados en las distintas especies de organismos que los ARNs codificantes, y son mucho menos abundantes que éstos<sup>(7)(8)(9)</sup>. Asimismo, se ha evidenciado que la mayor parte de ellos son generados por la ARN polimerasa II, la misma enzima que produce los ARNs mensajeros que luego darán lugar a las proteínas, y por lo tanto la mayoría posee una cola poliadenilada en su extremo 3' y un casquete o caperuza metilada en su extremo 5', que suelen ser características típicas de los ARNs mensajeros<sup>(10)</sup>. Por otra parte, también pueden generarse lncRNAs

por el procesamiento de otros transcriptos<sup>(2)</sup>. Una característica sumamente interesante de los lncRNAs es su patrón de expresión, altamente restringido en tiempo y espacio; es decir, que distintos lncRNAs aparecen en tipos celulares determinados o momentos determinados del desarrollo, con una especificidad mucho mayor de tejido/tipo celular/etapa del desarrollo, que los ARNs codificantes<sup>(2)(11)</sup>. A pesar de que en promedio son detectados con no más de una copia por célula, suelen ser abundantes en algunos tipos celulares específicos o incluso en compartimentos sub-celulares particulares, lo que les confiere aún mayor complejidad<sup>(12)</sup>.

### *Funciones y mecanismos de acción de los ARNs no codificantes largos*

Si bien el estudio de los lncRNAs ha sido históricamente relegado, en los últimos tiempos se ha comenzado a prestar particular atención a este subgrupo de ARNs, vinculándolos con variados procesos biológicos como diferenciación, proliferación y migración celular, apoptosis, respuesta inmune, desarrollo tisular, etc.<sup>(4)</sup>. Investigaciones recientes han mostrado que al menos algunos lncRNAs están asociados a procesos moleculares como regulación de la expresión de genes (a nivel de la transcripción, post-transcripcional, control de actividad de proteínas), modificaciones en la cromatina, organización de dominios nucleares, corte y empalme de ARNs mensajeros (*splicing*, en inglés), entre otros. Más aún, la alteración en la expresión de algunos lncRNAs se ha relacionado con la generación de tumores; incluso podrían actuar como oncogenes<sup>(13)(14)(15)</sup>.

Aunque los roles biológicos y mecanismos de acción de estos ARNs en su mayoría aún se desconocen, existen algunos modelos que intentan explicar su funcionamiento. De modo resumido, como se muestra en la Figura 1, se propone que podrían actuar como: *competidores*,

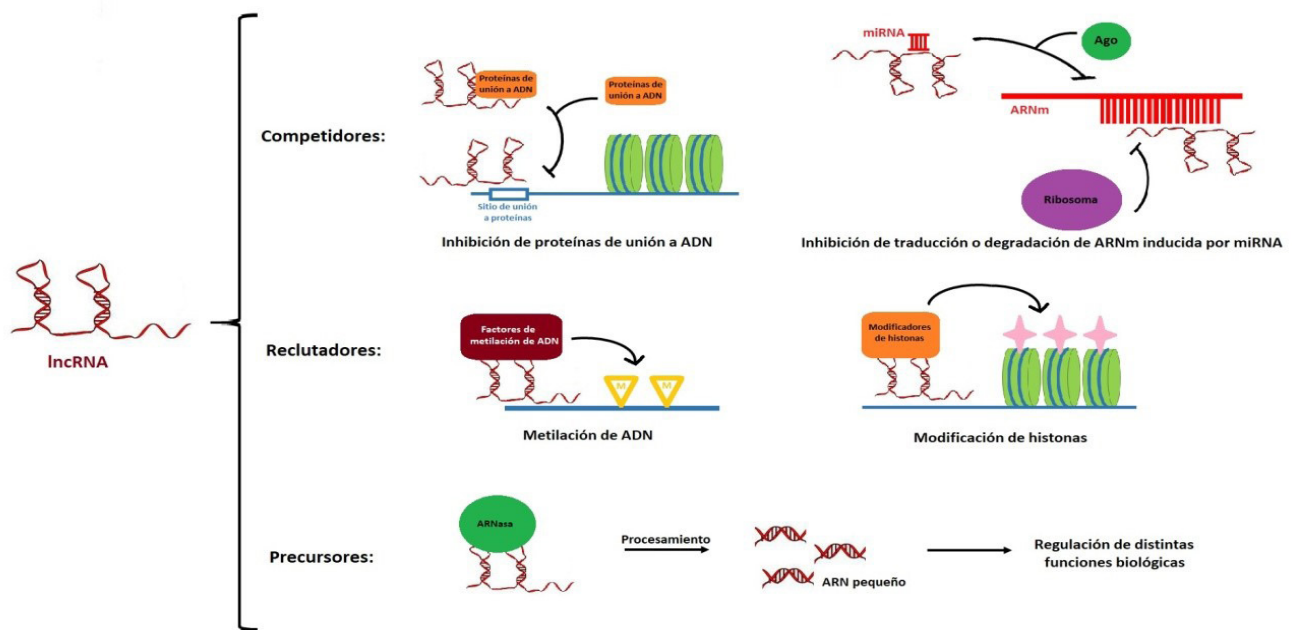


Figura 1. Posibles modos de acción de lncRNAs: competidores, reclutadores y precursores

compitiendo con otras moléculas por el sitio de unión a ADN o proteínas; *reclutadores* o *activadores*, activando modificadores del estado de la cromatina (modificaciones epigenéticas); y *precursores*, siendo procesados y dando lugar a pequeños ARNs, entre otros mecanismos<sup>(2)</sup>.

Uno de los lncRNAs cuyo rol ha sido más estudiado es el *ARN Xist* (en inglés, *X-inactive specific transcript*). La existencia de dos cromosomas X en las hembras de los mamíferos y sólo uno en los machos, acarrearía el problema de la síntesis del doble de cantidad de ARN y proteína a partir de los genes localizados sobre este cromosoma, en hembras que en machos. La evolución ha solucionado este inconveniente manteniendo activo sólo uno de los cromosomas X de las hembras, en tanto el otro está silenciado. Este mecanismo, que permite balancear la diferencia de expresión derivada del cromosoma X entre ambos sexos, es conocido como “compensación de dosis”<sup>(16)</sup>. El lncRNA *Xist* se transcribe en la vida embrionaria únicamente desde el futuro cromosoma X inactivo, y participa en el silenciamiento de dicho cromosoma en las hembras. El mecanismo de acción de *Xist* involucra su unión al cromosoma X formando una “nube” a su alrededor que cubre físicamente al

cromosoma con su propio transcripto, y reclutando otras proteínas y remodeladores de cromatina para lograr el silenciamiento<sup>(17)</sup>. El gen del lncRNA *Xist* presenta a su vez otro lncRNA antisentido, en la hebra de ADN opuesta, el *Tsix*, cuya expresión señala al cromosoma X activo. *Tsix* sirve de regulador de *Xist*, y es un claro ejemplo de represor antisentido de un gen en la hebra opuesta, que inhibe la expresión de *Xist* por varios mecanismos<sup>(18)</sup>.

Otro modo de acción bastante estudiado es el del lncRNA *HOTAIR*. Se trata de un ARN no codificante antisentido de los genes *Hox*, un grupo de genes involucrados en el desarrollo embrionario. El ARN *HOTAIR* se origina a partir del cluster *HoxC* (un cluster es un grupo de genes integrantes de una misma familia génica, que a menudo se localizan en una misma región del ADN), y mediante el reclutamiento de ciertos complejos proteicos que estimulan la compactación de la cromatina, silencia la expresión de la región alrededor de los genes *HoxD*<sup>(19)</sup>.

Como ejemplo de precursores, podemos citar al lncRNA *H19*, que desempeña un rol en la regulación negativa del peso corporal y la proliferación celular. Este ARN constituyó el primer transcripto con impronta identificado. El *imprinting* o impronta

genética es un fenómeno por el cual ciertos genes son expresados o no, según el sexo del progenitor. Ello conduce a la transcripción de una sola copia de un gen autosómico dependiendo del origen parental, en tanto el alelo residente en el cromosoma homólogo está silenciado. *H19*, que es de expresión materna y está “imprimado” (es decir, silenciado) en el cromosoma paterno, comparte un cluster con el gen *Igf2* (factor de crecimiento insulínico tipo 2), que por el contrario, es de expresión paterna y está silenciado en el cromosoma materno. Recientemente se determinó que *H19* es precursor de un micro ARN, el miR-675, tanto en humanos como en roedores. Esto parecería indicar que el lncRNA *H19* regula la expresión génica mediante un mecanismo basado en la acción de micro ARNs<sup>(19)(20)</sup>.

### *ARNs no codificantes largos y patologías*

Se ha sugerido que los lncRNAs estarían asociados a numerosas enfermedades, incluyendo cáncer de diferentes tipos<sup>(2)(21)</sup>. En ese sentido, si bien históricamente las causas de la ocurrencia y avance del cáncer se han relacionado principalmente con proteínas, frecuentemente se detecta desregulación de ciertos ARNs no codificantes en pacientes con cáncer<sup>(22)</sup>.

Con respecto a los lncRNAs, la expresión aberrante de *H19* se ha vinculado desde hace un tiempo a algunos síndromes como los de Beckwith-Wiedemann y Silver-Russell<sup>(23)</sup>. Evidencia creciente indica, además, que *H19* sería uno de los principales genes involucrados en el desarrollo de numerosos tipos de cáncer, al contribuir a la inestabilidad genómica, aceleración de la proliferación celular y aumento de la resistencia celular al estrés<sup>(24)</sup>.

*HOTAIR* también ha sido vinculado con diversos tipos de cáncer, incluyendo renal, hepático, de mama y esofágico<sup>(25)</sup>. Por otra parte, alteraciones en la expresión de *H19* y *HOTAIR* se han asociado con enfermedades

cardiovasculares y artritis reumatoidea<sup>(26)</sup>.

Algunos trabajos también han relacionado a *Xist* con tumorigénesis ya que se ha observado la desregulación de su expresión en cáncer de mama y ovario, aunque no puede descartarse que ello sea una consecuencia derivada de la inestabilidad epigenética global en estas patologías<sup>(18)(27)</sup>.

Entre los lncRNAs que pueden actuar como competidores, se ha visto que algunos pueden regular los niveles de ARNs mensajeros, compitiendo con micro ARNs. Un ejemplo lo constituye el lncRNA *Mir13HG*, que está regulado positivamente en un tipo de cáncer de pulmón (NSCLC, por sus siglas en inglés *Non Small Cell Lung Cancer*)<sup>(28)</sup>. *Mir13HG* es capaz de unirse a miR-214, un micro ARN que ha sido detectado en varios tipos de cáncer, y cuya sobreexpresión inhibe al NSCLC. El lncRNA, al unirse a miR-214 lo secuestra, promoviendo la migración e invasión de células de NSCLC. Dandan y colaboradores<sup>(28)</sup> observaron que silenciando este lncRNA en NSCLC se inhibía la migración, invasión y metástasis de células en dicho cáncer. Por este motivo, lo proponen como un marcador de NSCLC y posible blanco de terapia génica.

Se ha detectado también desregulación de lncRNAs en relación con la fertilidad femenina. En ese sentido, es sabido que una dieta alta en grasas afecta al sistema reproductor. Se ha reportado en ratones que la obesidad afecta la ovulación, el desarrollo ovárico y del ovocito. Además, puede impactar en el embarazo durante la implantación y el desarrollo del embrión, llevando a abortos y preeclampsia, entre otros<sup>(29)</sup>. Un trabajo reciente detectó desregulación de lncRNAs en ovarios de hembras de ratón obesas por dieta alta en grasas con respecto al control normal, que incluyó sobreexpresión de numerosos lncRNAs y subexpresión de muchos otros<sup>(30)</sup>.

También se ha observado desregulación de numerosos lncRNAs en el síndrome de ovario poliquístico, una de las causas más frecuentes de infertilidad no ovulatoria en hembras, con

una prevalencia del 5-10% en el mundo<sup>(31)</sup>. Particularmente, el lncRNA *HCG26* está sobreexpresado en células de la granulosa de ovarios poliquísticos<sup>(31)</sup>. El silenciamiento de este lncRNA conlleva una disminución en la viabilidad celular e inhibición de la progresión del ciclo celular, sugiriendo que la desregulación de este lncRNA contribuiría a la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico, aunque los mecanismos moleculares permanecen aún sin aclarar<sup>(31)</sup>.

Finalmente mencionaremos la preeclampsia, una de las complicaciones más comunes del embarazo, que causa mortalidad fetal o prenatal. Se ha sugerido el rol de factores genéticos y epigenéticos en la patogénesis de la preeclampsia, por lo que diversos estudios se han centrado en el análisis de los lncRNAs. Se han observado patrones aberrantes en su expresión (incluyendo *H19*, *HOTAIR*, *Meg3*, *PVT1*, *Malat1*, entre varios otros), aunque los mecanismos subyacentes aún necesitan ser dilucidados<sup>(32)</sup>.

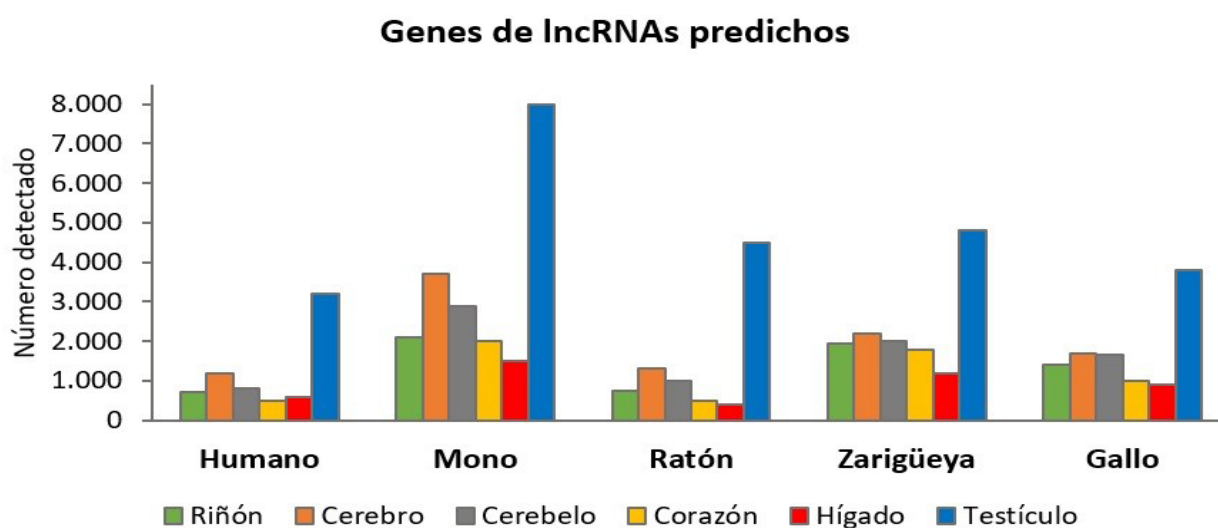
### ARNs no codificantes largos en el testículo

El testículo se caracteriza por un elevado nivel de diversidad y complejidad transcriptómicas. Exhibe el mayor número de ARNs mensajeros específicos de tejido entre todos los tejidos y órganos estudiados,

y una gran complejidad en sus mecanismos de regulación<sup>(33)(34)</sup>. Sin embargo, se ha visto que esta diferencia de amplitud en la generación de ARN a partir de ADN en el testículo es mucho más manifiesta aún para regiones intergénicas del ADN (como pseudogenes o elementos transponibles), ARNs no codificantes cortos y lncRNAs, que para los genes que dan lugar a proteínas<sup>(35)</sup>. Es decir, que el testículo es el órgano/tejido que presenta los mayores niveles generales de transcripción.

En particular, nos centraremos en los lncRNAs y el hecho de que su presencia es abrumadoramente mayor en el testículo que en otros órganos o tejidos. Es importante además, señalar que este fenómeno se ha observado para los testículos de todas las especies de vertebrados en las que se ha estudiado (Figura 2).

Dado que los lncRNAs en general presentan mayor especificidad de tejido y tipo celular que los ARNs mensajeros, se ha propuesto que su gran abundancia y diversidad en el testículo podría estar sugiriendo su implicancia en el desarrollo de células germinales masculinas<sup>(14)</sup>. En el mismo sentido, un estudio realizado en el año 2014 donde se analizó la evolución y conservación de lncRNAs de 11 especies diferentes y también su co-expresión con genes de proteínas, propone que los lncRNAs tendrían funciones asociadas a procesos esenciales, como por



**Figura 2.** El testículo es el órgano que presenta mayor número de lncRNAs predichos. Se muestran los lncRNAs detectados en seis órganos de cinco especies diferentes: humano, macaco Rhesus (mono), ratón, zarigüeya y gallo. Información extraída de Soumillon *et al.*, 2013<sup>(35)</sup>.

ejemplo la espermatogénesis<sup>(36)</sup>. Un dato derivado de otro estudio de conservación de lncRNAs testículo-específicos en el ratón, sugiere que la mayoría de los lncRNAs tendrían una baja conservación de secuencia primaria entre especies, y una rápida evolución<sup>(14)</sup>.

Diversos estudios han identificado y caracterizado parcialmente un elevado número de lncRNAs en el testículo del ratón<sup>(14)(35)(37)(38)(39)(40)</sup>, humano<sup>(41)(42)</sup>, u otras especies<sup>(43)(44)</sup>. En general estos estudios sugieren que al menos parte de dichos lncRNAs podrían tener un rol regulador o de mantenimiento, afectando al proceso de la espermatogénesis.

De entre los distintos tipos celulares que componen el testículo, la expresión de lncRNAs es más pronunciada en las espermátidas redondas (células posmeióticas), y en los espermátocitos I (células cursando la primera profase meiótica) que en otros tipos de células testiculares<sup>(35)</sup>. Nuestro grupo ha observado que la gran mayoría de los lncRNAs testiculares se encuentran en las espermátidas redondas, y los mayores cambios en los patrones de expresión de lncRNAs se detectan en estas células (Trovero *et al.*, manuscrito en revisión). Durante la espermiogénesis (proceso por el cual las espermátidas redondas pasan por una serie de etapas hasta transformarse en espermatozoides), las espermátidas están sujetas a dramáticos cambios en el remodelado de su cromatina, los cuales a su vez requieren de la utilización de diversos mecanismos peculiares de regulación de la expresión génica<sup>(33)</sup><sup>(34)</sup>. Si bien es probable que muchos de los lncRNAs presentes en las espermátidas representen simplemente “ruido” transcripcional, resulta muy atractiva la hipótesis de que su elevada presencia pudiera estar vinculada, al menos en parte, a la regulación de esos dramáticos cambios cromatínicos y mecanismos de expresión génica, particulares de estas células (Trovero *et al.*, manuscrito en revisión).

Como hemos mencionado más arriba, los lncRNAs revisten un gran interés porque se ha comprobado que contribuyen al silenciamiento génico, inactivación

del cromosoma X, establecimiento de la impronta genética, y desarrollo. Sin embargo, muy poco se sabe hasta el momento sobre su biogénesis y función en general, y mucho menos aún de su rol en las células germinales masculinas<sup>(37)</sup>. A pesar de ello, existen algunos casos de lncRNAs ya estudiados en detalle, y para los cuales se ha descubierto una función en el testículo y/o la espermatogénesis.

*Mrhl* (en inglés, *Meiotic recombination hot spot locus*), es un lncRNA nuclear expresado en el testículo, que regula la vía de señalización Wnt, vía que desempeña un rol esencial en la espermatogénesis de los mamíferos<sup>(45)</sup>. *HongrES2* regula la maduración espermática, y tendría un rol en la capacitación del espermatozoide<sup>(46)</sup>. *Tsx* (en inglés, *Testis specific X-linked*) es un lncRNA expresado robustamente en células germinales (específicamente en la primera profase meiótica, en estadio de paquiteno), células madre embrionarias y cerebro, que escapa a la inactivación del cromosoma X, y cuya delección en ratones aumenta la apoptosis celular durante el paquiteno, derivando en machos con menor tamaño testicular<sup>(47)</sup>.

Por otra parte, se han detectado más de 240 lncRNAs específicos de células madre espermatogénicas (SSC), lo que podría indicar su participación en el mantenimiento y auto-renovación de estas células a través de la regulación de proteínas o micro ARNs<sup>(37)</sup>. El balance entre la generación y la diferenciación de SSC es indispensable para la espermatogénesis y la fertilidad masculina<sup>(48)</sup>. Entre los factores participantes en este proceso, GDNF (en inglés, *Glial-Derived Neutrophic Factor*) es un factor de crecimiento de las SSC necesario para su proliferación y mantenimiento. En las espermatogonias tempranas de ratón, incluyendo las SSC, se ha identificado un lncRNA específico (*LncRNA033862*) que resultó esencial para regular el destino de las SSC. Este lncRNA regula la expresión del gen *Gfra1*, un receptor del factor GDNF, localizándose dentro de

*Gfra1* y actuando como antisentido a dicho gen.

### *Vinculación con patologías testiculares*

La infertilidad es un problema de salud mundial que afecta aproximadamente a una de cada 6 ó 7 parejas<sup>(49)</sup>. La mitad de estos casos se debe a factores masculinos, aunque el 75% de los pacientes son diagnosticados con causas idiopáticas por desconocerse los mecanismos moleculares que los afectan<sup>(13)</sup>. Trabajos recientes han comenzado a revelar un vínculo entre la alteración en la expresión de los patrones de lncRNAs en el testículo, y la infertilidad masculina.

Una de las principales causas de infertilidad en machos es la falta de motilidad de los espermatozoides (astenozoospermia). Un análisis del semen de toros con alta y baja motilidad espermática, dio como resultado una expresión diferencial de lncRNAs: de alrededor de 11.500 lncRNAs identificados en los espermatozoides, unos 2.570 estaban expresados diferencialmente entre ambos grupos, incluyendo 57 lncRNAs sobreexpresados y 2.460 reprimidos en el grupo con baja motilidad<sup>(50)</sup>. En general, se considera que muchos de los ARNs presentes en los espermatozoides son una “huella” de eventos ocurridos durante la espermatogénesis, y podrían permitir evaluar el estado de fertilidad del individuo<sup>(51)</sup>.

En un estudio reciente sobre el patrón de expresión de lncRNAs en humanos, se identificaron más de 29.000 lncRNAs presentes en espermatozoides y testículo. De entre los ARNs hallados, se identificaron unos 6.300 genes de lncRNAs sobreexpresados y alrededor de 3.400 lncRNAs reprimidos específicamente en muestras de espermatozoides con astenozoospermia, en comparación con muestras normales. Cuando se analizaron los potenciales genes blanco (codificantes para proteínas) de estos lncRNAs, se comprobó un enriquecimiento en genes vinculados a biosíntesis de macromoléculas, espermatogénesis, generación de gametos, metabolismo de ARN, y a vías como la de digestión

de proteínas, degradación de ARN, adhesión focal, metabolismo de ácidos grasos y señalización<sup>(51)</sup>. Esto sugiere entonces que el metabolismo de proteínas, ácidos grasos y ARN, así como de otras macromoléculas, podrían cumplir roles esenciales en los procesos de espermatogénesis, y su alteración contribuir a la ocurrencia de astenozoospermia.

Por otra parte, un factor de riesgo para la espermatogénesis y la fertilidad masculina es, al igual que para la fertilidad femenina, la obesidad. La obesidad afecta el volumen, la concentración y la motilidad espermática, además de estar también asociada al incremento de daño en el ADN espermático<sup>(52)</sup>. Diversos estudios se han focalizado en este problema. Un ejemplo es el trabajo de An y colaboradores<sup>(52)</sup>, en el que se identificaron 973 lncRNAs diferencialmente expresados entre muestras de espermatozoides de ratas con obesidad inducida comparadas con ratas normales, revelando una asociación entre los lncRNAs, la reproducción masculina y la obesidad.

Los cánceres de células germinales testiculares (TGCT, del inglés, *Testicular Germ Cell Tumours*), son el tipo de tumor sólido más frecuente en hombres jóvenes en el mundo desarrollado, y su incidencia ha crecido durante las últimas décadas<sup>(53)</sup>. No obstante, la ausencia de modelos de laboratorio apropiados para su estudio, así como las dificultades para el establecimiento de cultivos primarios de células germinales masculinas humanas, representan un obstáculo para el avance del conocimiento acerca de la patogénesis de este tipo de tumores<sup>(54)</sup>. Aún así, se ha reportado alteración en el TGCT en algunos genes codificantes, y también en ARNs no codificantes. En particular, se ha detectado expresión del lncRNA *Xist* en todos los tipos histológicos de TGCT<sup>(55)</sup>. Del mismo modo, el lncRNA H19 estaría implicado en este tipo de tumores, dado que los patrones de impronta en la región 5' de este gen se encuentran borrados por completo en el TGCT; esto marca una diferencia con los tumores de tejidos somáticos, en que la

impronta disminuye pero no se borra por completo<sup>(55)</sup>.

Los lncRNAs de testículo también pueden estar relacionados con la diabetes mellitus tipo II (TDM2), ya que esta enfermedad tiene efectos estructurales y funcionales sobre el sistema reproductor masculino. La TDM2 paterna influencia las modificaciones epigenéticas durante la espermatogénesis, y esta disregulación epigenética puede ser heredada a las siguientes generaciones por la línea germinal, aumentando el riesgo de TDM2 en la descendencia<sup>(56)</sup>. Jiang y colaboradores<sup>(57)</sup> señalaron perfiles de expresión aberrantes de lncRNAs en espermatozoides de ratones diabéticos en comparación con ratones no diabéticos, encontrando unos 7.720 lncRNAs diferencialmente expresados entre ambos grupos (alrededor de 4.310 sobreexpresados y 3.410 regulados negativamente).

Sin embargo, son muy pocos aún los casos en que se ha estudiado la relación de lncRNAs específicos con patologías testiculares. A continuación ilustramos algunos ejemplos de trabajos en los que se vincula a lncRNAs en particular, con el desarrollo de patologías testiculares:

#### *NLC1-C y su vinculación con la azoospermia no obstructiva*

Una gran proporción de los casos de infertilidad masculina presenta arresto en la maduración testicular (MA) y azoospermia no obstructiva (NOA), u oligozoospermia severa. En pacientes con NOA se observó un patrón de expresión diferencial de lncRNAs en comparación con pacientes control normales. Se detectaron un total de 757 lncRNAs reprimidos y 475 lncRNAs sobreexpresados en pacientes con MA, y 2.370 lncRNAs reprimidos y 163 lncRNAs sobreexpresados en pacientes con hipoespermatogénesis (es decir, con niveles de espermatogénesis por debajo de lo normal)<sup>(13)</sup>.

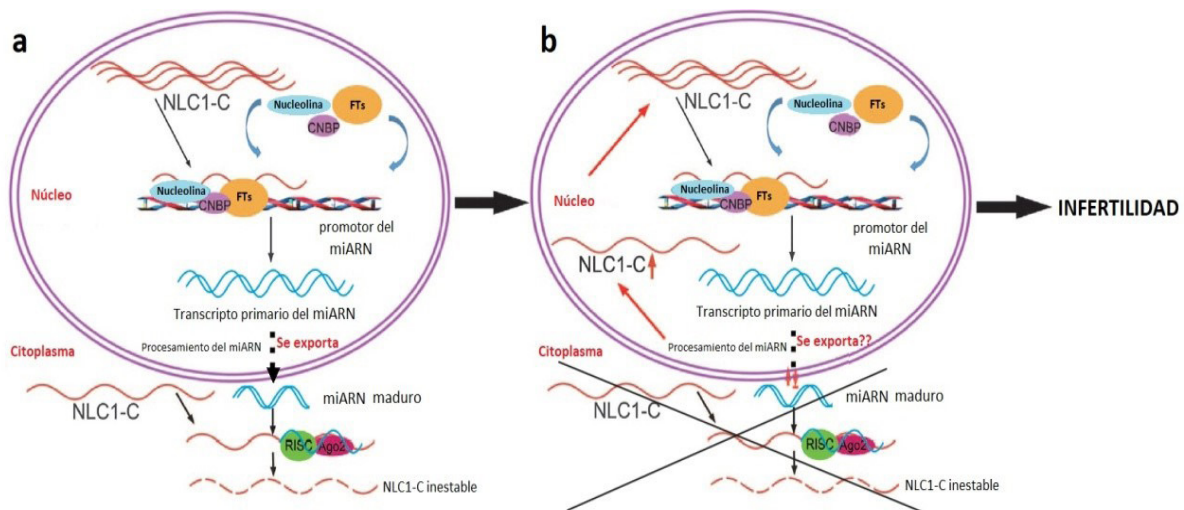
Entre los lncRNAs regulados negativamente en el grupo de pacientes con NOA, se encuentra el lncRNA

*NLC1-C* (en inglés, *NarcoLepsy Candidate-region 1*). Se presume que este ARN tendría una función en las etapas tempranas de la espermatogénesis regulando la proliferación o muerte de células germinales, ya que está predominantemente localizado en el citoplasma de las espermatogonias y espermatozoides tempranos en los testículos con espermatogénesis normal. Sin embargo, en los casos de testículos infértiles, el ARN *NLC1-C* se acumula en el núcleo de estas células<sup>(13)</sup>.

*NLC1-C* es capaz de unirse a proteínas, todas ellas asociadas al procesamiento de ARNs mensajeros inmaduros. Una de estas proteínas es la nucleolina, una proteína nucleolar cuya expresión coincide con la de *NLC1-C*, encontrándose ambos subexpresados en pacientes con MA y co-localizando en el núcleo celular en los testículos de estos pacientes<sup>(13)</sup>.

Por otra parte, el ARN *NLC1-C* regula micro ARNs, siendo un blanco directo para la unión del miR-320a y el miR-383, y actuando como secuestrador de dichos micro ARNs. Tanto el silenciamiento de *NLC1-C* como el de la nucleolina incrementan la expresión de ambos micro ARNs, y ambos unidos (*NLC1-C* y nucleolina) reprimen la expresión de los mismos. La acumulación de *NLC1-C* en el núcleo de las espermatogonias y espermatozoides primarios, con la consecuente represión de la expresión de miR-320a y miR-383, resulta en una proliferación hiperactiva de células germinales que lleva a la infertilidad<sup>(13)</sup>. Además, se ha visto que la acumulación de *NLC1-C* en el núcleo y su unión a la proteína nucleolina, promoverían también la proliferación celular en el carcinoma testicular embrionario<sup>(13)</sup>.

En suma, se propone un modelo para la acción de este lncRNA, que es ilustrado en la Figura 3. En condiciones normales, el lncRNA *NLC1-C* inhibe a los micro ARNs miR-320a y miR-383, a través de su unión a la nucleolina en el núcleo de las espermatogonias y de los espermatozoides primarios. Al ser exportado al citoplasma junto con los precursores de estos micro ARNs, los mismos son allí procesados en micro ARNs

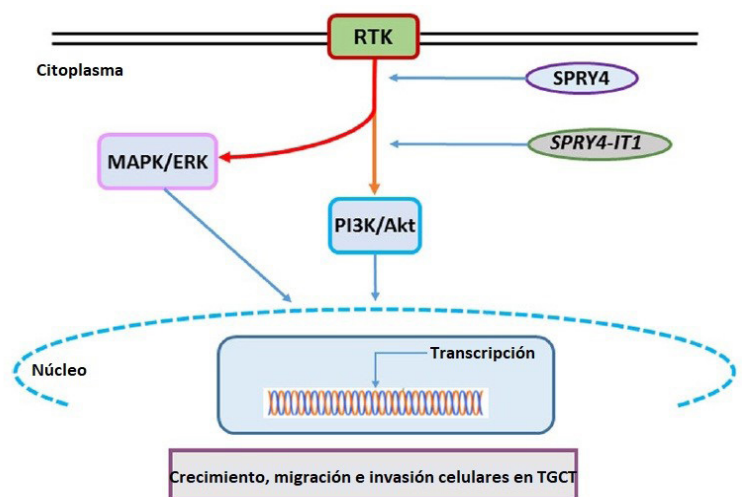


**Figura 3.** Modelo de la desregulación del lncRNA *NLC1-C* durante la espermatogénesis, que deriva en azoospermia no obstructiva e infertilidad. (a) En el testículo normal, *NLC1-C* es exportado al citoplasma junto a los precursores de los micro ARNs, que son procesados en el citoplasma. (b) Bajo desregulación de *NLC1-C*, éste se acumula en el núcleo, y junto a la nucleolina, inhibiría la producción de los precursores de los micro ARNs. Tomado y modificado de Lü et al., 2015<sup>(13)</sup>.

maduros que se unen a *NLC1-C* para regular la espermatogénesis. Sin embargo, cuando el *NLC1-C* está regulado negativamente en el citoplasma (no está claro aún si lo que falla es la exportación desde el núcleo al citoplasma) y es acumulado en el núcleo reprimiendo a los transcritos precursores de miR-320a y miR-383, lleva a la hiperactiva proliferación de las células germinales mencionada mediante su unión a la nucleolina, lo que en última instancia deriva en infertilidad masculina<sup>(13)</sup>.

#### *SPRY4-IT1* y los tumores de células germinales testiculares

Un estudio realizado empleando líneas celulares de carcinoma embrionario derivado de tejido metastásico de TGCT, detectó sobreexpresión del gen codificante para la proteína *SPRY4* y de su lncRNA intrónico *SPRY4-IT1* en muestras de TGCT en comparación con muestras de testículo normal. Al ser un lncRNA intrónico, el ARN *SPRY4-IT1* se produce a partir de una región del gen *SPRY4* que no produce proteína. Los patrones de expresión del gen codificante y del lncRNA difirieron notablemente entre los distintos tipos de TGCT: mientras la expresión del gen codificante era mayor en los tumores de saco vitelino, carcinoma embrionario y coriocarcinoma, los niveles de expresión del



**Figura 4.** Modelo de activación de las vías MAPK/ERK y PI3K/Akt por *SPRY4* y el lncRNA *SPRY4-IT1*, en células con TGCT. RTK: receptores de tirosín-kinasas. Tomado y modificado de Das et al., 2018<sup>(54)</sup>.

lncRNA eran mayores en teratomas. Las diferencias en el patrón de expresión entre el gen codificante y el lncRNA, junto con el hecho de que la disrupción de uno de ellos no alteraba la expresión del otro, que el lncRNA presentaba mayor sensibilidad a factores de crecimiento que el gen codificante, y que la degradación de ambos transcritos estaba regulada independientemente, sugieren que ambos funcionarían como transcritos independientes<sup>(54)</sup>.

Un descenso en los niveles de expresión de *SPRY4* y de *SPRY4-IT1* resultó en disminución de la viabilidad, proliferación, migración y capacidad de invasión celular. Por otra parte, la supresión de la

expresión tanto del gen codificante como del lncRNA mostró un efecto inhibitorio sobre las vías mediadas por receptores de tirosín-kinasas (RTK), al inhibirse principalmente la fosforilación de la kinasa Akt y, en menor medida, la fosforilación de las kinasas ERK1/2 (esta última fue dependiente del producto del gen codificante pero no del lncRNA) <sup>(54)</sup>. Estos factores son parte de las cascadas de señalización MAPK / ERK y PI3K/ Akt, involucradas en la homeostasis del crecimiento y diferenciación celular.

En conclusión, los resultados sugieren que tanto el gen codificante SPRY4 como su lncRNA *SPRY4-IT1* actuarían como oncogenes en el TGCT, y que el bloque de la expresión de ambos inhibe el crecimiento de TGCT, al inhibir la activación de la vía PI3 / Akt (Figura 4). De todos modos, aún restan muchos estudios para comprender mejor los mecanismos de acción de estos genes y, en particular, del lncRNA *SPRY4-IT1*, en la patogénesis del cáncer testicular.

### *Malat1 y su participación en la isquemia testicular*

La torsión testicular afecta principalmente a hombres adolescentes y adultos, e involucra una torsión aberrante del cordón espermático que conlleva isquemia. Si esta falta de irrigación sanguínea es prolongada puede ocasionar daños irreparables, por lo que debe ser tratada rápidamente. Pero a su vez la detorsión puede provocar daño por reperfusión que puede ser aún más grave, lo que se conoce como daño por reperfusión de isquemia (en inglés, *Ischemia-Reperfusion Injury* o IRI) <sup>(58)</sup>.

Se estudió el rol del lncRNA *Malat1* en IRI testicular en ratones, observándose que su expresión se incrementa abruptamente luego de una hora de isquemia y 8 horas de reperfusión. Además, se comprobó que la sobreexpresión de este lncRNA inhibía notablemente la viabilidad y proliferación celular, promoviendo la apoptosis en las células testiculares espermatogénicas <sup>(58)</sup>.

Como hemos visto, los lncRNAs pueden unirse a

micro ARNs, modulando a su vez la represión de los blancos de los micro ARNs. El micro ARN miR-214 está inversamente expresado en IRI testicular con respecto a *Malat1*, y la sobreexpresión de *Malat1* reduce significativamente la expresión de miR-214, aunque este efecto no es recíproco. Ello indica que miR-214 es un blanco inhibitorio del lncRNA *Malat1* durante la progresión del IRI testicular <sup>(58)</sup>. A su vez, la sobreexpresión de *Malat1* promueve la expresión del gen *TRPV4* (en inglés, *Transient Receptor Potential Vanilloid 4*), un canal catiónico no selectivo cuya excesiva activación se ha visto en IRIs en miocardio, cerebro y pulmón; sin embargo, la presencia de miR-214 interrumpe este efecto. Se ha demostrado que la inducción de miR-214 inhibe la expresión de *TRPV4*, en tanto la represión del micro ARN aumenta la expresión del gen. En conjunto, la regulación de *TRPV4* por *Malat1* requiere de la actividad de miR-214 <sup>(58)</sup>.

En resumen, la sobreexpresión de *Malat1* es una característica molecular de la IRI testicular, que aparece asociada positivamente a la muerte celular inducida en IRI testicular, y negativamente a la proliferación celular a diferentes tiempos de reperfusión. Se identificó al micro ARN miR-214 como blanco de *Malat1*, y éste último inhibiría la expresión de miR-214. Por el contrario, el gen *TRPV4* sería un blanco inhibitorio del miR-214 que actúa como sensor para la IRI testicular <sup>(58)</sup>.

### *LncRNAs desregulados y síndrome de Klinefelter*

El síndrome de Klinefelter (SK) es un fenómeno común en hombres, con una frecuencia aproximada de 1:600 <sup>(59)</sup>. Este síndrome se caracteriza por la presencia de al menos un cromosoma X extra, a consecuencia de la no disyunción del par de cromosomas X durante alguna de las divisiones meióticas incluidas en el proceso de formación de los gametos masculinos. El 90 % de los casos del SK no corresponde a mosaicos sino que se trata, por ejemplo,

de individuos con cariotipo XXY, siendo éste el cariotipo mayoritario. Si bien los hombres con SK pueden presentar focos de espermatogénesis en sus testículos, el 90% de los casos no-mosaico presenta oligozoospermia severa o azoospermia completa<sup>(60)</sup>.

Recientemente se publicaron dos trabajos que relacionan al SK con lncRNAs. Winge y colaboradores<sup>(61)</sup> analizaron testículos fetales con SK y normales, obtenidos de abortos. Observaron una pérdida significativa de células germinales en los testículos fetales con SK en comparación con los normales, que es una característica propia de los testículos adultos con SK. Los autores sugieren por lo tanto que esta pérdida comenzaría en el feto, por una falla en la diferenciación de los gonocitos hacia pre-espermatogonias. Al analizar el transcriptoma (es decir, todo el ARN presente) en los testículos fetales con SK, y compararlos con testículos normales, encontraron que entre los transcritos diferenciales entre ambas condiciones había un enriquecimiento de lncRNAs ubicados en regiones intergénicas (o sea, regiones que no contienen genes codificantes para proteínas) en el genoma de los testículos con SK. En menor medida, también observaron un enriquecimiento en lncRNAs antisentido (transcritos a partir de la hebra de ADN opuesta a un gen que da lugar a una proteína) y lncRNAs sentido-intrónicos (en la misma hebra que un gen de una proteína, pero ubicados en la región intrónica del mismo). Sólo 2 de los 37 lncRNAs intergénicos expresados diferencialmente en el testículo con SK correspondieron a la transcripción de secuencias del cromosoma X. Uno de ellos es el lncRNA *Xist*, un resultado esperable ya que como fue explicado anteriormente, *Xist* colabora en la inactivación del X, y se genera a partir del mismo; en consecuencia, si hay un X supernumerario, no es extraño encontrar sobreexpresión de *Xist*. Este artículo propone que la pérdida de las células germinales en el feto de los pacientes con SK podría vincularse con la expresión aberrante de lncRNAs<sup>(61)</sup>.

El segundo artículo publicado recientemente en relación a SK y lncRNAs se centra en el lncRNA *GAS5* (en inglés, *Growth Arrest-Specific 5*). En este trabajo se compararon testículos con SK y testículos normales de igual edad, encontrándose 4.448 genes expresados diferencialmente en SK, entre los cuales el locus *GAS5* estaba sobreexpresado<sup>(62)</sup>. Este lncRNA está asociado a diversos procesos biológicos como la represión de la acción de glucocorticoides, enfermedades inflamatorias y autoinmunes, apoptosis vascular, aterosclerosis, y proliferación de células madre germinales femeninas<sup>(62)</sup>. Debido a su relación con los eventos de crecimiento, proliferación y desarrollo celular, señalización, e interacción célula-célula, se sugiere un posible rol para *GAS5* en la pérdida de células germinales en los testículos de pacientes con SK. De todos modos, si realmente su sobreexpresión es causa de esta característica fenotípica en la enfermedad, es algo que aún queda por investigar<sup>(62)</sup>.

### Los antígenos "cancer-testis"

Un caso diferente aunque muy interesante, es el de los "cancer-testis antigens". Si bien en sentido estricto no deberíamos incluirlos en esta revisión dado que no se encuentran involucrados en patologías testiculares, elegimos mencionarlos por lo curioso de los mismos. Se trata de un grupo de genes de expresión normal exclusivamente en el testículo, y cuya expresión en otros tejidos está asociada al cáncer, hecho del cual deriva su nombre.

Dentro de este grupo de los *cancer-testis antigens* se incluyen algunos lncRNAs. Un ejemplo lo constituye el lncRNA *DBF4B*, una isoforma no codificante del gen *DBF4B*, de expresión diferencial de espermatogénesis pero inhibida en espermatocitos, y que es regulada positivamente en el cáncer gástrico. Otro caso es el del lncRNA antisentido *DLG1*, que es específico del testículo y se encuentra sobreexpresado normalmente en

los espermatoцитos. Sin embargo, su expresión se detecta también en carcinoma escamoso, melanoma maligno, y enfermedad de Hodgkin. El lncRNA antisentido *KIRREL3-2* es también diferencial de espermatogénesis y sobreexpresado normalmente en los espermatoцитos, con un posible rol en la meiosis. Su presencia se ha detectado también en linfoma, enfermedad de Hodgkin, adenocarcinoma papilar, y melanoma maligno<sup>(63)</sup>.

En 2018 Cheng y colaboradores<sup>(64)</sup> relacionaron al lncRNA *THOR* (en inglés, *Testis-associated Highly conserved Oncogenic long non-coding RNA*) con el carcinoma hepatocelular (HCC), ya que lo detectaron altamente expresado en muestras de pacientes con dicha patología. Observaron inhibición del crecimiento y de la metástasis de HCC mediante la depleción de *THOR*.

El lncRNA *TDGRI* (en inglés, *Testis Development-Related Gene 1*) mostró elevada expresión en tejidos de cáncer epitelial de ovario (EOC), observándose que la regulación negativa de este lncRNA suprimía la proliferación, migración e invasión de células de EOC. Se ha propuesto que *TDGRI* actuaría induciendo el EOC mediante la reducción de la expresión del micro ARN miR-93 y sus genes blanco, por lo que no sólo podría considerarse un marcador de EOC, sino también un posible blanco terapéutico<sup>(65)</sup>.

### *Perspectivas y posibles aplicaciones de los ARNs no codificantes largos*

Con el surgimiento de las nuevas tecnologías de secuenciación, ha quedado en claro que la proporción de ADN que codifica para proteínas representa el porcentaje más pequeño del genoma, y que la inmensa mayoría corresponde a ARNs no codificantes. Dentro de éstos, un grupo mayoritario lo conforman los lncRNAs, cuyo descubrimiento ha cambiado dramáticamente la visión sobre la genética. Últimamente se les ha comenzado a prestar particular atención ya que, como hemos visto, se

ha acumulado evidencia creciente que demuestra su vínculo con diversos procesos biológicos, principalmente con funciones regulatorias, incluida la espermatogénesis (recordemos que el testículo es el tejido que expresa el mayor número de lncRNAs). En este trabajo, hemos revisado algunos de los diferentes estudios que los han relacionado también a diversas patologías. En este sentido, se ha propuesto a los lncRNAs como posibles biomarcadores para las diferentes afecciones, y también como posibles blancos de terapias génicas.

En particular para el caso del cáncer, el método más común de obtención de muestras tumorales ha sido la biopsia de tejido, que conlleva riesgo y es muy dolorosa para el paciente, además de económicamente costosa. Existe una nueva metodología de diagnóstico, la “biopsia líquida”, que es menos invasiva, reduce los riesgos, y, dependiendo del tipo de cáncer en cuestión, podría ser tomada de sangre, orina, saliva, entre otros, permitiendo detectar biomarcadores circulantes, tales como proteínas y ácidos nucleicos<sup>(66)</sup>. A pesar de este avance en los métodos diagnósticos, las pruebas basadas en detección de proteínas no son suficientemente selectivas y sensibles. Por otra parte, el análisis en el ADN de mutaciones en genes de cáncer no es específico de tejido, por lo que se necesitan análisis adicionales. En consecuencia, se está trabajando en la búsqueda de biomarcadores alternativos para el diagnóstico, que sean confiables y eficientes sobre todo en etapas tempranas de la tumorigénesis<sup>(66)</sup>.

El transcriptoma circulante representa una rica fuente de biomarcadores para el cáncer, incluyendo tanto ARNs codificantes como no codificantes. Entre estos últimos, los micro ARNs han sido estudiados exhaustivamente como potenciales biomarcadores. Sin embargo, en este último tiempo también ha comenzado a ponerse interés en otros tipos de ARNs no codificantes, como los lncRNAs<sup>(67)</sup>.

Los lncRNAs pueden funcionar como oncogenes (causan el crecimiento descontrolado de células

normales y las convierten en tumorales) o como supresores tumorales (protegen a las células de transformarse en células cancerosas). La transcripción aberrante de los mismos se ha confirmado como un predictor confiable de cáncer. Además, en múltiples tipos de cáncer se han encontrado lncRNAs circulantes en plasma, suero, orina, así como también en exosomas<sup>(67)</sup>.

El *PCA3* (en inglés, *Prostate Cancer Antigen 3*) es un lncRNA específico de próstata que se sobreexpresa en el cáncer de próstata, y es utilizado en una prueba diagnóstica de esta enfermedad donde se mide su concentración y la relación con otro biomarcador, en muestras de orina<sup>(68)</sup>. *MALAT1* se ha estudiado exhaustivamente como lncRNA circulante, habiéndose encontrado en plasma y suero de pacientes con cáncer de próstata, y en exosomas de pacientes con otros tipos de cáncer. Asimismo se han identificado otros lncRNAs circulantes en pacientes con cáncer, incluyendo *HOTAIR* y *GAS5*, entre otros<sup>(67)</sup>.

Además de su potencial uso como biomarcadores, los lncRNAs podrían ser empleados como blanco de terapias, debido a su gran especificidad de tejido, célula o tumor<sup>(69)</sup>. Esto podría llevarse a cabo mediante degradación postranscripcional del ARN, modulación de los lncRNAs por bloqueo de su promotor o utilizando técnicas de edición genómica efectivas y sin blancos inespecíficos como lo es la tecnología CRISPR, o mediante pérdida de función del lncRNA ya sea con inhibidores de interacciones ARN-proteínas o impidiendo la formación de estructuras secundarias en el ARN<sup>(69)(70)</sup>. A modo de ejemplo, un reporte reciente indica que la inhibición del lncRNA *H19* podría constituir una terapia efectiva para el tratamiento del cáncer de páncreas<sup>(71)</sup>.

A pesar de todos los esfuerzos puestos en el estudio de los lncRNAs y en la elucidación de sus funciones, el mundo de los lncRNAs está aún en sus inicios y mucho queda aún por hacer para lograr identificar y describir sus mecanismos moleculares de acción.

Sin dudas, los próximos años marcarán importantes avances en el conocimiento de este novedoso grupo de ARNs, y en su eventual utilidad para el diagnóstico y la terapia. Dada la gran abundancia de los lncRNAs a nivel testicular, estos avances serán especialmente relevantes para el mejor conocimiento de los eventos moleculares subyacentes al complejo proceso de la espermatogénesis, así como para el diagnóstico y tratamiento de patologías como la infertilidad y el cáncer testicular.

### Agradecimientos:

*Este trabajo contó con el apoyo de CSIC (UDELAR, Programa Grupos I+D 2018 “Bases moleculares de la gametogénesis masculina: abordaje multidisciplinario con metodologías y equipamiento de avanzada”) y ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación, proyecto FCE\_1\_2014\_1\_104251).*

### Referencias:

1. Mattick JS. The central role of RNA in human development and cognition. *FEBS Lett.* 2011;585(11):1600-16.
2. Luk AC, Chan WY, Rennert OM, Lee TL. Long noncoding RNAs in spermatogenesis: insights from recent high-throughput transcriptome studies. *Reproduction.* 2014;147(5):131-41.
3. Ghildiyal M, Zamore PD. Small silencing RNAs: an expanding universe. *Nat Rev Genet.* 2009;10(2):94-108.
4. Atkinson SR, Marguerat S, Bähler J. Exploring long non-coding RNAs through sequencing. *Semin Cell Dev Biol.* 2012;23(2):200-205.
5. Li LJ, Leng RX, Fan YG, Pan HF, Ye DQ. Translation of noncoding RNAs: Focus on lncRNAs, pri-miRNAs, and circRNAs. *Exp Cell Res.* 2017;361(1):1-8.
6. Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, Singhal U, Sahu A, Hosono Y, et al. The landscape of long

- noncoding RNAs in the human transcriptome. Nat Genet. 2015;47(3):199-208.
7. Dinger ME, Amaral PP, Mercer TR, Pang KC, Bruce SJ, Gardiner BB, et al. Long noncoding RNAs in mouse embryonic stem cell pluripotency and differentiation. Genome Res. 2008;18(9):1433-45.
  8. Mercer TR, Dinger ME, Sunkin SM, Mehler MF, Mattick JS. Specific expression of long noncoding RNAs in the mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA. 2008;105(2):716-21.
  9. Pauli A, Valen E, Lin MF, Garber M, Vastenhouw NL, Levin JZ, et al. Systematic identification of long noncoding RNAs expressed during zebrafish embryogenesis. Genome Res. 2012;22(3):577-91.
  10. Guttman M, Amit I, Garber M, French C, Lin MF, Feldser D, et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals. Nature. 2009;458(7235):223-7.
  11. Cabili MN, Trapnell C, Goff L, Koziol M, Tazon-Vega B, Regev A, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses. Genes Dev. 2011;25(18):1915-27.
  12. de Hoon M, Shin JW, Carninci P. Paradigm shifts in genomics through the Fantom projects. Mamm Genome. 2015;26(9-10):391-402.
  13. Lü M, Tian H, Cao YX, He X, Chen L, Song X, et al. Downregulation of miR-320a/383-sponge-like long noncoding RNA NLC1-C (narcolepsy candidate-region 1 genes) is associated with male infertility and promotes testicular embryonal carcinoma cell proliferation. Cell Death Dis. 2015;6:e1960.
  14. Hong SH, Kwon JT, Kim J, Jeong J, Kim J, Lee S, et al. Profiling of testis-specific long noncoding RNAs in mice. BMC Genomics. 2018;19:539.
  15. Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, Takeshita F, Ochiya T. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer. Cancer Sci. 2018;109(7):2093-2100.
  16. Kamikawa Y, Donohoe ME. The dynamics of X-chromosome inactivation in mouse development. Mol Reprod Dev. 2014;81(2):141-7.
  17. Pontier DB, Gribnau J. Xist regulation and function eXplored. Hum Genet. 2011;130(2):223-36.
  18. Froberg JE, Yang L, Lee JT. Guided by RNAs: X-inactivation as a model for lncRNA function. J Mol Biol. 2013;425(19): 3698-706.
  19. Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics. Oncol Rep. 2017;37(1):3-9.
  20. Cai X, Cullen BR. The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. RNA. 2007;13(3):313-6.
  21. Bhartiya D, Kapoor S, Jalali S, Sati S, Kaushik K, Sachidanandan C, et al. Conceptual approaches for lncRNA drug discovery and future strategies. Expert Opin Drug Discov. 2012;7(6):503-13.
  22. Calin GA, Liu CG, Ferracin M, Hyslop T, Spizzo R, Sevignani C, et al. Ultracconserved regions encoding ncRNAs are altered in human leukemias and carcinomas. Cancer Cell. 2007;12(3):215-29.
  23. Azzi S, Abi Habib W, Netchine I. Beckwith-Wiedemann and Russell-Silver syndromes: from new molecular insights to the comprehension of imprinting regulation. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;21(1):30-8.
  24. Raveh E, Matouk IJ, Gilon M, Hochberg A. The H19 long non-coding RNA in cancer initiation, progression and metastasis - A

- proposed unifying theory. *Mol Cancer*. 2015;14:184.
25. Dong X, He X, Guan A, Huang W, Jia H, Huang Y, et al. Long non-coding RNA Hotair promotes gastric cancer progression via miR-217-GPC5 axis. *Life Sci*. 2019;217:271-82.
  26. Barman P, Reddy D, Bhaumik SR. Mechanisms of antisense transcription initiation with implications in gene expression, genomic integrity and disease pathogenesis. *Noncoding RNA*. 2019;5(1):e11.
  27. Weakley SM, Wang H, Yao Q, Chen C. Expression and function of a large non-coding RNA gene XIST in human cancer. *World J Surg*. 2011;35(8):1751-6.
  28. Dandan W, Jianliang C, Haiyan H, Hang M, Xuedong L. Long noncoding RNA MIR31HG is activated by SP1 and promotes cell migration and invasion by sponging miR-214 in NSCLC. *Gene*. 2019;692:223-30.
  29. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effect of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140(3):347-64.
  30. Huang BB, Liu XC, Qin XY, Chen J, Ren PG, Deng WF, et al. Effect of high-fat diet on immature female mice and messenger and noncoding RNA expression profiling in ovary and white adipose tissue. *Reprod Sci*. 2018.
  31. Liu YD, Li Y, Feng SX, Ye DS, Chen X, Zhou XY, et al. Long noncoding RNAs: potential regulators involved in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2017;158(11):3890-9.
  32. Moradi MT, Rahimi Z, Vaisi-Raygani A. New insight into the role of long non-coding RNAs in the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(1):41-51.
  33. Geisinger A. Spermatogenesis in Mammals: a very peculiar cell differentiation process. *Cell Differentiation Research Developments*. In: Ivanova LB, editor. New York: Nova Publishers; 2008. p. 97-123.
  34. Da Cruz I, Rodríguez-Casuriaga R, Santiñaque FF, Farías J, Curti G, Capovano CA, et al. Transcriptome analysis of highly purified mouse spermatogenic cell populations: gene expression signatures switch from meiotic-to-postmeiotic-related processes at pachytene stage. *BMC Genomics*. 2016;17:294.
  35. Soumillon M, Necseulea A, Weier M, Brawand D, Zhang X, Gu H, et al. Cellular source and mechanisms of high transcriptome complexity in the mammalian testis. *Cell Rep*. 2013;3(6):2179-90.
  36. Necseulea A, Soumillon M, Warnefors M, Liechti A, Daish T, Zeller U, et al. The evolution of lncRNA repertoires and expression patterns in tetrapods. *Nature*. 2014;505(7485):635-40.
  37. Liang M, Li W, Tian H, Hu T, Wang L, Lin Y, et al. Sequential expression of long noncoding RNAs as mRNA gene expression in specific stages of mouse spermatogenesis. *Sci Rep*. 2014;4:5966.
  38. Bao J, Wu J, Schuster AS, Hennig GW, Yan W. Expression profiling reveals developmentally regulated lncRNA repertoire in the mouse male germline. *Biol Reprod*. 2013;89(5):107.
  39. Lin X, Han M, Cheng L, Chen J, Zhang Z, Shen T, et al. Expression dynamics, relationships, and transcriptional regulations of diverse transcripts in mouse spermatogenic cells. *RNA Biol*. 2016;13(10):1011-24.
  40. Wichman L, Somasundaram S, Breindel C, Valerio DM, McCarrey JR, Hodges CA, et al. Dynamic expression of long noncoding RNAs reveals their potential roles in spermatogenesis and fertility. *Biol Reprod*. 2017;97(2):313-23.
  41. Zhu Z, Li C, Yang S, Tian R, Wang J, Yuan Q, et al. Dynamics of the transcriptome during human spermatogenesis: predicting the

- potential key genes regulating male gametes generation. *Sci Rep.* 2016;6:19069.
42. Jan SZ, Vormer TL, Jongejan A, Röling MD, Silber SJ, de Rooij DG, et al. Unraveling transcriptome dynamics in human spermatogenesis. *Development.* 2017;144(20):3659-73.
  43. Ran M, Chen B, Li Z, Wu M, Liu X, He C, et al. Systematic identification of long noncoding RNAs in immature and mature porcine testes. *Biol Reprod.* 2016;94(4):77.
  44. Liu Y, Sun Y, Li Y, Bai H, Xue F, Xu S, et al. Analyses of Long Non-Coding RNA and mRNA profiling using RNA sequencing in chicken testis with extreme sperm motility. *Sci Rep.* 2017;7(1):9055.
  45. Akhade VS, Arun G, Donakonda S, Rao MR. Genome wide chromatin occupancy of mrhl RNA and its role in gene regulation in mouse spermatogonial cells. *RNA Biol.* 2014;11(10):1262-79.
  46. Ni MJ, Hu ZH, Liu Q, Liu MF, Lu M, Zhang JS, et al. Identification and characterization of a novel non-coding RNA involved in sperm maturation. *Plos One.* 2011;6(10):e26053.
  47. Anguera MC, Ma W, Clift D, Namekawa S, Kelleher III RJ, Lee JT. Tsx produces a long noncoding RNA and has general functions in the germline, stem cells, and brain. *Plos Genet.* 2011;7(9):e1002248.
  48. Li L, Wang M, Wu X, Geng L, Xue Y, Wei X, et al. A long non-coding RNA interacts with Gfra1 and maintains survival of mouse spermatogonial stem cells. *Cell Death Dis.* 2016;7:e2140.
  49. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (UK), 2013.
  50. Wang X, Yang C, Guo F, Zhang Y, Ju Z, Jiang Q, et al. Integrated analysis of mRNA and long noncoding RNAs in the semen from Holstein bulls with high and low sperm motility. *Sci Rep.* 2019;9(1):2092.
  51. Zhang X, Zhang P, Song D, Xiong S, Zhang H, Fu J, et al. Expression profiles and characteristics of human lncRNAs in normal and asthenozoospermia sperm. *Biol Reprod.* 2018;0(0):1-12.
  52. An T, Fan H, Liu YF, Pan YY, Liu YK, Mo FF, et al. The difference in expression of long noncoding RNAs in rat semen induced by high-fat diet was associated with metabolic pathways. *Peer J.* 2017;5:e3518.
  53. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2014;65(6):1095-106.
  54. Das MK, Furu K, Evensen HF, Haugen ØP, Haugen TB. Knockdown of SPRY4 and SPRY4-IT1 inhibits cell growth and phosphorylation of Akt in human testicular germ cell tumours. *Sci Rep.* 2018;8(1):2462.
  55. Okamoto K. Epigenetics: a way to understand the origin and biology of testicular germ cell tumors. *Int J Urol.* 2012;19(6):504-11.
  56. Ding GL, Liu Y, Liu ME, Pan JX, Guo MX, Sheng JZ, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl.* 2015;17(6):948-53.
  57. Jiang GJ, Zhang T, An T, Zhao DD, Yang XY, Zhang DW, et al. Differential expression of long noncoding RNAs between sperm samples from diabetic and non-diabetic mice. *Plos One.* 2016;11(4):e0154028.
  58. Li W, Ning JZ, Cheng F, Yu WM, Rao T, Ruan Y, et al. MALAT1 Promotes cell apoptosis and suppresses cell proliferation in testicular ischemia-reperfusion injury by sponging miR-214 to modulate TRPV4 expression.

- Cell Physiol Biochem. 2018;46(2):802-14.
59. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;88(2):622-6.
60. De Sanctis V, Ciccone S. Fertility preservation in adolescents with Klinefelter's syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2010;(Suppl 1):178-81.
61. Winge SB, Dalgaard MD, Jensen JM, Graem N, Schierup MH, Juul A, et al. Transcriptome profiling of fetal Klinefelter testis tissue reveals a possible involvement of long non-coding RNAs in gonocyte maturation. *Human Mol Genetics.* 2018;27(3):430-9.
62. Salemi M, Cannarella R, Condorelli RA, Cimino L, Ridolfo F, Giurato G, et al. Evidence for long noncoding RNA GAS5 up-regulation in patients with Klinefelter síndrome. *BMC Med Genet.* 2019;20:4.
63. Dianatpour A, Ghafouri-Fard S. Long non coding RNA expression intersecting cancer and spermatogenesis: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(10):2601-10.
64. Cheng Z, Lei Z, Yang P, Si A, Xiang D, Zhou J, et al. Long non-coding RNA THOR promotes cell proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma. *Gene.* 2018;678:129-36.
65. Chen S, Wang L, Sun KX, Xiu Y, Zong ZH, Chen X, et al. The role of long non-coding RNA TDRG1 in epithelial ovarian carcinoma tumorigenesis and progression through miR-93/RhoC pathway. *Mol Carcinogenesis.* 2017;57(2): 225-34.
66. Miranda-Castro R, de-los-Santos-Álvarez N, Lobo-Castañón MJ. Long noncoding RNAs: from genomic junk to rising stars in the early detection of cancer. *Anal Bioanal Chem.* 2019;0(0):1-11.
67. Sole C, Arnaiz E, Manterola L, Otaegui D, Lawrie CH. The circulating transcriptome as a source of cancer liquid biopsy biomarkers. *Semin Cancer Biol.* 2019;pii: S1044-579X(18)30100-7.
68. Sartori DA, Chan DW. Biomarkers in prostate cancer: what's new? *Curr Opin Oncol.* 2014;26(3):259-64.
69. Arun G, Diermeir SD, Spector DL. Therapeutic targeting of long non-coding RNAs in cancer. *Trends Mol Med.* 2018;24(3):257-77.
70. Abudayyeh OO, Gootenberg JS, Essletzbichler P, Han S, Joung J, Belanto JJ, et al. RNA targeting with CRISPR-Cas13a. *Nature.* 2017;550(7675):280-4.
71. Yoshimura H, Matsuda Y, Yamamoto M, Kamiya S, Ishiwata T. Expression and role of long non-coding RNA H19 in carcinogenesis. *Front Biosci.* 2018;23:614-25.

## Correlación cito-histológica en tumores de glándula parótida

### Cyto-Histological Correlation in Tumors of the Parotid Gland Correlação cito-histológica em tumores da glândula parótida

Juan Cavo<sup>1</sup>, Federico Cancela<sup>2</sup>, Andrés Munyo<sup>3\*</sup>, Alejandro Noria<sup>4</sup> y Gustavo Costas<sup>5</sup>

#### Resumen:

**Introducción y Objetivo:** La utilidad de la citología por punción aspiración con aguja fina en la valoración de tumores parotídeos es controvertida, ya que existe gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad y especificidad en las distintas series publicadas. Nuestro objetivo es evaluar la utilidad de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los tumores de glándula parótida en nuestro medio.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y observacional con una muestra de 77 pacientes con tumores de glándula parótida, en el periodo 2000-2017 en dos centros hospitalarios de Montevideo, Uruguay, que fueron sometidos a punción aspiración con aguja fina preoperatoria y que posteriormente se correlacionó con el estudio anatomopatológico definitivo.

**Resultados:** La edad media fue de 54 años con un rango comprendido entre los 14 y 87 años. El 56,8% eran mujeres y el 44,2% hombres. La sensibilidad de la punción aspiración con aguja fina para el diagnóstico de malignidad fue del 30% y la especificidad fue del 98,46%, con un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 90,14%.

**Conclusiones:** La punción aspiración con aguja fina es un método diagnóstico muy útil a la hora de estudiar un tumor de glándula parótida, sobre todo por su valor predictivo negativo, lo que permite afirmar con alta probabilidad la benignidad del proceso. Palabras clave: tumores de glándula parótida, punción aspiración con aguja fina, correlación citohistológica.

**Palabras clave:** tumores de glándula parótida, punción aspiración con aguja fina, correlación citohistológica.

#### Abstract:

**Introduction and objectives:** the use of fine needle aspiration cytology in the evaluation of parotid gland tumors is controversial, since there is great variability in terms of sensitivity and specificity in different series published. Our objective is to evaluate the use of fine needle aspiration cytology which was correlated with

<sup>1</sup>Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-4038-6756

<sup>2</sup>Cátedra de Otorrinolaringología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-2328-4558

<sup>3</sup>Cátedra de Otorrinolaringología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-3863-3845 Contacto: andresmunyo@gmail.com

<sup>4</sup>Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0001-6360-0538

<sup>5</sup>Cátedra de Otorrinolaringología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-1810-9808

post-surgical pathology studies.

*Methods:* A retrospective study was conducted using a sample of 77 patients with parotid gland tumors between 2000-2017 in two hospital centers in Montevideo, Uruguay, who underwent preoperative diagnostic fine needle aspiration cytology and subsequently were treated with surgery and anatomopathological study.

*Results:* The mean age was 54 years old, range, 14-87 years of age. 56.8% were female. The sensitivity of the fine needle aspiration cytology for the diagnosis of malignancy was 30%, and the specificity was 98.46% with a positive predictive value of 75% and a negative predictive value of 90.14%

*Conclusions:* fine needle aspiration cytology is a very useful diagnostic method in the evaluation of parotid gland tumors, mainly due to its high negative predictive value.

**Keywords:** Parotid Gland Tumors, Fine Needle Aspiration, Cytohistological Correlation.

## Resumo:

*Introdução e objetivo:* a utilidade da citologia por punção com aspiração com agulha fina na avaliação de tumores parotídeos é controversa, já que existe uma grande variabilidade em termos de sensibilidade e especificidade nas diferentes séries publicadas. Nosso objetivo é avaliar a utilidade da punção de aspiração de agulha fina de tumores da glândula parótida em nosso meio.

*Métodos:* realizou-se estudo retrospectivo e observacional com uma amostra de 77 pacientes com tumores da glândula parótida, no período 2000-2017 em dois hospitais em Montevideu, Uruguai, que foram submetidos a punção de aspiração com agulha fina pré-operatória e posteriormente correlacionou-se com o estudo anatomopatológico definitivo.

*Resultados:* A idade média foi de 54 anos, numa faixa entre 14 e 87 anos. 56,8% eram mulheres e 44,2% eram homens. A sensibilidade da punção de aspiração com agulha fina para o diagnóstico de malignidade foi de 30% e a especificidade foi de 98,46%, com um valor preditivo positivo de 75% e um valor preditivo negativo de 90,14%.

*Conclusões:* A punção de aspiração com agulha fina é um método de diagnóstico muito útil na hora de estudar um tumor da glândula parótida, principalmente seu valor preditivo negativo, o que permite afirmar a benignidade do processo com alta probabilidade.

**Palavras-chave:** tumores da glândula, parótida, punção aspiração com agulha fina, correlação citohistológica.

## Introducción

Los tumores de glándulas salivales representan el 3% de todos los tumores de cabeza y cuello<sup>(1)</sup>. Se acepta que aproximadamente el 80% de los tumores de las glándulas salivales se originan en la glándula parótida<sup>(2)(3)(4)</sup>. Alrededor del 70-80% de las

tumoraciones parotídeas son benignas<sup>(2)</sup>, siendo el adenoma pleomorfo el principal tipo histológico<sup>(1)</sup>.

Clínicamente los tumores benignos de glándula parótida se presentan como una tumoración indolora de crecimiento lento. Son elementos de sospecha de

malignidad o de transformación maligna: la presencia de rápido crecimiento, de un cambio en la velocidad de crecimiento, el compromiso del nervio facial, la presencia de dolor, fijación a planos superficiales o profundos y/o adenopatías metastásicas cervicales<sup>(5)</sup>. Los tumores de lóbulo profundo se presentan como una tumoración parafaríngea<sup>(6)</sup>.

Para el diagnóstico nos podemos valer además de la anamnesis y del examen físico, de la ecografía, la tomografía computada, la resonancia nuclear magnética y la punción aspiración con aguja fina<sup>(7)</sup>.

La utilidad de la PAAF en estos tumores es controvertida, existiendo gran variabilidad en cuanto a la sensibilidad (40-84%) y especificidad (95-100%) en las distintas series publicadas. Esto se debe principalmente a la gran variedad de patrones morfológicos, diversidad celular y a la baja frecuencia de algunos de los tumores de glándulas salivales. Por otro lado, muchos consideran que tiene un rol importante en la orientación diagnóstica preoperatoria de los tumores de glándula parótida<sup>(1)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(15)(16)(17)</sup>. La técnica es simple, rápida, de bajo costo y con una muy baja tasa de complicaciones<sup>(3)(14)</sup>.

Nuestro objetivo es evaluar la utilidad de la PAAF en el estudio de los tumores de glándula parótida en nuestro medio.

## Material y métodos

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional, donde se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes operados de tumores de glándula parótida en la Cátedra de Otorrinolaringología del Hospital de Clínicas y el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Central de las Fuerzas Armadas de Montevideo, Uruguay, en el período correspondiente del 1° de Enero del 2000 hasta el 30 de Setiembre del 2017. El proyecto fue avalado por el comité de ética del Hospital de Clínicas y del Hospital Militar.

Todos los pacientes contaban con una PAAF

realizada previo al acto quirúrgico, comparándose la misma con el resultado de la anatomía patológica definitiva.

Se catalogaron los resultados de la PAAF como negativo o positivo para malignidad y no concluyente cuando la misma no fue diagnóstica. Las PAAF así como las anatomías patológicas definitivas fueron analizadas por distintos patólogos de los servicios antes referidos.

Se tomaron como criterios de inclusión:

- Pacientes con tumores parotídeos intervenidos de parotidectomía en los servicios antedichos.

- Contar con PAAF preoperatoria

- Contar con resultado de anatomía patológica definitiva

Fueron criterios de exclusión:

- Pacientes con recidiva tumoral

Las variables recogidas en el estudio fueron el sexo, la edad, el lado de la tumoración, la cirugía realizada, la PAAF, los estudios de imagen, la anatomía patológica (AP) definitiva y las complicaciones. El análisis estadístico se realizó con el programa PSPP, mostrando desviaciones de frecuencia y medidas de resumen según el tipo de variable. Se calcularon sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en el programa Epidat 3.1.

## Resultados

En el período comprendido entre el 1° de Enero del 2000 hasta el 30 de Setiembre del 2017 se obtuvieron 112 pacientes operados por tumores de glándula parótida, pero sólo 77 cumplieron los criterios de inclusión, quedando 35 excluidos del mismo. De estos, en 12 casos no se pudo acceder a la historia clínica dado que eran pacientes fallecidos y 23 pacientes no cumplieron los criterios de inclusión: 4 de ellos fueron operados por una recidiva, en 16

casos no se realizó la PAAF y en 3 casos no se pudo obtener la anatomía patológica definitiva.

De los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 58 fueron intervenidos en el Hospital de Clínicas (75,3%) y 19 fueron intervenidos en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas (24,7%), 43 eran mujeres (56,8%) y 34 eran hombres (44,2%). La edad media fue de 54 años a la fecha de la intervención quirúrgica, con una desviación estándar  $\pm 17,39$  y un rango comprendido entre los 14 y los 87 años.

El 44,2% presentaron una tumoración del lado derecho y el 56,8% presentaron una tumoración del lado izquierdo.

**Tabla 1.** Tabla de correlación cito-histológica.

\*Para poder realizar el análisis se excluyeron los 2 pacientes con PAAF no concluyente.

VP: verdadero positivo; VN: verdadero negativo; FN: falso negativo; FP: falso positivo

|      |                 | ANATOMÍA<br>PATOLÓGICA |         |
|------|-----------------|------------------------|---------|
|      |                 | Maligno                | Benigno |
| PAAF | Maligno<br>(4)  | 3 (VP)                 | 1 (FP)  |
|      | Benigno<br>(71) | 7 (FN)                 | 64 (VN) |
|      | Total (75)      | 10                     | 65      |

Fuente: elaboración propia.

Todos los pacientes contaban con PAAF preoperatoria. Por citología se identificaron 71 tumores benignos, 4 tumores malignos y 2 indeterminados. La AP definitiva informó 67 (87%) tumores benignos y 10 (13%) tumores malignos. De las 2 PAAF que fueron indeterminadas, una resultó ser una sialoadenitis crónica y la otra un cistoadenoma (Tabla 1).

Para diagnóstico de malignidad la sensibilidad de la PAAF fue de 30% y la especificidad fue de 98,46%, con un valor predictivo positivo para malignidad de 75% y un valor predictivo negativo para malignidad del 90,14%, resultando una precisión diagnóstica del 89,33% (Tabla 2).

Con respecto a la realización de estudios complementarios, en 56 casos (72,7%) se solicitaron estudios de imagen, no realizándose dicha valoración en 21 casos (27,3%).

Los resultados de anatomía patológica, en orden de frecuencia fueron los siguientes: 40 adenomas pleomorfos, 14 tumores de Warthin, 5 carcinomas epidermoides, 4 quistes linfocitales, 4 adenomas de células basales, 2 carcinomas de células acinares, 1 lipoma, 1 oncocitoma, 1 mioepitelioma, 1 adenocarcinoma, 1 quiste de retención ductal, 1 linfoma, 1 carcinoma mucoepidermoide y 1 sialoadenitis crónica.

Un paciente de sexo masculino presentó una tumoración parotídea bilateral, que resultó ser un Tumor de Warthin, recordando que este tumor es más frecuente en hombres, siendo bilateral

**Tabla 2.** Correlación cito-histológica para el diagnóstico de cáncer de parótida en nuestra muestra.

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

|                   | Valor (%) | IC (95%)       |
|-------------------|-----------|----------------|
| Sensibilidad      | 30,00     | 00,00 - 63,4   |
| Especificidad     | 98,46     | 94,70 - 100,00 |
| VPP               | 75,00     | 20,07 - 100,00 |
| VPN               | 90,14     | 82,50 - 97,78  |
| Índice de validez | 89,33     | 81,68 - 96,99  |
| Prevalencia       | 13,33     | 4,97 - 21,69   |

Fuente: elaboración propia.

en 10% de los casos y multifocal en un 20%.

En cuanto al tratamiento, en 67 pacientes (87%) se realizó una parotidectomía superficial extrafacial, en 1 paciente (1,3%) se realizó una parotidectomía superficial sin conservación del nervio facial, en 6 pacientes (7,8%) la cirugía llevada a cabo fue una parotidectomía total con conservación del nervio facial y en 3 pacientes (3,9%) fue necesario realizar una parotidectomía radical.

De los 77 pacientes intervenidos, 31 pacientes (40,25%) presentaron alguna complicación, de ellos, 16 pacientes presentaron paresia del nervio facial, 11 parálisis del nervio facial, 1 paciente presentó una fistula salival, 1 paciente un sialocele y en 2 casos se registró un sangrado postoperatorio que requirió reintervención para control de hemostasis. No se registraron síndromes de Frey en la evolución.

Cinco pacientes (6,5%) presentaron una recidiva tumoral en la evolución, tres de ellos fueron recidivas de tumores benignos, y en dos casos de tumores malignos.

A la PAAF se le atribuye la capacidad de diferenciar entre tumores benignos y malignos, lo que tiene gran utilidad a la hora de decidir entre un tratamiento quirúrgico y la simple observación (por ejemplo en pacientes con riesgo quirúrgico elevado) o en casos de difícil diagnóstico clínico, que hagan dudar si se está frente a un tumor benigno o maligno. Dependiendo del resultado permite planear el tipo de cirugía e informar al paciente

sobre los riesgos y las complicaciones de la misma, especialmente los vinculados al nervio facial.

En nuestro estudio se comprueba que la PAAF es de gran utilidad y de alta precisión en la valoración preoperatoria de los tumores de glándula parótida, con una sensibilidad del 30% y una especificidad del 98,46% para diferenciar tumores benignos de tumores malignos.

Ambos valores predictivos son elevados, siendo el valor predictivo negativo del 94,14%. Esto significa que una PAAF negativa para malignidad, tiene altas probabilidades de corresponderse a un tumor benigno en el análisis anatomopatológico definitivo.

Nuestros resultados se aproximan a los obtenidos en las series internacionales donde se obtiene que la sensibilidad reportada de la PAAF como método diagnóstico está entre 40 y 84% y la especificidad está entre 95 y 100%<sup>(3)(7)(9)(12)(13)</sup>.

La variabilidad entre los resultados de las distintas series podría deberse a la experiencia del patólogo que analiza la muestra, la experiencia del patólogo o técnico que obtiene la muestra, así como si la muestra se obtiene de forma eco-guiada o no, ya que la misma aumenta su precisión diagnóstica. También depende de si es el mismo patólogo quien analiza todas las muestras. En nuestro estudio las muestras fueron analizadas por distintos patólogos y en diferentes centros, con diferentes metodologías y dispositivos para la obtención de la muestra.

**Tabla 3.** Errores diagnósticos. Falsos negativos (FN).

| Punción aspiración (PAAF)          | Anatomía Patológica           |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Adenoma Pleomorfo                  | Linfoma                       |
| Tumor de Warthin                   | Carcinoma de células acinares |
| Quiste benigno de glándula salival | Carcinoma de células acinares |
| Adenoma pleomorfo                  | Carcinoma epidermioide        |
| Proceso inflamatorio               | Carcinoma epidermioide        |
| Adenoma pleomorfo                  | Adenocarcinoma NOS            |
| Adenoma pleomorfo                  | Carcinoma epidermioide        |

Fuente: elaboración propia.

Ninguna muestra se obtuvo de forma eco-guiada. Destacamos que no existe un centro de referencia ni un protocolo estandarizado, siendo el patólogo quien, al momento de realizar el estudio decide si la muestra es significativa, y si es necesario realizar bloque celular y/o inmunocitoquímica. Todo esto puede haber provocado que la sensibilidad fuera tan baja.

Se obtuvieron 8 errores diagnósticos en total (10,3%), 1 falso positivo cuya histología fue un adenoma pleomorfo y 7 falsos negativos, que se distribuyeron de la siguiente manera: dos carcinomas de células acinares, tres carcinomas escamosos, un adenocarcinoma y un linfoma. Estos errores se deben en cierta medida a la gran variabilidad histológica que existe en los tumores de glándula parótida y a la muy baja frecuencia que tiene algunos de ellos, lo que hace difícil llegar a un diagnóstico preciso por PAAF. (Tabla 3)

Si bien el estudio no tiene una muestra elevada, y se refiere solo a dos centros hospitalarios de la capital del país; se destaca que es el primero en evaluar la utilidad de la PAAF en tumores de glándula parótida en nuestro medio, lo que aporta un comienzo para futuros trabajos en este tipo de patología.

## Conclusiones

La PAAF es un método diagnóstico muy útil a la hora de enfrentarnos a un tumor de parótida, sobre todo por su valor predictivo negativo, lo que permite afirmar con alta probabilidad la benignidad del proceso.

Brinda la posibilidad de planificar el tratamiento, pudiendo informar al paciente con mayor precisión acerca de la posibilidad de un compromiso del nervio facial, así como adoptar conductas expectantes en pacientes con alto riesgo quirúrgico y citologías benignas.

En un paciente con alta sospecha clínica de malignidad y con citología negativa, es recomendable realizar una anatomía patológica extemporánea, dado que son relativamente frecuentes los falsos negativos.

Es sumamente importante contar con un patólogo experimentado, tanto para realizar la PAAF como para analizarla, ya que es una prueba técnico-dependiente.

Para mejorar la sensibilidad de la PAAF una estrategia que se podría implementar a futuro sería crear un centro de referencia, con un protocolo estandarizado, obteniendo las muestras de manera eco-guiada y con una buena comunicación entre todos los actores.

## Referencias:

1. Fontanel JP, Poitout F et Klossek JM. Tumeurs des glandes salivaires. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Oto-rhino-laryngologie, 20-628-B-10, 1995, 10 p.
2. Esparcia M., Sebastián E., Estors J., Algarra J. Tumores de las glándulas salivales. Manual de residentes de O.R.L y patología cervicofacial. 2002 IM&C Tomo II, 1369-1387
3. Viveros L., Sánchez J. Punción con aguja fina en tumores de glándulas salivales mayores. Anales médicos. Vol.46, num.2 Abr. – Jun 2001 pp. 88 – 91.
4. Glándulas salivales. Escajadillo J. Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello. Segunda edición. 2002. Editorial El Manual Moderno. Capítulo 28. 771-798.
5. Johnson J. Parotidectomía. Otorrinolaringología quirúrgica-Cirugía de cabeza y cuello. Myers E. Volumen I. Segunda edición. 2010 Elsevier España, S.L. Capítulo 62, 511-523.
6. Prado A. Evaluación diagnóstica de la glándula parótida. Práctica de la otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Prado Calleros Prado Abarca., Arrieta J. 2012. Editorial médica Panamericana, S.A de C.V. Capítulo 71. 466-473.
7. Sicles-López JC, Lacosta-Nicolás JL, Díaz de Cerio-Canduela P. Valor de la citología por punción aspiración con aguja fina en el diagnóstico de los tumores de parótida. Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab

- La Rioja. 2015 May. 6 (14): 119-124
8. Sanchis M., Mainar E., Meseguer A., Albort J. Ecografía de las glándulas salivales. Patología de las glándulas salivales. Llopis F., Campos J. 1995. Editorial Omega. Capítulo IV. 27-31.
9. Zerpa V., Cuesta M., Agostini G., Marcano M., Estellés E., Dalmau J. Precisión diagnóstica de la citología por punción aspiración con aguja fina en tumores de la glándula parótida. Acta otorrinolaringol Esp. 2014; 65(3):157-161.
10. Herrera A., Díaz J., García C., Herrera L., Aranda P., Orozco L. Evaluación de la citología por punción aspiración con aguja fina en el diagnóstico de cáncer de la glándula parótida. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008; 59(5):212-216.
11. Whittle C., et al. Punción con aguja fina en tumores de glándulas salivales. Revista chilena de radiología. Vol.20 N°3,2014;91-95.
12. Naeem A., Shabbir A., Montasir J., Sohail A., Kanwal A. Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology in Parotid Lesions. International Scholarly Research Network. ISRN Surgery. Volume 2011.
13. Yegin Y et al. Diagnostic value of fine needle aspiration biopsy in parotid gland neoplasm. Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. 2016 Apr; 2 (2): 56-60
14. Esquerdo J., Roselló E. Citología aspirativa de las glándulas salivales. Patología de las glándulas salivales. Llopis F., Campos J. 1995. Editorial Omega. Capítulo VII. 81-94.
15. Schmidt R., Hall B., Wilson A., Stat M. and Layfield L. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Parotid Gland Lesions. Am J Clin Pathol 2011; 136:45-59
16. Ungari C., Paparo F., Colangeli W. and Iannetti G. Parotid glands tumours: overview of a 10 years experience with 282 patients, focusin on 231 bening epithelial neoplasms. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2008; 12: 321-325
17. Gavin Clavero M., Uson T., Jaroid U., Fernandez A., Pantilie B., Lobera F., Simón V. and Nadal Cristobal B. Accuracy of FNAC and CT in the Differentiation of benign and malignant parotid tumours in a case series. Acta Otorrinolaringol Esp. 2018; 69 (1): 25-29

**Nota:** La contribución de los autores en la realización del trabajo fue equivalente.

**Nota:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Recibido:** 20180318

**Aceptado:** 20181204

# Factores asociados con bajo puntaje de Apgar en la maternidad del Centro Hospitalario Pereira Rossell

## Factors Associated with Low Apgar Score in the Maternity of Pereira Rossell Hospital

## Fatores associados com baixa pontuação de Apgar na maternidade do Centro Hospitalar Pereira Rossell

María Fernanda Nozar<sup>1</sup>, Josefina Tarigo<sup>2</sup> y Verónica Fiol<sup>3</sup>

### Resumen:

**Introducción:** La depresión neonatal es una de las causas más frecuentes de ingreso de recién nacidos a unidades especializadas de atención neonatal. La asfixia perinatal es una de las causas de bajo puntaje de Apgar, siendo uno de los criterios clínicos para su diagnóstico. Los principales factores de riesgo vinculados con bajos puntajes de Apgar pueden ser maternos (edad, patologías obstétricas, nivel socioeconómico, adicciones, etc.), del trabajo de parto y parto o, alteraciones fetales.

**Objetivos:** Determinar los factores perinatales asociados a la baja puntuación de Apgar a los 5 minutos del nacimiento.

**Diseño:** Estudio retrospectivo de casos y controles en los años 2015 y 2016.

**Institución:** Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

**Participantes:** Se incluyeron todos los recién nacidos a término con Apgar a los 5 minutos menor o igual a 5.

**Resultados:** Hubo un total de 12.528 nacimientos de recién nacidos vivos de término en el HM. 34 casos de recién nacidos con Apgar a los 5 minutos menor o igual a 5. Esto corresponde al 0,27% de la población. No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los principales factores asociados a asfixia perinatal.

**Conclusiones:** En el análisis de esta población, la mayoría de los factores analizados no se asocia con los casos de Apgar a los 5 minutos menor o igual a 5 (depresión neonatal moderada-severa), por lo que la mayoría de estos casos pueden no ser evitables.

**Palabras clave:** asfixia perinatal, Apgar, hipoxia.

<sup>1</sup>Profesora Adjunta de Ginecología. Clínica Ginecológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-2820-2141.

<sup>2</sup>Asistente de Ginecología. Clínica Ginecológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID:0000-0003-0440-0581. Contacto: jtarigo@gmail.com

<sup>3</sup>Profesora Adjunta de Ginecología. Clínica Ginecológica A. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. Correo: veronicafiol@gmail.com

## Abstract:

*Introduction:* Neonatal depression is one of the most frequent causes of admission of newborns to specialized units of neonatal care. Perinatal asphyxia is one of the causes of low Apgar score, and it is one of the clinical criteria for its diagnosis. Main risk factors associated with low Apgar scores are due to: maternal (age, obstetric pathologies, socioeconomic level, addictions, etc.), labor and delivery, or fetal alterations.

*Objective:* To determine the perinatal factors associated with the low Apgar score at 5 minutes.

*Design:* Retrospective study of cases and controls in 2015 and 2016. Institution: Maternity, Women Hospital, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

*Patients:* We included all term newborns with Apgar at 5 minutes less than or equal to 5.

*Results:* There was a total of 12,528 births of full-term newborns in the HM. 34 cases of newborns with Apgar at 5 minutes less than or equal to 5. This corresponds to 0.27% of the population. No statistically significant differences were identified regarding the main factors associated with perinatal asphyxia.

*Conclusions:* In the analysis of this population, most of the analyzed factors are not associated with cases of Apgar at 5 minutes less than or equal to 5 (moderate-severe neonatal depression), so that most of these cases may not be avoidable.

**Keywords:** Asphyxia Neonatorum, Apgar, Hypoxia.

## Resumo:

*Introdução:* A depressão neonatal é uma das causas mais frequentes de internação de recém-nascidos em unidades especializadas de atenção neonatal. A asfixia perinatal é uma das causas do baixo índice de Apgar, sendo um dos critérios clínicos para o seu diagnóstico. Os principais fatores de risco associados aos baixos escores de Apgar podem ser maternos (idade, patologias obstétricas, nível socioeconômico, dependências, etc.), de trabalho de parto e parto, ou alterações fetais.

*Objetivos:* Determine os fatores perinatais associados ao baixo índice de Apgar aos 5 minutos do nascimento.

*Design:* Estudo retrospectivo de casos e controles nos anos de 2015 e 2016.

*Instituição:* Hospital da Mulher, Centro Hospitalar Pereira Rossell, Montevideu, Uruguai.

*Participantes:* Todos os recém-nascidos a termo com Apgar a 5 minutos menor ou igual a 5 foram incluídos. Houve um total de 12.528 nascidos vivos a termo no HM. 34 casos de recém-nascidos com Apgar a 5 minutos menor ou igual a 5. Isso corresponde a 0,27% da população. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significantes quanto aos principais fatores associados à asfixia perinatal.

*Conclusões:* Na análise dessa população, a maioria dos fatores analisados não está associada aos casos de Apgar em 5 minutos menor ou igual a 5 (depressão neonatal moderada a grave), de modo que a maioria desses casos pode não ser evitável.

**Palavras-chave:** asfixia perinatal, Apgar, hipóxia.

## Introducción

La depresión neonatal es una de las causas más frecuentes de ingreso de recién nacidos a unidades especializadas de atención neonatal<sup>(1)</sup>. Esto la convierte en una entidad relevante, en una maternidad con la unidad de cuidados neonatales más grande del país, como es la del Hospital de la Mujer (HM), del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).

En 1952 Virginia Apgar elaboró un sistema de evaluación sencilla, de aplicación rápida, conocido como Score de Apgar<sup>(2)</sup>. El Score de Apgar describe la condición del recién nacido luego del parto, su cambio entre el minuto y los 5 minutos es un índice de la respuesta a las maniobras de reanimación en aquellos recién nacidos con Apgar menores a 7.

Incluye 5 variables: frecuencia cardíaca (FC), esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja, y color. Cada uno recibe un puntaje de 0 a 3, y se evalúa al primer y quinto minuto desde el nacimiento.

No se ha encontrado correlación entre el valor de Apgar al minuto y la evolución del neonato, en cambio el valor a los 5 minutos de vida es un elemento de mal pronóstico de evolución neurológica<sup>(3)(4)(5)</sup>, si bien algunos autores discuten esta correlación<sup>(6)</sup><sup>(7)</sup>. Asimismo, los valores bajos de Apgar al quinto minuto de vida siguen siendo predictores de mortalidad neonatal e infantil durante el primer año de vida, aunque actualmente existe bibliografía que cuestiona esta aplicación clínica<sup>(6)(7)</sup>. Este indicador se mantiene como una asociación independiente de otros factores de riesgo, como la edad gestacional al nacimiento<sup>(8)</sup>.

La asfixia perinatal es una de las causas de bajo puntaje de Apgar. Tanto así que es uno de los criterios clínicos para su diagnóstico. Según lo pautado por la Academia Americana de Pediatría (AAP)<sup>(9)(10)</sup> para hablar de asfixia perinatal el paciente debe incluir todos los criterios expuestos a continuación: Apgar de 0 a 3 a los 5 minutos de vida; acidemia mixta

o metabólica profunda, con pH de arteria umbilical <7; manifestaciones neurológicas como hipotonía, convulsiones o coma; y evidencias de disfunción multiorgánica.

En Uruguay, en estudios realizados en la Maternidad del Hospital de la Mujer (CHPR), la prevalencia de hipoxia perinatal fue del 2,12%<sup>(11)</sup>. El diagnóstico de sospecha de hipoxia fetal por métodos convencionales de vigilancia de la salud fetal intraparto, como es el monitoreo electrónico de la frecuencia cardíaca fetal (MEFCF), presentó un valor predictivo positivo de entre 13 y 20% y un valor predictivo negativo del 99%<sup>(12)</sup>, lo cual se corresponde con datos internacionales<sup>(13)(14)</sup>. En esta población, en el período analizado, el valor del Apgar a los 5 minutos fue en promedio mayor en los casos en los que se realizó diagnóstico de sospecha de hipoxia fetal que en aquellos que no, y en los casos que se realizó MEFCF que en aquellos que no. Además, el promedio de puntaje de Apgar al minuto y a los 5 minutos fue menor en aquellos recién nacidos que requirieron ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

El score de Apgar adquiere valor predictivo ante la asociación con otros signos compatibles con asfixia, y el riesgo de mala evolución neurológica aumenta cuando un valor  $\leq 3$  se mantiene a los 10, 15 o 20 minutos. Un importante estudio de cohortes publicado recientemente demuestra que el riesgo de parálisis cerebral y epilepsia está inversamente asociado con el valor de Apgar a los 5 y 10 minutos, a lo largo de todo el rango del Score<sup>(15)</sup>. Una puntuación de Apgar reducida a los 10 minutos confiere mayores riesgos de parálisis cerebral y epilepsia que una puntuación de Apgar reducida a los cinco minutos. Además, pequeños cambios dentro del rango de puntaje de Apgar normal<sup>(7)(8)(9)(10)</sup> de 5 a los 10 minutos también influyen en los riesgos de parálisis cerebral y epilepsia.

Por lo tanto, si bien existen muchos otros factores involucrados para el diagnóstico de asfixia perinatal,

el Score de Apgar sigue teniendo un rol importante para la predicción de evolución neurológica.

Hay múltiples estudios que muestran que los principales factores de riesgo vinculados con bajos puntajes de Apgar pueden ser maternos (edad, patologías obstétricas, nivel socioeconómico, adicciones, etc.), del trabajo de parto y parto o, alteraciones fetales<sup>(1)(16)(17)(18)(19)</sup>.

El objetivo principal de este estudio es determinar los factores perinatales asociados a la baja puntuación de Apgar a los 5 minutos en la maternidad del HM del CHPR.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles de los nacimientos ocurridos entre el 1ero de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2016, en la Maternidad del CHPR.

Se definen los casos como aquellos recién nacidos de término (37 – 41/6 semanas de edad gestacional) con Apgar a los 5 minutos menor o igual a 5.

Los controles corresponden a recién nacidos sanos de término, vigorosos, es decir con puntaje de score de Apgar mayor o igual a 7 al minuto y a los 5 minutos de vida, nacidos inmediatamente antes o después del nacimiento de un caso a los efectos de reducir los factores confundentes que puedan interferir en su análisis.

El tamaño de la muestra quedó determinado por el número total de casos hallados durante el año de estudio. Se utilizó una relación caso-control de 1:2, obteniéndose un total de 34 casos y 68 controles.

Se solicitó a la Dirección del Hospital acceso a la base del Sistema Informático Perinatal (SIP) del HM para la revisión de datos tanto de los casos como de los controles, confeccionándose una base de datos Excel, cumpliendo con una estricta confidencialidad en el manejo de los datos personales, no estando identificados los registros.

Las variables para analizar fueron:

-Factores maternos: edad, estado civil, y antecedentes médicos y obstétricos de las mujeres;

-Factores gestacionales: datos sobre el embarazo como captación, controles obstétricos, así como patologías durante el embarazo, rotura prematura de membranas ovulares;

-Factores asistenciales del nacimiento: datos vinculados con la asistencia y control del trabajo de parto y parto (hora de nacimiento, vía del nacimiento (parto vaginal, tocúrgico o cesárea), causas de tocurgia, utilización de uterotónicos, analgesia obstétrica, ligadura precoz del cordón umbilical);

-Factores neonatales: sexo, peso, edad gestacional al nacimiento, Apgar a los 5 minutos, gasometría del cordón.

## Resultados

En el período de estudio hubo un total de 12.528 recién nacidos vivos de término en el HM. De esos, hubo 34 casos de recién nacidos con Apgar a los 5 minutos menor o igual a 5. Esto corresponde al 0,27 % de la población.

Cuando realizamos un subanálisis según el año de nacimiento, en el año 2015 hubo un total de 6.281 nacimientos de recién nacidos de término en el HM, cumpliendo 20 de ellos los criterios de inclusión en el estudio, representando un 0,32% de la población. En 2016 hubo un total de 6.247 nacimientos de recién nacidos de término, siendo solo 14 casos con Apgar menor o igual a 5 a los 5 minutos, correspondiendo a un 0,22%.

En la Tabla 1 se muestran las características de las madres tanto de los recién nacidos con Apgar bajo como de los controles. La distribución etaria de los casos y controles es similar, con la mayoría de las madres en el rango de 19 a 35 años (70,6% cada grupo).

En cuanto al estado civil la mayoría de las mujeres se encontraban en pareja ya sea en unión estable o casadas (67,6% de los casos y 60,3% de los controles

**Tabla 1.** Factores Maternos. Casos y Controles

|                               | CASOS     |       | CONTROLES |       | P    |
|-------------------------------|-----------|-------|-----------|-------|------|
|                               | N<br>(34) | %     | N<br>(68) | %     |      |
| <b>Edad</b>                   |           |       |           |       |      |
| Menor igual 18                | 7         | 20,6% | 13        | 19,1% | 0.85 |
| 19 a 35                       | 24        | 70,6% | 48        | 70,6% |      |
| Mayor 35                      | 3         | 8,8%  | 7         | 10,3% |      |
| <b>Estado civil</b>           |           |       |           |       |      |
| Soltera                       | 11        | 32,3% | 27        | 39,7% | 0.48 |
| Unión estable                 | 16        | 47%   | 38        | 55,9% |      |
| Casada                        | 7         | 20,6% | 3         | 4,4%  |      |
| <b>Patología materna</b>      |           |       |           |       |      |
| No                            | 26        | 76,5% | 54        | 79,4% | 0.31 |
| Asma                          | 4         | 11,8% | 1         | 1,5%  |      |
| Diabetes                      | 1         | 2,9%  | 1         | 1,5%  |      |
| Uso de drogas                 | 1         | 2,9%  | 0         |       |      |
| Tabaco                        | 1         |       | 1         | 1,5%  |      |
| Hipotiroidismo                | 0         |       | 2         | 2,9%  |      |
| Epilepsia                     | 0         |       | 1         | 1,5%  |      |
| Hipertensión arterial         | 0         |       | 2         | 2,9%  |      |
| <b>Embarazos previos</b>      |           |       |           |       |      |
| Nuligesta                     | 14        | 41,2% | 25        | 36,8% | 0.6  |
| 1                             | 11        | 32,3% | 16        | 23,5% | 0.6  |
| 2                             | 3         | 8,8%  | 13        | 19,1% | 0.1  |
| 3                             | 2         | 5,9%  | 3         | 4,4%  | 0.7  |
| Múltipara                     | 4         | 11,8% | 11        | 16,2% | 0.5  |
| <b>Antecedente de cesárea</b> | 11        | 32,3% | 12        | 17,6% | 0.11 |

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 2.** Factores Gestacionales. Casos y Controles

|                                      | CASOS     |      | CONTROLES |      | P      |
|--------------------------------------|-----------|------|-----------|------|--------|
|                                      | N<br>(34) | %    | N<br>(68) | %    |        |
| <b>Captación</b>                     |           |      |           |      |        |
| Precoz                               | 11        | 32,3 | 27        | 39,7 | 0.4    |
| Tardía                               | 23        | 67,6 | 41        | 60,3 |        |
| <b>Número de controles</b>           |           |      |           |      |        |
| Sin control                          | 2         | 5,9  | 3         | 4,4  | 0.7    |
| 1 a 5 controles                      | 4         | 11,8 | 19        | 27,9 | 0.06   |
| Más de 5 controles                   | 28        | 82,3 | 46        | 67,6 | 0.1    |
| <b>Patologías</b>                    |           |      |           |      |        |
| Sin patología                        | 12        | 35,3 | 35        | 47,1 | 0.0007 |
| Diabetes gestacional                 | 9         | 26,5 | 2         | 2,9  |        |
| Infección urinaria                   | 5         | 14,7 | 12        | 17,6 |        |
| Restricción del crecimiento          | 1         | 2,9  | 4         | 5,9  |        |
| Estado hipertensivo                  | 9         | 26,5 | 10        | 14,7 |        |
| Amenaza de parto prematuro           | 1         | 2,9  | 8         | 11,8 |        |
| <b>Rotura prematura de membranas</b> | 8         | 23,5 | 21        | 30,9 | 0.45   |

Fuente: elaboración propia.

tiene pareja), si bien igual se destaca que un tercio o más cursan su embarazo sin pareja, tanto en los casos como en los controles.

La mayoría de las madres son mujeres sin patología médica (76,5% de casos y 79,4% de controles).

En lo que se refiere a los factores gestacionales, la captación precoz correspondió a 23 casos (32,3%) y 41 controles (39,7%), no habiendo diferencias significativas en este factor (Tabla 2).

No hay diferencias en el número de controles entre ambos grupos, y de las patologías durante el embarazo la única que mostró una diferencia significativa fue la diabetes gestacional (p 0,0007).

En cuanto a la rotura prematura de membranas tampoco hay diferencias entre grupos.

En lo que se refiere a los factores asistenciales vinculados al nacimiento (Tabla 3), no se encontraron diferencias significativas en cuanto al momento del día en que se produjo el nacimiento.

**Tabla 3.** Factores Asistenciales del Nacimiento

|                                       | CASOS     |      | CONTROLES |      | P     |
|---------------------------------------|-----------|------|-----------|------|-------|
|                                       | N<br>(34) | %    | N<br>(68) | %    |       |
| <b>Horario del nacimiento</b>         |           |      |           |      |       |
| 8 a 24 hs                             | 27        | 79,4 | 54        | 79,4 | 0.98  |
| 0 a 8 hs                              | 7         | 20,6 | 14        | 20,6 |       |
| <b>Vía del parto</b>                  |           |      |           |      |       |
| Parto vaginal                         | 11        | 32,3 | 43        | 63,2 | 0.003 |
| Parto instrumental                    | 2         | 5,9  | 3         | 4,4  |       |
| Cesárea                               | 21        | 61,8 | 22        | 32,3 | 0.005 |
| <b>Causa de la tocurgia:</b>          |           |      |           |      |       |
| Sospecha de hipoxia                   | 12        | 35,3 | 8         | 11,8 | 0.007 |
| Distocia de la presentación           | 2         | 5,9  | 2         | 2,9  |       |
| Parto prolongado                      | 3         | 8,8  | 3         | 4,4  |       |
| Procidencia                           | 2         | 5,9  | 0         |      | 0.6   |
| Metrorragia                           | 1         | 2,9  | 2         | 2,9  |       |
| Cesárea previa                        | 1         | 2,9  | 6         | 8,8  | 0.05  |
| Falla de inducción                    | 1         | 2,9  | 2         | 2,9  | 0.6   |
| <b>Oxitocina (inducción de parto)</b> | 12        | 35,3 | 20        | 29,4 | 0.5   |
| <b>Analgesia obstétrica</b>           | 5         | 14,7 | 1         | 1,5  | 0.01  |
| <b>Ligadura precoz del cordón</b>     | 22        | 64,7 | 7         | 10,3 | 0.000 |

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a la vía del nacimiento, hubo mayor porcentaje de cesáreas en los recién nacidos con bajo Apgar que en los controles, con diferencia estadísticamente significativa. En este punto es destacable que cuando se excluyen del análisis las cesáreas por sospecha de hipoxia las diferencias no son significativas ( $p > 0,5$ ). Y, cuando se analizan las causas de tocurgia, hay diferencias en la sospecha de hipoxia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de oxitocina como inductor del parto.

Se realizó analgesia del parto en 15% de los casos y en 1,5% de los controles, con una  $p > 0,01$ . La ligadura del cordón fue precoz en 22 casos (64,7%) y 7 controles (10,3%) con una  $p > 0,000$ .

En la Tabla 4 se muestran los resultados de los factores neonatales. 14 casos (41,2%) y 35 controles (51,5%) eran de sexo femenino.

**Tabla 4.** Factores Neonatales

|                       | CASOS |      | CONTROLES |      | P   |
|-----------------------|-------|------|-----------|------|-----|
|                       | N     | %    | N         | %    |     |
|                       | (34)  |      | (68)      |      |     |
| <b>Sexo</b>           |       |      |           |      |     |
| Femenino              | 14    | 41,2 | 35        | 51,5 | 0.3 |
| Masculino             | 20    | 58,8 | 33        | 48,5 |     |
| <b>Peso al nacer</b>  |       |      |           |      |     |
| Pequeño para la edad  | 6     | 17,6 | 8         | 11,8 | 0.4 |
| Adecuado para la edad | 23    | 67,6 | 57        | 83,8 | 0.7 |
| Grande para la edad   | 5     | 14,7 | 3         | 4,4  | 0.9 |

Fuente: elaboración propia.

Seis casos (17,6%) y 8 controles (11,8%) fueron pequeños para la edad gestacional, entendidos como aquellos recién nacidos con un peso menor al percentil 10 para su edad gestacional según tablas percentilares nacionales y, 5 casos (14,7%) y 3 controles (4,4%) fueron macrosómicos, siendo estos aquellos que presentan un peso mayor al percentil

90 para la edad gestacional. No hay diferencias significativas en ninguno de los factores neonatales analizados.

En la Tabla 5 se presenta el análisis del conjunto de variables, encontrándose asociado a bajo puntaje de Apgar: la presencia de diabetes en el embarazo, mayor posibilidad de nacimiento por cesárea, así como de diagnóstico prenatal de sospecha de hipoxia fetal, la realización de analgesia obstétrica y, a la ligadura precoz del cordón. El diagnóstico de sospecha de hipoxia fetal, se realizó mediante alteraciones de la monitorización electrónica continua de la frecuencia cardíaca fetal, por la presencia de 3 desaceleraciones tardías consecutivas o la presencia de bradicardia fetal (FCF menor a 100 cpm) por más de 10 minutos<sup>(16)</sup>. El mismo fue corroborado a nivel neonatal mediante el diagnóstico de asfixia perinatal según los criterios establecidos previamente<sup>(9)(10)</sup>.

**Tabla 5.** Factores analizados que se asocian a bajo puntaje de Apgar con diferencias estadísticamente significativas

| Factores                   | CASOS |      | CONTROLES |      | P     |
|----------------------------|-------|------|-----------|------|-------|
|                            | N     | %    | N         | %    |       |
| Diabetes (cualquier tipo)  | 9     | 26,5 | 2         | 2,9  | 0.000 |
| Parto vaginal              | 11    | 32,3 | 43        | 63,2 | 0.003 |
| Cesárea                    | 21    | 61,8 | 22        | 32,3 | 0.005 |
| Sospecha de hipoxia fetal  | 12    | 35,3 | 8         | 11,8 | 0.007 |
| Analgesia obstétrica       | 5     | 14,7 | 1         | 1,5  | 0.01  |
| Ligadura tardía del cordón | 12    | 35,3 | 57        | 89,7 | 0.000 |

Fuente: elaboración propia.

## Discusión

La primera conclusión que creemos destacable es que la maternidad del CHPR, siendo el principal centro formador de recursos humanos vinculados con la obstetricia, presenta resultados que traducen buena calidad en el control y asistencia del trabajo de parto y parto, con una prevalencia de bajo puntaje de Apgar al nacer en el periodo de estudio de sólo 2,7 por 1000. Si lo desglosamos por año en 2015 y

2016 la tasa de prevalencia fue de 3,2 y 2,2 por 1000 recién nacidos vivos de término respectivamente. Valores completamente comparables con centros de referencia<sup>(19)(20)(21)</sup>.

Del análisis que hemos realizado sobre factores maternos, gestacionales, asistenciales y neonatales relacionados con la depresión neonatal en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el período de estudio, hemos encontrado pocos factores que presenten una asociación estadísticamente significativa.

Además, muchas patologías obstétricas o factores asistenciales, como la utilización de uterotónicos durante el trabajo de parto, los cuales están definidos como factores de riesgo para la depresión neonatal, no presentaron relación significativa con la misma en esta población.

Esto podría deberse a que realmente no se asocian o bien al tamaño muestral que no permite observar diferencias entre los grupos teniendo en cuenta que se trata de una muestra de conveniencia.

Ninguna de las variables incluidas en los factores maternos se relacionó positiva ni negativamente con la depresión neonatal.

En cuanto a las patologías diagnosticadas durante el embarazo, la preeclampsia, que en otros estudios ha mostrado un aumento del riesgo de depresión neonatal y asfixia perinatal<sup>(22)(23)(24)(25)</sup>, en nuestro análisis no se asoció significativamente con depresión neonatal, destacándose la baja incidencia en la población analizada. En este punto se destaca que hubo un bajo número de preeclampsia y bajo puntaje de Apgar en este análisis lo cual no permite sacar conclusiones de una asociación en los resultados.

La única patología durante el embarazo que mostró mayor riesgo de depresión neonatal fue la diabetes, si bien no es posible en este análisis discriminar si se trata de diabetes gestacional o pre-gestacional.

Estos hallazgos coinciden con estudios similares de casos-control<sup>(26)</sup>, en los cuales patologías obstétricas como la hipertensión arterial o la restricción del crecimiento intrauterino no se asociaron con mayor

riesgo de depresión neonatal.

Dentro de los factores asistenciales del nacimiento fue dónde se encontraron mayores vínculos con bajo puntaje de Apgar, los cuales deben analizarse cuidadosamente. En primer lugar, hubo diferencias significativas en el parto vaginal a favor de los controles. Tanto el nacimiento por cesárea, como el diagnóstico prenatal de sospecha de hipoxia fetal intraparto presentaron un vínculo estadísticamente significativo. Este hecho no debería interpretarse como un factor de riesgo de depresión, sino que corresponde a una conducta obstétrica activa ante la posibilidad de afectación de la salud fetal. La cesárea podría ser una causa o una consecuencia de la conducta adoptada ante un diagnóstico de sospecha de afectación de la salud fetal. De hecho, un análisis más adecuado para aproximarse a la relación de la cesárea con el bajo Apgar a los 5 minutos sería analizar solamente las cesáreas cuya indicación no fue por sospecha de hipoxia fetal, no mostrando asociación estadística cuando se analiza de esta forma. Una consideración similar merece las diferencias significativas en cuanto al diagnóstico de sospecha de hipoxia fetal, siendo esperable que exista mayor posibilidad de diagnóstico en los recién nacidos con depresión neonatal.

En lo que tiene que ver con la atención neonatal encontramos diferencias significativas en el momento de ligadura del cordón umbilical, con una incidencia significativamente mayor de ligadura precoz en los casos. Esta conducta neonatal puede deberse a la necesidad de reanimación neonatal por lo cual quien asiste al recién nacido opte por ligar y cortar el cordón precozmente. Así la Organización Mundial de la Salud recomienda el pinzamiento y corte precoz del cordón umbilical (menos de un minuto después del nacimiento), en los casos de que el recién nacido sufra hipoxia y deba ser trasladado de inmediato para su reanimación<sup>(27)</sup>.

En nuestro estudio se halló un mayor riesgo de bajo puntaje de Apgar en las mujeres con analgesia

obstétrica durante el trabajo de parto, destacándose que hubo un bajo número en la muestra analizada. En el grupo de los casos 5 pacientes recibieron analgesia del parto, de las cuales en 2 se realizó diagnóstico de sospecha de hipoxia fetal, en cuanto a la vía de nacimiento en las que se realizó diagnóstico se realizó una cesárea y un parto tocúrgico, mientras que las restantes 3 nacieron por parto vaginal. En el grupo de control solo una paciente recibió analgesia del parto y la vía de nacimiento fue el parto vaginal. En este punto debemos resaltar que otros estudios, con análisis específicos de los resultados perinatales con o sin analgesia obstétrica no muestran mayor riesgo de asfixia o depresión neonatal con analgesia<sup>(28)(29)</sup>.

El uso de uterotónicos, los cuales pueden determinar polisistolía e hipercontractilidad uterina con la consiguiente hipoxia fetal, no presentó en este análisis una relación con la depresión neonatal, lo cual coincide con algunos estudios internacionales<sup>(25)</sup>, pero difiere con otros<sup>(19)(24)(30)</sup>.

Dentro de las principales limitantes del estudio, destaca el diseño con un sesgo de información ya que el mismo es un estudio retrospectivo donde se realizó revisión de historias clínicas perdiendo datos que pudieran ser relevantes por no hallarse consignados. Asimismo, la escasa cantidad de casos encontrados y el tipo de población atendida en nuestro centro hace que los mismos tengan principal validez en nuestro centro para poder tomar conductas a futuro y continuar con los estudios en el futuro.

En suma, en el análisis de esta población, la mayoría de los factores analizados no se asocia con los casos de Apgar a los 5 minutos menor o igual a 5 (depresión neonatal moderada-severa), por lo que la mayoría de estos casos pueden no ser evitables.

## Referencias:

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Obstet Gynecol (Internet). 2014;123(4):896–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24777225>
2. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. Curr Res Anesth Analg. 1953;32(4):260–7.
3. Nelson KB, Ellenberg JH. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability. Pediatrics. 1981;68(1):36–44.
4. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assesment of newborn infants. N Engl J Med. 2001;344(7):467–71.
5. Ruth VJ, Raivio KO. Perinatal brain damage: predictive value of metabolic acidosis and the Apgar score. BMJ (Internet). 1988 Jul 2;297(6640):24–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457406>
6. Seidman DS, Paz I, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Danon YL. Apgar scores and cognitive performance at 17 years of age. Obstet Gynecol (Internet). 1991;77(6):875–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2030860>
7. Juretschke LJ. Apgar Scoring : Its Use and Meaning for Today's Newborn. Neonatal Netw. 2000;19(1):17–9.
8. Ayres-De-Campos D, Arulkumaran S. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. Int J Gynecol Obstet (Internet). 2015;131(1):5–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.018>
9. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics, and Committee on Obstetric Practice AC of O and G. Use and abuse of the Apgar Score. Pediatrics. 1996;98(1):141–2.
10. Hankins GD, Speer M. Defining the pathogenesis and pathophysiology of neonatal

- encephalopathy and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* (Internet). 2003;102(3):628–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12962954>
11. Briozzo L, Sosa C, Martínez A, Rodríguez F, Ferreiro G, Panizza R, et al. Análisis de la prevalencia de sufrimiento fetal agudo, asfixia perinatal y síndrome hipóxico isquémico en la maternidad del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Gin Obs*. 2003;41(3):84–91.
12. Nozar F, Fiol V, Briozzo L. Análisis de la prevalencia del sufrimiento fetal agudo y síndrome hipóxico isquémico en la maternidad del Hospital Pereira Rossell. *Arch Gin Obs*. 2005;43(1):45–9.
13. Alfrevic Z, Devane D, Gyte GML, Cuthbert A. Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Disponible en: [https://www.cochrane.org/CD006066/PREG\\_continuous-cardiotocography-ctg-form-electronic-fetal-monitoring-efm-fetal-assessment-during-labour](https://www.cochrane.org/CD006066/PREG_continuous-cardiotocography-ctg-form-electronic-fetal-monitoring-efm-fetal-assessment-during-labour)
14. Persson M, Razaz N, Tedroff K, Joseph KS, Cnattingius S. Five and 10 minute Apgar scores and risks of cerebral palsy and epilepsy: population based cohort study in Sweden. *Bmj* (Internet). 2018;360:k207. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k207>
15. Heinonen S, Saarikoski S. Reproductive risk factors of fetal asphyxia at delivery: a population based analysis. *J Clin Epidemiol* (Internet). 2001;54(4):407–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11297890>
16. Ayres-De-Campos D, Spong CY, Chandrachud E. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynecol Obstet* (Internet). 2015;131(1):13–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.020>
17. Rodríguez A, Balestena J, Pagarizabal E. Factores maternos que influyen en la depresión neonatal. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2013;29(1).
18. Montero Y, Balleste I, Vizcaíno M, Izquierdo M. Depresión neonatal en el neonato a término relacionada con factores maternos. Hospital ginecoobstétrico de Guanabacoa, 2009. *Rev Cuba Investig Biomed*. 2011;30(4):471–7.
19. Aslam HM, Saleem S, Afzal R, Iqbal U, Saleem SM, Shaikh MWA, et al. Risk factors of birth asphyxia. *Ital J Pediatr*. 2014;40:94.
20. McIntyre S, Taitz D, Keogh J, Goldsmith S, Badawi N, Blair E. A systematic review of risk factors for cerebral palsy in children born at term in developed countries. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55(6):499–508.
21. Rodríguez Y, Castillo A, López E, Montes E, Arenas C, Rodríguez N. Morbilidad y mortalidad en recién nacidos con depresión Morbidity and Mortality in Neonates with Depression. 2014;40(4):358–67.
22. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C. El neonato de madre con preeclampsia-eclampsia. *Rev Mex Pediatr*. 2006;73(2):82–8.
23. Pinedo A, Orderique L. Complicaciones maternoperinatales de la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol Obs* (Internet). 2001;47(1):41–6. Available from: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/473>
24. Bahubali G, Vishnu B B, Ramachandra R, Rojo J. Antenatal and intrapartum risk factors for perinatal asphyxia: A case control study. *Curr Pediatr Res Curr Pediatr Res* (Internet). 2013;17(2):119–22.
25. Chandra S, Ramji S, Thirupuram S. Perinatal asphyxia: multivariate analysis of risk factors in hospital births. *Indian Pediatr* (Internet). 1997;34(3):206–12. Available from: <http://>

- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9282487
26. Torbenson VE, Tolcher MC, Nesbitt KM, Colby CE, EL-Nashar SA, Gostout BS, et al. Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: A case-controlled study. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):415.
27. World Health Organization (WHO). Guidelines on Basic Newborn Resuscitation (Internet). 2012. 1-61 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23700652>
28. Liu EHC, Sia ATH. Rates of caesarean section and instrumental vaginal delivery in nulliparous women after low concentration epidural infusions or opioid analgesia: systematic review. BMJ (Internet). 2004 Jun 12;328:1410. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.38097.590810.7C>
29. Anim-Somuah M, Smyth R, Howell C. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. Cochrane database Syst Rev (Internet). 2005;(4):CD000331. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16235275](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16235275)
30. Ensing S, Abu-Hanna A, Schaaf JM, Mol BWJ, Ravelli ACJ. Trends in birth asphyxia, obstetric interventions and perinatal mortality among term singletons: A nationwide cohort study. J Matern Neonatal Med (Internet). 2015;28(6):632–7.

*temática abordada.*

*Para la realización del estudio no se realizó experimentación en animales ni humanos.*

*No se recibió financiación para la realización del estudio.*

***Nota:*** La contribución de los autores en la realización del trabajo fue equivalente.

***Recibido:*** 20180702

***Aceptado:*** 20181207

***Aspectos éticos:*** El protocolo de investigación cuenta con el aval de la Dirección del Hospital de la Mujer (HM) y fue aprobada su realización por el Comité de ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell.

*Los autores del siguiente artículo declaran no presentar conflictos de interés en cuanto a la*

# Desarrollo de la resección colo-rectal mínimamente invasiva en un servicio de cirugía universitario

## Development of Minimally Invasive Colo-Rectal Resection in a University Surgery Service

## Desenvolvimento de ressecção colo-rectal minimamente invasiva em serviço de cirurgia universitário

Javier Chinelli Ramos<sup>1</sup>, Juan M. Costa<sup>2</sup> y Gustavo Rodríguez Temesio<sup>3</sup>

### Resumen:

**Introducción:** A pesar de que la evidencia actual respalda ampliamente el abordaje laparoscópico para las resecciones de colon y recto en función de su seguridad y resultados oncológicos, el desarrollo y adopción del mismo ha sido lento y aún hoy no es de rutina en la mayoría de los centros. Se presenta la experiencia inicial en la Clínica Quirúrgica 2 del Hospital Maciel.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que comprende 41 resecciones laparoscópicas en el período 2016-2018.

**Resultados:** El tiempo operatorio medio fue de 3 h para las colectomías y 4 h para las resecciones de recto. El porcentaje de conversión fue de 10%, la falla de sutura del 12% y la mortalidad a 30 días del 13%.

**Discusión:** El abordaje laparoscópico para la colectomía y resección de recto es seguro y con aceptables resultados oncológicos de acuerdo a nuestros resultados. La curva de aprendizaje se sustenta en el volumen anual de cirugías, la realización de otros procedimientos de laparoscopia avanzada y el entrenamiento en simuladores.

**Conclusiones:** nuestra experiencia muestra resultados inmediatos similares a los reportados en la literatura nacional, aunque el tiempo de seguimiento aún es insuficiente para analizar los resultados oncológicos a largo plazo.

**Palabras clave:** colectomía, resección de recto, laparoscopia, cirugía laparoscópica.

### Abstract:

**Introduction:** Although current evidence widely supports the laparoscopic approach for resections of the colon and rectum according to their safety and oncological results, the development and adoption of this technique has been slow and even today is not routine in most centers. Here, we show preliminary data obtained in the Surgical Clinic 2 of the Maciel Hospital.

<sup>1</sup>Clínica Quirúrgica 2, Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay. ORCID:0000-0002-3387-7365 Contacto: jchinelli01@hotmail.com

<sup>2</sup>Clínica Quirúrgica 2, Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup>Clínica Quirúrgica 2, Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay. ORCID:0000-0003-3465-8364

**Methods:** A retrospective study comprising 41 laparoscopic resections in the period 2016-2018.

**Results:** The mean operative time was 3 hours for colectomies and 4 hours for rectal resections. The conversion rate was 10%, the suture failure was 12% and the 30-day mortality was 13%.

**Discussion:** The laparoscopic approach for colectomy and rectal resection is safe and with acceptable oncological results according to our results. The learning curve is based on the annual volume of surgeries, the performance of other advanced laparoscopy procedures and training in simulators.

**Conclusions:** our experience shows immediate results similar to those reported in the national literature, although the follow-up time is still insufficient to analyze the long-term oncological results.

**Keywords:** Colectomy, Rectal Resection, Laparoscopy, Laparoscopic Surgery.

## Resumo:

**Introdução:** Embora as evidências atuais apoiem amplamente a abordagem laparoscópica para ressecções do cólon e do reto de acordo com sua segurança e resultados oncológicos, o desenvolvimento e a adoção dos mesmos têm sido lentos e até hoje não é rotineiro na maioria dos casos os centros. A experiência inicial é apresentada na Clínica Cirúrgica 2 do Hospital Maciel.

**Métodos:** Estudo retrospectivo com 41 ressecções laparoscópicas no período 2016-2018.

**Resultados:** O tempo operatório médio foi de 3 horas para colectomias e 4 horas para ressecções retais. A taxa de conversão foi de 10%, a falha na sutura foi de 12% e a mortalidade em 30 dias foi de 13%.

**Discussão:** A abordagem laparoscópica para a colectomia e ressecção retal é segura e com resultados oncológicos aceitáveis de acordo com nossos resultados. A curva de aprendizado é baseada no volume anual de cirurgias, no desempenho de outros procedimentos avançados de laparoscopia e no treinamento em simuladores.

**Conclusões:** nossa experiência mostra resultados imediatos semelhantes aos relatados na literatura nacional, embora o tempo de seguimento ainda seja insuficiente para analisar os resultados oncológicos em longo prazo.

**Palavras-chave:** colectomia, ressecção retal, laparoscopia, cirurgia laparoscópica.

## Introducción

La cirugía digestiva mínimamente invasiva ha tenido un gran desarrollo en los últimos años, como consecuencia de sus conocidas y demostradas ventajas, así como del avance tecnológico que necesariamente la acompaña. Aunque en algunos procedimientos, como la colecistectomía o la cirugía del hiato esofágico, ésta se ha constituido rápidamente en el *gold standard* como vía de abordaje, no puede

decirse lo mismo para las resecciones colo-rectales desde que fueran comunicadas por primera vez en 1991<sup>(1)</sup>. Desde entonces, el avance ha sido muy lento y resistido por la mayoría de los cirujanos. Esto se explica por varios motivos, entre ellos que se trata de procedimientos técnicamente más demandantes, que implican trabajar en más de un cuadrante del abdomen, así como la aparición de reportes que alertaban de una mayor incidencia de implantes tumorales parietales<sup>(2)(3)</sup> y el cuestionamiento de

su equivalencia oncológica en comparación con la cirugía abierta. Dichas interrogantes motivaron durante los años siguientes la realización de ensayos prospectivos<sup>(4)(5)(6)(7)</sup> cuyos resultados hoy son bien conocidos y respaldan ampliamente el uso del abordaje mini-invasivo.

Aun así, la colectomía laparoscópica no es un procedimiento de rutina en todos los centros. Si bien a lo largo del tiempo ha aumentado su utilización<sup>(8)</sup> <sup>(9)</sup> la proporción en relación al abordaje abierto continua siendo llamativamente baja.

A nivel nacional existen escasas publicaciones de algunos grupos que han comunicado su experiencia inicial, con resultados satisfactorios a corto y mediano plazo<sup>(10)</sup>.

El objetivo de este trabajo es revisar nuestra experiencia en el desarrollo de la cirugía de resección de colon y recto laparoscópica en un servicio de cirugía universitario, sus resultados a corto y mediano plazo, así como la propuesta para una sistematización de la técnica quirúrgica.

## Metodología

El diseño de este trabajo es observacional, retrospectivo y descriptivo.

Los criterios de inclusión fueron aquellos pacientes a los que se le realizó una resección laparoscópica de colon y/o recto en forma electiva, tanto por patología benigna como maligna.

El período del estudio comprende del 2016-2018

Los pacientes pertenecen a la Clínica Quirúrgica 2 de la Facultad de Medicina (Universidad de la República).

Se definieron los siguientes procedimientos mínimamente invasivos:

-Laparoscópico: toda la técnica se realiza por vía laparoscópica

-Video-asistido: al menos uno de los pasos principales se realiza luego de la exteriorización de

la pieza de resección.

Se definió la conversión a cirugía abierta como la necesidad de emplazar una incisión de laparotomía mayor a la habitualmente utilizada en la extracción de la pieza, para poder continuar con el procedimiento.

No optamos por la preparación colónicamecánica preoperatoria sistemática, con excepción de aquellos pacientes en los que se anticipa la necesidad de fibrocolonoscopia intraoperatoria o la detransitación de una sutura baja (la cual tampoco realizamos de rutina). Se realiza profilaxis con antibióticos intravenosos en dosis única preoperatoria.

Para realizar la colectomía derecha (Figura 1) colocamos al paciente en posición decúbito Trendelenburg lateralizado a izquierda, con el cirujano, primer ayudante e instrumentista a la izquierda y el segundo ayudante a la derecha. Utilizamos un trócar de 10 mm periumbilical para la óptica de 30 grados, uno de 12 mm en fosa ilíaca izquierda y de 5 mm en hipogastrio para las manos derecha e izquierda del cirujano, y uno de 5 mm en epigastrio para el segundo ayudante. Se insufla el neumoperitoneo a una presión de 12 mmHg. La disección es inicialmente medial, la sección del pedículo ileocólico se realiza mediante clips metálicos y en algunos casos con endograpadora (carga blanca). La extracción de la pieza se hace a través de una mini-laparotomía transversa de hipocondrio derecho. La anastomosis se realiza manual o mecánica en forma extracorpórea habitualmente, y en algunos casos es totalmente intracorpórea con endograpadora y cierre manual de la brecha ileocolica generada para introducción de la máquina.

Para la colectomía izquierda/resección de recto utilizamos la posición de Lloyd-Davies, en Trendelenburg lateralizado a derecha, con el cirujano, primer ayudante e instrumentista a la derecha del paciente y el segundo ayudante entre las piernas (Figura 2). Se coloca sonda vesical. Colocamos

trócar de 10 mm paraumbilical izquierdo para la óptica, de 5 mm en flanco derecho y de 12 mm en fosa iliaca derecha para las manos izquierda y derecha del cirujano, y trócar de 12 mm hipogástrico para el segundo ayudante. El abordaje es medial, el control del pedículo principal se hace con la misma técnica, identificando el uréter siempre. La sección rectal se realiza con máquina lineal cortante articulada. La pieza se extrae por una mini-laparotomía transversa de fosa iliaca izquierda, confeccionando la anastomosis bajo visión laparoscópica con máquina de sutura circular de calibre variable (28-31 mm). No realizamos de rutina el descenso del ángulo izquierdo del colon y utilizamos drenaje pelviano enfrente a las anastomosis colo-rectales bajas.

A las 24 h del postoperatorio se retoma la vía oral y se inicia tromboprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular.

La información se obtuvo a partir de una base de

datos de registro prospectivo de los pacientes de la Unidad de Coloproctología de nuestro servicio de cirugía.

Se registraron las siguientes variables:

- Sexo y edad
- Patología (benigna/maligna)
- Tiempo operatorio (en minutos)
- Estadificación postoperatoria (pTNM)
- Conversión a laparotomía y causa
- Reintervenciones: vía de abordaje y causa
- Complicaciones a 30 días (siguiendo la clasificación de Clavien-Dindo revisada<sup>(11)</sup>)
- Falla de sutura y manejo de la misma.
- Mortalidad relacionada a la cirugía
- Recidiva loco-regional y sistémica
- Calidad oncológica: recuento ganglionar, integridad del meso-recto.



**Figura 1.** Emplazamiento de puertos e incisión de mini-laparotomía para la colectomía derecha

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 2.** Emplazamiento de puertos e incisión de mini-laparotomía para la sigmoidectomía y resección anterior de recto

Se registran las variables en una planilla de Excel para su posterior análisis.

## Resultados

Durante el período enero de 2016–abril de 2018 (27 meses) se realizaron 50 procedimientos de resección colo-rectal, de los cuales 41 fueron mínimamente invasivos (24 colectomías y 17 resecciones de recto). De esos, 24 fueron de sexo masculino y 17 femenino. La media de edad fue 68,4 años (40–86). La distribución de los procedimientos se muestra en el Gráfico 1.



Gráfico 1. Tipo de procedimientos quirúrgicos

El tiempo operatorio promedio para las colectomías fue 180 min (90–360), y para las resecciones de recto 240 min (150–300).

Tres pacientes presentaban patología benigna. En uno se trataba de una fístula colo-vesical de etiología diverticular, mientras que en los otros dos el estudio anatómo-patológico final reveló la presencia de un lipoma de colon. En los 36 restantes el diagnóstico preoperatorio fue cáncer de colon/recto.

El estadio final postoperatorio en los casos de patología maligna fue el siguiente:

Un paciente presentó respuesta completa a la neoadyuvancia, sin tumor residual.

- Estadio 0: 2 pacientes
- Estadio I: 2 pacientes
- Estadio II: 19 pacientes
- Estadio III: 15 pacientes
- Estadio IV: 2 pacientes

La conversión a cirugía abierta (laparotomía) tuvo lugar en 4 pacientes (10%). En 2 de ellos la causa fue la dificultad técnica para avanzar en la disección del recto subperitoneal, tratándose en ambos casos de pacientes de sexo masculino y obesos. En los 2 restantes se debió a lesión ureteral izquierda detectada en el intraoperatorio, la que se reparó mediante anastomosis primaria termino-terminal sobre drenaje doble J a puntos separados de material reabsorbible.

La reintervención se dio en 9 pacientes (23%), por diversas causas:

- 5 de ellos por falla de sutura (4 resecciones de recto, 1 sigmoidectomía).
- 1 isquemia de colostomía terminal en amputación de recto
- 1 isquemia de cabo ileal en anastomosis ileocólica de colectomía derecha
- 1 infección grave de partes blandas en resección anterior de recto.
- 1 fibrilación auricular aguda con descompensación hemodinámica, asociada a signos de irritación peritoneal.

Solamente en el último caso (fibrilación auricular aguda al 5° día post-colectomía subtotal) el abordaje de elección para la reintervención fue la laparoscopia (relaparoscopia exploradora). En los casos restantes se optó por la laparotomía.

Las complicaciones a 30 días se consignaron según la clasificación de Clavien-Dindo revisada y se detallan en la Tabla 1.

Los abscesos postoperatorios intraabdominales se presentaron en 2 pacientes, uno al 5° día por detrás de una anastomosis ileocólica y el otro con una presentación más tardía al 13° día, a nivel presacro adyacente a una sutura colorectal baja no detransitada. En el primer caso el manejo fue conservador mediante antibioticoterapia, en tanto que el segundo fue tratado mediante drenaje

**Tabla 1.** Complicaciones

| COMPLICACION (n)                         | GRADO |
|------------------------------------------|-------|
| Insuficiencia Renal Aguda (1)            | I     |
| Hematoma de herida (1)                   | I     |
| Absceso perianastomótico ileo-cólico (1) | I     |
| Infección superficial de herida (2)      | I     |
| Ileo prolongado (1)                      | II    |
| Absceso perianastomótico pelviano (1)    | IIIa  |
| Colecistitis aguda alitiásica (1)        | IIIa  |
| Isquemia de colostomía terminal (1)      | IIIb  |
| Fibrilación auricular (1)                | IIIb  |
| Falla de sutura (2)                      | IIIb  |
| Falla de sutura (3)                      | V     |
| Isquemia de ileon (1)                    | V     |
| Infección grave de partes blandas (1)    | V     |

Fuente: elaboración propia.

percutáneo ecoguiado transglúteo. Ambos pacientes tuvieron una buena evolución posterior.

Un paciente presentó una colecistitis aguda alitiásica al 15° día postoperatorio de una colectomía derecha, tratada en forma satisfactoria mediante colecistostomía percutánea.

La falla de sutura ocurrió en 5 pacientes (4 resecciones de recto y 1 sigmoidectomía), motivando la re-intervención quirúrgica al 4° día promedialmente (3°-5° día), en todos los casos mediante laparotomía exploradora y desmontaje de la anastomosis. Un solo paciente de la serie había sido detransitado mediante colostomía transversa en asa previo a recibir neoadyuvancia. Pese a esto, no pudo efectuarse un manejo conservador de la dehiscencia anastomótica.

La mortalidad a 30 días de la cirugía fue de 5 pacientes en total (13%): 3 de ellas se debieron a sepsis por falla de sutura, 1 por isquemia del ileon en anastomosis ileocólica (rotación del asa), y el restante desarrolló una celulitis necrotizante de pared abdominal en el postoperatorio inmediato.

La única recidiva en la serie de resecciones laparoscópicas se presentó como un conglomerado ganglionar en la raíz del mesenterio a los 11 meses de una colectomía derecha extendida (T3, N0 con 17 ganglios resecados).

En las piezas de colectomías oncológicas el promedio de ganglios obtenidos a nivel de la

resección mesial fue de 22 (12-47), mientras que en las resecciones de recto fue de 12 (8-15). La disección meso-rectal fue completa en todos los pacientes excepto uno (fascia meso-rectal parcialmente completa).

## Discusión

Durante el período de estudio se realizaron un total de 41 procedimientos de resección de colon y recto video-asistidos, lo que supone aproximadamente 1 cada 19,7 días. Con respecto a la conformación de los equipos quirúrgicos, durante el primer año del periodo de estudio ésta fue variable, no así desde el inicio del segundo año (2017) en que los pacientes fueron operados solamente por 2 cirujanos. Esto se debe a un cambio adoptado en nuestro servicio de cirugía, mediante el cual la asistencia se organiza en unidades (coloproctología, esofagogástrica, hepatobiliar, cirugía endócrina, pared abdominal), lo que permite concentrar el tratamiento en las patologías y conformar equipos estables a lo largo de períodos de 1-2 años para la realización de procedimientos quirúrgicos de mediana y alta complejidad, en este caso las resecciones colorectales video asistidas.

El abordaje laparoscópico ofrece una serie de ventajas sobre el abierto, entre ellas la menor incidencia de íleo postoperatorio y complicaciones parietales, hecho que hemos podido constatar en nuestra serie, con un solo paciente que presentó un íleo prolongado (más allá de las 48 h) descartada otra complicación subyacente como causa del mismo, 2 hematomas y 2 abscesos superficiales de la mini-laparotomía (9,7%), estos últimos resolviéndose mediante apertura y drenaje en la cama del paciente.

Al tratarse de una técnica de laparoscopia avanzada, que requiere entrenamiento y haber logrado una curva de aprendizaje para cada procedimiento, es esperable un mayor tiempo operatorio en comparación con la cirugía abierta.

El tiempo registrado fue variable dependiendo de la complejidad del tipo de resección realizada, con cierta tendencia al descenso conforme se avanzaba en la casuística, bastante similar al reportado por series nacionales e internacionales<sup>(12)</sup>, excepto para la resección de recto en la que los tiempos fueron algo mayores. Particularmente para el caso de las colectomías derechas, la anastomosis se confeccionó en forma extracorpórea y manual en todos los casos excepto uno (mecánica-intracorpórea), lo que puede suponer un mayor tiempo operatorio a expensas de este paso técnico, en comparación con la realización de una anastomosis mecánica extracorpórea que acorta significativamente la duración total del procedimiento.

La preparación mecánica sistemática del colon en la cirugía de coordinación ha sido objeto de revisión recientemente<sup>(13)</sup>, no existiendo evidencia suficiente en la actualidad para recomendar su utilización con el objetivo de disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas y falla de sutura. Tampoco existe una opinión unánime acerca de la dificultad para la exposición y la manipulación que puede suponer un colon no preparado en cirugía laparoscópica<sup>(14)</sup>. Con respecto a ello, nuestro grupo no realiza preparación mecánica de rutina, y esto no ha resultado en un mayor grado de dificultad técnica percibido por parte de los cirujanos actuantes, si bien es un aspecto muy subjetivo y difícil de medir al momento de evaluar los resultados.

La tasa de conversión a laparotomía es muy variable y depende de la experiencia del cirujano, estando relacionada a factores del paciente (obesidad, adherencias previas, radioterapia previa), de la patología de fondo (tumor T4), accidentes intraoperatorios (lesiones viscerales, hemorragia) o dificultades técnicas que no permiten progresar en la cirugía con la seguridad necesaria. Nuestro porcentaje de conversión (10%) se encuentra dentro de las cifras reportadas en distintas series<sup>(4)(9)</sup> que oscilan entre un 12-21%. Las causas fueron la lesión

ureteral en 2 pacientes, y la dificultad técnica para la disección del recto subperitoneal en 2 pacientes obesos con pelvis estrecha.

La morbilidad de la serie registra un espectro muy variado de complicaciones, alguna de ellas excepcional aunque fatal como la celulitis necrotizante de pared abdominal, y otras de menor relevancia como el hematoma y la supuración superficial de heridas. Pero nos interesa centrar el análisis en la incidencia y manejo de eventos adversos intraoperatorios así como de las complicaciones sépticas postoperatorias más importantes (abscesos, falla de sutura). La lesión iatrogénica del uréter izquierdo ocurrió en 2 pacientes, en un caso una lesión alta y en el otro inmediatamente distal al cruce con los vasos ilíacos. Se reconoce como causa principal de esta complicación una exposición inadecuada, siendo recomendable la identificación temprana del uréter al iniciar la disección medial del meso y su visualización durante todo el procedimiento a fin de reducir la incidencia de este evento. En ambos pacientes fue detectada en el mismo momento de producida, procediéndose a su reparación inmediata. Precisamente una de las debilidades de la clasificación revisada de Clavien-Dindo reside en la no consideración de eventos adversos intraoperatorios como éste, que pueden ser origen de morbilidad postoperatoria significativa.

De los 2 abscesos intraabdominales, solamente uno a nivel pelviano presacro requirió drenaje dada la presencia de elementos toxi-infecciosos mantenidos pese a la antibioticoterapia, el cual fue realizado por vía transglútea percutánea (Figura 3). Debemos señalar al respecto la importancia que reviste el hecho de poder integrar también el desarrollo del intervencionismo percutáneo a nuestra área de trabajo, con lo que se logra reducir aún más el número de reintervenciones quirúrgicas para solucionar este tipo de complicación.

*La falla de sutura sigue siendo, sin lugar a dudas, el mayor determinante de morbi-mortalidad en*

*cirugía colo-rectal. Su incidencia reportada es muy variable, sea por factores anatómicos (tipo de anastomosis, distancia al margen anal, etc.) o bien porque hasta hoy existen serias dificultades al momento de estandarizar su definición*<sup>(15)(16)(17)</sup>.

En nuestra serie tuvo una incidencia del 12%, cifra que consideramos aceptable aunque debemos tener en cuenta dos hechos: en todos los casos se trataba de anastomosis colo-rectales (que tienen mayor riesgo de falla que las ileo-cólicas) y que el tamaño de la serie es relativamente pequeño como para extraer conclusiones definitivas en relación a la verdadera incidencia de esta complicación. En ninguno de los casos las condiciones generales del paciente (hemodinámicas y respiratorias) permitieron una vía de abordaje laparoscópica para la reintervención y desmontaje de la sutura, aunque en la decisión final de la vía de abordaje de una peritonitis fecaloidea por falla de sutura también incide la experiencia del cirujano o el equipo, hecho que no podemos omitir al momento de analizar nuestra propia experiencia que, como se señaló desde un principio, es inicial. Solamente una paciente fue reintervenida mediante re-laparoscopia, no constatándose dehiscencia

anastomótica u otra complicación intraabdominal, por lo que esta opción debe considerarse siempre que se desee realizar una nueva exploración a fin de evitar una laparotomía no terapéutica, posibilitando además una rápida recuperación tras la reoperación.

Con respecto a la calidad oncológica de la resección laparoscópica de colon (Figura 4), establecida por el número total de ganglios reclutados en la disección mesial, se obtuvo un número promedio significativamente mayor al mínimo recomendado<sup>(18)</sup>. Al evaluar la indemnidad de la fascia meso-rectal (Figura 5), la misma fue completa en el 95% de los pacientes, siendo uno de los principales determinantes de la radicalidad oncológica de la resección del cáncer de recto. El número de ganglios obtenidos en las disecciones meso-rectales fue promedialmente algo menor (12), con 5 casos en los que el número no superó el mínimo estipulado. Pero este punto tiene varias objeciones: el número de ganglios presentes normalmente en el meso-recto es muy variable en los pacientes, existiendo trabajos nacionales que documentan una media de 8,4 ganglios en disecciones cadavéricas<sup>(19)</sup>. Este puede verse aún más disminuido en sujetos



**Figura 3.** Drenaje percutáneo de absceso pelviano

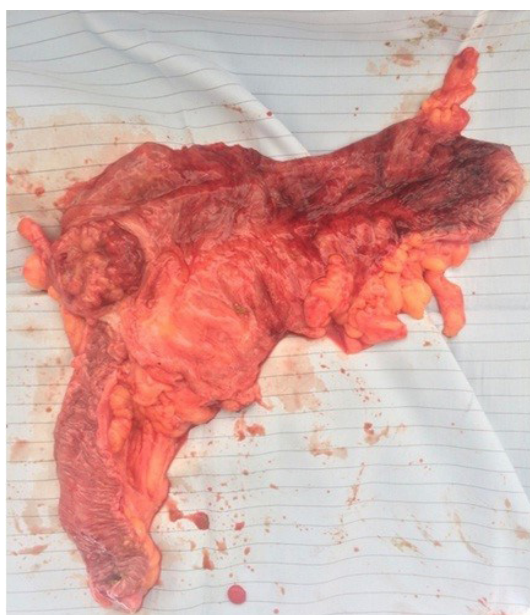
añosos, obesos y sobre todo en los que han recibido neoadyuvancia<sup>(15)</sup>. En nuestra serie, 4 de esos 5 pacientes con reclutamiento ganglionar “insuficiente” habían recibido neoadyuvancia.

Para poder analizar los resultados oncológicos a mediano y largo plazo como aparición de recidivas loco-regionales y sistémicas, sobrevida global y libre de enfermedad, se requiere un tiempo de seguimiento no menor a 3-5 años, hecho que no se da en ninguno de los pacientes de la serie dado que el período de estudio es corto y relativamente reciente, por lo que no es posible ni válido extraer conclusiones al respecto. Pese a ello hemos observado un caso de recidiva ganglionar a nivel de la raíz del mesenterio a los 11 meses del postoperatorio en una paciente a la que se realizó una colectomía derecha extendida estadificada como pT3 N0 inicialmente, que actualmente se encuentra recibiendo quimioterapia sistémica.

Finalmente, existen varios factores que condicionan la posibilidad de desarrollar la cirugía colo-rectal mínimamente invasiva, más allá de los recursos y la tecnología disponibles. Entre ellos debemos mencionar el volumen anual de cirugías y el número de procedimientos que un cirujano debe lograr para completar la curva de aprendizaje, a

fin de garantizar no solamente la factibilidad sino la seguridad, calidad de la cirugía y el manejo integral de sus complicaciones. Es así que algunos autores<sup>(22)</sup> consideran que el volumen anual individual de resecciones de colon y recto es bajo, mediano o alto según sea menor a 5, entre 5 y 10, o mayor a 10 respectivamente. De la misma forma otros han propuesto que la curva de aprendizaje se ha realizado luego de completar un total de 55 procedimientos para la colectomía derecha y de 62 para la resección de recto<sup>(21)(22)</sup>, cifras que parecen ser bastante arbitrarias, al no considerar la variabilidad individual natural para la adquisición de destrezas quirúrgicas, así como al desconocer que parte del entrenamiento también se da durante la realización de otros procedimientos de laparoscopia avanzada (esplenectomía, adrenalectomía, cirugía bariátrica) que comparten pasos técnicos similares en cuanto a complejidad, como puede ser el dominio de pedículos vasculares, el uso de endograpadoras y de suturas intracorpóreas. *En este sentido, una de las ventajas adicionales que ofrecen los servicios de cirugía universitarios en nuestro país, es la posibilidad de que dichos procedimientos sean siempre tutorizados por cirujanos experimentados.*

A todo esto debemos agregar además, un tercer



**Figura 4 y 5.** Piezas: colectomía derecha y resección de recto

pilar en el que se sustenta la formación integral del cirujano en la actualidad y que también estamos desarrollando en nuestro servicio de cirugía, como es el de la simulación. Esta herramienta permite que cirujanos en cualquier etapa de su formación puedan entrenar desde aspectos básicos de la laparoscopia hasta procedimientos complejos en su totalidad. Esto cobra especial importancia en nuestro medio, donde pese a la alta incidencia de cáncer colo-rectal, la población reducida condiciona en gran medida el volumen anual de resecciones que en promedio puede realizar un cirujano general, incluso el especialista en coloproctología.

## Conclusiones

Nuestra experiencia inicial en la resección laparoscópica colo-rectal nos lleva a plantear no solamente su factibilidad, sino su adopción como estándar de tratamiento de diversas patologías, entre las que se destaca el cáncer de colon y recto. Para ello nos basamos tanto en los resultados inmediatos como en la calidad oncológica.

*En relación a los primeros destacamos una tasa de complicaciones graves (falla de sutura fundamentalmente) similar a la reportada en cirugía abierta. Con respecto a los resultados oncológicos, cabe destacar que prácticamente en todas las resecciones se obtuvo un recuento ganglionar ampliamente satisfactorio, así como disecciones meso-rectales completas, confirmando así que se trata de una vía de abordaje que no compromete la radicalidad oncológica del procedimiento.*

Nuestro servicio de cirugía realiza una media de 20 procedimientos al año, si se tiene en cuenta que la unidad de coloproctología está integrada por 2 cirujanos, cada uno de ellos habrá completado al menos 10 procedimientos luego de 1 año, con lo que podemos decir que contrariamente a lo que presumíamos, nuestro servicio (y por ende el Hospital Maciel) tienen las características de un

centro de mediano-alto volumen. Este hecho y otras herramientas complementarias como la integración de la simulación en laparoscopia, son factores clave para potenciar el desarrollo de la cirugía mínimamente invasiva en esta área.

## Referencias:

1. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). Surg Laparosc Endosc. 1991;1(3):144–50
2. Johnstone PA, Rohde DC, Swartz SE, Fetter JE, Wexner SD. Port site recurrences after laparoscopic and thoracoscopic procedures in malignancy. J Clin Oncol. 1996;14(6):1950–6
3. Alexander RJ, Jaques BC, Mitchell KG. Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence. Lancet. 1993;341(8839):249–50
4. 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(20):2050–9
5. Guillo PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2005;365(9472):1718–26
6. Lacy AM, Garcia-Valdecasas J, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: A randomised trial. Lancet. 2002;359(9325):2224–9
7. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR), Buunen M, Veldkamp R, Hop WC, Kuhry E, Jeekel J, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery

- for colon cancer: Long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):44–52
8. Etzioni DA, Cannom RR, Madoff RD, Ault GT, Beart RW Jr. Colorectal procedures: what proportion is performed by American board of colon and rectal surgery-certified surgeons? *Dis Colon Rectum* 2010;53(5):713–20
  9. Moghadamyeghaneh Z, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Nguyen NT, Stamos MJ. Variations in laparoscopic colectomy utilization in the United States. *Dis Colon Rectum* 2015;58(10):950–6
  10. Viola M, Laurini M, Zeballos J, Muniz N, Rodríguez P, Castelli F, et al. Cirugía colorrectal video asistida en Uruguay: luego de 106 casos. *An Facultad Med (Univ Repúb Urug)*. 2015;2(1):43-52
  11. 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):205-213
  12. Hazebroek EJ, Color Study Group. Color: a randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc.* 2002;16(6):949-53
  13. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD001544
  14. Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg.* 2004;91(9):1125–1130
  15. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, DeMeester SR, Fleshman JW, Hyman NH, et al. Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(12):2035-2051
  16. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147: 339-351
  17. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, Wouters MWJM, Menon AG, Kleinrensink GJ, et al. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1258-1266. doi: 10.1097/DCR.0000000000001202
  18. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J SurgOncol.* 2002;81(2):63-69
  19. Canessa CE, Badía F, Fierro S, Fiol V, Háyek G. Anatomic study of the lymph nodes of the mesorectum. *Dis Colon Rectum.* 2001;44(9):1333-6
  20. Wijesuriya RE, Deen KI, Hewavisenthi J, Balawardana J, Perera M. Neoadjuvant therapy for rectal cancer down-stages the tumor but reduces lymph node harvest significantly. *SurgToday.* 2005;35(6):442-445
  21. Damle RN, Macomber CW, Flahive JM, Davids JS, Sweeney WB, Sturrock PR, et al. Surgeon volume and elective resection for colon cancer: an analysis of outcomes and use of laparoscopy. *J Am CollSurg.* 2014;218(6):1223–30
  22. Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, et al. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg.* 2005;242(1):83–91

***Nota:*** La contribución de los autores en la realización del trabajo fue equivalente.

***Nota:*** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

***Recibido:*** 20180702

***Aceptado:*** 20181207

# Infecciones respiratorias agudas bajas graves en niños menores de 6 meses hospitalizados. Análisis de factores de riesgo de gravedad

## Low Acute Breathing Respiratory Infections in Children Under 6 Months Hospitalized. Analysis of Risk Factors of Gravity

## Infecções respiratórias agudas baixas graves em crianças menores de 6 meses hospitalizadas. Análise de fatores de risco de gravidade

Nancy De Olivera<sup>1</sup>, Gustavo Giachetto<sup>2</sup>, Andrea Haller<sup>3</sup>, Cristina Figueroa<sup>4</sup> y Fiorella Cavalleri<sup>5</sup>

### Resumen:

**Objetivos:** Describir características clínicas y socio ambientales de niños < de 6 meses hospitalizados por infección respiratoria aguda baja (IRAB) y factores de riesgo de gravedad.

**Metodología:** Estudio observacional, transversal, caso-control entre 1/5/14 - 5/8/14. Casos (IRAB grave): necesidad de oxígeno de alto flujo y/o soporte ventilatorio. Controles (IRAB no grave): hospitalizados en cuidados moderados. Se revisaron historias clínicas y entrevistaron a padres. Se excluyeron niños con infección respiratoria intrahospitalaria y comorbilidades.

**Variables:** edad, sexo, puntuación de TAL, educación materna, hacinamiento, tabaquismo, prematurez, número de consultas previas al ingreso, demora en la consulta, diagnóstico etiológico al ingreso. Procesamiento datos: software SPSS.

**Resultados:** 396 niños, 167 casos, 229 controles. Mediana edad (días) casos: 77, controles: 76. Explorando modelos de regresión logística binaria para explicar la presencia de IRAB grave resultaron predictores estadísticamente significativos: número de consultas previas ( $p=0.035$ ) y diagnóstico etiológico al ingreso ( $p=0.003$ ). El modelo no fue satisfactorio, solo logró explicar 4,6% de la variabilidad total.

**Conclusiones:** Futuros estudios, con muestras más representativas, son necesarios para profundizar en el conocimiento de los factores predictores de gravedad.

**Palabras clave:** infección respiratoria aguda baja grave, factores de riesgo en niños menores de 6 meses hospitalizados.

<sup>1</sup>Profesora Adjunta Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0001-7682-7109

<sup>2</sup>Profesor Clínica Pediátrica C. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-3775-4773 Contacto: ggiachet@gmail.com

<sup>3</sup>Posgrado de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0001-7038-2559

<sup>4</sup>Posgrado de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-002-7357-2769

<sup>5</sup>Profesora Adjunta Departamento de Medicina Preventiva y Social Profesora Adjunta Departamento de Métodos Cuantitativos. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-0028-3544.

## Abstract:

**Objectives:** Describe clinical characteristics and environmental partner of children under 6 months hospitalized for low acute respiratory infection (ALRI) and explore predictors of severity. **Methodology:** Observational, transversal, case-control study between 1/5/14 - 5/8/14. **Cases (severe ALRI):** Need for high flow oxygen and/or ventilator support. **Controls (Alri not severe):** hospitalized in moderate care. Clinical histories were reviewed and the parents were interviewed. Children with intrahospital respiratory infection and comorbidity were excluded.

**Variables:** Age, sex, TAL score, maternal education, overcrowding, smoking, prematurity, number of pre-admission consultations, delay in consultation, etiologic diagnosis of income. **Data processing:** SPSS software.

**Results:** 396 Children, 167 cases, 229 controls. Middle age (days) cases: 77, controls: 76. Exploring binary Logistic regression models to explain the presence of severe ALRI were statistically significant predictors: number of previous consultations ( $P=0.035$ ), etiologic diagnosis of admission ( $P=0.003$ ). The model was not satisfactory because it only managed to explain 4.6% of the total variability.

**Conclusions:** Exploring different statistical models did not find a satisfactory, the total variability explained by the model is very low. It is emphasized that the model did not enter environmental factors considered "a priori" relevant (habit of smoking, overcrowding) nor the rest of the variables studied: schooling and maternal age, nutritional status to income, prematurity and factors behavioral as the delay in the consultation. Diagnosis of admission and number of pre-admission consultations were significant. Future studies, with more representative samples, are necessary to deepen the knowledge of the predictive factors of gravity

**Keywords:** Acute Low Respiratory Infection Severe, Risk Factors in Children Under 6 Months Hospitalized.

## Resumo:

**Objetivos:** Descrever características clínicas e sócio-ambientais de crianças menores de 6 meses hospitalizadas por infecção respiratória baixa (IRAB) e fatores de risco de gravidade.

**Metodologia:** Estudo observacional, transversal, caso-controle, entre as datas 01/05/2014 e 05/08/2014. **Casos IRAB grave:** necessidade de oxigênio de alto fluxo e/ou suporte ventilatório. **Controles IRAB não grave:** hospitalizados sob cuidados moderados. Foram revisados os prontuários clínicos e foram entrevistados os pais. Foram excluídas as crianças com infecção respiratória intra-hospitalar ou com co-morbilidades.

**Variáveis:** Idade, sexo, pontuação de TAL, educação materna, superlotação habitacional, tabagismo, prematuridade, número de consultas prévias ao ingresso, demora na consulta, diagnóstico etiológico ao ingresso. **Processamento de dados:** software SPSS.

**Resultados:** 396 crianças, 167 casos, 229 controles. Idade mediana casos 77 dias. Idade mediana controles: 76 dias. Explorando modelos de regressão logística binária para explicar a presença de IRAB grave, resultaram preditores estatisticamente significativos: número de consultas prévias ( $p=0.035$ ) e diagnóstico etiológico ao ingresso ( $p=0.003$ ). O modelo não foi satisfatório, conseguindo explicar apenas 4,6% da variabilidade total.

Conclusões: Futuros estudos, com amostras mais representativas, são necessários para profundizar no conhecimento dos fatores predictores de gravidade.

**Palavras-chave:** colectomia, ressecção retal, laparoscopia, cirurgia laparoscópica.

## Introducción

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en niños menores de 2 años constituyen un importante problema de salud pública. Representan el principal motivo de consulta ambulatorio y la causa más frecuente de ingreso hospitalario en los meses de invierno determinando elevada morbilidad y grandes costos sociales y económicos<sup>(1)(2)</sup>.

La especial gravedad que presentan las IRAB en esta etapa de la vida determina que muchos de estos niños requieran ingreso a unidades de cuidado intensivo. Algunos fallecen y otros presentan secuelas pulmonares de gravedad variable<sup>(3)</sup>.

La etiología más frecuente de las IRAB en este grupo etario es el virus respiratorio sincicial (VRS), responsable del 75% a 80% de los casos<sup>(2)(4)(5)</sup>.

En el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) las IRAB representan cada año entre el 20% al 30% de los ingresos durante el invierno<sup>(6)</sup>. En este centro, desde el año 1999 se desarrolla una estrategia de atención denominada “Plan de Invierno” basada en la incorporación de la identificación de antígenos virales en la atención, y la aplicación de protocolos de hospitalización con niveles de cuidados progresivos y por patología, de diagnóstico y tratamiento. Los objetivos son mejorar la calidad de la asistencia de niños con diagnóstico de IRAB, optimizar el uso de recursos disponibles y definir criterios de ingreso y egreso a los diferentes niveles asistenciales<sup>(7)</sup>. En los últimos años, se han ido incorporando a este Plan nuevas modalidades de oxigenoterapia y soporte ventilatorio no invasivo en unidades de cuidado moderado como oxigenoterapia de alto flujo y ventilación no invasiva, con buenos

resultados<sup>(8)(9)(10)(11)</sup>.

Aunque la incidencia general de las IRAB es razonablemente estable durante los primeros 5 años de vida, cerca de la mitad de las muertes ocurren en los primeros 6 meses<sup>(9)</sup>.

Se ha comprobado que ciertas comorbilidades constituyen factores de riesgo para el desarrollo de IRAB grave, se destacan las cardiopatías congénitas, inmunodepresión, enfermedades pulmonares crónicas, enfermedades neurológicas severas. Estas afecciones determinan una mayor vulnerabilidad para el aparato respiratorio del paciente.

Según la literatura nacional e internacional existen factores que incrementarían el riesgo de desarrollar IRAB grave independientes de la edad tales como factores demográficos ambientales, socioeconómicos, nutricionales y culturales<sup>(12)(13)(14)</sup>.

En un número considerable de estudios realizados en la comunidad los varones parecen presentar formas más graves de IRAB que las niñas<sup>(15)</sup>.

Se ha demostrado que la incidencia de IRAB es 1,5 a 2 veces mayor en los hijos de fumadores. Según Blizzard L et al. los padres que no pueden abandonar el hábito de fumar pueden, por lo menos reducir la susceptibilidad de sus hijos a IRAB procurando no fumar en la misma habitación<sup>(16)(17)</sup>.

El hacinamiento es un factor socio ambiental frecuente en países en vías de desarrollo contribuyendo a la transmisibilidad de los agentes que producen IRAB<sup>(18)</sup>.

Los niños severamente desnutridos presentan una respuesta inmunológica deficiente, particularmente a nivel celular, y consecuentemente tienen infecciones más graves que los niños con un estado nutricional adecuado. La asociación entre peso al

nacer y gravedad de las IRAB se relaciona con la inmunocompetencia reducida y la función pulmonar restringida. Un estudio británico mostró que los niños con bajo peso al nacer duplican el número de IRAB en el primer año de vida que los controles<sup>(15)</sup>.

El bajo nivel económico y el menor nivel educativo de las madres se asocia con un incremento en el riesgo de hospitalización y muerte por IRAB<sup>(15)</sup>.

Resulta necesario caracterizar cuales son los factores de riesgo asociados con la gravedad de los niños menores de 6 mes con IRAB en nuestro medio para planificar estrategias de promoción, prevención y atención adecuadas.

El objetivo del presente trabajo es describir las características clínicas y socio ambientales de los niños menores de 6 meses hospitalizados por Infección respiratoria aguda baja (IRAB) y describir posibles factores de riesgo de gravedad.

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal, tipo caso-control en el que se incluyeron niños hasta 6 meses de edad hospitalizados en servicios de cuidados moderados del CHPR entre el 1 de mayo y el 5 de agosto de 2014, correspondiente a las semanas epidemiológicas 18 a 32.

Se analizaron las siguientes características de la población: edad, sexo, diagnóstico al ingreso y agente etiológico al ingreso.

Los pacientes fueron identificados al ingreso a través del registro de las historias clínicas tanto en salas de cuidados moderados como en CTI. Los datos se obtuvieron a través de la revisión de las historias clínicas complementada con entrevista a los padres durante la internación.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de infección respiratoria intrahospitalaria y comorbilidad asociada (cardiopatía congénita, síndrome de Down, fibrosis quística, inmunodeficiencias, enfermedades neurológicas graves), dado que pueden presentar afectación pulmonar o inmunodepresión debido a dicha comorbilidad.

Se utilizaron las siguientes definiciones operativas:

-IRAB: enfermedad aguda caracterizada por polipnea y/o tirajes acompañada o no de sibilancias y estertores subcrepitantes difusos y los siguientes hallazgos radiológicos: infiltrado intersticial difuso y/o hiperinsuflación<sup>(14)</sup>.

Se consideraron casos los niños con IRAB grave. Se definió IRAB grave aquellos que requirieron oxígeno de alto flujo y/o soporte ventilatorio no invasivo (VNI) o mecánico. Se consideraron controles los niños con IRAB no grave, es decir aquellos hospitalizados en salas de cuidados moderados con medidas de sostén (aspiración de secreciones posicionamiento y fisioterapia respiratoria) y/o tratamiento farmacológico (oxígeno y broncodilatadores).

En la valoración de la gravedad de la IRAB se utilizó el score de TAL modificado<sup>(19)</sup>. Todos los pacientes fueron estudiados y tratados de acuerdo al algoritmo terapéutico del Plan invierno que se aplica en el CHPR<sup>(8)</sup>. Se realizó detección de antígenos virales para VRS, Adenovirus, Influenza A y B mediante técnica de innumocromatografía en muestras obtenidas por aspirado nasofaríngeo al momento del ingreso.

Las variables elegidas para el pareo fueron: edad y sexo.

Se investigaron las siguientes características como probables factores de riesgo:

-Exposición pasiva al humo del tabaco: madre, padre u otro miembro de la familia que consume cigarrillos en el ambiente donde permanece el niño<sup>(12)</sup>.

-Hacinamiento: hogares con tres o más personas por habitación utilizada para dormir<sup>(20)</sup>.

-Bajo nivel de instrucción de la madre: escolaridad menor a 6 años.

-Desnutrición: Se consideró desnutrido a todo niño con un peso al ingreso por debajo del P3 o que mostraba un descenso de 2 percentiles en su curva

de crecimiento en dos controles previos<sup>(21)</sup>.

-Pretérmino: pretérmino tardío de 34 a 36 semanas y 6 días, pretérmino moderado menor o igual a 33 semanas, pretérmino severo a todo recién nacido menor o igual a 31 semanas<sup>(22)</sup>.

-Demora en la consulta: cuando el tiempo transcurrido entre el inicio de la fatiga y la consulta fue mayor o igual a 24 hs.

-Número de consultas previas al ingreso: Se consideró factor de riesgo más de 2 consultas

Aspectos éticos: El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética y la Dirección del CHPR y se solicitó consentimiento a los entrevistados, resguardándose la identidad y confidencialidad de los datos obtenidos.

Análisis estadístico: Se comenzó por un análisis exploratorio de los datos. Las variables cualitativas se presentaron con frecuencias relativas porcentuales. Las variables cuantitativas se resumieron a través de la mediana. Se analizó la asociación entre factores de

riesgo y el desarrollo de IRAB grave utilizando el test de Chi cuadrado (previa verificación de los criterios de aplicabilidad). Para las variables cuantitativas que no ajustaban a una distribución normal se utilizó el test no paramétrico de Mann Whitney para ver si había diferencias entre los pacientes con IRAB grave y no grave, esto se realizó en el caso de la variable cantidad de consultas previas al ingreso. Se exploró un posible modelo predictivo de IRAB grave con un modelo de regresión logística binaria. Para definir las variables que potencialmente ingresarían al modelo se exploró la asociación con la variable de respuesta y la correlación o asociación entre las covariables. En todos los casos se consideró un nivel de significación de 5%. Para el análisis estadístico se utilizó software SPSS.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 396 pacientes: 167 casos y 229 controles.

**Tabla 1.** Características de la población según gravedad.

|                                          | Casos  | Controles |
|------------------------------------------|--------|-----------|
|                                          | n: 167 | n: 229    |
| <b>Edad ( mediana en días)</b>           | 77     | 76        |
| <b>Sexo</b>                              |        |           |
| Masculino (%)                            | 36.5   | 41.4      |
| Femenino (%)                             | 63.5   | 58.6      |
| <b>Diagnósticos al ingreso (%)</b>       |        |           |
| Bronquiolitis                            | 86     | 96        |
| Neumonía viral                           | 1.8    | 0         |
| Neumonía con coinfección bacteriana      | 9.6    | 3.5       |
| Influenza                                | 0.6    | 0.45      |
| Neumonía bacteriana                      | 1.8    | 0         |
| <b>Microorganismo (%)</b>                |        |           |
| Virus respiratorio sincicial             | 79     | 64.1      |
| Adenovirus                               | 0.6    | 0.87      |
| Influenza A                              | 0.6    | 1.31      |
| Influenza B                              | 0.6    | 0.44      |
| Aspirado negativo                        | 19.1   | 33.1      |
| <b>Score de TAL al ingreso (mediana)</b> | 7      | 5         |

Fuente: elaboración propia

**Tabla 2.** Factores de riesgo para IRAB grave

NS: No Significativo, S: Significativo

| Factor de riesgo                    | Casos       | Controles   | P  |
|-------------------------------------|-------------|-------------|----|
|                                     | n<br>%      | n<br>%      |    |
| Hacinamiento                        | 79<br>47    | 111<br>49   | NS |
| Escolaridad materna < 6 años        | 10<br>6     | 5<br>2      | NS |
| Exposición pasiva al humo de tabaco | 90<br>54    | 123<br>53   | NS |
| Prematurez                          | 31<br>19    | 24<br>10    | NS |
| Desnutrición                        | 9<br>5      | 9<br>4      | NS |
| Demora en la consulta               | 11<br>7     | 26<br>11    | NS |
| Más de 2 consultas                  | 35<br>20.9  | 33<br>14    | S  |
| Diagnóstico al ingreso (viral)      | 148<br>88.6 | 221<br>96.5 | S  |

Fuente: elaboración propia

En la Tabla 1 se muestran las características de los casos y controles. La mediana de edad en días fue 77 para los casos y 76 para los controles. Se observó que 56 niños eran menores de 1 mes (28,6% casos y 71,4% controles); 166 tenían entre 1 y 2 meses 29 días (45.2 % casos y 54.8% controles) y 174 entre 3 y 6 meses (43,7% casos y 56.3% controles) El sexo femenino predominó en casos y controles (63,5 y 58,6% respectivamente). El diagnóstico al ingreso fue bronquiolitis en la mayoría (86% casos y 96% controles). El virus más frecuentemente hallado en ambos grupos fue VRS (77,8% casos y 63,6 controles). La mediana para el score de TAL fue 7 puntos para casos y 5 para controles.

En la Tabla 2 se muestran los factores de riesgo para IRAB grave estudiados. La escolaridad materna, el hacinamiento, la exposición pasiva al humo de tabaco, la prematuridad, el estado nutricional y la demora en la consulta no se asociaron significativamente a IRAB grave. Respecto al número de consultas previas al ingreso la media fue de 1,39 y la mediana 1 (rango 0-6) para los controles y para los casos una media 1,66, una mediana de 1 (rango 0-10)  $p < 0.05$  siendo ambas significativas.

A partir de la exploración de modelos de regresión logística binaria para explicar la presencia de IRAB grave, se obtuvo como predictores de gravedad estadísticamente significativos el número de consultas previas al ingreso ( $p=0.035$ ) y el diagnóstico al ingreso (viral) (odds ratio=3.72; IC 95%, 1.58-8.76;  $p=0.003$ ). El ajuste del modelo testeado si bien desde el punto de vista estrictamente estadístico fue significativo solo logra explicar un 4,6% de la variabilidad total (R cuadrado de Nagelkerke)

Explorando distintos modelos estadísticos no se encontró uno satisfactorio, la variabilidad total explicada por el modelo es muy baja. No ingresaron al modelo factores ambientales considerados “a priori” relevantes (hábito de fumar, hacinamiento) ni el resto de las variables estudiadas: escolaridad

materna, estado nutricional al ingreso, prematuridad y factores comportamentales como la demora en la consulta. En este estudio se observó asociación significativa entre gravedad y el número de consultas previas al ingreso y diagnóstico de IRAB viral al ingreso.

## Discusión

En la literatura internacional se dispone de evidencia que señala la relación entre determinados FR y el desarrollo de IRAB grave en niños pequeños<sup>(12)(13)</sup>. Sin embargo, hasta la fecha poco se ha investigado sobre el tema a nivel nacional<sup>(14)</sup>. En este trabajo se analizó el comportamiento de algunos FR clásicos en el desarrollo de IRAB grave en niños menores de 6 meses hospitalizados. Este tipo de estudio resulta útil para poder planificar estrategias de promoción, prevención y atención en base a criterios de riesgo en el centro de referencia para usuarios del subsector público del sistema de salud.

A diferencia de lo descrito en la literatura, en este estudio factores clásicamente descritos como hábito de fumar, hacinamiento, escolaridad y edad materna, estado nutricional, prematuridad y demora en la consulta, no aumentaron significativamente el riesgo de IRAB grave en esta población. Sólo el diagnóstico al ingreso y el número de consultas previas al ingreso alcanzaron significación estadística.

Se destaca que la percepción de la fatiga por parte de los cuidadores resulta un factor protector para la detección precoz de otras enfermedades respiratorias graves<sup>(23)</sup> ya que demuestra información y percepción de gravedad y determina una consulta precoz. Sin embargo, la demora en la consulta con la definición utilizada en este estudio no se comportó como factor de riesgo. En cambio, el número de consultas previas al ingreso, si tendría relación con IRAB grave. Si bien este hallazgo llama la atención, para poder interpretarlo es necesario profundizar en el motivo, la conducta e

intervenciones realizadas en las diferentes consultas previas a la hospitalización. Estos aspectos no fueron abordados en este estudio. El análisis del tratamiento previo realizado es de particular interés ya que, los efectos adversos de algunos de los fármacos habitualmente utilizados en el manejo sintomático pre hospitalario (ambulatorio, emergencia) podrían superar los beneficios terapéuticos. Hasta la fecha el único fármaco que ha demostrado utilidad en el tratamiento de la bronquiolitis es el oxígeno<sup>(24)</sup>.

Independientemente de ello, es necesario continuar fortaleciendo la capacitación del personal de salud del primer nivel de atención con el objetivo de promover un abordaje adecuado y derivaciones oportunas y seguras para prevenir y/o tratar en forma adecuada los casos de IRAB graves.

La elevada exposición al tabaquismo en los niños estudiados representa un hallazgo llamativo, especialmente si se considera las medidas de salud pública impulsadas en contexto de la política antitabaco<sup>(25)</sup>. El tabaquismo pasivo parece ser un hecho frecuente en los niños pequeños hospitalizados en este centro y la modificación de este hábito representa un desafío importante en esta población. La frecuencia de este hábito, podría explicar por qué no se comportó como factor de riesgo de IRAB grave.

Se ha descrito el número de hermanos, la asistencia a guardería y la presencia de algunos virus respiratorios como posibles factores de riesgo de gravedad. Kaplan y cols. estudiaron un grupo de pacientes ingresados por bronquiolitis y encontraron que el VRS se asociaba a infecciones respiratorias en pacientes de menor edad y con evolución más grave<sup>(26)</sup>. En diferentes Guías de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis se incorporan estos hallazgos como factores de riesgo de gravedad<sup>(18)(19)(20)(27)(28)</sup>. En este trabajo, la proporción de pacientes con diagnóstico al ingreso de IRAB de probable etiología viral fue superior en el grupo de controles. Sin embargo, la proporción de identificación de antígenos de VRS en muestras de aspirado nasofaríngeo fue superior

en el grupo de casos. A pesar de ello, las diferencias observadas no alcanzaron significación estadística. Se considera de importancia la investigación de las variaciones genotípicas del VRS, así como el estudio de otros virus respiratorios en la patogenia, por tanto gravedad de las IRAB.

Una puntuación igual o mayor a 6 en el score de TAL es considerada un factor predictor de gravedad. Este instrumento utilizado en la valoración de la dificultad respiratoria se relaciona con la presencia de hipoxemia y ayuda a la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica. En este trabajo no se comportó como un factor de riesgo posiblemente debido a que el puntaje elevado en el score de TAL era un criterio de inclusión.

Más allá de lo comunicado en la literatura, la investigación de factores de riesgo de gravedad de IRAB en niños pequeños representa un desafío y a la vez una necesidad para la mejora continua de la práctica asistencial. La incorporación sistemática de los factores de riesgo clásicamente descritos, sin un análisis de comportamiento en nuestra población, puede contribuir a la aplicación sistemática de conductas inefectivas. Abordar el estudio de factores de riesgo de IRAB grave clásicos en nuestra población mediante una metodología cuidadosa representa el principal aporte de este estudio. A pesar de ello, este estudio presenta limitaciones relacionadas con un sesgo de inclusión y la falta de profundización en la caracterización de variables. Si bien se incluyó la totalidad de los pacientes hospitalizados con IRAB grave, se trata de una población de niños procedente de un único centro del subsector público de salud. Más allá que se trata de un centro de referencia nacional, en él se asisten niños de elevada vulnerabilidad socioeconómica y cultural procedentes principalmente de Montevideo y su área metropolitana. Es necesario profundizar en la investigación mediante estudios multicéntricos con niños procedentes de Montevideo e interior del país, usuarios del subsector privado y con diferentes

niveles de vulnerabilidad. Por otra parte, como se analizó previamente, es necesario profundizar en el análisis de algunas variables como la demora en la consulta, la información y conocimiento previo de padres y/o cuidadores sobre la enfermedad, y las conductas y tratamientos adoptados en las consultas previas a la hospitalización. Finalmente, el desarrollo de técnicas de biología molecular para el diagnóstico microbiológico y su incorporación progresiva a la práctica clínica, ha comenzado a aportar conocimientos sobre la microbiota o flora respiratoria, el rol de los virus en ella y en la etiopatogenia de las IRAB y posibles coinfecciones.

## Conclusiones

En este estudio el diagnóstico al ingreso y el número de consultas previas al ingreso se comportaron como FR de IRAB grave en niños menores de 6 meses hospitalizados en servicios de cuidados moderados del CHPR. Futuras investigaciones, con un diseño apropiado que incorporen las observaciones realizadas en este estudio, que amplíen la población para lograr mayor representatividad e incorporen nuevas variables, podrán contribuir al conocimiento de los factores de riesgo de gravedad de las IRAB en niños en nuestro medio. Esto contribuirá al abordaje más adecuado, efectivo y seguro de esta patología.

## Referencias:

1. Pérez MJ, Otheo de Tejada E, Ros P. Bronquiolitis en pediatría: puesta al día. *Inf Ter SistNac Salud* 2010;34(1):3-11.
2. Palomino M, Larenas A, Moraga G, Avendaño L. Severidad clínica de la infección respiratoria aguda baja primaria por virus respiratorio sincicial grupos A y B. *Rev. ChilPediater.* 2004;75(Supl.):18-24.
3. Santoro A, Ferreira E, Ferrari AM. Infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de tres años. Referencia a unidades de cuidado intensivo. *ArchPediaterUrug.* 2002;73(4):196-202.
4. Valverde J, Korta J. Bronquiolitis. En: Martín A, Valverde J. *Manual de Neumología Pediátrica.* México: Médica Panamericana; 2011. Capítulo15, p. 205-214.
5. Machado M, Guala M, Pirez MC. Virus respiratorio sincicial: identificación reiterada en niños. *ArchPediaterUrug.* 2007;78(4):281-286.
6. Pinchak MC, Hackembruch C, Algorta G, Rubio I, Montano A, Pirez MC, et al. Estrategia de atención hospitalaria de niños con infección respiratoria aguda baja. *ArchPediaterUrug.* 2007;78(1):15-22.
7. Universidad de la República. *Manual de Plan Invierno 2012-2013.* Montevideo: Facultad de Medicina. CHPR. ASSE.
8. Ospitaleche M, Padilla N, de Freitas J, Pinchak C. Estrategia Plan Invierno 2011. Hospital Central de las Fuerzas Armadas. *ArchPediaterUrug.* 2012;83(3):195-202
9. Morosini F, Dall' Orso P, Alegretti M, Alonso B, Rocha S, Cedres A, et al. Impacto de la implementación de oxigenoterapia de alto flujo en el manejo de la insuficiencia respiratoria por infecciones respiratorias agudas bajas en un departamento de emergencia pediátrica. *ArchPediaterUrug.* 2016;87(2):87-94
10. Morosini F, Notejane M, Machado K, Páez M, Rompani E, Taboada R, Mariño H, Castelli X, Pírez C. Ventilación no invasiva y oxigenoterapia de alto flujo en niños en salas de cuidados moderados. Experiencia en la Unidad de Cuidados Respiratorios Especiales Agudos del Hospital Pediátrico del CHPR durante 2013-2016. *ArchPediaterUrug.* 2018;89(2):29-35
11. Alonso B, Boulay M, Dall Orso P, Giachetto G, Menchaca A, Pirez M. Ventilación no invasiva en infección respiratoria aguda fuera del área de cuidado intensivo. *RevChilPediater.*

- 2011;82(3):211-217
12. Victoria CG. Factores de riesgo en las IRA bajas. En: Benguigui Y, López Antuñano FJ, Schumunis G, Yvnes J. Infecciones respiratorias en niños. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1997.
  13. López IM, Sepúlveda H, Valdés I. Infecciones respiratorias en el primer semestre de vida. *Rev. Chil Pediatr* 1993; 64(5): 314-8.
  14. Giachetto G, Martínez M, Montano A. Infecciones respiratorias agudas bajas de causa viral en niños menores de dos años. Posibles factores de riesgo de gravedad. *ArchPediatrUrug*. 2001;72(3):206-210.
  15. Organización Panamericana de la Salud. Atención Integrada de las Enfermedades Prevalentes de la Infancia para los Países de la Región de las Américas. Washington: OPS/OMS, 1997.
  16. Prieta M, Russ G, Reitor L. Factores de riesgo de infecciones respiratorias agudas en menores de 5 años. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2000;16(2):160-164.
  17. Blizzard L, Ponsonby AL, Dwyer T, Venn A, Cochrane JA. Parental Smoking and Infant Respiratory Infection: How Important is not Smoking in the Room with the Baby?. *Am J public Health*. 2003;93(3):482-488.
  18. Koch A, Molbak K, Konoe P, Sorensen P, Hjuler T, Olesen ME, et al. Risk Factors Acute Respiratory Tract Infection In Young Greenlandic Children. *Am J Epidemiol*. 2003;158(4):374-384.
  19. Urzúa S, Duffau G, Zepeda G, Sagredo S. Estudio de concordancia clínica en educandos de pre y postítulo de pediatría. Puntaje de Tal. *Rev Chil Pediatr*. 2002;73(5):471-477.
  20. Katzman R, ed. Infancia en América Latina: Privaciones habitacionales y desarrollo del capital humano (en línea). 1º ed. Santiago de Chile: CEPAL; 2011. Disponible en: <https://repositorio.cepal.org/handle/11362/3915>
  21. Desnutrición. En: Pinchack C, Coord. Atención Pediátrica. 8 ed. Montevideo: Oficina del Libro; 2014. p. 145-155.
  22. Guzzo F, Camacho S. Clasificación del recién nacido. En: Pose G. Neonatología temas prácticos. Montevideo: Vesalius; 2015. 82-85.
  23. Gutiérrez S, Stewart J, De Olivera N, Gándaro P, García C, Pirez M, et al. Factores de riesgo de empiema pleural en niños uruguayos menores de 5 años. *Rev. Chil Pediatr* 2004;75(6):536-542
  24. Fuentes C, Cornejo G, Bustos R. Actualización en tratamiento de bronquiolitis aguda: menos es más. *Neumol Pediatr*. 2016;11(2):65-70
  25. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional para el control del tabaco. Montevideo: MSP. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/politicas-y-gestion/programas/programa-nacional-para-el-control-del-tabaco>
  26. Kaplan NM, Dove W, Eldayem SA, Zeid AF, Shamooh HE, Hart CA. Molecular epidemiology and disease severity of respiratory syncytial virus in relation to other potential pathogens in children hospitalized with acute respiratory infection in Jordan. *J Med Virol*. 2008;80(1):168-74.
  27. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía de práctica clínica sobre la bronquiolitis aguda. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM 2007/05. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_475\\_Bronquiolitis\\_AIAQS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_475_Bronquiolitis_AIAQS_compl.pdf)
  28. Sakwinska O, Bastic Schmid V, Berger B, Bruttin A, Keitel K, Lepage M et al. Nasopharyngeal microbiota in healthy children and pneumonia patients. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1590-4

**Nota:** *La contribución de los autores en la realización del trabajo fue equivalente.*

**Nota:** *Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.*

**Recibido:** 20180605

**Aceptado:** 20190118

# Gastrosquisis: análisis de situación entre los años 2011 y 2016 en el Hospital Pediátrico Pereira Rosell

## Gastroschisis: Study Of the Situation In the Period Between 2011-2016 at the Pereira Rossell Pediatric Hospital

## Gastrosquise: análise da situação entre 2011 e 2016 no Hospital Pediátrico Pereira Rosell

Martin Ormaechea<sup>1</sup>

### Resumen:

La gastrosquisis es el defecto congénito más frecuente de la pared abdominal anterior. Se clasifican en simple o complicadas según si presentan o no anomalías a nivel intestinal. El diagnóstico prenatal se realiza en un 75%-95% de los pacientes. El tratamiento es quirúrgico, lográndose un cierre primario en el 80% de los casos. La mortalidad global reportada a nivel internacional es de un 10%.

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo transversal en el que se analizaron los pacientes con gastrosquisis operados en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre el primero de enero de 2011 y el 30 de mayo de 2016. Se estudiaron las siguientes variables: incidencia de la patología, edad materna, edad gestacional al diagnóstico y al nacimiento, vía de nacimiento, anomalías asociadas, técnica quirúrgica, incidencia de complicaciones y mortalidad.

En el período estudiado se intervinieron 62 pacientes con diagnóstico de gastrosquisis, de los cuales 48 fetos (77,4%) tenían diagnóstico prenatal. El 53,2% nacieron por parto vaginal y 53 % nacieron pretérmino. En el 85,5% se logró realizar un cierre primario. El 69,4% de los neonatos presentaron complicaciones, siendo las infecciosas las más frecuentes. La mortalidad fue de 12,9%, siendo la sepsis la causa más frecuente.

Si bien hemos mejorado en el índice de diagnóstico prenatal y en la vía de nacimiento, y las cifras de tratamiento y mortalidad se encuentran dentro de las cifras publicadas a nivel internacional, existe un elevado número de complicaciones infecciosas, que condicionan la evolución y pronóstico de estos pacientes.

**Palabras clave:** pared abdominal, gastrosquisis, peritoneo, patología congénita.

### Abstract:

Gastroschisis is the most frequent congenital defect of the anterior abdominal wall. It is classified as simple or complicated according to whether or not they present abnormalities at the intestinal level. Prenatal diagnosis is made in 75%-95% of the patients. The treatment is surgical, achieving a primary closure in 80%

---

<sup>1</sup>Clínica Quirúrgica Pediátrica. Centro Hospitalario Pereira Rossell- Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.  
ORCID:0000-0001-9530-4397. Contacto: ormaecheamartin@gmail.com

of cases. The global mortality reported at an international level is 10%.

A cross-sectional retrospective observational study was performed in which gastroschisis patients operated at the Pediatric Hospital of the Pereira Rossell Hospital Center between January 1, 2011 and May 30, 2016 were analyzed. The following variables were studied: the pathology, maternal age, gestational age at diagnosis and at birth, birth route, associated anomalies, surgical technique, incidence of complications and mortality.

In the period under study, 62 patients diagnosed with gastroschisis were operated on, of which 48 fetuses (77.4%) had a prenatal diagnosis. 53.2% were born by vaginal delivery and 53% were born preterm. In 85.5% a primary closure was achieved. 69.4% of the neonates presented complications, infections being the most frequent. Mortality was 12.9%, with sepsis being the most frequent cause.

Although we have improved in the prenatal diagnosis index and in the route of birth, and the figures of treatment and mortality are similar to the figures published internationally, there is a high number of infectious complications, which condition the evolution and prognosis of these patients.

**Keywords:** Abdominal Wall, Gastroschisis, Peritoneum, Congenital Pathology.

### Resumo:

A gastrosquise é o defeito congênito mais freqüente da parede abdominal anterior. São classificadas como simples ou complicadas de acordo com a presença ou não de anormalidades no nível intestinal. O diagnóstico pré-natal é feito em 75% a 95% dos pacientes. O tratamento é cirúrgico, atingindo o fechamento primário em 80% dos casos. A mortalidade global reportada a nível internacional é de 10%.

Um estudo observacional transversal foi realizado em gastrosquise retrospectivo sobre os pacientes operados no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalario Pereira Rossell entre 1 de Janeiro de 2011 e 30 maio de 2016. As variáveis estudadas foram: incidência da patologia, idade materna, idade gestacional no diagnóstico e no nascimento, via de nascimento, anomalias associadas, técnica cirúrgica, incidência de complicações e mortalidade.

No período de estudo, foram operados 62 pacientes diagnosticados com gastrosquise, dos quais 48 fetos (77,4%) tiveram o diagnóstico pré-natal. 53,2% nasceram por parto vaginal e 53% nasceram prematuros. Em 85,5%, um fechamento primário foi alcançado. 69,4% dos neonatos. A mortalidade foi de 12,9%, sendo a sepsa a causa mais freqüente.

Embora tenhamos melhorado, o diagnóstico pré-natal no índice e na via de nascimento, e os números de tratamento e mortalidade estejam entre os números publicados Internacionalmente, há um elevado número de complicações infecciosas, que condicionam a evolução e o prognóstico desses pacientes.

**Palavras-chave:** parede abdominal; gastrosquise; peritônio, patologia congênita.

## Introducción

La gastrosquisis es el defecto congénito más frecuente de la pared abdominal anterior. Por lo general es pequeño, mide menos de 4 cm y se ubica en la inmensa mayoría de los casos a la derecha del cordón umbilical. Es un defecto parietal total. Se caracteriza por no contener saco o membrana cubriendo las vísceras, por lo que las mismas están en contacto con el líquido amniótico durante toda la gestación. Esta es la diferencia principal con el onfalocele, principal diagnóstico diferencial de la gastrosquisis<sup>(1)(2)(3)(4)</sup>.

El contenido herniado suele ser intestino, estómago y en ocasiones alguna gónada. Menos frecuentemente forman parte del defecto otros órganos como hígado, vejiga, etc. Ocasionalmente existe un puente de piel entre el defecto y el ombligo, pero los músculos abdominales son normales<sup>(1)(3)</sup>.

Los pacientes con gastrosquisis pueden asociar otras malformaciones, principalmente gastrointestinales entre las que se mencionan atresias únicas o múltiples, necrosis, vólvulo y perforación intestinal. En caso de presentar alguna de estas alteraciones, se denomina gastrosquisis complicada y corresponden al 10% de los pacientes con esta patología. Cuando no presentan ninguna de las anteriores se denominan gastrosquisis simples, y corresponden al 90% del total<sup>(1)(3)(4)</sup>.

Se mencionan múltiples factores de riesgo que podrían estar implicados en el desarrollo de esta patología, entre los que se destacan: madre adolescente, bajo nivel socioeconómico, primigesta, malnutrición, consumo de marihuana, cocaína, metanfetaminas, ausencia de fortificación con ácido fólico previo al inicio de la gestación, entre otros<sup>(1)(2)(3)(5)(6)</sup>.

Si bien existe controversia sobre la etiopatogenia de esta malformación y se han planteado múltiples teorías sobre el desarrollo de la misma, la más aceptada es la que plantea la ocurrencia de un

accidente vascular durante la embriogénesis que llevaría a la oclusión de la arteria onfalo-mesentérica derecha intraútero, lo que interrumpe el anillo umbilical y lleva a la herniación del contenido abdominal<sup>(7)(8)(9)(10)</sup>.

El diagnóstico prenatal de gastrosquisis se realiza cada vez más frecuentemente. El mismo puede realizarse tan precozmente como a las 12 semanas de edad gestacional, debido a que es en esta etapa de la gestación donde se produce el cierre definitivo parietal, por lo que las alteraciones en este proceso se manifiestan luego de esta etapa. A pesar de lo antes descrito, lo más frecuente es que el diagnóstico prenatal se realice en el segundo trimestre<sup>(1)(3)(4)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)</sup>. La alfa fetoproteína es la principal glicoproteína del suero fetal y está elevada en los pacientes con esta patología. Si bien es un elemento que apoya el diagnóstico, no es específico de la gastrosquisis, ya que también se eleva en otras patologías, como por ejemplo en los defectos del tubo neural<sup>(1)(3)(4)</sup>. La ecografía es el método de elección para la detección y la confirmación diagnóstica de la gastrosquisis en la etapa prenatal. El diagnóstico se realiza al detectar las asas intestinales flotando libremente en el líquido amniótico. El cordón umbilical está insertado normalmente y no forma parte del defecto<sup>(18)(19)(20)(21)</sup>. La resonancia nuclear magnética permite realizar el diagnóstico. Las ventajas de la misma en el estudio de las anomalías abdominales fetales incluyen: un excelente contraste entre los diferentes tejidos, un amplio campo visual, y relativa independencia con respecto al operador ya que puede ser valorada por múltiples técnicos. A su vez, las imágenes son de mejor calidad y mayor precisión<sup>(22)(23)(24)</sup>. La mayor fortaleza del diagnóstico prenatal de gastrosquisis es la posibilidad de realizar consulta prenatal con cirujano, neonatólogo, ginecólogo y obstetra. El objetivo de la consulta prenatal será el de la evaluación conjunta por parte de un equipo interdisciplinario que estudiará el caso clínico. En base a ello brindarán asesoramiento y

consejo a los padres, pudiendo además explicar las características de la patología, posible evolución y pronóstico esperable.

El tratamiento de la gastrosquisis es quirúrgico. Existen diferentes técnicas para lograr la reintroducción del contenido eviscerado al abdomen y el cierre parietal. En el 80% de los casos es posible la realización de un cierre primario, borde a borde o utilizando el cordón umbilical para permitir el cierre con menor tensión parietal (técnica de Bianchi). En el 20% restante no es posible realizar un cierre primario, por lo que es necesario realizar un silo quirúrgico para protección del contenido eviscerado y una reintroducción progresiva del contenido abdominal para luego realizar el cierre definitivo en una segunda intervención<sup>(1)(3)(25)(26)(27)</sup>.

El objetivo de este trabajo es analizar la situación en el Hospital Pediátrico del Centro Hospitalario Pereira Rossell (HP-CHPR) entre el primero de enero de 2011 y el 30 de mayo de 2016. Se analizan el número de pacientes intervenidos en el período de estudio, índice de diagnóstico prenatal y edad gestacional al diagnóstico, edad gestacional al nacimiento y vía de nacimiento. También se analizará la asociación de otras anomalías congénitas, técnica quirúrgica empleada y la evolución postoperatoria analizando complicaciones y mortalidad. Compararemos nuestros resultados con los obtenidos en el estudio de Conde y colaboradores, en el que analizaron los pacientes nacidos con gastrosquisis en el período comprendido entre el primero de enero de 2005 y el 30 de mayo de 2009 en el HP-CHPR.

## Material y método

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo. El HP-CHPR donde se realizó el estudio es un hospital exclusivamente pediátrico. Constituye el único centro de referencia pediátrico del Uruguay para el sub-sector público del Sistema Nacional de Atención de Salud. El mismo

es además el único hospital del país donde se forman los Residentes de Cirugía Pediátrica.

Se revisaron las historias clínicas de los recién nacidos con diagnóstico de gastrosquisis intervenidos en el HP-CHPR en el período comprendido entre el primero de enero de 2011 y el 31 de mayo de 2016. Se elaboró un formulario de recolección de datos por medio del programa epidata, analizando las siguientes variables: incidencia de la patología, edad y ciudad de procedencia materna, edad gestacional en el diagnóstico prenatal y al nacimiento, sexo del recién nacido, vía de nacimiento, anomalías asociadas, técnica quirúrgica empleada, incidencia de complicaciones y mortalidad.

## Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en los softwares PSPP y Epidat 3.1. Las variables cualitativas se expresan en distribución de frecuencias, y las cuantitativas con media  $\pm$  desvío estándar y mediana  $\pm$  rango. Se aplicó la prueba de Kolmogorov Smirnov para la verificación de la normalidad. La comparación se realizó utilizando test de comparación de proporciones (estadístico Z) y test t de Student. Se consideraron significativos valores  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se analizaron datos de 62 pacientes, 53% de sexo masculino<sup>(33)</sup> y 47% de sexo femenino<sup>(29)</sup>. Del total, 24 pacientes eran de Montevideo (39%), siendo el resto del interior del país.

La edad materna tuvo un mínimo de 14 y un máximo de 42 años. La media fue de  $21,1 \pm 5,4$  años. Los percentiles 25, 50 y 75 fueron 18, 20 y 23 años respectivamente. Dicha distribución de edades corresponde a mujeres principalmente jóvenes.

Se registraron 33 casos de nacimientos pretérmino (53%). La edad gestacional al nacimiento tuvo una mediana de 36 semanas, con un rango de 11 semanas

(mínimo 28, máximo 39 semanas). La media de edad gestacional al nacimiento fue de  $35,9 \pm 2,3$  semanas.

Ninguno tenía dosificación de alfa feto proteína (AFP) como acercamiento diagnóstico.

Un total de 48 fetos tenían diagnóstico prenatal (77,4%), en tanto 14 no lo tenían (22,6%).

Un total de 17 pacientes presentaron malformaciones asociadas (27,5%); 9 presentaron anomalías gastrointestinales (14,5%); 5 presentaron malformaciones cardiovasculares (8%); sólo 1 paciente tuvo malformaciones urinarias (1,6%). No se registraron malformaciones del aparato respiratorio.

La vía de nacimiento fue en 33 pacientes parto vaginal (53,2%), 28 cesáreas (45,2%), en tanto 1 paciente no tuvo registro de dicha variable (1,6%). De las 28 cesáreas, 17 fueron de urgencia y 6 coordinadas. En las urgencias se destacan como causa: 9 Síndrome fetal agudo, 4 causas maternas, 3 podálicas, y 1 fallo de inducción.

**Tabla 1.** Número de casos de gastrosquisis por año

| Año   | Frecuencia | Porcentaje |
|-------|------------|------------|
| 2011  | 12         | 19,4       |
| 2012  | 7          | 11,3       |
| 2013  | 14         | 22,6       |
| 2014  | 10         | 16,1       |
| 2015  | 10         | 16,1       |
| 2016  | 9          | 14,5       |
| Total | 62         | 100,0      |

Fuente: elaboración propia

En 53 pacientes se logró un cierre primario (85,5%), en 10 se realizó Bianchi (16%). 9 requirieron SILO quirúrgico (14,5%). En igual cantidad se realizó exéresis, y en 5 pacientes se realizó ostomía (8%).

En 43 neonatos se registraron complicaciones (69,4%), siendo en su mayoría infecciosas.

Se vieron infecciones de herida en 12 pacientes (19,4%), hipertensión intra-abdominal en 4 pacientes (6,5%); oclusión intestinal en 3 pacientes (4,8%); evisceración-eventración en 3 (4,8%); peritonitis debido a perforación intestinal en 2 pacientes (3,2%); e intestino corto en 5 pacientes (8,1%).

La mortalidad se ubicó en 12,9%, correspondiendo a 8 pacientes fallecidos, cuyas causas fueron en 4 de ellos sepsis, en tanto uno sufrió absceso encefálico, otro broncodisplasia y falla cardíaca, y otro falla cardíaca exclusivamente.

**Tabla 2.** Cuadro comparativo entre período 2005-2009 y 2011-2016

| Variable             | 2005-2009<br>(n=37)  | 2011-2016<br>(n=62) | Valor p |
|----------------------|----------------------|---------------------|---------|
| Incidencia (*10.000) | 9,82                 |                     |         |
| Sexo ♂               | 21 (56,8%)           | 33 (53,2%)          | 0,894   |
| Diagnóstico prenatal | 23 (62,2%)           | 48 (77,4%)          | 0,162   |
| Edad materna         | 20,46 (falta desvío) | 21,1±5,4            |         |
| Cesáreas             | 23 (62,2%)           | 28 (45,2%)          | 0,153   |

Fuente: elaboración propia

## Discusión

La gastrosquisis es el defecto congénito más frecuente de la pared anterior del abdomen. En los últimos años se ha demostrado un aumento en la incidencia de la patología a nivel mundial y es por ésta razón que surge el interés de evaluar si existe un aumento de la incidencia de la patología en nuestro medio. En el estudio realizado por Conde et al.<sup>(28)</sup>, se analizaron las historias clínicas de los neonatos intervenidos por gastrosquisis entre el primero de enero de 2005 y el 30 de junio de 2009 en el HP-CHPR. En dicho período se intervinieron un total de 36 pacientes con el diagnóstico de gastrosquisis. En el período analizado en nuestro trabajo comprendido entre el 1ero de enero de 2011 y el 30 de junio de 2016, se intervinieron 62 pacientes con el diagnóstico

de gastrosquisis.

En cuanto a la distribución por sexo, el 53% eran de sexo masculino y el 47% de sexo femenino. A diferencia de lo reportado a nivel mundial donde el sexo masculino suele predominar, en nuestro trabajo no se detectaron diferencias estadísticamente significativas.

En lo que refiere a la procedencia de las madres de fetos con gastrosquisis, observamos una ligera predominancia en las madres procedentes del interior del país (61%) en comparación con las madres procedentes de Montevideo (39%), pero dichas diferencias no alcanzaron significancia estadística.

Se mencionan múltiples factores de riesgo que estarían vinculados con el desarrollo de esta patología, dentro de los cuales el único factor que ha sido demostrado fehacientemente en la literatura es la baja edad materna<sup>(5)</sup>. En nuestro trabajo hallamos una importante predominancia en las madres jóvenes, con una media de edad de  $21,1 \pm 5,4$  años. Los percentiles 25, 50 y 75 fueron 18, 20 y 23 años respectivamente. Dado que estos pacientes suelen requerir internaciones prolongadas e importantes cuidados, el hecho de que las madres en muchos casos sean adolescentes genera importantes inconvenientes tanto en el vínculo madre-hijo como en lograr una participación activa de la madre en el cuidado del paciente.

Con respecto al diagnóstico prenatal, en el 77,4% de los pacientes se realizó diagnóstico prenatal, mientras que en el 22,6% de los casos el mismo fue realizado al nacimiento. Estas cifras coinciden con lo publicado en series internacionales que refieren cifras de diagnóstico prenatal entre un 75-95%<sup>(17)</sup><sup>(29)</sup>. Al compararlo con el estudio nacional realizado por Conde et al, en el que se informa un índice de diagnóstico prenatal de 63,8%, evidenciamos una tendencia al aumento del mismo, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,162$ ). Al igual que lo publicado en la literatura mundial, es en el segundo trimestre donde suele realizarse el

diagnóstico prenatal, correspondiendo en nuestro trabajo al 75% de los pacientes diagnosticados en la etapa prenatal. Como fue mencionado previamente, el diagnóstico prenatal es de gran importancia en esta patología, permitiendo un consejo comprensivo, empático, y la atención y preparación de los padres por un equipo interdisciplinario puede ayudarlos a comprender la condición del feto, apoyarlos durante el período prenatal, prepararlos para posibles eventos postnatales, etc.

El 27,5% de los neonatos presentó concomitantemente otra anomalía congénita, siendo las más frecuentes las anomalías gastrointestinales (14,5%) dentro de las que se mencionan las atresias y estenosis intestinales, el desarrollo de vólvulos (debido a la falta de rotación intestinal con la consiguiente falta de fijación normal). En segundo plano se encuentran las anomalías cardiovasculares (8%). Estas cifras coinciden con cifras internacionales que refieren una asociación con otras anomalías congénitas entre 5-28%, donde predominan las anomalías gastrointestinales<sup>(1)(3)</sup>. Por otra parte, es importante destacar que ningún paciente presentó anomalías cromosómicas, hecho que coincide con lo publicado a nivel internacional que refieren cifras de 0-3% de asociación de cromosomopatías.

Con respecto a la vía de finalización de la gestación, el 53,2% nacieron por parto vaginal, mientras que el 46,8% lo hizo por cesárea. Es importante destacar que el 75% de las cesáreas realizadas fueron de urgencia, y las principales causas fueron la detección de sufrimiento fetal agudo y la presencia de complicaciones maternas. Al compararlo con el estudio realizado por Conde et al.<sup>(28)</sup>, en el que se informa que el 62,2% de los pacientes nacieron por cesárea, mientras que un 37,8% nació por parto vaginal, destacamos que ha habido una mejora en cuanto a las cifras previas, pero dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,153$ ). Si bien existen controversias en cuanto a la vía de nacimiento, y se han realizado múltiples estudios

que se manifiestan a favor de una u otra, no existen conclusiones definitivas a favor de las ventajas de la cesárea, por lo que no está indicado el nacimiento por cesárea a excepción de aquellos casos en los que se realice por indicación obstétrica, ya que la misma conlleva un mayor riesgo materno<sup>(30)(31)(32)(33)(34)(35)</sup>. Como mencionamos previamente, solamente en 6 pacientes se realizaron cesáreas coordinadas, al término de la gestación, por decisión del obstetra.

El 47% de los pacientes nacieron a término, mientras que el 53% lo hicieron pretérmino. Es importante destacar que aquellos nacidos pretérmino lo hicieron debido al inicio de trabajo de parto espontáneo o debido a la realización de una cesárea de urgencia. Si bien existe a nivel internacional autores que plantean que el nacimiento coordinado antes del término podría asociarse a una menor reacción inflamatoria de las asas intestinales “peel”, y esto podría asociarse a menor disfunción intestinal, no existe consenso a nivel mundial sobre este punto y por ende, no se recomienda el nacimiento pretérmino de estos pacientes debido a las complicaciones asociadas a la prematuridad<sup>(36)(37)(38)(39)(40)(41)(42)</sup>. Con respecto al tratamiento, el 85,5% de los pacientes se resolvió mediante cierre primario. De éstos, 79,5% por medio de un cierre borde a borde y el restante 16% por medio de un cierre utilizando el cordón umbilical o técnica de “Bianchi”. El 14,5% que no logró cerrarse de forma primaria, se resolvió mediante la realización de un silo quirúrgico para protección del contenido eviscerado hasta lograr una reintroducción total, y luego cierre definitivo en sala de operaciones. En las distintas publicaciones internacionales el índice de cierre primario ronda el 80%, por lo que nuestras cifras coinciden con lo publicado a nivel internacional<sup>(26)</sup>.

En 43 pacientes se registraron complicaciones (69,4%), siendo en su mayoría infecciosas. Se vieron infecciones de herida en 12 pacientes (19,4%); hipertensión intra-abdominal en 4 pacientes (6,5%); oclusión intestinal en 3 pacientes (4,8%);

evisceración-eventración en 3 (4,8%); peritonitis por perforación intestinal en 2 pacientes (3,2%); e intestino corto en 5 pacientes (8,1%).

En cuanto a la mortalidad, fallecieron el 12,9% de los pacientes, siendo la principal causa de muerte la sepsis. Los resultados son similares a los descritos para el período de 2005-2009, donde la mortalidad fue de 13,5%. Los reportes internacionales hablan de cifras de mortalidad de aproximadamente del 10%, principalmente vinculado a pacientes nacidos antes del término y pacientes con gastrosquisis complicadas. Las cifras obtenidas en nuestro estudio se aproximan a las publicadas por centros de alta complejidad a nivel mundial<sup>(1)(2)(3)(4)</sup>.

## Conclusiones

En concordancia con lo que sucede a nivel internacional, la incidencia de gastrosquisis está en aumento en nuestro medio, aunque no se logró demostrar diferencias estadísticamente significativas al compararlo con el estudio realizado entre los años 2005 a 2009. Se ha logrado un incremento en el diagnóstico prenatal de la patología, el cual se realiza de manera predominante en el segundo trimestre. Los resultados obtenidos en cuanto a la vía de finalización de la gestación, tratamiento quirúrgico, aparición de complicaciones y mortalidad coinciden con las cifras publicadas a nivel internacional. En cuanto a la edad gestacional al nacimiento, aún persiste elevado el número de pacientes nacidos antes del término, hecho que resulta algo preocupante dadas las complicaciones que presentan estos pacientes debido a la prematuridad. Por otra parte el alto índice de complicaciones infecciosas es preocupante, y probablemente deba realizarse un análisis y estudio de la situación para lograr disminuir estos resultados.

**Agradecimientos:** Al Dr. Carlos Juambeltz y al Dr. Santiago Piñeiro por su colaboración en la recolección de materiales y el apoyo para su realización.

## Referencias:

1. Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA. *Pediatric Surgery*. 7a ed. Elsevier;2014.
2. Puri P, Hollwarth M. *Pediatric Surgery :diagnosis and management*. Springer; 2009. p. 998
3. Holcomb GW, Murph P. *Ashcraft's pediatric surgery*. 5th ed. Elsevier; 2010.
4. Ferro MM, Cannizzaro C, Rodriguez S, Rabasa C. *Neonatología quirúrgica*. Grupo Guía; 2009.
5. Brindle ME, Flageole H, Wales PW. Influence of maternal factors on health outcomes in gastroschisis: a Canadian population-based study. *Neonatology*. 2012;102(1):45-52.
6. Rasmussen SA, Frias JL. Non-genetic risk factors for gastroschisis. *Am J Med Genet Clin*. 2008;148C(3):199-212
7. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis: Review of hypothesis, a novel hypothesis and implications for a research. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(7):639-52.
8. Sadler TW, Feldkamp ML. The embryology of body wall closure: Relevance to gastroschisis and other ventral body wall defects. *Am J Med Genet C*. 2008;148C(3):180-5.
9. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: Intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr*. 1981;98(2):228-31.
10. Stevenson RE, Rogers RC, Chandler JC, Gauderer MW, Hunter AG. Escape of the yolk sac: A hypothesis to explain the embryogenesis of gastroschisis. *Clin Genet*. 2009;75(4):326-33.
11. Langer JC, Khanna J, Caco C, Dykes EH, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of gastroschisis: development of objective sonographic criteria for predicting outcome. *Obstet Gynecol*. 1993;81(1):53-6.
12. Amorim MMR, Vilela PC, Santos LC, Falbo GH. Onfalocele e gastrosquise: diagnóstico e conduta pre-natal. *Rev IMIP*. 1999;13:56-65.
13. Paidas MJ, Crombleholme TM, Robertson RM. Prenatal diagnosis and management of the fetus with an abdominal wall defect. *Semin Perinatol*. 1994;18(3):196-214.
14. Sbragia Neto L, Melo Filho AA, Barini R, Hughert PR, Marba S, Bustorff-Silva JM. Importancia do diagnóstico pre-natal de gastrosquise. *Rev Bras Ginec Obstet*. 1999;21(8):475-9.
15. Ramos de Amorim MM, Carvalho Vilela P, Santos LC, Falbo GH, André L, Marques M. Gastrosquise: Diagnóstico Pre-natal x prognóstico neonatal. *Rev Bra Ginec obst*. 2000;22(4):191-199.
16. Japaraj RP, Hockey R, Chan FY. Gastroschisis: can prenatal sonography predict neonatal outcome? . *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(4):329-33.
17. Fillingham A, Rankin J. Prevalence, prenatal diagnosis and survival of gastroschisis. *Prenatal Diagn*. 2008;28(13):1232-1237.
18. Fong WK, Toi A, Salem S, Hornberger LK, Chitayat D, Keating SJ, et al. Detection of fetal structural abnormalities with US during early pregnancy. *Radiographics*. 2004;24(1):157-174.
19. Walkinshaw SA, Renwick M, Hebisch G, Hey EN. How good is ultrasound in the detection and evaluation of anterior abdominal wall defects? . *Br J Radiol*. 1992;65(772):298-301.
20. Garne E, Loane M, Dolk H, De Vigan C, Scarano G, Tucker D, et al. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(1):6-11.
21. Guzman ER. Early prenatal diagnosis of gastroschisis with transvaginal

- ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(5):1253-1254.
22. Shinmoto H, Kuribayashi S. MRI of fetal abdominal abnormalities. *Abdom Imaging.* 2003;28(6):877-886.
  23. Sasaki Y, Miyamoto T, Hidaka Y, Satoh H, Takuma N, Sengoku K, et al. Three-dimensional magnetic resonance imaging after ultrasonography for assesment of fetal gastroschisis. *Magn Reson Imaging.* 2006;24(2):201-203.
  24. Tonni G, Pattaccini P, Ventura A, Casadio G, Del Rossi C, Ferrari B. The role of ultrasound and antenatal single-shot fast spin-echo MRI in the evaluation of herniated bowel in case of first trimester ultrasound diagnosis of fetal gastroschisis. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(4):903-908.
  25. Kearns JE, Clarke BG. One stage surgical repair of gastroschisis (omphalocele) by cutis graft technic. *Plast Reconstr Surgl.* 1950;6:41.
  26. Heaton FC, Thomas CG Jr, Owen J. The use of umbilical cord for reconstruction of abdominal wall defects. *Surg Forum.* 1970;21:56-7.
  27. Samii AM, Jafroudi Y. Gastroschisis: use of umbilical cord in it's repair. *J Med Liban.* 1974;27(4):473-7.
  28. Conde A, Zunini S, Sosa C. Estudio descriptivo de los nacimientos con gastrosquisis en el Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Revista Médica del Uruguay.* 2013;29(1):16-25.
  29. Abdullah F, Arnold MA, Nabaweesi R, Fischer AC, Colombani PM, Anderson KD, et al. Gastroschisis in the United States 1988-2003. *Journal of Perinatology.* 2007;27(1):50-5.
  30. Puligandla PS, Janvier A, Flageole H, Bouchard S, Laberge JM. Routine cesarean delivery does not improve the outcome of infants with gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery.* 2004;39(5):742-5.
  31. Moore TC, Collins DL, Catanzarite V, Hatch EI Jr. Pre-term and particularly pre-labor cesarean section to avoid complications of gastroschisis. *Pediatric Surgery International.* 1999;15(2):97-104.
  32. Hadidi A, Subotic U, Goeppel M, Waag KL. Early elective cesarean delivery before 36 weeks vs late spontaneous delivery in infants with gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery.* 2008;43(7):1342-6.
  33. Segel S Y, Marder SJ, Parry S, Macones GA. Fetal abdominal wall defects and mode of delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2001;98(5 Pt1):867-873.
  34. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol.* 2001;97(3):439-442.
  35. Lewis DF, Towers CV, Garite TJ, Jackson DN, Nageotte MP, Major CA. Fetal gastroschisis and omphalocele: is cesarean section the best mode of delivery?. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):773-5.
  36. Ergün O, Barksdale E, Ergün FS, Prosen T, Qureshi G, Reblock KR, et al. The timing of delivery of infants with gastroschisis influences outcome. *Journal of Pediatric Surgery.* 2005;40(2):424-8.
  37. Huang J, Kurkchubasche AG, Carr SR, Wesselhoeft CW, Tracy TF, Lucks F. Benefits of term delivery in infants with antenatally diagnosed gastroschisis. *Obstet Gynecol.* 2002;100(4):695-9.
  38. White JJ. Preterm C-section delivery for fetal gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery.* 1998;33(12):1849.
  39. Simmons M, Georgeson KE. The effect of gestational age at birth on morbidity in patients with gastroschisis. *Journal of Pediatric Surgery.* 2000;31(8):1060-1.
  40. Maramreddy H, Fisher J, Slim M, Lagamma EF, Parvez B. Delivery of gastroschisis patients

before 37 weeks of gestation is associated with increased morbidities. Journal of Pediatric Surgery. 2009;44(7):1360-1366.

41. Wang M, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. Pediatrics. 2004;114(2):372-6.
42. Chescheir NC, Azizkhan RG, Seeds JW, Lacey SR, Watson WJ. Counseling and care for the pregnancy complicated by gastroschisis. Ann J Perinatol. 1991;8(5):323-329.

**Nota:** No hay conflicto de intereses. No se recibió financiación de ningún tipo.

**Nota:** La elaboración del artículo es obra únicamente del autor.

**Recibido:** 20180821

**Aceptado:** 20190226

# Mielopatía cervical espondilótica; resultados clínicos post laminoplastia

## Spondylotic Cervical Myelopathy; Clinical Results After Laminoplasty

### Mielopatía cervical espondilótica; resultados clínicos após laminoplastia

Juan Manuel Velasco<sup>1</sup>, Santiago Sapriza<sup>2</sup>, Nicolás Galli<sup>3</sup>, Fernando García<sup>4</sup>, Leonardo Pereyra<sup>5</sup> y A. Rocchietti<sup>6</sup>

#### Resumen:

**Introducción:** Evaluar los resultados clínicos en pacientes portadores de mielopatía cervical espondilótica intervenidos quirúrgicamente en nuestro servicio mediante laminoplastia open door.

**Materiales y métodos:** Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes intervenidos por mielopatía cervical espondilótica mediante laminoplastia entre 2010 y 2017. De los 102 pacientes intervenidos perdimos 18 casos o los datos fueron insuficientes. De los 84 casos 58 son masculinos. La media de edad fue de 63 años de los cuales se valoró: asociación de polo lumbar, tiempo entre sintomatología y cirugía, balance sagital, mielomalacia y resultados clínicos mediante la escala de Nurick y el JOA (Japanese Association of Orthopedics) modificado.

**Resultados:** El área más frecuente de laminoplastia fue de C3-C6 (83%). El promedio del JOA preoperatorio fue de 12,1 y postoperatorio a los 6 meses de 14,8, obteniendo una tasa de recuperación mediante el método del Hirabayashi de 81%. El Nurick preoperatorio promedio fue de 2 y a los 6 meses de 1.1. Cuarenta y dos pacientes (50%) presentaban en la RMN hiperintensidad de señal medular en T2. La tasa de recuperación del JOA y Nurick fue significativamente mayor en pacientes intervenidos a menos de 12 meses de inicio de sintomatología. Notamos una alta incidencia de sufrimiento bipolar (48%). No hubo complicaciones mayores, 2 presentaron paresia transitoria de C5, 1 paciente presentó seroma que requirió drenaje superficial y 4 presentaron dolor axial leve que no tenían previo a la cirugía.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia la laminoplastia open door es una técnica con muy buenos resultados clínicos y con baja incidencia de complicaciones para el tratamiento de la mielopatía cervical espondilótica. Notamos una asociación significativa entre la tasa de recuperación del JOA y el periodo entre sintomatología y cirugía. Por otro lado, no encontramos asociación significativa entre el resultado clínico y el número de espacios liberados así como la presencia de alteraciones de señal medular.

<sup>1</sup>Médico Cirujano de columna de Centro de Deformidades de Columna - CE.DEF.CO. Asistente. Posgrado Traumatología. Universidad de Montevideo. Uruguay. ORCID: 0000-0001-8063-3091. Contacto: jmvelasco1978@gmail.com

<sup>2</sup>Médico Cirujano de columna de Centro de Deformidades de Columna - CE.DEF.CO. ORCID: 0000-0003-1423-5540

<sup>3</sup>Médico Cirujano de columna de Centro de Deformidades de Columna - CE.DEF.CO. ORCID: 0000-0003-3830-5902

<sup>4</sup>Médico Cirujano de columna, Centro de Deformidades de Columna - CE.DEF.CO. Prof. Adj. Posgrado Traumatología Universidad de Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0001-6163-1402

<sup>5</sup>Médico Cirujano de columna de Centro de Deformidades de Columna - CE.DEF.CO. ORCID: 000-0002-8745-3058

<sup>6</sup>Médico Cirujano de columna de Centro de Deformidades de Columna - CE.DEF.CO. ORCID: 0000-0001-5791-9665

**Palabras clave:** mielopatía, columna cervical, laminoplastia.

### Abstract:

**Background:** To evaluate the clinical results in patients with cervical spondylotic myelopathy operated surgically in our service by means of “open door” laminoplasty.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of patients who underwent cervical spondylotic myelopathy by laminoplasty between 2010 and 2017. Of the 102 patients operated on, we lost 18 cases or the data were insufficient. Of the 84 cases, 56 male patients with an average age of 63 years the following factors were evaluated: association of the lumbar pole, time between symptomatology and surgery, sagittal balance, myelomalacia and clinical results using the Nurick scale and the modified JOA (Japanese Association of Orthopedics).

**Results:** The most frequent area of laminoplasty was C3-C6 (70%). The preoperative JOA average was 10.6 and postoperative at 3 months of 14.5, obtaining a recovery rate using the Hirabayashi method of 61%. The preoperative Nurick averaged 3.08 and at 3 months of 1.2. 42 patients presented with MRI hyperintense signaling in T2. The recovery rate of JOA and Nurick was significantly higher in patients operated on less than 6 months after symptom onset. We note a high incidence of bipolar suffering (30%). There were no major complications, 2 presented transient paresis of C5, 1 patient presented seroma that required superficial drainage and 4 presented mild axial pain that they did not have prior to surgery.

**Conclusions:** In our experience, open-door laminoplasty is a technique with very good clinical results and a low incidence of complications for the treatment of cervical spondylotic myelopathy. We note a significant association between the rate of recovery of the JOA and the period between symptoms and surgery. On the other hand, we did not find a significant association between the clinical result and the number of spaces released as well as the presence of marrow signal alterations

**Keywords:** Cervical Spine, Myelopathy, Laminoplasty.

### Resumo:

**Introdução:** Avaliar os resultados clínicos em pacientes com mielopatía espondilótica cervical operada cirurgicamente em nosso serviço por laminoplastia aberta.

**Materiais e métodos:** Foi realizada uma análise retrospectiva de pacientes operados por mielopatía espondilótica cervical por laminoplastia entre 2010 e 2017. Dos 102 pacientes operados, perdemos 18 casos ou os dados foram insuficientes. Dos 84 casos, 58 são do sexo masculino. A média de idade foi de 63 anos, sendo avaliada: associação do pólo lombar, tempo entre sintomatologia e cirurgia, equilíbrio sagital, mielomalácia e resultados clínicos utilizando a escala de Nurick e o JOA (Japanese Association of Orthopedics) modificado.

**Resultados:** A área de laminoplastia mais frequente foi a C3-C6 (83%). O JOA médio pré-operatório foi de 12,1 e no pós-operatório aos 6 meses de 14,8, obtendo-se uma taxa de recuperação pelo método de Hirabayasi de 81%. O Nurick médio pré-operatório foi 2 e em 6 meses de 1.1. Quarenta e dois pacientes (50%) apresentavam sinalização hiperintensa da ressonância magnética em T2. A taxa de recuperação de JOA e

Nurick foi significativamente maior em pacientes operados em menos de 12 meses após o início dos sintomas. Notamos uma alta incidência de sofrimento bipolar (48%). Não houve complicações maiores, 2 apresentaram paresia transitória de C5, 1 paciente apresentou seroma que necessitou de drenagem superficial e 4 apresentaram dor axial leve que não tiveram antes da cirurgia.

**Conclusões:** Em nossa experiência, a laminoplastia por portas abertas é uma técnica com resultados clínicos muito bons e baixa incidência de complicações para o tratamento da mielopatia espondilótica cervical. Notamos uma associação significativa entre a taxa de recuperação do JOA e o período entre sintomas e cirurgia. Por outro lado, não encontramos associação significativa entre o resultado clínico e o número de espaços liberados, bem como a presença de alterações no sinal medular.

**Palavras-chave:** mielopatia, coluna cervical, laminoplastia.

## Introducción

La cervicalgia es un síntoma muy frecuente en la práctica clínica, siendo su causa más frecuente la discopatía degenerativa crónica. Esto determina en general un estrechamiento del canal tanto por elementos óseos como disco-ligamentarios. En un pequeño porcentaje, esto provoca compresión medular con manifestaciones neurológicas<sup>(1)</sup>. Esto, es conocido como mielopatia cervical espondiloartrósica. Es una complicación grave, en general progresivas que requiere tratamiento quirúrgico.

La prevalencia de la MCD (mielopatía cervical degenerativa) tratada quirúrgicamente se estima en 1,6/100.000 habitantes. Es probable que la prevalencia real sea mucho mayor<sup>(2)(3)</sup>.

Se espera que la incidencia aumente con una población que envejece. En la mayoría de los pacientes, el diagnóstico se hace a partir de los 50 años; la MCD es poco común antes de los 40 años<sup>(3)</sup><sup>(4)</sup>.

El cuadro clínico se produce con un síndrome neurológico que va progresando gradualmente, siendo característico el síndrome piramidal del tipo paraparesia espástica, donde predomina la espasticidad sobre lo motor, aparecen también trastornos de la marcha asociado a claudicación intermitente no dolorosa y alteraciones sensitivas. Al

principio aparecen alteraciones en las funciones de las manos con pérdida de movimientos finos como escribir, enhebrar una aguja o abrocharse un botón, objetivándose en el examen físico también la pérdida de masa muscular en la mano (mano mielopática).

Varias otras patologías neurológicas (flebopatías, esclerosis múltiple, ELA, mononeuropatías, atrapamientos,iringomiélias, enfermedad cerebrovascular, etc.) pueden presentar signos y síntomas parecidos por lo que destacamos la correcta valoración por neurólogo para descartarlas. Si no hay correlación entre la clínica y la imagenología se debe sospechar otras patologías y otros estudios deben ser solicitados (potenciales evocados, electromiografía y potenciales motores).

Esos estudios permiten diferenciar entre lesiones medulares, radicales, plexales o de nervio periférico y se pueden usar con carácter evolutivo.

La fisiopatología de la pérdida de función neurológica en las mielopatías cervicales espondiloartrósicas es un tema de discusión. Básicamente hay dos opiniones: la compresión dinámica, y o la alteración isquémica.

Incluye factores estáticos resultado de la aparición de estenosis cervical adquirida o del desarrollo y factores dinámicos que implican los traumatismos repetitivos de la columna cervical. Estos factores

mecánicos afectan las neuronas y la glía, así como los eventos que se producen en cascada que incluyen la isquemia, la excitotoxicidad y la apoptosis, (fisiopatología similar a la que ocurre en los lesionados medulares traumáticos).

La historia natural de la mielopatía cervical espondiloartrósica aun no está verdaderamente documentada. Existe una tendencia a progresar a la agravación, pero no se conoce cuanto, a qué velocidad y que número de pacientes la padecerán, así como cual es el método válido que permitirá decir cual paciente ira a la agravación.

No existe aun el factor pronóstico conocido que pueda predecir el futuro de un paciente.

En la medida que esta patología se va comprendiendo mejor, muchos autores recomiendan el tratamiento quirúrgico, aun cuando la sintomatología sea moderada, para intentar detener esa evolución desfavorable y que no revierte<sup>(5)(6)</sup>.

El tratamiento quirúrgico consiste en ampliar el canal, ya sea por vías anteriores, (disectomía o corpectomías); posteriores y combinadas.

En la compresión de tres o más niveles la laminoplastia ha demostrado ser más segura y con mejores resultados que la vía anterior. A pesar de esto, se asocia a alto número de complicaciones<sup>(3)(4)(6)(8)</sup>.

La laminoplastia es un procedimiento realizado en Japón para evitar las secuelas tardías de las laminectomías sin fusión. Inicialmente se utilizó para casos de osificación del ligamento longitudinal posterior y luego se fue incrementando para el uso de mielopatía espondilótica<sup>(9)(10)</sup>.

Nuestro objetivo es analizar los resultados clínicos de laminoplastia en pacientes portadores de mielopatía cervical espondiloartrósica en nuestro servicio.

La indicación de decompresión de canal cervical mediante la técnica de laminoplastia open door fue estenosis de 3 o más espacios, con lordosis cervical presente, osificación del ligamento longitudinal

posterior.

## Material y método

La colección de datos se realizó a través de las historias clínicas de nuestro archivo y seguimiento personal y telefónico. Se identificó edad, sexo, fecha de cirugía, sintomatología, tiempo de evolución, sufrimiento bipolar y complicaciones. De punto de vista imagenológico, se analizó la radiografía simple, RNM (resonancia nuclear magnética) preoperatoria y radiografía postoperatoria. Citamos a los pacientes a nuestro servicio que concurrieron con una radiografía de columna frente y perfil. Respondieron a los cuestionarios en forma escrita y verbal como rutina de nuestro servicio.

Seleccionamos todos los pacientes intervenidos en nuestro servicio portadores de mielopatía cervical espondilótica mediante laminoplastia open door entre enero 2010 y julio 2017.

Excluimos aquellos en los cuales la laminoplastia no se realizó por mielopatía espondilótica, no tenían como mínimo un año de seguimiento o presentaban historia clínica o imagenología insuficiente.

También excluimos aquellas mielopatías tratadas mediante otras técnicas como la disectomía y corpectomías vía anterior (no era el objetivo de este trabajo).

Se analizó el JOA y Nurick pre y post operatorio. La mejoría neurológica la valoramos calculando la tasa de recuperación del JOA. Esta se calcula:  $\text{JOA postoperatorio} - \text{JOA preoperatorio} / \text{JOA máx. (17)} - \text{JOA preoperatorio} \times 100$  (Tabla 1 y Tabla 2).

Con respecto a la imagenología se comparó balance sagital en la Rx preoperatoria y al año o más. Se clasificó en: lordosis, recta, cifótica o sigmoidea. En todos los casos se valoró la presencia de alteración de señal medular en la RNM de manera preoperatoria y como control en la evolución.

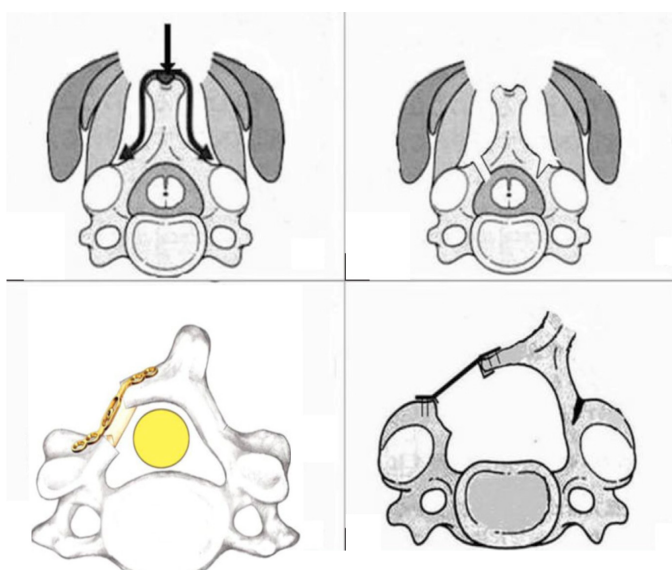
## Procedimiento quirúrgico

Se realizó la laminoplastia según la técnica de O'Brien et al, modificación de la técnica original de Hirabayashi K.

Se coloca al paciente en decúbito ventral, con protección de cara, especial cuidado de ojos, nariz y mentón. En todos los pacientes se realizaron potenciales evocados motores y sensitivo (monitorización electrofisiológica). Haciendo hincapié en los potenciales motores de la raíz C5 bilateralmente, con registros pre, durante y posoperatorio inmediatos dada su conocida afectación en esta técnica quirúrgica.

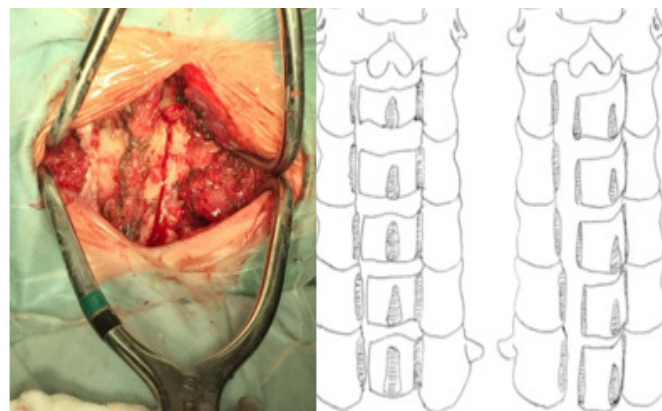
El cirujano se ubica en el lateral izquierdo del paciente, los ayudantes en el derecho y la instrumentadora en el lado izquierdo junto al cirujano. Se realiza incisión centrada en línea media. Disección por planos hasta plano óseo. La disección lateral sigue el plano subperióstico hasta la porción media de las masas laterales, conservando del lateral derecho las cápsulas articulares y las partes blandas. Deben conservarse todos los ligamentos posteriores (supraespinoso, interespinoso y ligamento amarillo).

Figura 1.



**Figura 1.** Procedimiento quirúrgico: disección, osteotomías y estabilización con mini placas, tornillos lamino articulares

Se realiza la osteotomía completa con fresa a nivel de la unión de las laminas con los macizos articulares del lado a abrir. Una vez realizada la osteotomía se procede al lado contralateral, realizando una osteotomía incompleta con fresa, logrando una bisagra con cierta capacidad de ceder. Se completa la osteotomía con Kerrison de 1 o 2 mm. Se realizó la osteotomía del lado que presentaba elementos radiculares, de no tenerlos quedaba a criterio del cirujano (a izquierda) Figura 2.



**Figura 2.** Osteotomías a nivel unión laminoarticular bilateral

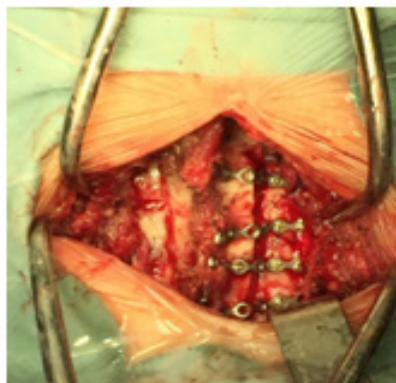
Luego realizamos presión digital contra el arco posterior que se va abriendo segmento por segmento hacia el lado de la osteotomía incompleta. A veces es necesario completar la disección a tijera o espátula de bridas extradurales.

Una vez lograda una apertura satisfactoria se procede a la estabilización con osteosíntesis. Utilizamos mini placas Martin de titanio con tornillos laminoarticulares (5 a 9 mm de longitud) Figura 3.

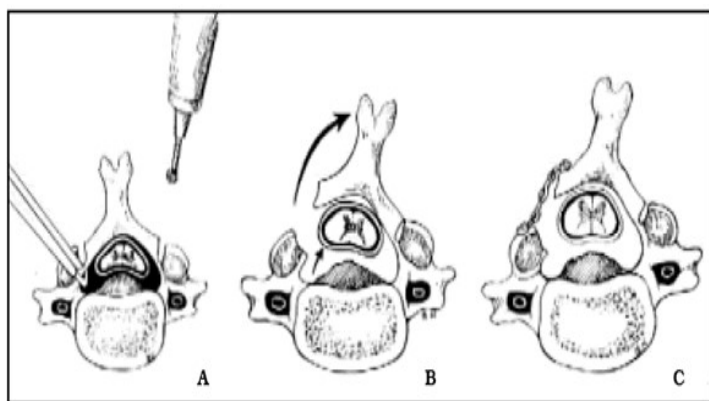
Se colocó injerto de cresta iliaca en los primeros 30 casos. Se realizó cierre por planos dejando drenaje por debajo de la fascia muscular. En todos los casos se utilizó collar de Filadelfia por 3 semanas a permanencia, momento en el que comienza el retiro progresivo.

En la Figura 4 vemos el esquema de la técnica original, empleada por nosotros. Mostramos la imagenología de uno de nuestros casos clínicos con una canal estrecho cervical destacado en la RMN de

la Figura 5, y la Rx posoperatorio en la Figura 6.



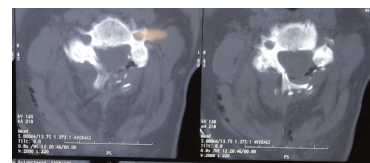
**Figura 3.** Laminoplastia open door



**Figura 4.** Esquema sobre la técnica de O'Brien et al. para laminoplastia cervical expansiva. A. Tiempo óseo con corte de las láminas. B. Apertura lateral (open door). C. Estabilización con miniplacas



**Figura 5.** Rnm secuencia T2 corte sagital de columna cervical. Caso clínico canal estrecho cervical



**Figura 6.** Tac cortes sagitales y Rx frente columna cervical posoperatoria laminoplastia C3C6 con 4 placas titanio

## Resultados

De los 102 pacientes encontrados en nuestra base de datos se analizaron 84 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Los 18 que no se incluyeron tenían historia clínica insuficiente o imagenología. Todos tienen como mínimo un año de seguimiento y estudios imagenológicos.

Los motivos de consulta más frecuentes: trastornos en la marcha, dolor cervical, dolor radicular, parestesias, pérdida de fuerza en las manos, signos de mielopatías.

Solo un caso presento trastorno esfinteriano.

De estos, 58 pacientes (69 %) son masculinos. La media de edad fue de 63 años (rango 35-89). El tiempo de inicio de sintomatología hasta la cirugía fue variable, siendo menor a 12 meses en 54 casos (64%). En total se intervino 254 niveles. El nivel más frecuente fue C3-C6, en 210 oportunidades (83%), seguido de C3-C7 en el 7 %. En ningún caso se registro alteración de los potenciales motores sensitivos. En 30 casos se uso injerto autólogo de cresta iliaca. No tuvimos lesión de duramadre ni agravamiento de la sintomatología clínica, Tampoco infecciones profundas. Ningún paciente requirió

revisión ni se registró cierre de la osteotomía. Dos pacientes presentaron parálisis transitoria de C5 posoperatoria. En ambos casos la sintomatología revirtió completamente al cabo de 5 meses. Un paciente presentó seroma que requirió drenaje. Un caso presentó infección superficial que fue tratada satisfactoriamente con antibióticos vía oral. En 4 pacientes de registro dolor axial leve posoperatorio sin tenerlo previamente. La media del JOA pre y post operatorio a 6 meses fue de 12,1 y 14,8 respectivamente, una tasa de recuperación promedio de 81%. La tasa de recuperación en pacientes intervenidos antes del año fue de 83 % y de los intervenidos más de un año de inicio de sintomatología de 73%. El Nurick pre operatorio promedio fue de 2 y postoperatorio a los 6 meses de 1,1.

42 pacientes se constató alteración de señal medular en la RNM preoperatoria. En 12 casos se observó cambio alteración de balance sagital al año. Antes del año de iniciados los síntomas fueron intervenidos 54 pacientes.

## Discusión

No vimos relación entre sexo, edad, número de espacios en relación al pronóstico.

Ver cuántos tenían hiperintensidad y ver si tenían peor JOA y/o tasa de recuperación que los que no tenían.

Si bien en los primeros casos analizados usábamos injerto autólogo, actualmente no lo usamos más, ya que está demostrado que no cambia la incidencia ni tiempo de consolidación y agrega morbilidad.

Las complicaciones globales fueron algo menores a las descritas en la literatura<sup>(5)(6)</sup>. La incidencia de parálisis de la raíz C5 se encuentra en el límite inferior de lo reportado en grandes series, siendo en nuestro caso 5% (2 casos). Esta lesión se debe a la disposición anatómica de la raíz C5 la cual emerge de manera más horizontal por lo

cual es más sensible a las tracción o a las fuerzas que se le aplica a diferencias del resto de las raíces cervical, dicha lesión pasa desapercibida en muchos casos, de todas maneras destacamos que en todos los casos correspondió a neuropraxias siendo lesiones reversibles. 4 presentaron dolor axial que no tenían previo a la cirugía, creemos dicho dolor se puede deber a sobre distensión facetaria o debido a alteraciones del balance sagital. La tasa de recuperación del JOA (modificado dado que en nuestra cultura no se utilizan alguno de los elementos que describen en el JOA original) es de 81 % siendo mayor en aquellos intervenidos antes del año de la sintomatología. Si bien estos valores son comparables a lo publicado en las series<sup>(7)(8)</sup> creemos que la el JOA post operatorio así como la tasa de recuperación no es mayor ya que la mayoría de los pacientes intervenidos presentan una mielopatía leve, y casi la mitad fue intervenida antes del año de iniciados los síntomas. El Nurick post operatorio mostró una mejoría significativa pasando 2,1 pre operatorio a 1,1 post operatorio a los 6 meses. En los pacientes con alteración de señal medular (40%) presentaban tasa de recuperación del JOA mayor comparación con los que no tenían. Por otro lado, no vimos cambios con respecto al Nurick.

El grado de satisfacción del paciente es del 91%, se presentó un caso en el cual la alteraciones neurológica fue progresando a pesar de la intervención, esto pudiendo corresponder a que es una patología mixta compresiva y vascular.

Si bien la escala de Nurick tiene las limitantes que no toma en cuenta los miembros superiores, pensamos que fue una escala apropiada para el presente estudio, ya que permitió ilustrar la mejoría obtenida en nuestros pacientes.

De los 32 pacientes con intensidad de señal medular, 12 se intervinieron antes del año de iniciada la sintomatología.

La presencia de hiperseñal intramedular en las secuencias de resonancia ponderadas en T2 es un punto actual de controversia para muchos autores.

La hiperseñal puede ser la manifestación de una lesión, que va desde el edema medular hasta la mielomalacia, pasando por diferentes grados de gliosis, inflamación o isquemia (gadolinio).

De los pacientes que presentaron alteración en el balance sagital. Doce (30%) pasaron lordosis a recta, 4 de recta a cifótica. No encontramos diferencias en la evolución clínica de estos con respecto a los que no presentaron cambios en rx de perfil. Esto debería explicar el porqué de la indicación relativa del open door en paciente con cifosis cervicales. Dado que existe una tendencia luego de la cirugía a la cifotización del segmento.

Limitaciones del estudio: no contamos con Rx funcionales pre operatorio ni post operatorio. Actualmente en el servicio las solicitamos de forma rutinaria. No contamos con resonancia magnética y tomografía post operatoria por lo que no podemos obtener conclusiones en cuanto a la evolución imagenológica.

### Conclusión:

En nuestra experiencia la laminoplastia open door descrita por Hirabayashi en Japón en el año 1983 es una técnica con muy buenos resultados clínicos para el tratamiento de la mielopatía cervical espondilótica. Obtuvimos una baja incidencia de complicaciones. Notamos una asociación significativa entre la tasa de recuperación del JOA y el periodo entre sintomatología y cirugía. Por otro lado, no encontramos asociación significativa entre el resultado clínico y el número de espacios liberados así como la presencia de alteraciones de señal medular. En general obtuvimos resultados similares a aquellos publicados en grandes series.

**Tabla 1.** JOA. Criterios de la Asociación Japonesa de Ortopedia para evaluar los resultados quirúrgicos en pacientes que presentan mielopatía cervical

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| I. Función de las extremidades superiores                           |
| Le resulta imposible comer con palitos chinos o cuchara (0 puntos)  |
| Puede comer con cuchara, pero no con palitos chinos (1 punto)       |
| Puede comer con palitos chinos pero de manera inadecuada (2 puntos) |
| Puede comer con palitos chinos pero con torpeza (3 puntos)          |
| Normal (4 puntos)                                                   |
| II. Función de las extremidades inferiores                          |
| Le resulta imposible caminar (0 puntos)                             |
| Necesita bastón u otro sostén en suelo plano (1 punto)              |
| Necesita bastón u otro sostén sólo en escaleras (2 puntos)          |
| Puede caminar sin bastón ni sostén, pero lentamente (3 puntos)      |
| Normal (4 puntos)                                                   |
| III. Sensibilidad Extremidad superior                               |
| Pérdida sensitiva evidente (0 puntos)                               |
| Pérdida sensitiva mínima (1 punto)                                  |
| Normal (2 puntos)                                                   |
| Extremidad inferior                                                 |
| Pérdida sensitiva evidente (0 puntos)                               |
| Pérdida sensitiva mínima (1 punto)                                  |
| Normal (2 puntos)                                                   |
| Tronco                                                              |
| Pérdida sensitiva evidente (0 puntos)                               |
| Pérdida sensitiva mínima (1 punto)                                  |
| Normal (2 puntos)                                                   |
| IV. Función vesical                                                 |
| Retención completa (0 puntos)                                       |
| Alteración grave (1 punto)                                          |
| Evacuación vesical inadecuada                                       |
| Esfuerzo miccional                                                  |
| Goteo posmiccional                                                  |

Alteración leve (2 puntos)

Polaquiuria

Disuria inicial

Normal (3 puntos)

\*Puntuación total normal= 17 puntos.

**Tabla 1.** JOA. Criterios de la Asociación Japonesa de Ortopedia para evaluar los resultados quirúrgicos en pacientes que presentan mielopatía cervical

Escala Modificada de la Asociación de Ortopedia Japonesa (mJOA)

|                                                                   | Puntuación  |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>FUNCIÓN MOTRIZ DE EESS (Extremidades superiores)</b>           |             |
| Incapaz de alimentarse solo                                       | 0           |
| Incapaz de usar cuchillo y tenedor, pero capaz de usar la cuchara | 1           |
| Usa los cubiertos con mucha dificultad                            | 2           |
| Usa los cubiertos con poca dificultad                             | 3           |
| Sin alteraciones                                                  | 4           |
| <b>FUNCIÓN MOTRIZ DE EEII (Extremidades inferiores)</b>           |             |
| Incapaz de caminar                                                | 0           |
| Necesita ayuda para caminar en suelo plano                        | 1           |
| Necesita utilizar el pasamanos al subir o bajar escaleras         | 2           |
| Inestabilidad                                                     | 3           |
| Sin alteraciones                                                  | 4           |
| <b>DÉFICIT SENSITIVO</b>                                          |             |
| <b>Extremidad superior</b>                                        |             |
| Grave / Dolor                                                     | 0           |
| Leve                                                              | 1           |
| Sin déficit                                                       | 2           |
| <b>Tronco</b>                                                     |             |
| Grave / Dolor                                                     | 0           |
| Leve                                                              | 1           |
| Sin déficit                                                       | 2           |
| <b>Extremidad inferior</b>                                        |             |
| Grave / Dolor                                                     | 0           |
| Leve                                                              | 1           |
| Sin déficit                                                       | 2           |
| <b>FUNCIÓN VESICAL</b>                                            |             |
| Nula                                                              | 0           |
| Dificultad miccional grave (retención ocasional)                  | 1           |
| Dificultad miccional leve (poliuria, urgencia urinaria)           | 2           |
| Sin alteraciones                                                  | 3           |
| <b>TOTAL</b>                                                      | <b>0-17</b> |

**Tabla 2.** Grados de Nurick de gravedad de mielopatía

Grado Resultados

0 Signos o síntomas de compromiso radicular pero sin pruebas de patología de la médula espinal

1 Signos de patología de la médula espinal pero sin dificultad para caminar

2 Ligera dificultad para caminar que no impide tener un empleo de jornada completa

3 Dificultad para caminar que impide el empleo de jornada completa o la capacidad de realizar todas las tareas domésticas

4 Puede caminar sólo con ayuda de alguien o de un andador

5 Silla de ruedas o postrado

**Tabla 2.** Grados de Nurick de gravedad de mielopatía

Escala de Nurick

|         |                                                                               |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 0 | Signos y síntomas radiculares. Sin evidencia de afectación del cordón medular |
| Grado 1 | Signos de afectación del cordón medular, pero sin alteración de la marcha     |
| Grado 2 | Dificultad de la marcha leve que no interfiere en la actividad laboral        |
| Grado 3 | Dificultad de la marcha que interfiere en la actividad laboral                |
| Grado 4 | Necesidad de ayuda para caminar (andador)                                     |
| Grado 5 | Silla de ruedas o encamado                                                    |

## Referencias:

1. Hirabayashi K, Watanabe K, Wakano K, Suzuki N, Satomi K, Ishii Y. Expansive open door laminoplasty for cervical spinal stenotic myelopathy. *Spine*. 1983;8(7):693-9.
2. Hirabayashi K, Satomi K. Operative procedure and results of expansive open door laminoplasty. *Spine*. 1988;13(7):870-6.
3. Park A, Heller J. Outcomes review of laminoplasty for the treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy. *Curr Opin Orthop*. 2006;17(3):268-73.
4. Fiore N, Romano O, Mengotti A, Lambre J, Dittlar F. Tratamiento quirúrgico de la mielopatía cervical mediante la laminoplastia. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. 2006;71:319-32.
5. Wang MY, Shah S, Green BA. Clinical outcomes following cervical laminoplasty for 204 patients with cervical spondylotic myelopathy. *Surg Neurol*. 2004;62(6):487-492. doi:10.1016/j.surneu.2004.02.040
6. Silveri A, García Ascurra F. Estenosis raquídea cervical de origen artrósico. Actualización del tema y revisión de casuística. *Rev Med Uruguay*. 2000;16(3):221-231.
7. Edwards CC 2nd, Riew KD, Anderson PA, Hilibrand AS, Vaccaro AF. Cervical myelopathy. current diagnostic and treatment strategies. *Spine J*. 2003;3(1):68-81.
8. Zhu B, Xu Y, Liu X, Liu Z, Dang G. Anterior approach versus posterior approach for the treatment of multilevel cervical spondylotic myelopathy: a systemic review and meta-analysis. *Eur Spine J*. 2013;22(7):1583-1593. doi:10.1007/s00586-013-2817-2.
9. Wang LN, Wang L, Song YM, Yang X, Liu LM, Li T. Clinical and radiographic outcome of unilateral open-door laminoplasty with alternative levels centerpiece mini-plate fixation for cervical compressive myelopathy: a five-year follow-up study. *Int Orthop*. 2016;40(6):1267-74. Epub 2016 Apr 18.
10. Nakashima H, Kato F, Yukawa Y, Imagama S, Ito K, Machino M, Ishiguro N. Comparative effectiveness of open-door laminoplasty versus French-door laminoplasty in cervical compressive myelopathy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(8):642-7.

**Nota:** La contribución de los autores en la realización del trabajo fue equivalente.

**Nota:** Este artículo no contiene información sobre dispositivos médicos ni fármacos. Todos Los autores declaran expresamente no tener conflicto de intereses.

**Recibido:** 20180930

**Aceptado:** 20190220

# **Abscesos residuales en apendicitis aguda. Comparación entre abordaje laparotómico vs. laparoscópico**

## **Residual Abscesses in Acute Appendicitis. Comparison between Laparotomy Vs. Laparoscopy**

## **Abcessos residuais na apendicite aguda. Comparação entre laparotômico vs. laparoscópico**

María Cecilia Laguzzi<sup>1</sup>, Florencia Rodríguez<sup>2</sup>, Juan Martín Costa, Javier Chinelli<sup>4</sup>, Julio Rappa<sup>5</sup>, Julio Trostchansky<sup>6</sup>, Pablo Valsangiacomo<sup>7</sup> y Gustavo Rodríguez Temesio<sup>8</sup>

### **Resumen:**

La apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica más frecuente con una incidencia de 1.17 pacientes/1,000 habitantes.

Con el advenimiento de la laparoscopia, un nuevo enfoque mini invasivo surgió para el tratamiento de la apendicitis aguda.

Se han demostrado algunas ventajas de este abordaje como menor dolor posoperatorio, incisiones más pequeñas, estadías hospitalarias más cortas y un rápido reintegro a las actividades diarias y laborales, con menor frecuencia de infecciones a nivel de la herida operatoria. Sin embargo, se ha asociado también con un aumento en la frecuencia de abscesos residuales intra-abdominales.

En este trabajo analizamos de manera retrospectiva a todos los pacientes operados en el Hospital Maciel de Montevideo, a los que se les realizó una apendicectomía entre el 1° de Junio de 2013 y el 30 de junio de 2016, tanto por vía laparoscópica como laparotómica. Esto correspondió a un total de 426 pacientes.

235 (55%) eran hombres y 191 (45%) mujeres. La media de edad fue de 32,6 en un rango desde los 15 años hasta los 96 años de edad.

128 pacientes presentaban apendicitis edematosas (30%), 157 apendicitis flemonosa (36,9%) 76 pacientes

---

<sup>1</sup>Asistente de Clínica Quirúrgica. Clínica Quirúrgica "2". Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay. Contacto: mclaguzzi@hotmail.com

<sup>2</sup>Residente de Cirugía. Clínica quirúrgica "2". Facultad de Medicina. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-1000-6380

<sup>3</sup>Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "2". Facultad de Medicina. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. <sup>4</sup>Asistente de Clínica Quirúrgica. Clínica Quirúrgica "2". Facultad de Medicina. Hospital Maciel. Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-3387-7365

<sup>5</sup>Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "2". Facultad de Medicina. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay.

<sup>6</sup>Ex Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "2". Facultad de Medicina. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0002-4707-4782

<sup>7</sup>Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica "3" Facultad de Medicina. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-2028-5552

<sup>8</sup>Profesor de Cirugía. Clínica Quirúrgica "2" Facultad de Medicina. Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay. ORCID: 0000-0003-3465-8364

apendicitis gangrenosas (17,8%) 37 pacientes absceso o plastrón (8,7%) y peritonitis en 28 pacientes (6,6%).

Con respecto al abordaje, 287 se realizaron por vía laparoscópica (67,4%) y 139 se abordaron por vía laparotómica (32,6%).

Los abscesos residuales representan el 3,28% del total, no habiendo diferencias significativas entre los diferentes abordajes. La gran mayoría de estos abscesos residuales pueden tratarse con antibioticoterapia exclusivamente.

La tasa de conversión fue del 8,7%.

No se observaron lesiones de víscera hueca con el abordaje laparoscópico en esta serie.

**Palabras clave:** apendicitis aguda, apendicetomía, absceso, laparoscopia, laparotomía.

### **Abstract:**

Acute appendicitis is the most frequent surgical emergency with an incidence of 17 patients/1,000 inhabitants.

With the advent of laparoscopy, a new mini-invasive approach emerged for the treatment of acute appendicitis.

Some advantages of this approach have been demonstrated, such as less postoperative pain, smaller incisions, shorter hospital stays and a rapid reintegration to daily and work activities, with a lower frequency of infections at the level of the operative wound. However, it has also been associated with an increase in the frequency of intra-abdominal residual abscesses.

In this paper, we retrospectively analyzed all patients operated on at the Maciel Hospital in Montevideo, who underwent an appendectomy between June 1, 2013 and June 30, 2016, both laparoscopically and laparotomically.

Of these 235 (55%) were men and 191 (45%) women. The average age was 32.6 in a range from 15 years to 96 years of age.

128 patients presented edematous appendicitis (30%), 157 phlegmonous appendicitis (36.9%), 76 patients gangrenous appendicitis (17.8%), 37 patients presented abscess or plastron (8.7%), and peritonitis had developed in 28 patients (6.6%).

Regarding the surgical technique, 287 were performed laparoscopically (67.4%) and 139 were conducted via laparotomy (32.6%).

The residual abscesses rate represents 3.28% of the series, with no significant differences in incidence between the two different approaches. The vast majority of these residual abscesses can be treated with antibiotic therapy alone.

The conversion rate was 8.7%.

No intestinal lesions were observed following laparoscopy in this series.

**Keywords:** Acute Appendicitis, Appendectomy, Abscess, Laparoscopy, Laparotomy.

## Resumo:

A apendicite aguda é a emergência cirúrgica mais freqüente, com uma incidência de 17 pacientes/1.000 habitantes.

Com o advento da laparoscopia, uma nova abordagem mini-invasiva surgiu para o tratamento da apendicite aguda.

Isto têm demonstrado algumas vantagens, como menor dor pós-operatória, incisões menores, menor hospitalização e restabelecimento mais rápido as atividades diárias e ao trabalho, assim como infecções menos freqüentes ao nível da ferida cirúrgica. No entanto, também foi associado a um aumento na freqüência de abscessos residuais intra-abdominais.

Foram analisados retrospectivamente todos os pacientes operados no Hospital Maciel de Montevideu, submetidos a uma apendicectomia desde o dia 01 de Junho de 2013 a 30 de Junho de 2016, tanto por abordagem laparoscópica como laparotômica.

Destes, 235 (55%) eram homens e 191 (45%) mulheres. A idade média foi de 32,6 com intervalo de 15 anos a 96 anos de idade.

128 pacientes apresentaram apendicite edematosa (30%), 157 apendicite flemonosa (36,9%) 76 pacientes apendicite gangrenosa (17,8%) 37 pacientes abscesso ou plastrão (8,7%) e peritonite em 28 pacientes (6,6% )

Quanto à abordagem, foram realizadas 287 apendicectomias por via laparoscópica (67,4%) e 139 foram abordadas por laparotomia (32,6%).

Os abscessos residuais representam 3,28% do total, não havendo diferenças significativas entre as diferentes abordagens. A grande maioria desses abscessos residuais pode ser tratada apenas com antibioticoterapia.

A taxa de conversão foi de 8,7%

Nenhuma lesão visceral foi observada com a abordagem laparoscópica nesta série.

**Palavras-chave:** apendicite aguda, apendicectomia, abscesso, laparoscopia, laparotomia.

## Introducción

La apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica más frecuente<sup>(1)(2)(3)</sup> con una incidencia de 1.17 pacientes/1,000 habitantes y un riesgo acumulado durante la vida de 6,7% y 8,6% en hombres y mujeres respectivamente<sup>(3)</sup>.

El tratamiento de la apendicitis aguda es quirúrgico, mediante la resección del órgano afectado bien por vía laparotómica o abierta (AA) la cual representa el tratamiento clásico, o por vía laparoscópica (AL)<sup>(2)</sup>.

En 1983, Semm fue el primer cirujano que realizó una apendicetomía laparoscópica (AL)<sup>(1)(2)</sup>. Desde entonces, un nuevo enfoque mini invasivo surgió para el tratamiento de la apendicitis aguda<sup>(1)</sup>,cuya utilización ha sumado adeptos en las últimas décadas y se realiza cada vez de forma más frecuente en diversos centros<sup>(2)</sup>.

Las publicaciones científicas han sido un tanto contradictorias con respecto a las diferencias entre

ambos abordajes<sup>(2)(3)(4)(5)</sup>.

Estudios randomizados han demostrado algunas ventajas de la apendicetomía laparoscópica, tales como menos dolor posoperatorio<sup>(6)(7)</sup>, incisiones más pequeñas, estadías hospitalarias más cortas y un rápido reintegro a las actividades diarias y laborales, menor frecuencia de infecciones a nivel de la herida operatoria y menor tasa de adherencias posoperatorias, con la consecuente disminución de complicaciones posoperatorias como oclusión por bridas<sup>(1)(2)</sup>. Se describe también una mejor visión de la cavidad abdominal y capacidad de resolución intraoperatoria de otras patologías que son diagnósticos diferenciales como la patología ginecológica<sup>(3)</sup>. Algunas de estas ventajas serían incluso mayores en obesos debido a la reducción en la morbilidad parietal<sup>(8)</sup>.

Para algunos, la apendicetomía laparoscópica es hoy en día el “Gold Standard” o Patrón Oro<sup>(1)(2)(9)</sup>. Dicha técnica requiere, para su realización, personal debidamente entrenado, material laparoscópico adecuado, y disponibilidad de este en el block de urgencia las 24 horas del día<sup>(1)</sup>.

Sin embargo se ha asociado también con complicaciones como un aumento en la frecuencia de abscesos residuales intra-abdominales y un riesgo aumentado de lesiones poco frecuentes pero de importancia, como lesiones vasculares o perforaciones intestinales asociadas a la técnica. Todo esto ha postergado su aceptación por parte de algunos cirujanos y algunos centros<sup>(1)(9)(10)</sup>.

El objetivo de este trabajo está dirigido a comparar resultados entre el abordaje laparotómico y laparoscópico en nuestro medio, particularmente con respecto a la aparición de abscesos residuales. También analizaremos la tasa de conversión y la lesión de víscera hueca comparativamente entre ambos abordajes.

## Materiales y métodos

Se analizó de manera retrospectiva la base de datos electrónica @siq.sga.asse, utilizada por la Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE) para descripciones operatorias, en el que se registran todos los pacientes operados en estos centros. Se incluyeron todos los pacientes operados en el Hospital Maciel a los que se les realizó una apendicetomía entre el 1 de Junio de 2013 y el 30 de junio de 2016, tanto por vía laparoscópica como laparotómica. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron en el intraoperatorio un diagnóstico diferente, por ejemplo, patología ginecológica, peritonitis no apendiculares, entre otros. Se excluyeron también, apendicetomías en el contexto de otra patología digestiva, por ejemplo tumores apendiculares, resección colónica, etc.

Se excluyeron aquellos pacientes con datos incompletos, así como cuando la historia clínica no estaba disponible para su análisis.

De manera complementaria se revisaron las historias clínicas, y el resumen de egreso de dichos pacientes, registrando las siguientes variables: —1 edad, —2 abordaje laparotómico o laparoscópico y en el caso de este último —3 conversión o no, —4 etapa evolutiva (de diagnóstico intraoperatorio, a criterio del cirujano actuante, según constaba en la descripción operatoria) —5 utilización de drenajes, —6 estadía hospitalaria, y —7 complicaciones (utilizando la clasificación de Dindo-Clavien), con especial interés en la presencia de colecciones intra-abdominales y —8 conducta clínica tomada para su resolución, ya sea con antibioticoterapia únicamente o asociando procedimientos mínimamente invasivos y/o quirúrgicos.

La realización de este procedimiento en nuestro Hospital es llevada a cabo por todos los Residentes de Cirugía General, tutorizados por el cirujano de guardia.

Se confeccionaron tablas de doble entrada para el

análisis de datos. El análisis estadístico se realizó con el programa Spss 22 para sistema operativo Windows 7.

## Resultados

Se registraron un total de 462 pacientes.

Se descartaron 15 pacientes de los que no se contaba con datos necesarios de la historia clínica y 21 pacientes con patología ginecológica clara en la descripción operatoria a los que se les realizó una intervención ginecológica (abscesos tubo-ováricos, embarazo ectópico), quedando así 426 pacientes que constituyen la muestra a analizar.

De estos 235 (55%) eran hombres y 191 (45%) mujeres.

La media de edad fue de 32,6 en un rango desde los 15 años hasta los 96 años de edad.

Ciento veintiocho pacientes presentaban apendicitis edematosas (30%), 157 apendicitis flemonosa (36,9%) 76 pacientes apendicitis gangrenosas (17,8%) y absceso o plastrón en 37 pacientes (Figura 1).

Se dejaron drenajes en 32 pacientes (7,5%) De estos 10 en cirugía laparotómica y 22 en cirugía laparoscópica. Sin embargo 7 de estos 22 pacientes con abordaje laparoscópico, se habían convertido a cirugía abierta previo a la colocación del drenaje.

Los abscesos residuales se presentaron clínicamente con fiebre y dolor abdominal posoperatorio.

Todos ellos se diagnosticaron mediante Tomografía computada y fueron un total de 14 (3,28%).

A 8 pacientes (1,87%) se les había realizado un abordaje laparoscópico, y en 5 (1,17%) abordajes laparotómicos. Un absceso se presentó en un paciente al que se le realizó cirugía laparoscópica y luego se convirtió. (0,2%) Este será tratado estadísticamente en el grupo de la laparoscopia. (Figura 2)

El tamaño promedio fue de 3 cm, presentando la gran mayoría (12 pacientes, 85%) una sola colección. Los 2 pacientes restantes presentaron cada uno 2 y 3 colecciones respectivamente.

Solo en 2 de estos pacientes se había dejado drenaje.

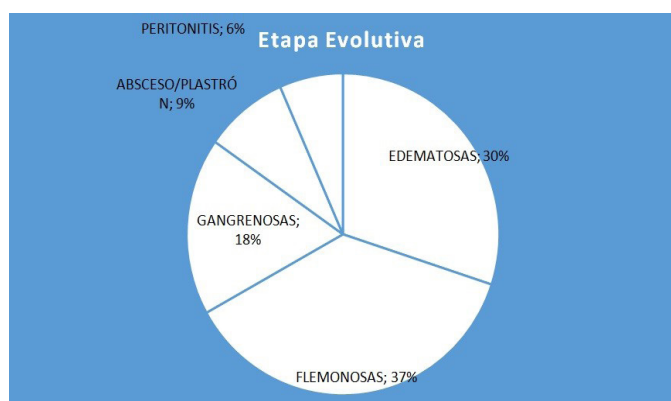
Trece se trataron con antibioticoterapia intravenosa exclusiva, con buena evolución. Todos estos eran menores de 6 cm, exceptuando una colección de 8 cm de longitud que también fue tratada con antibióticos con buen resultado.

Uno presentaba 13 cm de diámetro y requirió drenaje percutáneo eco-guiado en combinación con la antibioticoterapia, también con buena evolución.

Ningún paciente fue reoperado por absceso residual.

El control imagenológico se realizó con Tomografía en 13 pacientes, y ecográficamente en un paciente (Tabla 1).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en nuestra serie entre el abordaje laparoscópico o



**Figura 1.** Etapas evolutivas.  
**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 2.** Abscesos residuales según abordaje.  
**Fuente:** elaboración propia.

laparotómico, y la aparición de abscesos residuales.

Esto no cambia al analizar los datos independientemente entre pacientes con peritonitis aguda (p 0.7) absceso (p 0.7) o apendicitis gangrenosa-perforada (p 0.2).

Se convirtieron 24 apendicectomías laparoscópicas lo que representa una tasa de conversión del 8,7%.

Diez se convirtieron por causas infecciosas. 3 presentaban peritonitis y 7 abscesos localizados.

Seis apendicectomías laparoscópicas se convirtieron por localización (retrocecal, subserosa, subhepática)

Cuatro se convierten para el manejo correcto de la base apendicular, 3 de estas por apendicitis gangrenosa perforada, y 1 por deslizamiento de nudos extracorpóreos.

Dos se convirtieron por adherencias-plastrón.

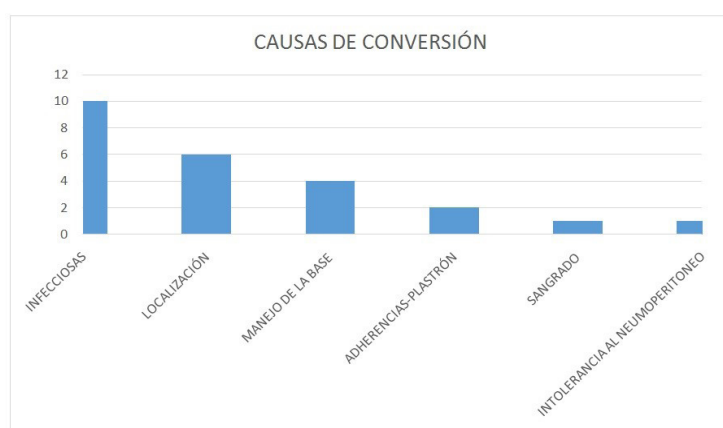
Una requirió laparotomía por sangrado debido a lesión mesial incidental y un paciente debió convertirse por mala tolerancia al neumoperitoneo

**Tabla 1.** Control imagenológico.

Valor de p= 0.8 no es significativo con test chi cuadrado.

|    | Laparotómica | Laparoscópica |     |
|----|--------------|---------------|-----|
| Si | 5            | 9             | 14  |
| No | 134          | 278           | 412 |
|    | 139          | 287           | 426 |

**Fuente:** elaboración propia.



**Figura 3.**

**Fuente:** elaboración propia.

(Figura 3).

Cinco pacientes (1,2%) presentaron complicaciones de causas médicas, 2 descompensaciones de EPOC, 3 NAC y 1 asocio IAM y NAC. De estos 2 requirieron internación en CTI (Dindo-Clavien IV)

Dos presentaron oclusión intestinal por bridas, ambos con abordaje laparoscópico y fueron reintervenidos. (Dindo-Clavien III)

Dos pacientes presentaron un íleo prolongado, 1 por abordaje laparoscópico y el otro laparotómico. (Dindo-Clavien I)

Un paciente presentó una fistula cecal, intervenido por abordaje laparotómico en la cirugía inicial.

Se observaron 2 lesiones cecales por vía laparotómica, de diagnóstico y reparación en el intraoperatorio. Uno de ellos requirió una reintervención a las 36 horas del posoperatorio, presentando en dicha oportunidad un absceso retrocecal, con rafia cecal indemne.

Ningún paciente presentó lesión incidental de delgado o ciego por vía laparoscópica.

En 2 pacientes se realizó sistema Vacuum, con plan de relaparotomías programadas frente a una peritonitis difusa evolucionada.

Uno de estos pacientes falleció (Clavien V) (Figura 4).

La morbilidad fue del 6.8% (29 pacientes) y la mortalidad de 0.2%.

La estancia hospitalaria promedio fue de 3.6 días, en un rango de 1 a 27 días. La máxima estancia fue a causa de complicaciones médicas.

Los pacientes que presentaron colecciones intra-abdominales tuvieron un promedio de 13,8 días de internación, con un mínimo de 10 días y un máximo de 25 para el paciente en el que se realizó drenaje percutáneo.

3 pacientes se retiraron del centro hospitalario sin el alta médica, no contando con más registros de los mismos.

Con respecto a la vía de abordaje, todas las apendicectomías laparoscópicas previas al 2015,

representaron un 52.4% del total de apendicectomías, mientras que aquellas realizadas después del 01/01/2015 representaron el 85.1%



**Figura 4.** Complicaciones  
**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

Los abscesos residuales son una complicación poco frecuente en la apendicitis aguda, representando en nuestra serie un 3,28%, similar a cifras reportadas internacionalmente<sup>(4)(11)</sup>.

Con el surgimiento del abordaje laparoscópico en el tratamiento de la apendicitis aguda, se planteó que el mismo, acarrea un riesgo mayor de presentar abscesos residuales en la evolución. Los mecanismos sugeridos para explicar la mayor frecuencia de dichos abscesos fueron, la diseminación de material infectado por el neumoperitoneo, la manipulación apendicular intra-abdominal prolongada, y la postulación del dióxido de carbono como un facilitador para el crecimiento de organismos anaeróbicos<sup>(3)(8)</sup>. Otros sostienen que la irrigación con suero fisiológico durante el lavado podría jugar un papel importante<sup>(12)</sup>. Ferranti et al. compararon las técnicas laparoscópicas y abiertas en pacientes con apendicitis perforadas, y observaron que el porcentaje de abscesos residuales fue de 16,6% y 5% respectivamente<sup>(4)</sup>. Pokala et al. también reportaron una tasa de abscesos de 14% por vía laparoscópica y 0% por vía laparotómica<sup>(4)</sup>. Sin embargo otros

autores no lograron reproducir estos resultados y no observaron diferencia en la formación de abscesos residuales luego de ambos abordajes<sup>(13)</sup>.

Otros autores, en estudios similares, concluyeron que no hay diferencia significativa entre tiempos operatorios entre los dos abordajes, y la incidencia de complicaciones mayores y menores fue significativamente menor en el grupo laparoscópico, mientras que la estadía fue significativamente menor en este grupo con costos totales en la asistencia similares<sup>(8)(11)(14)(15)(16)</sup>.

En nuestro medio, otro trabajo previo no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de abscesos intrabdominales por ambos abordajes<sup>(5)</sup>.

Nuestra serie confirmó estos datos, al no demostrarse diferencia significativa entre el abordaje laparotómico o laparoscópico y la frecuencia de aparición de dichos abscesos ( $p=0.8$ ).

Sin embargo, debemos destacar que a pesar de contar con una muestra grande de pacientes en nuestro análisis, la baja frecuencia de abscesos residuales presente en ambos abordajes, puede jugar un papel en estos resultados.

La gran mayoría de estos abscesos, tendrán una buena evolución con tratamiento médico conservador mediante antibioticoterapia; en aquellos de tamaño mayor, el drenaje percutáneo es una opción válida.

En el período analizado no se observaron reintervenciones por abscesos residuales, por lo cual parecería ser una situación poco frecuente.

Si bien el abordaje laparoscópico se ha asociado en algunos trabajos a la lesión de víscera hueca, bien por el abordaje a ciegas o mal manejo cecal, no se observaron lesiones de este tipo en nuestra serie. Se identificaron 2 lesiones cecales en la entrada por vía laparotómica, lo cual resulta llamativo.

El riesgo de aparición de abscesos residuales, no presenta cambios si analizamos las formas más avanzadas de apendicitis, como plastrón, absceso o peritonitis y la aparición de los mismos, por lo

que concluimos que el abordaje laparoscópico es seguro, incluso en estas situaciones. Quezada et al. observaron los mismos resultados para peritonitis aguda<sup>(17)</sup>. Algunos autores incluso describen un beneficio de la AL en formas evolucionadas de la enfermedad, donde observaron menor morbilidad y mortalidad<sup>(18)</sup>.

La utilización de drenajes es poco frecuente<sup>(7)</sup> en ambos abordajes y se retiran en promedio al cuarto día posoperatorio. Dos abscesos residuales se presentaron a pesar de la colocación de drenajes.

La apendicectomía laparoscópica es un abordaje muy utilizado en el Hospital Maciel, representando el 67,4% de los abordajes utilizados en el período analizado.

Considerando todas las apendicectomías previas al 2015, vemos que 52,4% fueron laparoscópicas, mientras que aquellas realizadas después del 01/01/2015 representaron el 85,1% mostrando un importante aumento en su utilización. Por lo tanto, existe una preferencia creciente de los cirujanos de urgencia por el abordaje laparoscópico con el paso del tiempo probablemente asociado a mayor entrenamiento y confianza en el método. (Figura 5)

La conversión de cirugía laparoscópica a cirugía abierta ocurre cuando no se logra realizar una apendicetomía con seguridad. Esto aumenta los costos asistenciales, tiempo operatorio, y anula los beneficios de la laparoscopia, motivo por el cual

es importante determinar qué factores predictores podrían existir para ayudarnos a decidir el mejor abordaje inicial para nuestro paciente<sup>(2)</sup>.

Antonacci y col. reportaron una tasa de conversión del 6,7% siendo la causa en la mitad de los casos (48,6%) por severo proceso inflamatorio local (absceso o peritonitis) y en un cuarto de los casos (24,1%) debido a adherencias peritoneales<sup>(2)</sup>.

Los factores estadísticamente significativos de conversión son la presencia de comorbilidades, perforación apendicular, apéndice retrocecal, la presencia de abscesos o peritonitis difusa<sup>(2)</sup>.

Nuestra tasa de conversión es del 8,7%, similar a resultados reportados en la literatura internacional.

Las causas más frecuentes de conversión en nuestra serie son, en orden decreciente: de causa inflamatoria (absceso/plastrón), de localización (retrocecal/subserosas), el manejo con seguridad de la base, adherencias y sangrado.

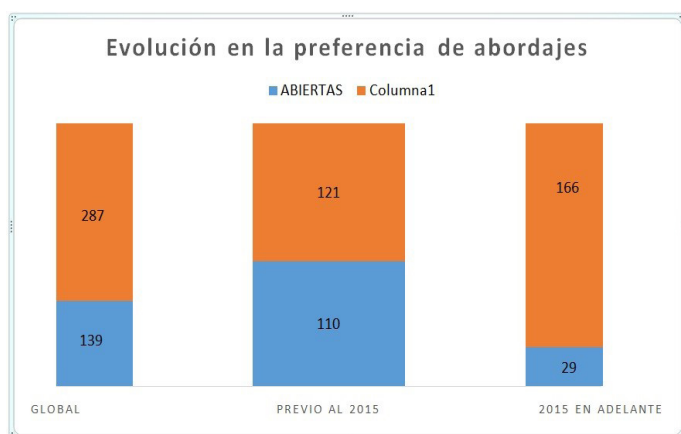
## Conclusiones

La apendicectomía laparoscópica es un abordaje seguro y utilizado con frecuencia en el Hospital Maciel de Montevideo, siendo su aceptación y utilización cada vez mayor por los cirujanos de Emergencia.

Los abscesos residuales son poco frecuentes, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de presentación según el abordaje, incluso frente a la presencia de abscesos apendiculares, plastrón o peritonitis apendicular.

Cuando se presenta un absceso residual, la gran mayoría se pueden manejar con antibioticoterapia. La utilización de drenaje percutáneo es una opción válida en aquellos que no responden al tratamiento médico, y la reintervención es excepcional.

No se produjeron lesiones de víscera hueca cuando se utilizó la vía laparoscópica.



**Figura 5.** Evolución en la preferencia de abordajes.

**Fuente:** elaboración propia.

## Referencias:

1. Andersson RE. Short-term complications and long-term morbidity of laparoscopic and open appendectomy in a national cohort. *Br J Surg*. 2014;101(9):1135-42.
2. Antonacci N, Ricci C, Taffurelli G, Monari F, Governatore M Del, Caira A, et al. Laparoscopic appendectomy?: Which factors are predictors of conversion?? A high-volume prospective cohort study. *Int J Surg (Internet)*. 2015;21:103-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.06.089>
3. Bat O, Kaya H, Çelik HK, Sahbaz NA. Clinical results of laparoscopic appendectomy in patients with complicated and uncomplicated appendicitis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(10):3478-81.
4. Ferranti F, Corona F, Siani LM, Stefanuto A, Aguzzi D, Santoro E. Laparoscopic versus open appendectomy for the treatment of complicated appendicitis. *G Chir*. 2012;33(8/9):263-7.
5. Rodríguez G, Tellechea M, Antúnez C, Perdomo M, Hernández G, Ruso L. Apendicectomía videolaparoscópica versus convencional. Análisis de resultados. *Rev Mex Cir Endosc*. 2007;8(3):128-31.
6. Miyauchi Y, Sato M, Hattori K. Comparison of postoperative pain between single-incision and conventional laparoscopic appendectomy in children. *Asian J Endosc Surg*. 2014;7(3):237-40.
7. Jaschinski T, Mosch C, Eikermann M, Neugebauer EAM. Laparoscopic versus open appendectomy in patients with suspected appendicitis?: a systematic review of meta-analyses of randomised controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:48
8. Vadim N, Galldin L, Chiarello M, Lumba A, Gorecki PJ. Laparoscopic appendectomy is the preferred approach for appendicitis?: a retrospective review of two practice patterns. *Surg Endosc*. 2010;24(4):859-64.
9. Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10).
10. Yeom S, Kim MS, Park S, Son T, Jung YY, Lee SA, et al. Comparison of the Outcomes of Laparoscopic and Open Approaches in the Treatment of Periappendiceal Abscess Diagnosed by Radiologic Investigation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014;24(11):762-9.
11. Mantoglu B, Karip B, Mestan M, Iscan Y, Agca B, Altun H, et al. Should appendectomy be performed laparoscopically?? Clinical prospective randomized trial. *Ulus Cerrahi Derg*. 2015;31(4):224-8.
12. Cho J, Park I, Lee D, Sung K, Baek J, Lee J. Risk Factors for Postoperative Intra-Abdominal Abscess after Laparoscopic Appendectomy: Analysis for Consecutive 1,817 Experiences. *Dig Surg*. 2015;32(5):375-81.
13. Minutolo V, Licciardello A, Stefano B Di, Arena M, Arena G. Outcomes and cost analysis of laparoscopic versus open appendectomy for treatment of acute appendicitis?: 4-years experience in a district hospital. *BMC Surg*. 2014;14(1):1-6.
14. Taguchi Y, Komatsu S, Sakamoto E, Norimizu S, Shingu Y, Hasegawa H. Laparoscopic versus open surgery for complicated appendicitis in adults: a randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2016;30(5):1705-12.
15. Ukai T, Shikata S, Takeda H, Dawes L, Noguchi Y, Nakayama T, et al. Evidence of surgical outcomes fluctuates over time?: results from a cumulative meta- analysis of laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis. *BMC Gastroenterol*. 2016;16:37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-016-0453-0>

16. Morales VJM, Crisanto BA, Torres MF, Bada O, Rojano ME, Mucio M. Absceso residual en apendicitis aguda complicada en manejo laparoscópico contra abierto convencional. 2012;13(4):195-200.
17. Padilla O, Quezada F, Quezada N, Mejia R, Brañes A, Jarufe N, et al. Laparoscopic versus open approach in the management of appendicitis complicated exclusively with peritonitis?: A single center. Int J Surg. 2015;13:80-3.
18. Tiwari MM, Reynoso JF, Tsang AW, Oleynikov D. Comparison of Outcomes of Laparoscopic and Open Appendectomy in Management of Uncomplicated and. Ann Surg. 2011;254(6):927-32.

**Nota:** *La contribución de los autores en la realización del trabajo fue equivalente.*

**Nota:** *Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.*

**Recibido:** 20180620

**Aceptado:** 20190225

# Hallazgos en gammagrafía con análogos de la somatostatina (Tc-99m HYNIC-TOC) en metástasis sobre cuero cabelludo como debut en un tumor neuroendocrino de origen incierto

## Findings Insomatostatin Analogue Scintigraphy (99mtc-HYNIC-TOC) in Scalp Metastasis as Debut in a Neuroendocrine Tumor of Uncertain Origin

## Achados em cintilografia com análogos de somatostatina (Tc-99m HYNIC-TOC) em metástases no couro cabeludo como estréia em um tumor neuroendócrino de origem incerta

Adriana Rosales Morales<sup>1</sup>, Marylin Acuña Hernández<sup>2</sup> y Leonardo Cadavid Blanco<sup>3</sup>

### Resumen:

Los estudios de medicina nuclear permiten en tumor neuroendocrino (TNE) de origen desconocido la búsqueda del tumor primario y estadificación de la enfermedad.

**Palabras Clave:** tumor neuroendocrino, cuero cabelludo, gammagrafía.

### Abstract:

Nuclear medicine studies allow neuroendocrine tumor (NET) of unknown origin to search for the primary tumor and staging the disease.

**Keywords:** neuroendocrine tumor, scalp, scintigraphy.

### Resumo:

Estudos de medicina nuclear permitem o tumor neuroendócrino (NET) de origem desconhecida para a pesquisa do tumor primário e o estadiamento da doença.

**Palavras-chave:** tumor neuroendócrino, couro cabeludo, cintilografia.

<sup>1</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Residente especialización en medicina nuclear, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia. ORCID: 0000-0003-0269-4846

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB), Bucaramanga, Santander, Colombia. Residente especialización en medicina nuclear, Universidad Autónoma de Bucaramanga (UNAB). ORCID: 0000-0001-7381-1910. Contacto: nandu152@hotmail.com

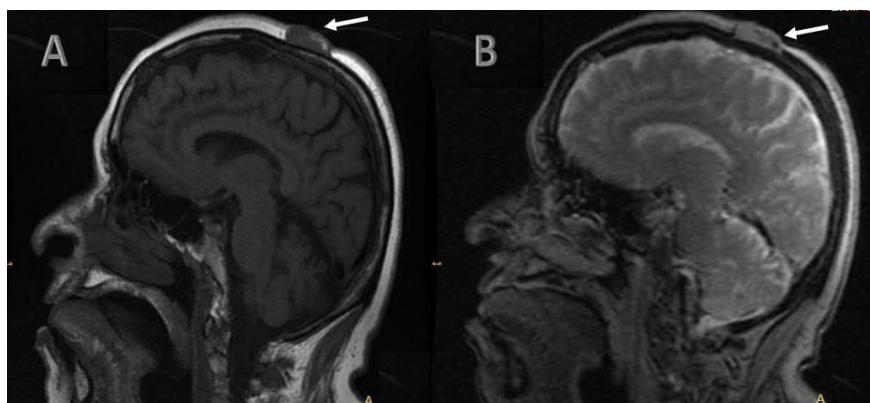
<sup>3</sup>Fundación universitaria de ciencias de la Salud (FUCS). Hospital de San José, Medicina Nuclea Profesos titular de la Fundación Universitaria de ciencias de la Salud (FUCS) - Médico nuclear Hospital de San José. ORCID: 0000-0003-3371-5443.

Paciente femenina de 67 años, con masa en cuero cabelludo de crecimiento progresivo (Figura 1) biopsia excisional con histopatología de células pleomórficas, núcleo hipercromático, sugestiva de lesión metastásica, inmunohistoquímica positiva para sinaptofisina y cromogranina A, Ki del 4% considerándose tumor neuroendocrino (TNE).



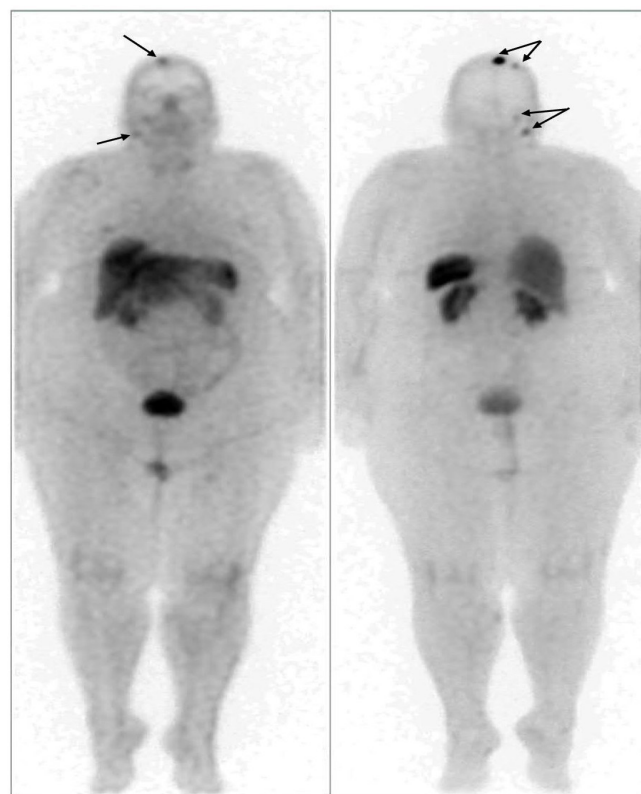
**Figura 1.** Lesión en cuero cabelludo: se señala con flecha de color blanco lesión perlada y elevada en cuero cabelludo de la glabella.

Tomografía computarizada (TC) de tórax y abdomen fueron normales, resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral con lesión hipointensa en T1 y T2 sobre cuero cabelludo que capta contraste (Figura 2). La gammagrafía con Tc- 99m HYNIC-TOC revela hipercaptación en cuero cabelludo y adenopatías en región cervical (Figura 3).



**Figura 2.** RMN cerebral con contraste: (A) en secuencia T1 y corte sagital, se indica con flecha de color blanco lesión hipointensa que compromete cuero cabelludo y tejido celular subcutáneo en línea media sobre región de la glabella respetando el cráneo. (B) en secuencia T2 con contraste y corte

Los TNE son un grupo de neoplasias originadas en las células del sistema neuroendocrino<sup>(1)(2)</sup> representando el 0,5% de los tumores malignos.



**Figura 3.** Gammagrafía con Tc-99m HYNIC-TOC: En vista anterior y posterior, se indica con flechas de color negro lesiones hipercaptantes en cuero cabelludo y adenopatías en región cervical derecha.

Su ubicación principal es el tracto gastrointestinal, aunque el 19% pueden ser de origen desconocido<sup>(2)</sup>. Las metástasis son más frecuentes en ganglios linfáticos<sup>(2)</sup>, considerándose la piel como inusual (aproximadamente 40 reportes)<sup>(1)</sup>.

La ubicación del tumor primario emplea imágenes

diagnósticas como TC, RMN y de medicina nuclear como 68 Ga-DOTA PET/CT y gammagrafía con Tc-99m HYNIC-TOC(2)(3) que presenta alta afinidad por los receptores, buena biodistribución y calidad de imagen, además de fácil disponibilidad y buen rendimiento diagnóstico (S 80% y E 92%)(3).

En conclusión, los estudios de medicina nuclear permiten en TNE de origen desconocido la búsqueda del tumor primario y estadificación de la enfermedad.

### Referencias:

1. Amorima, G. Quintella, D. Cuzzib, T. Rodriguesa, R. Ramos, M. Cutaneous Metastasis of Neuroendocrine Carcinoma with Unknown Primary Site: Case Report and Review of the Literature. Case Rep Dermatol. 2015; 7 :263–274.
2. Bialecki, M. Bialecka, A. Męcińska, K. Adamska, U. Kasperska, A, et al. Imaging in a rare case of neuroendocrine tumour with skin metastases. Pol J Radiol, 2018; 83: e63-e67.
3. Liepe, K. Becker, A. 99m Tc-Hynic-TOC imaging in the diagnostic of neuroendocrine tumors. World J Nucl Med. 2018 Jul-Sep; 17(3): 151–156.

**Nota:** La contribución de los autores en la realización del trabajo fue equivalente.

**Recibido:** 20190213

**Aceptado:** 20190325

## 65.º Aniversario del Hospital de Clínicas

### Semana Académica 2018

Este año, la tradicional Semana Académica del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República, Uruguay, tuvo lugar del 17 al 21 de setiembre. La organización fue llevada a cabo por la comisión designada por la Dirección del hospital, coordinada por la Prof. Dra. Graciela Ubach e integrada por la Prof. Agda. Dra. Cecilia Guillermo, la Prof. Agda. Dra. Cristina Touriño, la Prof. Agda. Dra. Liliana Gadola, la Prof. Adj. Dra. Sofía Grille, el Prof. Agdo. Dr. Roberto Taruselli y el Sr. Alfredo Alemán. Destacamos la importante labor desempeñada por otros funcionarios que participaron en la organización de esta actividad: Lic. Sandra Torres, Lic. Nadia Almeida, Analía Cioff, Francisco Gamez, Lic. Ana Salvat, y el personal del Centro de Televisión Científica (CE.TE.CI) y de la Unidad de Comunicación. Sin dicho apoyo hubiera sido imposible haber alcanzado los objetivos que se planteó la comisión organizadora.

#### *Programa académico*

En presencia de autoridades nacionales, la apertura contó con la exposición sobre la Historia del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela a cargo del Dr. Eduardo Wilson, quien hizo un recorrido por distintas etapas de su historia, haciendo especial referencia a personalidades del ámbito político y médico con un rol muy importante en la misma. La directora Dra. Graciela Ubach cerró la primera jornada refiriéndose al proyecto de refuncionalización del Hospital en marcha y leyendo una carta del Sr. Presidente de la República Dr. Tabaré Vázquez referida al Aniversario del Hospital. Posteriormente, se disfrutó de un concierto del Grupo Sonantes de la Escuela Universitaria de Música.

El segundo día, 18 de setiembre, la actividad académica se enfocó al desarrollo del tema “Programas Transversales de Asistencia” coordinado por la Dra. Cecilia Guillermo y el Dr. Roberto Taruselli. Se compartieron experiencias asistenciales de gran relevancia vinculadas a la calidad asistencial en el Hospital de Clínicas como el “Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA)” coordinado por la Dra. Q.F. Carmen Duré y el Dr. Julio Medina, con presentaciones de la Q.F. Gabriela Díaz, del Dr. Henry Albornoz y de la Lic. Mg. Esp. Silvia Guerra. Asimismo, se realizó una actividad sobre “Calidad en la atención del paciente quirúrgico”. Con participación del Comité del Block Quirúrgico, del Depto. Clínico de Cirugía y de la Comisión de Seguridad del Paciente (CO.SE.PA).

El tercer día, 19 de setiembre, la actividad estuvo dedicada a los “Aspectos Académicos en el Hospital de Clínicas”, actividad coordinada por la Dra. Mariana Cora y la Dra. Liliana Gadola. En la primera parte, se abordó el “Rol de los recursos virtuales en la enseñanza” a cargo de la Dra. Alicia Gómez. En la segunda parte, se desarrolló el tema “Relacionamiento entre colegas”, abarcando “Aspectos éticos” (Dr. Raúl Lombardi) y la “Promoción de buenas prácticas profesionales” (Dr. Juan Dapuetto).

El cuarto día, 20 de setiembre, estuvo dedicado a la Investigación en el Hospital de Clínicas, siendo la actividad coordinada por la Dra. Cristina Touriño y la Dra. Sofía Grille. En la primera parte se presentaron los mejores trabajos de investigación seleccionados de un total de 96 trabajos recibidos por un prestigioso tribunal constituido por: Prof. Dr. Raúl Ruggia, Prof. Dr. Eduardo Wilson, Prof. Dr. Ricardo Roca, Prof. Dra. Carolina Seade, Prof. Dra. Milka Radmilovich, Prof. Dra. Adriana Belloso y el Prof. Agdo. Dr. José Pedro

Arcos. Los trabajos fueron presentados y evaluados previamente en formato de poster durante los dos primeros días en hall del Hospital. Esta fue una instancia de gran intercambio científico entre estudiantes, docentes, funcionarios no docentes y público en general, permitiendo de esta manera la divulgación de la producción científica desarrollada en el hospital. Se otorgaron 4 premios:

Premio Hospital de Clínicas: “Implementación del uso de un dispositivo móvil para el monitoreo de la transición a la vida extrauterina.” María Noel Rodríguez, Carlos Muniz, Silvina Tejeira, Alejandro Masner, Andrea Devera, Valentina Silveira, Marianela Rodríguez, Lucía Vaamonde, Fernanda Blasina y José Luis Díaz Roselló.

Premio ADUR 1: “Efecto de células estromales de médula ósea y medio condicionado en nefropatías experimentales” Adrián Santelli, Ana Pizzarossa, Lourdes Echarte, Rubén Coitiño, María Haydee Aunchayna, Ana L. Suárez, Carlos Romeo, María F. Sánchez, Cristina Touriño y Liliana Gadola.

Premio ADUR 2: “Alta programada en Insuficiencia Cardíaca” Rodrigo Andrade, Gabriela Silvera, Silvana Estrada, Jaqueline Zeballos, Cristina Chamorro, Pablo Álvarez y Gabriela Ormaechea.

Premio SAQ: “Prevalencia de humo de tabaco de segunda mano en autos y niveles de exposición de materia particulada en Montevideo, Uruguay”. Laura Llambí, Antonella Pippo, Mary Barros, Carolina Parodi, Virginia Nuñez, Mercedes Colomar, Mauricio Minacapelli, Álvaro Ciganda, Florencia Cavalleri, Juan José Goyeneche y Alicia Alemán.

También se entregaron menciones a los siguientes trabajos:

“Efectos del dispositivo de elongación tridimensional en el pie equino varo espástico: prueba piloto”. Fernando Buccino y Joel Da Silva.

“Embarazo adolescente situación del Hospital de Clínicas.” Leonardo Paller, Florencia Feldman, Juan Recousó y Grazzia Rey.

“Estrategias de alimentación en recién nacidos estables menores de 1500 grs. para el mínimo manejo manual, en el Hospital de Clínicas.” Cecilia Fernández, Marianela Rodríguez y Fernanda Blasina.

“Estudio prospectivo sobre el uso de la ecografía en pacientes con hemofilia para el diagnóstico de hemartrosis”. Karen Wasen, Micaela Elichiry, Maximiliano Berro, Daniela Saliwonczyk, Rocío Curbelo, Juan Insagaray e Ismael Rodríguez.

En la segunda parte, la Pro-rectora de Investigación Prof. Dra. Cecilia Fernández, disertó sobre los “Instrumentos de fortalecimiento en la investigación y los desafíos del Hospital Universitario”, culminando la jornada con un panel de discusión en el cual participaron el Dr. Eduardo Manta, el Dr. Oscar Noboa, el Dr. Sergio Bianchi y la Dra. Graciela Ubach. Se destaca la calidad de los aportes vertidos en vistas al desarrollo de la investigación del Hospital Universitario.

### *Jornada de entrega de medallas*

La Semana Académica 2018 finalizó el viernes 21 de setiembre, coincidiendo esta fecha con el aniversario número 65 del Hospital Universitario.

El cierre de las actividades contó con la presencia del Rector. Dr. Roberto Markarián, quien dedicó unas breves palabras para referirse al lugar que ocupa el hospital universitario en el cuidado de la salud de la sociedad.

Luego hizo uso de la palabra la Prof. Dra. Graciela Ubach en una exposición, sobre la realidad y los desafíos del hospital. Además, dedicó unas cálidas palabras al Servicio de Voluntarias Damas Rosadas, las cuales hace

casi cincuenta años realizan un gran trabajo de contención, ayuda, guía y dedicación a los usuarios y sus familias.

Finalmente, la Comisión Directiva del hospital, con la presencia de la directora del mismo, Dra. Graciela Ubach, procedió a la tradicional entrega de las medallas a los funcionarios docentes y no docentes con 20 a 40 años de trayectoria en el hospital.

### *Consideraciones finales*

La “Semana Académica del Hospital Universitario Dr. Manuel Quintela”, 2018, fue una vez más, el resultado del trabajo conjunto de funcionarios docentes y no docentes que planificaron y trabajaron para llevar adelante la misma. La realización de esta actividad permite conocer y dar a conocer muchas de las actividades de investigación, asistencia y enseñanza que se desarrollan en el hospital universitario. La presentación de trabajos y la premiación de los más destacados son un importante incentivo y ayuda para la producción de conocimiento y para el desarrollo de nuevos proyectos. De esta forma, la realización de estas jornadas, favorece la integración entre los distintos funcionarios que cumplen tareas en nuestro hospital y reafirma nuestro compromiso con el hospital universitario.

## **Trabajos premiados y destacados con menciones especiales**

### *Premio Hospital de Clínicas*

#### *Implementación del uso de un dispositivo móvil para el monitoreo de la transición a la vida extrauterina*

Rodríguez María Noel, Muñiz Carlos, Tejeira Silvina, Masner Alejandro, Devera Andrea, Silveira Valentina, Rodríguez Marianela, Vaamonde Lucía, Blasina Fernanda, Díaz Rosello José Luis. Hospital Universitario, “Dr. Manuel Quintela”. Montevideo. Uruguay.

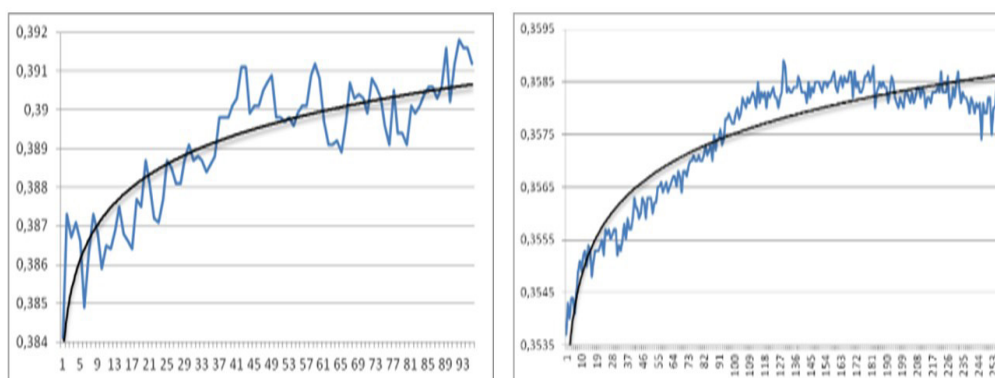
**Objetivo:** Instaurar el uso de un dispositivo para monitorizar, de forma no invasiva, variables fisiológicas de la transición a la vida extrauterina y su curso temporal, para mejorar el conocimiento sobre éstas durante el alumbramiento.

**Metodología:** Se incorporó la utilización de un dispositivo móvil en la Maternidad, cuenta con una balanza de precisión y cámara de video integrada. Las variables fisiológicas: ganancia de peso y momento de ligadura de cordón, inicio de la respiración, llanto y coloración fueron analizadas en un estudio observacional, descriptivo y transversal. Se incluyeron todos los recién nacidos por parto mayores de 34 semanas, sin malformaciones, que no requirieron reanimación, en el periodo abril del año 2017 hasta la actualidad. En el momento del nacimiento se colocó al recién nacido sobre el dispositivo, se filmaron los nacimientos con la cámara digital, manteniendo al recién nacido unido a la placenta, ligando el cordón al estar blanco y flácido. Se extrajeron los datos del registro de peso de la balanza en tarjeta de memoria y las imágenes obtenidas de la filmación.

**Resultados:** Se optimizó el uso del dispositivo móvil en sala de partos, para la recepción y monitorización de la transición a la vida extrauterina. Se obtuvieron 86 registros de la modificación del peso mientras el cordón está intacto, así como la filmación de las variables descriptas al nacer.

**Tabla 1.** Variables fisiológicas analizadas al nacer a través de la filmación

|                                              |                        |
|----------------------------------------------|------------------------|
| Inicio de la respiración (en segundos).      |                        |
| Promedio, Desvío estándar y rango            | 7,2; +-5,3; 1-19       |
| Inicio del llanto (en segundos).             |                        |
| Promedio, Desvío estándar y rango            | 16,2; +- 19,1; 1-88    |
| Ligadura del cordón umbilical (en segundos). |                        |
| Promedio, Desvío estándar y rango            | 206,4; +- 97,2; 90-465 |

**Gráfica 1.** Patrones de ganancia de peso en relación al tiempo de ligadura del cordón umbilical

Estas variables se correlacionaron temporalmente con el inicio de la respiración espontánea, cambio de coloración, y cambios en el cordón. Aún sin estimulación los bebés inician su respiración valiéndose de la actividad de intercambio gaseoso placentario.

**Conclusión:** El cambio de modalidad de recepción involucró al equipo obstétrico y neonatal, médicos, parteras y enfermería. Las variables propuestas al momento del nacimiento no han sido registradas simultáneamente en ningún estudio pudiendo objetivar los cambios de peso al nacimiento con ligadura oportuna de cordón, al volumen placentario y la hemodinámica cuando la modalidad de recepción es no invasiva respetando la fisiología de la transición.

### *Premio ADUR 1*

### *Efecto de células estromales de médula ósea y medio condicionado en nefropatías experimentales*

Santelli Adrián, Pizzarossa Ana C, Echarte Lourdes, Coitiño Rubén, Aunchayna María Haydee, Suarez Ana L, Romeo Carlos, Sánchez María F, Touriño Cristina, Gadola Liliana. Departamento Básico de Medicina, Departamento de Fisiopatología, Laboratorio Central, Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Diversas investigaciones demuestran que la administración de células estromales de médula ósea (CEM) o Medio condicionado promueve la recuperación renal.

**Objetivos:** Evaluar el efecto de CEM y el Medio Condicionado (MC) en atenuar el daño parenquimatoso en el biomodelo de nefrectomía 5/6.

**Métodos:** En ratas Wistar hembras (bajo anestesia y máxima asepsia) se realizaron 4 grupos: 1. Sham operated: incisión y cierre por planos (SHAM), 2. Nefrectomía total derecha y bipolar izquierda: nefrectomía 5/6 (NFX) + administración de suero salino por vía venosa periférica, 3. NFX + administración inmediata de  $1 \times 10^6$  CEM, por punción de vía venosa periférica (NFX + CEM) y 4. NFX + administración de 400  $\mu$ L MC (NFX + MC). Las CEM se obtuvieron previamente por cultivo primario de médula ósea de ratas Wistar macho, y se inyectaron en pasajes 2 a 6. El Medio Condicionado se obtuvo por cultivo de CEM hasta confluencia 80%, descarte de sobrenadante, lavado con PBS y cultivo “over night” en DMEM sin rojo fenol ni SFB. El medio fue recolectado y centrifugado a 500g y el sobrenadante filtrado (0,2  $\mu$ m), alícuotado y criopreservado a -20°C hasta su utilización. A las 10 semanas, bajo anestesia, se extrajo sangre de aorta (creatininemia) y riñón remanente. Se analizaron los scores histológicos semi-cuantitativos (PAS) de daño glomerular y tubulointersticial e inmunohistoquímicos (IHQ, anticuerpos anti alfa actina de musculo liso – alfaSMA-, E-cadherina y nitrotirosina) para evaluar transición epitelio-mesenquimal e injuria nitro-oxidativa. El proyecto fue aprobado por CEUA, Facultad de Medicina. El análisis estadístico se realizó con test de “t” y ANOVA post test Tukey.

**Resultados:** El grupo NFX evidenció creatininemia significativamente mayor que el grupo SHAM, sin diferencia con los grupos tratados. Los scores de daño glomerular y tubulo-intersticial así como los scores de anticuerpos anti alfa-actina de músculo liso y anti-nitrotirosina fueron significativamente mayores que en el grupo SHAM, en tanto que el score anti-E-cadherina fue menor. En el grupo NFX+CEM se observó menor score de daño tubulointersticial (PAS) e injuria nitroxidativa tubulointersticial (ANOVA,  $p < 0.05$ ). En el grupo NFX+MC se observó menor score de daño glomerular, tubulointersticial (PAS), alfaSMA tubulointersticial e injuria nitroxidativa glomerular y tubulointersticial y mayor expresión de E-Cadherina (ANOVA,  $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** La administración de CEM o MC se asociaron a menor Transición epitelio-mesenquimal e injuria nitro-oxidativa.

## Premio ADUR 2

### Alta programada en insuficiencia cardíaca

Andrade Rodrigo, Silvera Gabriela, Estrada Silvana, Zeballos Jaqueline, Chamorro Cristina C, Alvarez Pablo, Ormaechea Gabriela. UMIC. Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

**Objetivo:** Uno de los desafíos que nos propone la insuficiencia cardíaca (IC) es su elevada hospitalización y re hospitalización, siendo la primera causa de re ingresos hospitalarios en  $>$  de 65 años. Cada re ingreso es un retroceso, aumentando la morbi-mortalidad y los gastos sanitarios.

Por este motivo diseñamos este estudio cuyo objetivo fue: analizar el efecto de una intervención (plan de alta programada) sobre los reingresos en pacientes internados con IC en el Hospital de Clínicas en el periodo mayo 2017 a mayo 2018.

**Materiales y Método:** Ensayo clínico prospectivo, controlado y randomizado. Criterios de inclusión: pacientes ingresados a los servicios de medicina del Hospital de Clínicas, con diagnóstico clínico primario, secundario

y terciario de IC (fracción de eyección reducida o preservada) ratificado por el grupo investigador. Criterios de exclusión: negativa del paciente a participar, imposibilidad de confirmación del diagnóstico, discapacidad psíquica o cognitiva, hospitalización menor a 24 horas o muerte durante la internación. Los pacientes fueron randomizados en grupo intervención y control. Periodo de seguimiento: 12 meses. Grupo intervención: aplicamos un plan de alta programada conformado por: instancias educativas, controles clínicos periódicos durante la internación, control precoz y seguimiento protocolizado post alta. Grupo control: se aplicó el criterio clínico y las acciones independientes de cada médico tratante.

Si bien el estudio se encuentra en curso (18 meses) realizamos un corte trasversal de los pacientes que completaron los 12 meses de seguimiento

**Resultados:** Grupo intervención: Sexo masculino 61,8%, media de edad 69,3 (DE 9,3) Grupo Control: Sexo masculino 60,6%, media de edad 72,5 (DE 13,4). Los pacientes del grupo intervención recibían 87,9% bloqueadores beta, 90,9% IECA y 93,9% diuréticos. En el grupo control, 94,1 % estaban tratados con betabloqueantes, 94,1% con IECA y 93,9% con diuréticos. Constatamos 6 reingresos (18,9%) en el grupo intervención y 19 (55,9%) en el grupo control (RR 2,1[IC 1,34-3,37] p 0,001).

**Conclusiones:** La implementación de un Plan de Alta programada basado en educación, controles clínicos periódicos y programados, así como un control precoz post alta y seguimientos protocolizados reduce de manera significativa los reingresos por IC. Creemos que es una herramienta sumamente costo/efectiva ya que no implica grandes gastos económicos, con grandes beneficios.

### *Premio SAQ*

## *Prevalencia de humo de tabaco de segunda mano en autos y niveles de exposición de materia particulada en Montevideo, Uruguay*

Llambí Laura, Barros Mary, Parodi Carolina, Pippo Antonella, Núñez Virginia, Colomar Mercedes, Minacapilli Mauricio, Ciganda Álvaro, Cavalleri Fiorella., Goyeneche Juan José, Alemán Alicia. Unidad de Tabaquismo, Clínica Médica “A”, Departamento de Psicología Médica, Hospital de Clínicas. Dpto. de Medicina Preventiva y Social, Dpto. de Métodos Cuantitativos. Facultad de Medicina. Instituto de Estadística, Facultad de Ciencias Económicas.

**Introducción:** La exposición involuntaria a humo de tabaco (HSM) causa enfermedad y muerte. Desde la prohibición de fumar en espacios públicos cerrados en Uruguay, la exposición a HSM en los hogares disminuyó levemente, existiendo pocos datos sobre este fenómeno en autos.

**Objetivo:** Estimar la frecuencia de autos en los que se fuma y medir los niveles de exposición a través de la medición de materia particulada a los que quedan expuestos quienes se encuentran en ellos.

**Métodos:** Se realizaron 36 mediciones de partículas de materia particulada menor a 2.5 micras (PM2.5) en seis modelos experimentales cada uno en 4 autos de fumadores y 2 de no fumadores. Para estimar la prevalencia de HSM en vehículos, se observaron autos en nueve puntos de la ciudad, de nivel socioeconómico bajo, medio y alto y se realizó una corrección para abordar el fenómeno de la detectabilidad. Los niveles de PM2.5 se reportan en medianas y rango intercuartílico (RIQ). Se realizó prueba de Mann Whitney y Wilcoxon para comparar los diferentes modelos medidos. Se utilizó test de Chi<sup>2</sup> para comparación de proporciones. Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos.

**Resultados:** Las medianas de concentración de PM 2.5 en los autos de fumadores fue 181  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  RIQ (65–501  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) y en los no fumadores fue 0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  RIQ (0–1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), ( $p < 0,001$ ). En autos estacionados y con ventanilla parcialmente abierta la concentración máxima fue de 2900  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Después de tres horas de haber fumado aún se encontró concentración de PM2.5 en los autos. Se observaron 10.011 autos, de los cuales 219 fueron autos con personas fumando (2,2%, IC95% 1,91-2,49). La corrección de detectabilidad arrojó que habría 12% a 19% de autos en los que se fuma. En 29,2% de los autos en los que se fumaba había otros adultos expuestos al humo de tabaco, y en 4,6% había niños. El porcentaje fue significativamente mayor en nivel socio económico bajo y medio, respecto del alto.

**Conclusiones:** En Montevideo se fuma entre el 12 al 19% de los autos, y en un tercio hay otro individuo expuesto al HSM. Las concentraciones de dicho humo, son elevadas, similares a las encontradas en bares de países sin políticas de control de tabaco. Esta evidencia puede ser un insumo para la toma de decisiones en política sanitaria de control de tabaco y también para la autorregulación de la población en el cuidado de su salud.

### Trabajos presentados

1. Características de incidentaloma suprarrenal en la Clínica de Endocrinología y Metabolismo (2005-2015). Gabriela Mintegui, Sofía Saccone, Luciana Bonfrisco, Mauricio Gutiérrez, Beatriz Mendoza.
2. Hidronefrosis bilateral no obstructiva como manifestación de diabetes insípida central. Paula Montiglia, Cecilia Prischt, Magdalena Decia, Ricardo Robaina, Andrés Urrestarazu, Mercedes Piñeyro.
3. Hipogonadismo de inicio tardío en el hombre y su correlación con alteraciones metabólicas. Gabriela Mintegui, Eloísa Rodríguez, María Grasso, Beatriz Mendoza.
4. Evaluación del catastrofismo en pacientes con Lumbalgia Crónica en el Servicio del Dolor del Hospital de Clínicas: Estudio Piloto. Martín Castillo, Luca Díaz, Ignacio Diz, Nicol Galeano, Ma. Isabel Geymonat, Camila Giusiano, Santiago Ayala, Giannina Varaldi, Pablo Castroman.
5. Abordaje lumboscópico en donante vivo. Jorge Clavijo, Martín Varela, Adán Martínez, S. Orihuela, G. González.
6. Efecto de células estromales de médula ósea y medio condicionado en nefropatías experimentales. Adrián Santelli, Ana Pizarrosa, Lourdes Echarte, Ruben Coitiño, Haydee Aunchayna, Ana Suárez, Carlos Romeo, María Sánchez, Cristina Touriño, Liliana Gadola.
7. Capacidad funcional y masa muscular en pacientes en terapia de remplazo renal. Baccino, San Román, Moliterno, Rojas, Core, Moirano, Tihista, Poggio, Pilon, Bentancor, Echevarría, Pereira, Taglioretti, Zeballos, Gadola, Silvariño.
8. Imagenología y seguimiento de pacientes con riesgo de encefalopatía hipóxico isquémica tras una asfixia perinatal. Romina Esponda, Omar Telis, Lucía Vaamonde, Miguel Martel, Lucía Dalmás, Fernanda Blasina.
9. ¿Qué ha aportado el boletín farmacológico a la información de los medicamentos más utilizados en nuestro medio? Noelia Speranza, Ana Salvat, Gustavo Tamosiunas.
10. Alta programada en insuficiencia cardíaca. Rodrigo Andrade, Gabriela Silvera, Silvana Estrada, Jaqueline Zeballos, Cristina Chamorro, Pablo Álvarez, Gabriela Ormaechea.
11. Función Renal en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

- Santiago Acle, Verónica Pérez, Rodrigo Andrade, Pablo Álvarez, Gabriela Ormaechea.
12. Ferropenia sin anemia como factor pronóstico en una Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia cardíaca. Verónica Pérez, Sara Hernández, Gabriela Ormaechea.
  13. Causas de Muerte de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Gabriela Silvera, Silvana Estrada, Pablo Álvarez, Lucía Florio, Gabriela Ormaechea.
  14. Hemaferesis terapéutica. Experiencia en el Hospital de Clínicas. Jimena González, Jimena Bentos, Gabriela Rivas, Juan Insagaray, Ismael Rodríguez.
  15. Elaboración de protocolo de colirio autologo personalizado según patología ocular. Jimena Bentos, Jimena González, Agustín Colombo, Matías Agoglia, Natalie Brossard, María Clara Cha, Paolo Martucci, Gabriela Rivas, Juan Insagaray, Marcelo Gallareta, Ismael Rodríguez.
  16. Prevalencia de humo de tabaco de segunda mano en autos y niveles de exposición de materia particulada en Montevideo, Uruguay. Laura Llambí, Mary, Barros, Carolina Parodi, Antonella Pipo, Virginia Núñez, Mercedes Colomar, Mauricio Minacapilli, Álvaro Ciganda, Fiorella Cavallerio, Juan José Goyeneche, Alicia Alemán.
  17. Bases para la ley de evaluación de los efectos de la uropatía obstructiva baja por adenoma de próstata sobre la función renal. Alexis Claro, Ricardo Silvariño, Jorge Clavijo.
  18. Ayuno preoperatorio seguro para la infusión de yerba mate. Evaluación ultrasonográfica del contenido gástrico. Paola Alcarraza, Liliana Serente, Federico Muster, Leticia Duarte, Mariela Garua, María Desrielo, Nelson Bradesco.
  19. Rendimiento diagnóstico de la citología extemporánea en la biopsia percutánea guiada por imágenes de lesiones pulmonares. Joaquín García, Alonso Rodríguez, Sebastián Pereyra.
  20. Utilidad diagnóstica de la biopsia percutánea de partes blandas guiadas por imágenes en pacientes con sospecha de Linfoma. Joaquín García, Alonso Rodríguez, Sebastián Pereyra.
  21. Hallazgos histopatológicos placentarios de nacimientos de término precoz en el período Agosto-Noviembre 2015 de la Maternidad del Hospital Universitario. Rosario Moran, Lucía Baamonde, Razzia Rey.
  22. Implementación del uso de un dispositivo móvil para el monitoreo de la transición de la vida extrauterina. María Noel Rodríguez, Carlos Muñiz, Silvina Tejera, Alejandro Mesmer, Andrea Deberá, Valentina Silveira, Marianilla Rodríguez, Lucía Baamonde, Fernanda Blasona, José Luis Resello.
  23. Compromiso extra medular por mieloma múltiple. Eloísa Riva, Virginia Boves, Sabrina Ranero, Fierilla Villano, Matilde Boda, Pía Moldan, Lilian Díaz.
  24. Monitorización nutricional y su correlación con el aporte nutricional en recién nacidos de bajo peso al nacer. Carlos Muniz, Fernanda Blasina, Marianella Rodríguez, Lucía Vaamonde, Eloísa Bustelo.
  25. ¿Es posible publicar en el Hospital Universitario? Experiencia interdisciplinaria en manuales. Urooncología. Levin Martínez, Luis Ubillos, Sebastián Huelmo, Liliana Pérez, Sebastián Ximenez, Karen Mareco, Roberto Puente.
  26. Manejo Anestesiológico para nefrectomía laparoscópica en paciente obesa supermorbida. Caso clínico. Giannina Varaldi, Santiago Ayala.
  27. La monocitosis al debut predice un pronóstico adverso entre pacientes con linfoma difuso a grandes células B con de bajo riesgo según score R-IPI. Victoria Irigoien, Carolina Oliver, Stefania López, Ana Inés Landoni, Raúl Gabus, Lilián Díaz.
  28. ¿Cómo se utilizan las benzodiazepinas en Uruguay en relación al resto de América Latina? Stefano Fabbiani,

- Carolina Amigo, Stephanie Viroga, Noelia Speranza, Gustavo Tamosiunas.
29. Resultados de cirugía de reasignación de sexo con abordaje multidisciplinario en personas trans. Valentina Planchin.
  30. Prevalencia de trombofilias en pacientes con mala historia obstétrica. Experiencia de la policlínica de alto riesgo obstétrico del Hospital de Clínicas. Matilde Boada, Rodrigo Anturiano, Sofía Grille, Mariana Stevenazzi.
  31. Ginecomastia como manifestación inicial de hipertiroidismo. Agustina Blanc, Florencia Rivero, Natalia Sosa, Jennifer Silva, Paula Montiglia, Mercedes Piñeyro.
  32. Enfermedad injerto contra huésped en el seguimiento de pacientes con leucemias agudas alotrasplantados. Matilde Boada, Sabrina Ranero, Sofía Grille, Mariana Stevenazzi, Lilián Díaz, Cecilia Guillermo.
  33. Etanol en sangre: experiencia en el Hospital de Clínicas. Cristian Agostini, Cecilia Tessore, Anna Barindelli.
  34. Estudio prospectivo sobre el uso de la ecografía en pacientes con hemofilia para el diagnóstico de Hemartrosis. Karen Wasen, Micaela Elichiry, Maximiliano Berro, Daniela Saliwonzky, Daniela Curbelo, Juan Insagaray, Ismael Rodríguez.
  35. Marcadores Biomoleculares terapéuticos y pronósticos en cáncer de próstata. Diego Fiorella, Fermín Domenech, Analía Galvan, Levin Martínez.
  36. Evaluación funcional de membrana peritoneal. L. Gadola, P. Dominguez, S. Ferrari, C. Baccino, Msottolano, Y. Diaz, A. Priario, A. Franco, E Lungo.
  37. Adherencia a la vacuna contra la tos convulsa en embarazadas. Maite Inthamoussu, Stephanie Viroga, Noelia Speranza.
  38. Implementación de un score para la evaluación de la severidad de disfunciones orgánicas en el servicio de cuidados especiales del Departamento de Emergencia del Hospital de Clínicas. Richard Pons, Leandro Salazar, Ximena Justo, Guillermo Fontes, Johanna Ramon, Estefania Borreani, Norberto Liñares, Fernando Machado, José Gorrasi.
  39. Descripción de las alertas de seguridad sobre medicamentos analizadas por el Departamento de Farmacología y Terapéutica. Agustina De Santis, Florencia Galarraga, Pía Artagaveytia, Mauricio Castro, Viviana Domínguez.
  40. Primera experiencia en tromboectomía mecánica percutánea de fístula aretriovenosa. Santiago Laporta, Santiago González, María Patrón, Alejandro Russo, Fernando De Sosa, Sebastián Sarutte, Victoria Gastambide, Mauricio Volpi, Alejandro Esperón.
  41. Estudios genético-moleculares en el cáncer de próstata y su relevancia clínica. Florencia Neffa, María Jesús Iglesias, Sofía Vilche, Jorge Clavijo.
  42. Medición del impacto en la disminución de accidentes laborales. Mercedes Catani, Ana Barloco, Valentina Rocha, Elizabeth Tafernaberry, Giannina Borrelli, Mauricio Méndez, Fernanda López.
  43. Corrección con presión positiva de la hipercarnia durante el sueño. Fernanda Escuder, Mariana Ksiaznicki, Ana Mussetti, José P. Arcos, Gimena González, Gabriela Santa Marina, Florencia Alvarez, Lilián Chiappella.
  44. Estimulación de nervio tibial posterior- Aspectos técnicos. Juan Escuder, Jorge Clavijo.
  45. Experiencia en el tratamiento endovascular de pseudoaneurismas infecciosos: Presentación de serie de casos. María Patrón, Santiago Laporta, Alejandro Russo, Santiago González, Fernando de Sosa, Sebastián Sarutte, Mauricio Volpi, Victoria Gastambide, Alejandro Esperón.

46. Embarazo adolescente y complicaciones obstétrico-perinatales. Florencia Feldman, Leonardo Paller, Juan Recouso, Grazzia Rey.
47. Embarazo adolescente. Situación del Hospital de Clínicas. Leonardo Paller, Florencia Feldman, Juan Recouso, Grazzia Rey.
48. Estudio de las células estromales mesenquimales de la médula ósea en pacientes con síndromes mielodisplásicos. Matilde Boada, Lourdes Echarte, Lilián Díaz, Cristina Touriño, Sofía Grille.
49. Policlínica de Urodermatología-nuestra experiencia. Levin Martínez, Caroline Agorio, Magdalena Vola, Leonardo Perroni, Andrea de Cunto, Matías Mancebo, Jorge Navarrete, Diego Fiorella, Patricia Kutscher, Fernando Cimarra, Rodrigo Della Santa, Adán Martínez, Annie Arrillaga, Juan Manuel Hernández.
50. Curso Anatomía Quirúrgica en el contexto del curso hands on de Cirugía Laparoscópica Urológica. María Jesús Iglesias, Mariana Barreto, Laura Borgno, Levin Martinez, Jorge Clavijo.
51. Aneurisma del arco aórtico. Experiencia inicial en el tratamiento con stent diversor de flujo multicapa: presentación de caso. Carlos Ney López, Santiago González, Martín Álvez, Gabriela Aguiar, Juan Piegas, Mauricio Volpi, Victoria Gastambide, Alejandro Esperón.
52. Expresión tumoral de BRCA 1 en pacientes uruguayas diagnosticadas de cáncer de mama antes de los 40 años. Silvina Malvasio, Natalia Camejo, Carina Di Matteo, Benedicta Caserta, Cecilia Castillo, Nora Artagaveytia, Andrés Schiavone, Roberto Notejane, Isabel Alonso, Lucía Delgado.
53. Aplicación de conceptos de metodología lean management en el proceso de extracción de sangre en piso. Mercedes Catani, Ana Barloco, Valentina Rocha, Elizabeth Tafernaberry, Dione Ferraro, Ana Ferraro.
54. Prevalencia de fragilidad en el anciano candidato a cirugía. Agustina Abero, Belem Acevedo, Deborah Acosta, Lucía Pedrozo, Gonzalo Pérez, Alan Poplawski.
55. Células progenitoras endoteliales como biomarcadores de actividad en el Lupus Eritematoso Sistémico. Silveira Gonzalo, Sabrina Ranero, Adriana Carlomagno, Martín Rebella, Sofía Grille, Álvaro Danza.
56. “Super Shaving” para la corrección del defecto en trampilla de colgajos nasales. Julio Correa, Julio Magliano, Ival Pérez, Carlos Bazzano.
57. Exéresis en U para la Onicocriptosis. Julio Correa, Julio Magliano, Carlos Bazzano.
58. Estrategia de alimentación en recién nacidos estables menores de 1500 g para el mínimo manejo manual en el hospital de Clínicas. Cecilia Fernández, Marianella Rodríguez, Fernanda Blassina, Miguel Martell.
59. Identificación de Biomarcadores útiles para el diagnóstico no invasivo de daño alcohólico en humanos. B. Barindelli, P. Berasain, V. Bianchi, MF Cadenas, S. de Mattos, P. Fielitz, M. Garay, M. Marco, A. Moreira, S. Olivera, C. Rodríguez, N Rodríguez, M. Rossi, M. Wschebor, X. Simoff.
60. Unidad de trastornos relacionados con el alcohol-Unitra. P. Fielitz, G. López, G. Pastorino, A. Tuyaré, L. Redes, M. Wschebor, S. López, C. Caffartelli, L. Ramos, D. Alvarez, L. Cavanni, C. Weber, F. Citrone, F. Amonte, I. González, C. Rodríguez, F. Cadenas, M. Rossi.
61. Estigma y Enfermedad Mental. Sylvanna De Mattos, Viviana Porto, Margarita Wschebor, Lía Redes, Soledad Brescia.
62. Esclerosis sistémica inducida por paclitaxel: a propósito de un caso. Natalia Camejo, Ricardo Robaina, Andrea Sanchez, Darwin Cordovilla, Santiago Fontes, Cecilia Castillo, Ernesto Cairolí.
63. Nefropatía asociada a virus BK en riñón trasplantado. Implementación. Implementación del diagnóstico en Uruguay. Mariana Banchemo, Liliana Gadola, Pablo López, María Aunchayna, Melania Kurdian.
64. Comparación de las tinciones con hematoxilina y eosina versus azul de toluidina en la evaluación de los

- carcinomas de piel no melanoma durante la cirugía de Mohs. Erika Lutz, Camila Otero, Nelson Turra, Analía Guerra, Julio Magliano, Carlos Bazzano.
65. Comparación del recuento leucocitario en líquidos peritoneales entre un método automatizado y un método manual. M. Manoni, A Alallon, N. Neira, P. Turcatti, C. Canessa.
66. Nefrectomía laparoscópica transperitoneal de donante vivo. Experiencia en el Hospital Universitario. Roberto Puente, Emmanuel Montaña, Adán Martínez, Matías Gianelli, Elena Ramos.
67. Experiencia de la enseñanza de la fisiopatología con recursos virtuales. Mariana Seija, Leonella Luzardo, Liliana Gadola, Martín Angulo, Juan Grignola, Arturo Briva, José Boggia, Andrés Portas, Francisco Hurtado.
68. Actualizando los conceptos sobre patología maligna en Otorrinolaringología. Diego Álvarez, Germán Borsche, Andrés Munyo. Ricardo D'Albora, Virginia Rodríguez, Mauricio Cuello.
69. Desarrollo y funcionamiento de la primer unidad interdisciplinaria de epasticidad en nuestro país. L. Roballo, E. Vigna, T. Camarot.
70. Nivel medio de mercurio en mujeres embarazadas (ME) y recién nacidos (RN) Uruguay, 2016-2018. Avances. Nancy De León, Laura Sasis, Daiana Machado, Fiorella Besses, Mónica Méndez, Darío Pose, Amalia Laborde.
71. Plasma Rico en plaquetas para el tratamiento de Liquen Escleroso genital masculino resistente a terapia convencional: Primer estudio piloto. Jorge Navarrete, Caroline Agorio, Alexandra Sujanov, Lourdes Echarte, Alejandra Larre Borges, Magdalena Vola, Christopher Bunker, Cristina Touriño.
72. Seguridad de la Cirugía de Mohs en el Hospital de Clínicas: un estudio de cohorte. Jorge Navarrete, Natalia Gugelmejer, Julio Magliano, Miguel Martínez, Carlos Bazzano.
73. Creación y funcionamiento de Policlínica de Urodermatología en el Hospital de Clínicas: Centro de Referencia Latinoamericano: nuestro primeros 125 pacientes. Jorge Navarrete, Juan Manuel Hernández, Patricia Kutscher, Diego Fiorella, Fernando Cimarra, Virginia Oberti, Adán Martínez, Annie Arrillaga, Rodrigo Della Santa, Analía Galvan, César Zamora, Alexis Claro, Matías Gianelli, Matías Mancebo, Andrea de Cunto, Leonardo Perroni, Magdalena Vola, Levín Martínez, Caroline Agorio.
74. Evaluación de la aplicación de un programa de un tratamiento protocolizado de higiene funcional de columna en pacientes con lumbalgia mecánica inespecífica. G. Bomsztein, E. Crosa, T. Camarot, G. Amilivia, N. Notte, M. Montegui.
75. Características sociodemográficas, funcionales y cognitivas de la población asistida por la Cátedra de Rehabilitación y Medicina Física internada en el Hospital de Clínicas. Eliza Cabo, Belen Camacho, Lucía Colombo, Marco Freire, Sofía Menendez, Matías Romero, Teresa Camarot, Marta Arriola.
76. Utilidad de la valoración geriátrica integral en el proceso de atención de una cohorte de adultos mayores con cáncer subsidiarios de quimioterapia en un Hospital Universitario. Lucía Richter, Ariana Revollo, Noelia Silveyra, Natalia Lladó, Ana Kmaid, Luis Ubillos.
77. Policlínica de Patología Vulvar: análisis descriptivo de las pacientes que asisten a la policlínica de patología vulvar del Hospital de Clínicas. Fiorella Rossi, Carolina Carvajal, Ricardo Sánchez, Daniela Capurro, Maite García, Mariana Lizarraga, Javiera Pérez, Magdalena Vola, Lídice Dufrechou, Juan López, Alejandra Larre Borges, Natalia Perez.
78. Fotoprotección e impacto de campañas preventivas en el personal de salud uruguayo. Camila Otero, Sofía Sellanes, Lídice Dufrechou, Sofía Nicoletti, Alejandra Larre Borges.

79. Análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Franco Acosta, Felipe Adler, Ivana Balao, Ivan Balitzki, Juan Cajarville, Federico Gioscia, Gerardo Amilivia, Federico Ferrando, Paola Contreras.
80. Células progenitoras endoteliales y células endoteliales circulantes en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. S. Ranero, G. Silveira, N. Trías, A. Brugnini, D. Lens, I. Rodríguez, L. Díaz, C. Guillermo, S. Grille
81. Efectos del dispositivo de elongación tridimensional en el pie equino y varo epástico. Prueba piloto. Fernando Buccino, Joel Da Silva.
82. Motivos de las usuarias de la Clínica Ginecotocológica B del Hospital de Clínicas para solicitar el retiro del implante sub dérmico. Luis Miguel Gómez, Federico Quartara, Cristians Rodríguez, Grazzia Rey.
83. Curso de Laparoscopia urológica "Hands On". Martín Bertacchi, Sebastián Viettro, César Zamora, Jorge Clavijo, Emanuel Montaña, Samer Jaber, Adán Martínez, Juan Escuder, Olga Flores, Sofia Vilche, Levin Martínez.
84. Hallazgos clínicos en funcionarios que concurren a la semana de prevención del cáncer de piel, en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, Montevideo-Uruguay. Sofia Sellanes, Camila Otero, Daniela Capurro, Lídice Dufrechou, Sofia Nicoletti, Alejandra Larre Borges.
85. Consultas por sospecha de intoxicación: datos epidemiológicos del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico. Stefani Duran, María Tortorella, Amalia Laborde.
86. BRCA1 y BRCA2 en familias uruguayas con historia de predisposición hereditaria al cáncer análisis mutacional mediante secuenciado masivo. Noelia Silveyra, Nora Artagaveytia, Sebastián Ximenez, Natalia Camejo, Cecilia Castillo, Julia Sanguinetti, Lucía Brignoni, Tania Possi, Lucía Spangenberg, Alfonso Cayota, Lucía Delgado.
87. Eficacia del Trastuzumab para el cáncer de mama HER-2 positivo en la práctica clínica habitual. Una década de experiencia bajo la normativa de cobertura del tratamiento del Fondo Nacional de Recursos. Cecilia Castillo, Natalia Camejo, Jonathan Nuñez, Agustín Rosich, Fiamma Delacassa, Emiliano Rivero, Luciana Silveira, Camila Mezquita, Lucía Delgado.
88. Características de la ventilación mecánica en pacientes ingresados a CTI del Hospital de Clínicas. Rodrigo Beltramelli, Pedro Alzugaray, Arturo Briva, Cristina Santos.
89. Anticoagulantes directos orales. Mariana Lorenzo, Victoria Matosas, Matilde Boada, Valentina Mérola, Carina Pizarrosa, Sofia Grille, Lorena Nicassio, Natacha Carballo, Mariela Olivieri, Juan Zunino, Rosario Martínez, Lilián Díaz, Cecilia Guillermo.
90. Experiencia de la Unidad de Hemostasis y Trombosis del Hospital de Clínicas. Lorenzo, Matosas, Mérola, Boada, Pizarrosa, Grille, Nicasio, Zunino, Martínez, Díaz, Guillermo.
91. Evaluación de los efectos de un programa de entrenamiento de la marcha con estímulos visuales en personas con enfermedad de Parkinson su repercusión funcional y en la calidad de vida relacionada con la salud. Liliana Peña, Darío Santos, Pedro Gallardo, Teresa Camarot.
92. Características sociodemográficas, clínicas y programas terapéuticos, en la población asistida en la Unidad de Epasticidad, Cátedra de Rehabilitación y MF - Hospital de Clínicas. María de Lourdes Roballo, Emiliano Vigna, Teresa Camarot.
93. Implementación de panel multigénico para estudio de familias con predisposición hereditaria al cáncer. Noelia Silveyra, Nora Artagaveytia, Sebastián Ximenez, Natalia Camejo, Cecilia Castillo, Julia

- Sanguinetti, Lucía Brignoni, Tania Possi, Lucía Spangenberg, Alfonso Cayota, Lucía Delgado.
94. Seguridad del paciente. Cada gota cuenta. Sandra Figueroa, Betina Perez.
95. Encuesta de satisfacción: Control de international normalized ratio mediante point of care. A. Irazabal, P. Turcatti, A. Zaffaroni, N. Neira, A. Alallón, C. Guillermo, C. Canessa.
96. Estado de la Vitamina D en una cohorte poblacional local de adultos. Paula Moliterno, Luciana Borgarello, Matías Pécora, Alicia Olascoaga, Oscar Noboa, Carmen Marino, Jose Boggia.



# **ANALES DE LA FACULTAD DE MEDICINA**

**Universidad de la República**

**Uruguay**

**TERCERA ÉPOCA  
VOLUMEN 6  
NÚMERO 1  
2019**

**ISSN 2301-1254**

