



Medical Trends

ANNALS OF SURGERY

SELECTED READINGS

EDITOR-IN-CHIEF:
DR. JUAN IGNACIO ARCELUS MARTÍNEZ

7



American Surgical Association

*The oldest surgical association in the United States
Established in 1880*

Con el patrocinio de:

sanofi



**EUROPEAN
SURGICAL
ASSOCIATION**

Annals of Surgery. SELECTED READINGS.

© 2021 by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

© 2021, de la traducción al español, Medical Trends S.L.

© 2021 WOLTERS KLUWER/THE SOCIETIES AND THEIR AFFILIATES TAKE NO RESPONSIBILITIES FOR THE ACCURACY OF THE TRANSLATION FROM THE PUBLISHED ENGLISH ORIGINAL AND ARE NOT LIABLE FOR ANY ERRORS WHICH MAY OCCUR. "NO DRUG BRAND/TRADE NAME OR LOGO CAN BE INCLUDED IN THE SAME PAGE AS THE MATERIAL RE-USED"

Editado por Medical Trends, S.L.
Plaza Universidad, 3 – 6ª planta
08007 Barcelona – España

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form, or by any other means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the copyright owner.

Editor-in-Chief: Dr. Juan Ignacio Arcelus Martínez – Director del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Universidad de Granada, Facultativo Especialista de Cirugía General y Digestiva en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Profesor Titular de Cirugía en la Universidad de Granada.

Coordinador editorial: Dr. Adolfo Cassan
Traducción: Piedad Álvarez
Preimpresión: Moelmo, SCP
Printed in Spain

■ Índice

SÍNTESIS CLÍNICA	1
■ Juan Ignacio Arcelus Martínez	
ARTÍCULOS SELECCIONADOS	5
<i>Principal conjunto de información</i>	
■ Ali Aminian, Alexander Zajichek, Chao Tu, Kathy E. Wolski, Stacy A. Brethauer, Philip R. Schauer, Michael W. Kattan y Steven E. Nissen	
¿Cuánta pérdida de peso se requiere para mejorar los parámetros cardiovasculares? Nuevas perspectivas de un estudio de cohortes emparejadas sobre cirugía metabólica	7
■ Xavier Muller, Kayvan Mohkam, Matteo Mueller, Andrea Schlegel, Federica Dondero, Ailton Sepulveda, Eric Savier, Olivier Scatton, Petru Bucur, Ephrem Salame, Heithem Jeddou, Laurent Sulpice, Gabriella Pittau, Marc-Antoine Allard, Jean-Yves Mabrut, Philipp Dutkowski, Pierre-Alain Clavien y Mickael Lesurtel	
Perfusión hipotérmica oxigenada frente a perfusión regional normotérmica en trasplante de hígado procedente de donación tras muerte circulatoria controlada Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico (ensayo ESCO)	19
■ Alberto Arezzo, Edoardo Forcignanò, Marco Augusto Bonino, Carmen Balagué, Eduardo Targarona, Felice Borghi, Giorgio Giraudo, Luigi Ghezzi, Roberto Passera y Mario Morino, en representación del grupo de colaboración del estudio ESCO	
Resultados oncológicos a largo plazo tras colocación de endoprótesis como puente para cirugía programada frente a cirugía de emergencia para la obstrucción por cáncer de colon izquierdo. Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico (ensayo ESCO)	31
■ Rebecca S. Sippel, Sarah E. Robbins, Jennifer L. Poehls, Susan C. Pitt, Herbert Chen, Glen Levenson, Kristin L. Long, David F. Schneider y Nadine P. Connor	
Un ensayo clínico controlado aleatorizado. Ausencia de beneficio claro del vaciamiento cervical central profiláctico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con ganglios clínicamente negativos	41
ABSTRACTS SELECCIONADOS	55
<i>Resúmenes seleccionados de publicaciones fundamentales</i>	
AUTOEVALUACIÓN	65
<i>Preguntas para la autoevaluación y la detección de posibles áreas de interés en el volumen</i>	
Preguntas	67

■ Síntesis clínica

En esta entrega de la selección de los mejores artículos publicados en *Annals of Surgery* en el último cuatrimestre de 2020, como viene siendo habitual, hemos procurado incluir aquellos trabajos que sean de utilidad para los cirujanos generales. Para ello, se ha tenido en cuenta la calidad metodológica de los estudios y su relevancia clínica, incluyendo aquellos llevados a cabo en las diferentes áreas o subespecialidades de la cirugía general.

En un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas, llevado a cabo en la Cleveland Clinic de Estados Unidos, Ali Aminian y colaboradores evalúan la pérdida de peso mínima necesaria para reducir la mortalidad global y los problemas cardiovasculares asociados a la obesidad y la diabetes tipo 2. Para ello, analizan los resultados de un estudio, comparando 1.223 pacientes sometidos a cirugía metabólica con un grupo similar de 5.978 pacientes obesos no intervenidos, mediante un modelo de emparejamiento por puntuación de propensión. La mediana de pérdida de peso durante el seguimiento de ocho años fue del 27,3 % y el 2,8 %, respectivamente. Los autores identifican que una pérdida de peso de al menos un 5 % en los operados y del 20 % en los no intervenidos se asocia a una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa. Por su parte, se observó que la reducción de peso de al menos un 10 % en los operados y del 20 % en los no intervenidos se asoció a una reducción significativa de la combinación de mortalidad y diversos eventos cardiovasculares.

En otro estudio multicéntrico retrospectivo de una amplia cohorte de pacientes sometidos a trasplante hepático en donación controlada tras parada cardíaca, llevado a cabo en Francia y Suiza, Muller y colaboradores comparan dos técnicas de perfusión del injerto: la técnica HOPE (perfusión hipotérmica oxigenada) en 93 casos operados en Suiza con la técnica NRP (perfusión regional normotérmica) llevada a cabo en 132 casos intervenidos en Francia. El objetivo primario del estudio es analizar la supervivencia del injerto y de los pacientes al año del trasplante. Los resultados del estudio muestran que las técnicas NRP y HOPE se asocian al 93 % y

el 95% de supervivencia del injerto y al 86 % y el 93 % de supervivencia del paciente, respectivamente. Por su parte, la disfunción precoz del injerto se observó en el 20 % y el 68 % tras NPR y HOPE, respectivamente ($p < 0,001$). Los autores destacan que en la técnica HOPE se desecharon menos injertos, a pesar de que los donantes eran de mayor edad y con tiempos de isquemia en caliente más prolongados.

En un estudio comparativo prospectivo aleatorizado abierto, Arezzo y colaboradores evalúan los resultados oncológicos a largo plazo de la utilización de endoprótesis (*stents*) como puente para la cirugía programada en pacientes con obstrucción causada por neoplasias de colon izquierdo (entre la flexura esplénica y 15 cm del margen anal), y la comparan con la cirugía urgente, llevada a cabo en las primeras 24 horas tras el diagnóstico. Analizan los resultados obtenidos en 144 pacientes reclutados en cinco hospitales de Turín y Barcelona, con una mediana de seguimiento de 37 meses. El objetivo principal fue el tiempo para la progresión (tiempo entre la resección del tumor y la recidiva) de la enfermedad y la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Si bien no hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad, sí se observó una mejoría significativa en cuanto al tiempo para la progresión de la enfermedad en los pacientes que recibieron la terapia puente con *stent*. Es de destacar también que el porcentaje de pacientes que recibieron un estoma fue significativamente mayor ($p = 0,031$) en el grupo sometido a cirugía urgente (39 %) respecto a aquellos en los que se insertó el *stent* y se intervinieron posteriormente (22 %). Se produjo perforación del colon en el 8,9 % de los pacientes que recibieron el *stent*, sin que se observara recidiva tumoral en ninguno de estos cinco pacientes. Los autores concluyen que ambas técnicas obtienen resultados similares en cuanto a los resultados oncológicos a tres años.

Por último, por lo que se refiere a los artículos seleccionados a texto completo, Sipple y colaboradores, de la Universidad de Wisconsin, llevan a cabo un ensayo

clínico prospectivo, aleatorizado y controlado en el que comparan la tiroidectomía total (TT) con y sin la asociación de vaciamiento del compartimento central (VCC) unilateral homolateral en pacientes con carcinoma papilar de tiroides confirmado por punción aspiración y sin evidencia clínica ni radiológica de metástasis ganglionares. Todos los pacientes recibieron tratamiento con yodo radioactivo según el protocolo aprobado en el centro. Los objetivos eran evaluar las complicaciones postoperatorias y los resultados oncológicos, así como la calidad de vida de los 60 pacientes incluidos en el estudio. El seguimiento consistió en la determinación de tiroglobulina y la exploración cervical ecográfica al cabo de seis semanas, seis meses y un año de la intervención. El porcentaje de pacientes con metástasis ganglionares en el estudio histopatológico fue del 27,6 % en los sometidos a TT y VCC frente al 10 % en los sometidos a TT aislada. No hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción vocal, evidenciándose mediante laringoscopia parálisis recurrencial en el 11,8 % a las dos semanas y el 3,4 % a las seis semanas y los seis meses. Se detectó hipoparatiroidismo postoperatorio (PTH < 10 pg/ml) en el 28,8 % de los pacientes, sin diferencias entre los dos grupos, que se resolvió en el 82,4 % a los seis meses. Desde el punto de vista oncológico, se observó una respuesta excelente al tratamiento, según los criterios de la American Thyroid Association (ATA), en el 80 % del grupo TT frente al 80,8 % en el grupo TT con VCC, sin que estas diferencias fueran significativas. En cuanto a la calidad de vida, mejoró al año en la serie global de pacientes, sin diferencias entre los grupos. Es de destacar que la presencia de metástasis ganglionares en uno de cada cuatro pacientes sometidos a VCC no tuvo impacto en la evolución desde el punto de vista oncológico al año de la cirugía. Los autores concluyen que los beneficios de añadir el VCC a la TT pasado un año de la cirugía no parecen evidentes, aunque sería necesario prolongar el seguimiento para detectar recidivas a más largo plazo.

Con respecto a los estudios seleccionados como resumen, en el ámbito de la **cirugía bariátrica**, un estudio sugiere que la asociación de un anillo de silicona a modo de banda gástrica a la tubulización gástrica mejora la pérdida de peso a los tres años y reduce el riesgo de reflujo gastroesofágico, en comparación con la tubulización aislada; sin embargo, dicha combinación aumenta la incidencia de episodios de regurgitación. En cuanto a la **cirugía colorrectal**, un estudio multicéntrico holandés de análisis de propensión compara la realización de una estoma provisional

como puente para la cirugía definitiva con la cirugía urgente en pacientes con neoplasia de colon izquierdo obstructiva. Los resultados demuestran que el grupo que recibió el estoma presentó menor mortalidad a 90 días y supervivencia global a tres años que el grupo operado de forma urgente, en el que la necesidad de estoma permanente fue significativamente más elevada. No se observaron diferencias en la tasa de recidivas. Otro estudio llevado a cabo en China identifica factores de riesgo de recidiva local en pacientes intervenidos por cáncer de recto de localización media y baja estadio II/III.

La mayoría de los estudios seleccionados en este apartado se refieren a la **cirugía hepatobiliopancreática**. Un análisis retrospectivo de la base de datos NSQIP del American College of Surgeons demuestra que la retirada precoz de los drenajes, en las primeras 72 horas, tras la pancreatometomía se asocia a una menor mortalidad postoperatoria y reducción en la incidencia de fístulas pancreáticas clínicamente relevantes en comparación con la no utilización de drenajes o su retirada tardía. Los autores recomiendan su retirada tardía en los pacientes con niveles de amilasa de menos de 2.000 U/l en el líquido drenado en el primer día del postoperatorio. En este sentido, un estudio alemán correlaciona la presencia de marcadores de inflamación y actividad enzimática en el exudado recogido por los drenajes tras pancreatometomía con la aparición de fístulas pancreáticas relevantes. Además, en un estudio experimental en ratones como parte del estudio, los autores encuentran una posible asociación entre la inflamación del parénquima glandular ocasionado por las suturas y la aparición de fístulas. También en el ámbito de la cirugía pancreática, el análisis de una base de datos nacional francesa pone de manifiesto que el traslado interhospitalario de pacientes sometidos a pancreatometomía empeora su pronóstico, sobre todo cuando la intervención inicial se lleva a cabo en centros que realizan menos de 26 pancreatometomías anuales. Otro interesante estudio internacional analiza los datos de 510 pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal sometidos a bipartición hepática asociada a ligadura de la vena porta para la hepatectomía en dos tiempos (ALPPS). Los resultados sugieren que esta técnica, con una aceptable morbimortalidad postoperatoria, podría mejorar los resultados de la quimioterapia y prolongar la supervivencia. Por último en este apartado, el análisis de los datos de un registro del American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) evalúa el tratamiento llevado a cabo en 6.390 mujeres

embarazadas con colecistitis aguda. Frente a la recomendación generalizada de intervenir a estas mujeres, lo cierto es que en este registro el 62 % de las mujeres recibieron tratamiento médico, sufriendo más complicaciones materno-fetales que las intervenidas. Los autores insisten en la necesidad de practicar una colecistectomía laparoscópica urgente con independencia del trimestre del embarazo.

Un ensayo aleatorizado y controlado multicéntrico compara dos intervalos de 4-6 y 10-12 semanas transcurridos entre la quimiorradioterapia neoadyuvante y la cirugía por **cáncer de esófago**. El estudio no muestra diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de complicaciones postoperatorias y mortalidad a 90 días, por lo que no parecen obtenerse ventajas prolongando el mencionado intervalo. También en el contexto de la esofagectomía por cáncer, un estudio prospectivo japonés propone analizar mediante un cultivo de saliva la flora microbiana orofaríngea, ya que la presencia de bacterias alopátricas se asocia al riesgo de neumonía postoperatoria y peor pronóstico. En cuanto a la **cirugía endocrina**, un estudio retrospectivo de una cohorte de ámbito nacional en Francia demuestra que la necesidad de rein-

tervención tras paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario es más elevada en pacientes obesos, cardiopatas, intervenidos por abordaje laparoscópico y en centros de bajo volumen, que practican menos de 31 paratiroidectomías anuales.

Para terminar, en cuanto al **politrauma**, y en línea con los resultados de estudios llevados a cabo en adultos en el ámbito militar y civil, un estudio llevado a cabo en Pittsburgh compara dos cohortes mediante análisis de emparejamiento por propensión de niños con shock hemorrágico en función de que recibieran transfusión convencional por componentes o sangre completa del grupo O negativo. Los resultados demuestran que la utilización de sangre completa se asoció a una resolución más rápida del déficit de bases y de la coagulopatía, así como a una reducción en la utilización de plasma y plaquetas.

Dr. Juan Ignacio Arcelus Martínez
*Profesor Titular, Director del Departamento de Cirugía
y sus Especialidades de la Universidad de Granada
Facultativo Especialista de Cirugía General
y Digestiva en el Hospital Universitario Virgen
de las Nieves de Granada*

■ **Artículos seleccionados**

- Ali Aminian, Alexander Zajichek, Chao Tu, Kathy E, Wolski, Stacy A. Brethauer, Philip R. Schauer, Michael W. Kattan y Steven E. Nissen

¿Cuánta pérdida de peso se requiere para mejorar los parámetros cardiovasculares? Nuevas perspectivas de un estudio de cohortes emparejadas sobre cirugía metabólica

Ann Surg 2020;272:639-645

Objetivo: Determinar la pérdida de peso mínima necesaria para apreciar una reducción de los eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM).

Antecedentes: Si bien se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para la morbimortalidad, no se sabe cuál es la cantidad mínima de peso que debe perderse para lograr un impacto significativo en la salud cardiovascular y la supervivencia.

Métodos: Se procedió al emparejamiento por propensión, en relación 1:5, de pacientes con obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²) y diabetes tipo 2 a quienes se había realizado cirugía metabólica en un centro docente (1998-2017) con pacientes no quirúrgicos que recibieron los cuidados habituales. Se estudiaron los efectos lineales y no lineales ajustados de la pérdida de peso (lograda durante los primeros 18 meses tras la fecha de referencia) para identificar puntos de corte para la pérdida de peso mínima a fin de reducir el riesgo de la mortalidad por todas las causas y de EACM (criterio compuesto por: mortalidad por todas las causas, eventos coronarios, eventos cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca, nefropatía y fibrilación auricular).

Resultados: Se incluyó a un total de 7.201 pacientes (1.223 quirúrgicos y 5.978 no quirúrgicos) con una mediana de tiempo de seguimiento de 4,9 años (rango intercuartílico: 3,5-7). El efecto positivo de la cirugía metabólica se mantuvo tras introducir ajustes según el peso reducido, lo que sugiere que hay factores independientes de la pérdida de peso que contribuyen a reducir el riesgo de EACM y la mortalidad por todas las causas en la cohorte quirúrgica. Tras tener en cuenta las estimaciones ponderadas a partir de un conjunto de modelos heterogéneo, el riesgo de EACM se reduce tras una pérdida aproximada del 10 % del peso en el grupo quirúrgico y de aproximadamente el 20 % en el grupo no quirúrgico. Para la mortalidad por cualquier causa, el umbral para el efecto beneficioso pareció ser de una pérdida de peso aproximada del 5 % tras cirugía metabólica y del 20 % en el grupo no quirúrgico.

Conclusiones: Este gran estudio de cohortes emparejadas identificó los umbrales mínimos de pérdida de peso para lograr reducir el riesgo de EACM y la mortalidad por todas las causas en pacientes con obesidad y diabetes. Además, en el análisis de los autores, el efecto de la cirugía se mantuvo tras tener en cuenta la pérdida de peso, lo que puede sugerir la presencia de efectos beneficiosos de la cirugía metabólica independientes del peso en cuanto a los EACM y la supervivencia.

Se ha demostrado ampliamente que la obesidad reduce la longevidad, muy probablemente mediante múltiples mecanismos, incluyendo aumento del riesgo de diabetes tipo 2 (DM2), enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, nefropatía,

enfermedades respiratorias y varios tipos de cáncer¹⁻⁴. El riesgo de morbimortalidad cardiometabólica aumenta con el índice de masa corporal (IMC), multiplicándose por dos en personas con sobrepeso y por más de 10 en personas con obesidad grave, en

Puntos clave

- *El riesgo de morbimortalidad cardiometabólica aumenta con el índice de masa corporal (IMC), multiplicándose por dos en personas con sobrepeso y por más de 10 en personas con obesidad grave, en comparación con quienes tienen un IMC normal.*
- *Las guías clínicas de tratamiento disponibles recomiendan que los médicos traten la obesidad; sin embargo, un amplio ensayo clínico aleatorizado (ECA) no demostró reducción de la mortalidad ni de la morbilidad con una intervención intensiva en el estilo de vida diseñada para facilitar la pérdida de peso.*
- *En cambio, más de una docena de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado la efectividad de la cirugía metabólica para dar lugar a una pérdida de peso sustancial y sostenida, así como mejoras en los factores de riesgo cardiovasculares. En la actualidad se cuenta con cerca de 30 estudios observacionales y todos ellos han comunicado una asociación significativa entre la cirugía metabólica y un menor riesgo de mortalidad.*
- *Este estudio responde a dos preguntas: ¿cuál es la cantidad mínima de peso que hay que perder para reducir la mortalidad y la morbilidad?, ¿se debe la reducción de complicaciones cardiovasculares sólo a la pérdida de peso como tal o está relacionada con otros efectos de la cirugía metabólica?*

comparación con quienes tienen un IMC normal¹. En general, la obesidad se asocia a una reducción de 4,2 años en la esperanza de vida en varones y de 3,5 años en mujeres. La obesidad grave (IMC ≥ 40 kg/m²) se asocia a una reducción de 9,1 años en la esperanza de vida en varones y de 7,7 años en mujeres².

Las guías clínicas de tratamiento disponibles recomiendan que los médicos traten la obesidad^{5,6}; sin embargo, un amplio ensayo clínico aleatorizado (ECA) no demostró reducción de la mortalidad ni de la morbilidad con una intervención intensiva en el estilo de vida diseñada para facilitar la pérdida de peso. En el ensayo Look AHEAD (Action for HEALth in Diabetes), se observó que la modesta pérdida de peso obtenida tras nueve años (6,0 % en el grupo con tratamiento activo frente a 3,5 % en el grupo control) no mostró efectos beneficiosos cardiovasculares (CV) ni en la mortalidad⁷, lo que se ha relacionado con la magnitud de la pérdida de peso lograda.

No obstante, más de una docena de ECA han demostrado la efectividad de la cirugía metabólica para dar lugar a una pérdida de peso sustancial y sostenida, así como mejoras en los factores de riesgo cardiovasculares tales como hiperglucemia, hipertensión y dislipemia en pacientes con DM2 y obesidad⁸⁻¹⁰. En la actualidad se cuenta con cerca de 30 estudios observacionales y todos ellos han comunicado una asociación significativa entre la cirugía metabólica y un menor riesgo de mortalidad^{11,12}.

En el campo de la obesidad y la pérdida de peso hay dos preguntas fundamentales que todavía carecen de respuesta. La primera: ¿cuál es la cantidad mínima de peso que hay que perder para reducir la mortalidad y la morbilidad? La segunda: ¿se debe la reducción de complicaciones cardiovasculares sólo a la pérdida de peso como tal o está relacionada con otros efectos de la cirugía metabólica? Este estudio fue diseñado para aportar nuevas perspectivas de esas preguntas.

Métodos

La Junta de Revisión Institucional local aprobó el estudio como investigación de riesgo mínimo usando datos obtenidos a partir de la práctica clínica habitual, para la cual se suprimió el requisito de consentimiento informado.

Éste es un análisis secundario de un estudio observacional de cohortes emparejadas publicado recientemente^{12,13}. En resumen, se realizó el seguimiento hasta diciembre de 2018 de los pacientes adultos con obesidad y DM2 tratados con cirugía metabólica o atención médica estándar en el Cleveland Clinic Health System entre enero de 1998 y finales de diciembre de 2017.

Los criterios de inclusión en la fecha de referencia incluyeron una edad entre 18 y 80 años, un IMC ≥ 30 kg/m² y un valor de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % o bien estar tomando al menos un fármaco para la diabetes. Se excluyó a los pacientes con cáncer activo, antecedentes de trasplante de órgano sólido e insuficiencia cardíaca grave (fracción de eyección < 20 %) antes de la fecha de referencia. Cada paciente quirúrgico quedó emparejado según una puntuación de propensión con cinco pacientes no quirúrgicos usando un modelo de regresión logística. Se utilizó la cohorte reunida a partir del estudio original^{12,13} para el análisis del presente estudio tras aplicar los criterios de inclusión adicionales. Para examinar los efectos a largo plazo de la pérdida de peso en los criterios de valoración cardiovasculares del presente estudio, los pacientes debían contar con una medición del peso en la situación basal y con al menos una medición del peso entre 8 y 18 meses después de la fecha de referencia. Se excluyó a los pacientes con < 24 meses de seguimiento.

Se estudió el efecto de la pérdida de peso en dos resultados del tiempo transcurrido hasta el evento: la mortalidad por todas las causas y los eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) ampliados. Se definió el concepto de EACM ampliados (compuesto por seis

criterios de valoración) como la primera aparición de un evento coronario (angina inestable, infarto de miocardio o cirugía/intervención coronaria), eventos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico o intervención/cirugía de la carótida), insuficiencia cardíaca (izquierda o derecha), fibrilación auricular, nefropatía (definida como una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min) y la mortalidad por cualquier causa.

Se clasificaron los datos de la historia clínica electrónica (HCE) usando la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y los códigos de procedimientos Current Procedural Terminology (CPT) y las variables asignadas de acuerdo con identificadores del Unified Medical Language System (UMLS)¹⁴ (tabla e1 del Suplemento para los códigos, <http://links.lww.com/SLA/C481>). Se tomó como variable de pérdida de peso la máxima pérdida de peso lograda entre la situación basal y los 8 o 18 meses posteriores a la fecha de referencia, usando la siguiente fórmula: $100 \times (\text{peso en la situación basal} - \text{peso mínimo entre los 8 y los 18 meses posteriores a la fecha de referencia}) / \text{peso en la situación basal}$.

■ Análisis estadístico

Las estadísticas descriptivas se presentan como mediana (rango intercuartílico [RIC]) y número (%). El marco general para los análisis fue el de modelos de riesgos proporcionales de Cox usando datos del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento. Para evaluar el efecto de la pérdida de peso en los dos criterios de valoración del estudio se crearon modelos de riesgos proporcionales de Cox con la pérdida de peso representada como efecto lineal, *spline* con cuatro nudos en los percentiles 5, 35, 65 y 95 de la pérdida de peso de la cohorte completa, la cohorte quirúrgica y la cohorte no quirúrgica. Para cada representación de pérdida de peso se aplicó, además del modelo principal de efectos, un modelo con interacción entre el tratamiento (cirugía metabólica o cuidados habituales) y la pérdida de peso. También se construyó un modelo sin efecto de la pérdi-

da de peso como comparador en la situación basal. Se computó el criterio de información de Akaike (CIA) para cada modelo a fin de comparar los ajustes de la interacción con los efectos principales y las diferentes parametrizaciones. En todos los modelos se introdujeron controles para los posibles factores de confusión indicados en la tabla 1. Los eventos de interés sólo se consideraron como criterio de valoración del estudio si se producían al menos 24 meses tras la fecha inicial. Los pacientes que no experimentaron ninguna complicación quedaron censurados en la última fecha de seguimiento documentada.

Se exploraron los efectos observados lineales y no lineales (*spline*) de la pérdida de peso en cada criterio de valoración para identificar puntos de corte de la pérdida de peso mínima para lograr la reducción del riesgo. Para cada modelo lineal y *spline* se calcularon valores ajustados (riesgo logarítmico exponencial) para un intervalo de valores de pérdida de peso para ambos grupos de tratamiento, mientras que todas las demás covariables se mantuvieron constantes. A continuación, se usaron los valores ajustados para computar cocientes de riesgos instantáneos por cada aumento de punto porcentual en la pérdida de peso. Se presentaron los gráficos de la relación entre el efecto continuo de la pérdida de peso porcentual y el perfil/cociente de riesgos instantáneos para cada criterio de valoración usando *splines* cúbicos restringidos.

En el marco del conjunto de datos de cada criterio de valoración, los valores faltantes se imputaron de manera múltiple con imputación múltiple por ecuaciones en cadena para crear cinco conjuntos de datos imputados. Se usaron el emparejamiento medio predictivo, la regresión logística y la regresión logística polinómica para las variables numéricas, binarias y categóricas, respectivamente. Se obtuvieron los errores estándar corregidos por imputación de las estimaciones de modelos y los contrastes a partir de la fórmula de Rubin^{15,16}. Todos los análisis se realizaron en el lenguaje de programación estadística R (versión 3.5.0)¹⁷.

Puntos clave

- Se estudió el efecto de la pérdida de peso en dos resultados del tiempo transcurrido hasta el evento: la mortalidad por todas las causas y los eventos adversos cardiovasculares mayores (EACM) ampliados.
- Se definió el concepto de EACM ampliados (compuesto por seis criterios de valoración) como la primera aparición de un evento coronario (angina inestable, infarto de miocardio o cirugía/intervención coronaria), eventos cerebrovasculares (accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico o intervención/cirugía de la carótida), insuficiencia cardíaca (izquierda o derecha), fibrilación auricular, nefropatía (definida como una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min) y la mortalidad por cualquier causa.
- El marco general para los análisis fue el de modelos de riesgos proporcionales de Cox usando datos del tiempo transcurrido hasta la aparición del evento.
- Los eventos de interés sólo se consideraron como criterio de valoración del estudio si se producían al menos 24 meses tras la fecha inicial. Los pacientes que no experimentaron ninguna complicación quedaron censurados en la última fecha de seguimiento documentada.

■ **TABLA 1 - Estadísticas descriptivas para la cohorte completa y estratificadas según los grupos quirúrgico y no quirúrgico**

	Cohorte combinada (n = 7.201)	Cirugía metabólica (n = 1.223)	Controles no quirúrgicos (n = 5.978)
Datos demográficos			
Fecha de referencia	2/2013 (1/2011, 9/2014)	3/2012 (9/2009, 5/2014)	3/2013 (3/2011, 9/2014)
Sexo			
Mujeres	4.720 (65,5)	829 (67,8)	3.891 (65,1)
Varones	2.481 (34,5)	394 (32,2)	2.087 (34,9)
Edad, años	54,6 (46,1, 62,1)	53,1 (44, 60,8)	54,9 (46,5, 62,4)
IMC, kg/m ²	42,7 (39,4, 47,4)	44,5 (39,7, 51,5)	42,4 (39,3, 46,8)
Peso, kg	120,7 (106,8, 137,4)	125,5 (109,3, 147)	119,7 (106,6, 136,1)
Raza			
Blanca	5.133 (73,4)	913 (76,6)	4.220 (72,7)
Negra	1.722 (24,6)	259 (21,7)	1.463 (25,2)
Otra	140 (2)	20 (1,7)	120 (2,1)
Sin datos	206 (2,9)	31 (2,5)	175 (2,9)
Mediana anual de ingresos según código postal (dólares)	49.057 (37.848, 63.445)	50.715 (40.299, 63.951)	49.057 (37.355, 63.145)
Sin datos	64 (0,9)	18 (1,5)	46 (0,8)
Tabaquismo			
Nunca	3.617 (50,7)	661 (54,7)	2.956 (49,9)
En el pasado	2.622 (36,8)	449 (37,2)	2.173 (36,7)
Actual	889 (12,5)	98 (8,1)	791 (13,4)
Sin datos	73 (1)	15 (1,2)	58 (1)
Emplazamiento			
Ohio	6.305 (87,6)	1.056 (86,3)	5.249 (87,8)
Florida	896 (12,4)	167 (13,7)	729 (12,2)
Antecedentes médicos			
Hipertensión	5.886 (81,7)	1.059 (86,6)	4.827 (80,7)
Dislipemia	5.355 (74,4)	970 (79,3)	4.385 (73,4)
Insuficiencia cardíaca	874 (12,1)	138 (11,3)	736 (12,3)
Nefropatía	854 (11,9)	134 (11)	720 (12)
Neuropatía diabética	813 (11,3)	130 (10,6)	683 (11,4)
EPOC	801 (11,1)	119 (9,7)	682 (11,4)
Enfermedad coronaria	730 (10,1)	131 (10,7)	599 (10)
Arteriopatía periférica	491 (6,8)	65 (5,3)	426 (7,1)
Fibrilación auricular	459 (6,4)	82 (6,7)	377 (6,3)
Enfermedad cerebrovascular	222 (3,1)	29 (2,4)	193 (3,2)
Infarto de miocardio	139 (1,9)	29 (2,4)	110 (1,8)
Diálisis	43 (0,6)	7 (0,6)	36 (0,6)
Datos clínicos y de laboratorio			
Presión arterial sistólica, mmHg	131,4 (121,5, 142,5)	136,4 (126,2, 147,3)	130 (120, 142)
Presión arterial diastólica, mmHg	77 (69,3, 83)	71,4 (64,7, 79)	78 (70, 84)
HbA _{1c} (%)	7 (6,4, 8,2)	7 (6,3, 8,2)	7 (6,4, 8,2)
Faltan datos	243 (3,4)	25 (2)	218 (3,6)
HDL, mg/dl	43 (36, 52)	44 (37, 53)	43 (36, 52)
Faltan datos	1.427 (19,8)	243 (19,9)	1.184 (19,8)
LDL, mg/dl	91 (72, 115)	92 (72, 114)	91 (72, 116)
Faltan datos	878 (12,2)	47 (3,8)	831 (13,9)
Triglicéridos, mg/dl	144 (102, 205)	145 (101, 208)	144 (102, 205)
Faltan datos	410 (5,7)	31 (2,5)	379 (6,3)
TFGe, ml/min ^a	91,1 (72,6, 110)	89,9 (72,3, 107,5)	91,4 (72,7, 110,7)
Faltan datos	70 (1)	0	70 (1,2)
CACO, mg/g	13 (5, 38,8)	13,2 (5, 34,9)	13 (5, 39,5)
Faltan datos	1.658 (23)	358 (29,3)	1.300 (21,7)

(continúa en la página siguiente)

■ **TABLA 1 - Estadísticas descriptivas para la cohorte completa y estratificadas según los grupos quirúrgico y no quirúrgico (continuación)**

	Cohorte combinada (n = 7.201)	Cirugía metabólica (n = 1.223)	Controles no quirúrgicos (n = 5.978)
Medicación actual			
Insulina	2.282 (31,7)	396 (32,4)	1.886 (31,5)
Medicación para la diabetes diferente de la insulina			
0	1.246 (17,3)	218 (17,8)	1.028 (17,2)
1	3.357 (46,6)	583 (47,7)	2.774 (46,4)
2	1.858 (25,8)	291 (23,8)	1.567 (26,2)
3+	740 (10,3)	131 (10,7)	609 (10,2)
Inhibidores del sistema renina-angiotensina ^b	4.651 (64,6)	768 (62,8)	3.883 (65)
Otros antihipertensivos	5.208 (72,3)	894 (73,1)	4.314 (72,2)
Hipolipemiantes	3.965 (55,1)	634 (51,8)	3.331 (55,7)
Ácido acetilsalicílico	2.976 (41,3)	418 (34,2)	2.558 (42,8)
Warfarina	596 (8,3)	101 (8,3)	495 (8,3)
Seguimiento y pérdida de peso			
Tiempo hasta el último seguimiento, años	4,9 (3,5, 7)	5,4 (3,7, 8)	4,8 (3,5, 6,8)
Pérdida máxima de peso pasados 8-18 meses (%)	4,1 (0, 11,6)	27,3 (20,6, 34,4)	2,8 (0,6, 6,7)
Pérdida máxima de peso pasados 8-18 meses (terciles, %)			
< 1	2.400 (33,3)	17 (1,4)	2.383 (39,9)
1-8	2.401 (33,3)	35 (2,9)	2.366 (39,6)
> 8	2.400 (33,3)	1.171 (95,7)	1.229 (20,6)
Pérdida máxima de peso pasados 8-18 meses (categorías, %)			
< 0 ^c	1.681 (23,3)	11 (0,9)	1.670 (27,9)
0-2,5	1.213 (16,8)	8 (0,7)	1.205 (20,2)
2,5-5	1.062 (14,7)	10 (0,8)	1.052 (17,6)
5-7,5	769 (10,7)	21 (1,7)	748 (12,5)
7,5-10	476 (6,6)	20 (1,6)	456 (7,6)
10-12,5	304 (4,2)	31 (2,5)	273 (4,6)
12,5-15	216 (3)	53 (4,3)	163 (2,7)
15-17,5	182 (2,5)	51 (4,2)	131 (2,2)
17,5-20	149 (2,1)	72 (5,9)	77 (1,3)
20-22,5	156 (2,2)	108 (8,8)	48 (0,8)
22,5-25	146 (2)	112 (9,2)	34 (0,6)
> 25			
> 25	847 (11,8)	726 (59,4)	121 (2)

Se usaron medianas (Q1, Q3) para variables numéricas y recuentos (%) para variables categóricas.

^a Se calculó la TFGe usando la ecuación del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

^b Incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina.

^c Casos con aumento de peso.

CACO: cociente albúmina/creatinina en orina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HDL: colesterol ligado a de lipoproteínas de alta densidad; LDL: ligado a lipoproteínas de baja densidad; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada.

■ Resultados

El análisis contó con un total de 7.201 pacientes, incluidos 1.223 pacientes de cirugía metabólica y 5.978 pacientes no quirúrgicos.

La tabla 1 muestra las estadísticas descriptivas de los participantes del estudio. En total, el 65,5 % de los pacientes fueron mujeres. La mediana de edad, el IMC y la HbA_{1c} para toda la cohorte fueron de 54,6 años

Puntos clave

- El análisis contó con un total de 7.201 pacientes, incluidos 1.223 pacientes de cirugía metabólica y 5.978 pacientes no quirúrgicos.
- La mediana de edad, el IMC y la HbA_{1c} para toda la cohorte fueron de 54,6 años, 42,7 kg/m² y 7,0 %, respectivamente.
- La mediana de pérdida de peso máxima (lograda durante los 8-18 meses posteriores a la fecha de referencia) fue del 27,3 % en el grupo quirúrgico y del 2,8 % en el grupo no quirúrgico.
- La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte completa fue de 4,9 años, desglosados en 5,4 años para pacientes quirúrgicos y 4,8 años para pacientes no quirúrgicos.
- Para los EACM, el mejor modelo continuo careció de efecto interactivo; por lo tanto, fue igual para ambos grupos, lo que sugiere que puede haber algo más que la pérdida de peso que contribuye a la reducción del riesgo de EACM con la cirugía metabólica.

(RIC: 46,1-62,1), 42,7 kg/m² (RIC: 39,4-47,4) y 7,0 % (RIC: 6,4-8,2), respectivamente. En total, el 81,7 % de los participantes tenían hipertensión, el 74,4 % tenían dislipemia y el 31,7 % usaban insulina. Las intervenciones quirúrgicas metabólicas aplicadas fueron: cirugía de derivación gástrica en Y de Roux (n = 810, 66 %), gastrectomía en manga (n = 325, 27 %) y cruce duodenal (n = 2).

La mediana de pérdida de peso máxima (lograda durante los 8-18 meses posteriores a la fecha de referencia) fue del 27,3 % (RIC: 20,6-34,4) en el grupo quirúrgico y del 2,8 % (RIC: -0,6-6,7) en el grupo no quirúrgico. La mediana de tiempo de seguimiento de la cohorte completa fue de 4,9 años (RIC: 3,5-7,0), desglosados en 5,4 años (RIC: 3,7-8) para pacientes quirúrgicos y 4,8 años (RIC: 3,5-6,8) para pacientes no quirúrgicos. Los cambios en el peso y en los biomarcadores medidos en los seguimientos a corto y largo plazo se muestran en la tabla e2 del Suplemento, <http://links.lww.com/SLA/C481>.

La tabla 2 resume las diferencias en el CIA de cada modelo construido en relación con el mejor modelo para dos criterios de valoración del estudio. Cada criterio de valoración tiene un modelo con un valor igual a cero, que es el modelo mejor ajustado. Cuanto más cerca está un valor de cero, más cerca está del mejor modelo. Para los EACM, el mejor

modelo fue un efecto *spline* para la pérdida de peso con efecto de tratamiento constante. Para el criterio de valoración de la mortalidad por cualquier causa, el mejor modelo fue una interacción entre el efecto *spline* y el tratamiento, lo que indica diferentes efectos en los diferentes grupos del estudio.

La figura 1 muestra diferentes modelos con flexibilidad variable y la representación del efecto de la pérdida de peso en los EACM y la mortalidad. Las curvas opacas representan el efecto del mejor modelo de efectos continuos de acuerdo con el CIA, y las curvas transparentes corresponden a los restantes modelos de efectos continuos inferiores. El ancho de la línea representa la densidad relativa observada de la pérdida de peso en ese punto en la cohorte del análisis. Para los EACM, el mejor modelo continuo careció de efecto interactivo; por lo tanto, fue igual para ambos grupos, lo que sugiere que puede haber algo más que la pérdida de peso que contribuye a la reducción del riesgo de EACM con la cirugía metabólica. Para la mortalidad, parece haber un riesgo intercambiable (es decir, curvas con solapamiento) cuando la pérdida de peso es modesta (0-5 %).

La figura 2 muestra el cociente de riesgos instantáneos por aumento porcentual en cada punto de la pérdida de peso para los efectos quirúrgicos y no quirúrgicos tras un promedio ponderado (basado en el CIA) de todos los modelos continuos para los EACM

■ TABLA 2 - Diferencias en el criterio de información de Akaike de cada modelo en relación con el mejor modelo de cada criterio de valoración y parametrización de la pérdida de peso

Criterio de valoración	Efecto	Sin efecto de pérdida de peso	Efecto lineal	Efecto <i>spline</i>		
				Cuantiles combinados	Cuantiles quirúrgicos	Cuantiles no quirúrgicos
EACM	Principal Interacción	14,15 -	15,06 16,41	0 1,35	16,7 21,68	1 5,59
Mortalidad por cualquier causa	Principal Interacción	39,13 -	26,3 22	1,67 0	21,14 21,27	3,04 3,46

Cada criterio de valoración tiene un modelo con un valor de exactamente cero, que es el modelo mejor ajustado. Cuanto más cerca de cero está otro valor, más cerca está del mejor modelo. Las celdas en blanco indican que el modelo no pudo converger (o no es aplicable en caso del modelo sin efecto de pérdida de peso) debido a singularidades en la matriz del diseño.

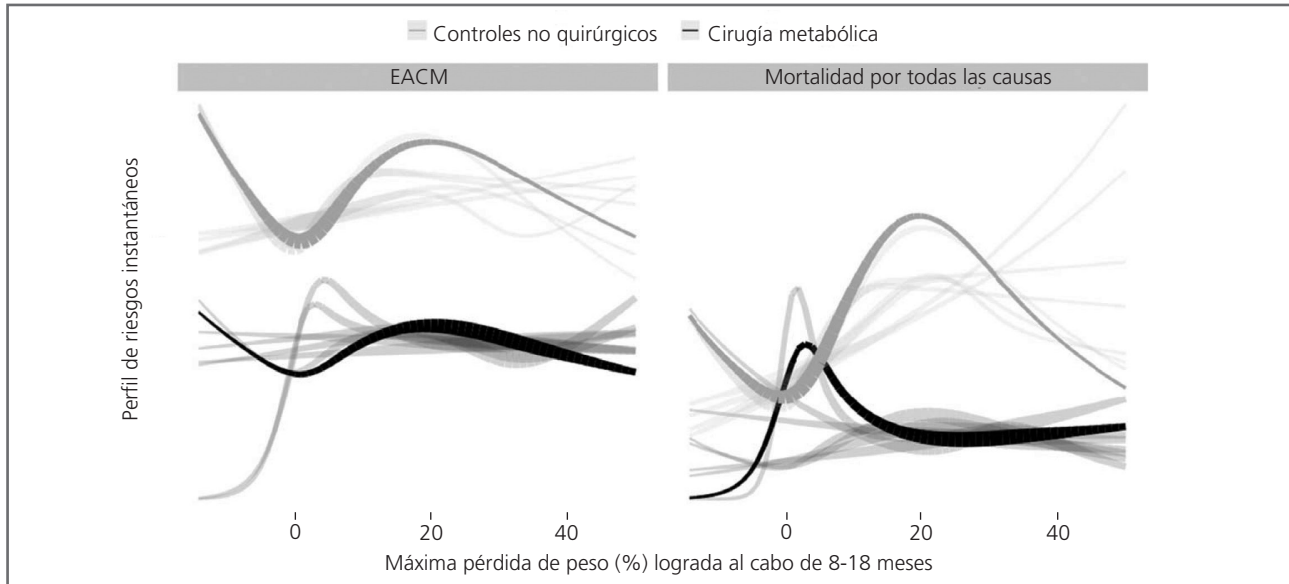


FIGURA 1 ■ Muestra del perfil de riesgos instantáneos ajustado de la pérdida de peso en el riesgo del concepto efectos adversos cardiovasculares mayores (EACM) con seis componentes (gráfico de la izquierda) y la mortalidad por todas las causas (gráfico de la derecha) para cada grupo.

La ausencia de solapamiento de las curvas en el gráfico de la izquierda sugiere que puede haber más factores además de la pérdida de peso que contribuyen a la reducción del riesgo de EACM tras la cirugía metabólica. El gráfico de la derecha indica que parece haber riesgo intercambiable (es decir, solapamiento de curvas) de la mortalidad por cualquier causa, cuando la pérdida de peso es modesta (0-5 %). La anchura de la línea representa la densidad relativa observada de la pérdida de peso en ese punto en la cohorte del análisis. Las curvas opacas representan el efecto del mejor modelo según el criterio de información de Akaike, y las curvas transparentes son los modelos inferiores restantes. HGNA: hígado graso no alcohólico; IMC indica índice de masa corporal.

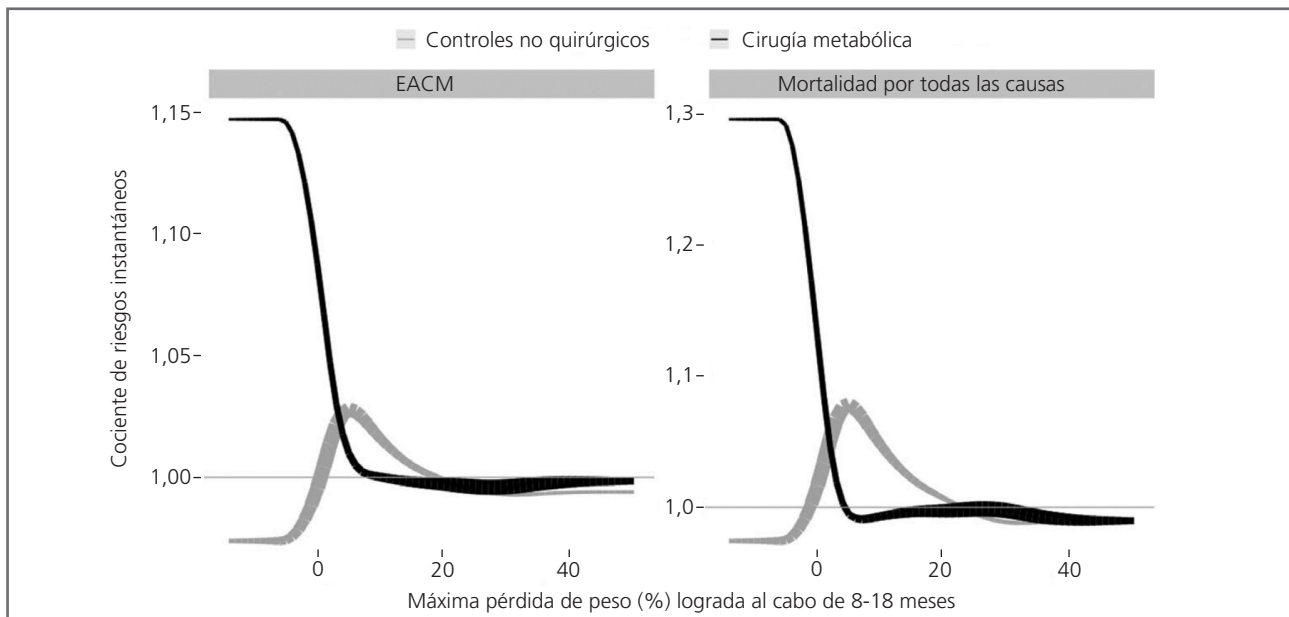


FIGURA 2 ■ Muestra del cociente de riesgos instantáneos por aumento de puntos porcentuales en la pérdida de peso en los grupos quirúrgico y no quirúrgico después de un promedio ponderado (basado en el criterio de información de Akaike) de todos los modelos para el riesgo de efectos adversos cardiovasculares mayores (EACM) con seis componentes (gráfico de la izquierda) y la mortalidad por todas las causas (gráfico de la derecha).

El riesgo está descendiendo en cualquier punto en el que la curva está por debajo del cociente de riesgos instantáneos = 1,00 línea. El riesgo de EACM se redujo después de una pérdida de peso ~ 10 % en el grupo quirúrgico y de ~ 20 % en el grupo no quirúrgico. Para la mortalidad por cualquier causa, el umbral parecía estar más próximo al 5 % de pérdida de peso tras cirugía metabólica y al 20 % en el grupo no quirúrgico. El ancho de la línea representa la densidad relativa observada de la pérdida de peso en ese punto en la cohorte del análisis.

Puntos clave

- *Tras analizar diferentes modelos estadísticos, el riesgo de EACM parece reducirse tras una pérdida de peso de aproximadamente el 10 % tras cirugía metabólica, mientras que este umbral parece ser más bajo para la mortalidad por cualquier causa, aproximadamente del 5 %.*
- *En el grupo no quirúrgico, tanto el riesgo de EACM como la mortalidad por todas las causas se redujeron tras perder una fracción más sustancial de peso, aproximadamente el 20 %.*
- *El presente estudio es un análisis secundario de un amplio estudio de cohortes emparejadas de 13.722 pacientes que documentó una asociación de la cirugía metabólica con una reducción significativa de EACM y de mortalidad por cualquier causa, en comparación con los cuidados habituales, en pacientes con DM2 y un IMC ≥ 30 kg/m².*
- *El objetivo de este subestudio ha sido la identificación del umbral de pérdida de peso para obtener efectos cardiovasculares beneficiosos, excluyendo a los pacientes con seguimiento < 24 meses y los valores de pérdida de peso faltantes.*
- *La inclusión de un gran número de pacientes con diferentes cantidades de pérdida de peso tras los cuidados habituales y tras cirugía metabólica permitió a los autores analizar el umbral mínimo de pérdida de peso usando la generación global de modelos estadísticos.*

y la mortalidad por cualquier causa. Por lo tanto, la figura 2 es una agregación del conjunto heterogéneo de modelos presentados en la figura 1 que tiene en cuenta la superioridad relativa entre los modelos. Por lo tanto, las curvas resultantes en la figura 2 reflejan los principales patrones documentados por los modelos como mejor ajustados a los datos. Tras tener en cuenta las estimaciones ponderadas de un conjunto diverso de modelos, el riesgo de EACM baja tras una pérdida aproximada del 10 % del peso en el grupo quirúrgico y del 20 % en el grupo no quirúrgico. Para la mortalidad por cualquier causa, el umbral para el efecto beneficioso de la pérdida de peso fue aparentemente del 5 % tras cirugía metabólica y del 20 % en el grupo no quirúrgico.

■ Discusión

El presente estudio se realizó con el objetivo de detectar la pérdida de peso mínima necesaria para lograr efectos cardiovasculares beneficiosos en pacientes con obesidad y DM2. Tras analizar diferentes modelos estadísticos, el riesgo de EACM parece reducirse tras una pérdida de peso de aproximadamente el 10 % tras cirugía metabólica, mientras que este umbral parece ser más bajo para la mortalidad por cualquier causa, aproximadamente del 5 %. En el grupo no quirúrgico, tanto el riesgo de EACM como la mortalidad por todas las causas se redujeron tras perder una fracción más sustancial de peso, aproximadamente el 20 %.

El presente estudio es un análisis secundario de un amplio estudio de cohortes emparejadas de 13.722 pacientes que documentó una asociación de la cirugía metabólica con una reducción significativa de EACM y de mortalidad por cualquier causa, en comparación con los cuidados habituales, en pacientes con DM2 y un IMC ≥ 30 kg/m². En el estudio original, las tasas de incidencia acumulada a ocho años fueron inesperadamente altas; un 48 % de los pacientes no quirúrgicos experimentaron EACM, en comparación con el 31 % de los pacientes so-

metidos a cirugía metabólica, con un cociente de riesgos instantáneos ajustado de 0,61 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,55-0,69). El efecto de la cirugía metabólica en la mortalidad resultó especialmente sorprendente, con una reducción absoluta del 7,8 % (IC del 95 %: 5,4-10,3) a lo largo de ocho años y un cociente de riesgos instantáneos ajustado de 0,59 (IC del 95 %: 0,48-0,72)¹². Esos hallazgos fueron coherentes con varios otros estudios comparativos observacionales que mostraron efectos beneficiosos de la cirugía metabólica para el sistema cardiovascular y la supervivencia^{11,18,19}. El objetivo de este subestudio ha sido la identificación del umbral de pérdida de peso para obtener efectos cardiovasculares beneficiosos, excluyendo a los pacientes con seguimiento < 24 meses y los valores de pérdida de peso faltantes. La inclusión de un gran número de pacientes con diferentes cantidades de pérdida de peso tras los cuidados habituales y tras cirugía metabólica permitió a los autores analizar el umbral mínimo de pérdida de peso usando la generación global de modelos estadísticos.

La obesidad es un factor de riesgo establecido para la morbilidad, la discapacidad y la mortalidad. Los ensayos de intervención con pérdida de peso, ya sean intervenciones quirúrgicas o no quirúrgicas⁷⁻¹⁰, documentan una mejora en varios factores de riesgo metabólicos y cardiovasculares. Sin embargo, existe una controversia clínica sobre los efectos de la pérdida de peso no quirúrgica intencionada en la morbimortalidad cardiovascular. Ensayos clínicos aleatorizados^{7,20}, incluido el ensayo Look AHEAD, y estudios observacionales²¹ no han logrado demostrar un efecto beneficioso para la supervivencia con las intervenciones de pérdida de peso intencionada no quirúrgica. Los resultados de metaanálisis de ECA también han resultado heterogéneos. Aunque un metaanálisis de 15 ECA con pérdida de peso no quirúrgica que incluyeron a 17.186 participantes demostró un riesgo marginalmente más bajo de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo [RR]: 0,85 [IC del 95 %: 0,73-1,00]) con la pérdi-

da intencionada de 5,5 kg de peso²², otro metaanálisis que analizó a 18.887 pacientes diabéticos publicó que la pérdida de peso estuvo sorprendentemente asociada con un aumento del riesgo de la mortalidad por todas las causas (RR: 1,15 [IC del 95 %: 1,04-1,28])²³. La pérdida de peso modesta y temporal que suele lograrse con modificaciones del estilo de vida y tratamiento médico probablemente no sea suficiente para producir una reducción de la mortalidad en esos estudios. El análisis de los autores indica que se necesitaría una pérdida de aproximadamente el 20 % del peso con tratamiento no quirúrgico para observar efectos beneficiosos cardiovasculares y en la supervivencia que fueran significativos. Aunque no se ha comprobado en condiciones de ECA, numerosos estudios observacionales han demostrado que una pérdida de peso sustancial y duradera tras cirugía metabólica está asociada a un menor riesgo de mortalidad^{11,12,18,19}. Los hallazgos de los autores indicaron que una pérdida de peso > 5-10 % inducida quirúrgicamente se asocia a una mejora de los resultados cardiovasculares y de la mortalidad.

Aunque una pérdida de peso grande y sostenida inducida quirúrgicamente tiene unos efectos fisiológicos considerables, cada vez hay más evidencias que indican que algunas de las mejorías metabólicas observadas tras la cirugía metabólica están relacionadas con cambios fisiológicos en el tracto gastrointestinal alterado y son parcialmente independientes del cambio en el peso. Se cuenta con evidencia reciente que subraya el importante papel del tracto gastrointestinal en la patogénesis de la DM2. Tras la cirugía metabólica se han podido demostrar cambios en la secreción posprandial de hormonas derivadas del intestino (p. ej., péptido similar al glucagón tipo 1), así como en el metabolismo de los ácidos biliares, la detección de nutrientes y la utilización de glucosa, y también en el microbioma intestinal. Este conjunto de cambios favorables puede reducir la producción hepática de glucosa, aumentar la absorción de glucosa por el tejido, potenciar la

sensibilidad a la insulina y mejorar la función de las células beta^{24,25}. Esos cambios pueden explicar una mejora en los perfiles metabólicos tras la cirugía que es superior al que cabría esperar por la pérdida de peso únicamente²⁶ y pueden contribuir a los efectos beneficiosos de la cirugía metabólica para el sistema cardiovascular. Los hallazgos de este estudio respaldan la presencia de mecanismos independientes de la pérdida de peso que protegen frente a los EACM y la mortalidad. En general, el efecto positivo se mantuvo tras introducir ajustes según las cantidades de peso perdido, lo que sugiere que para los EACM y para la mortalidad por todas las causas hay efectos beneficiosos diferentes de la pérdida de peso sola que contribuyen a reducir el riesgo. La excepción fue el criterio de valoración de la mortalidad por cualquier causa, para el cual la realización de cirugía con sólo una pérdida de peso modesta (0-5 %) puede no dar lugar a reducción del riesgo.

Este estudio tiene varias limitaciones. Es un estudio observacional retrospectivo y sus hallazgos deben interpretarse teniendo en cuenta todas las limitaciones del diseño retrospectivo, incluidos el sesgo de selección y los factores de confusión. Los errores de codificación, de clasificación y de diagnóstico, así como los datos faltantes en las HCE son problemas reconocidos con este tipo de estudio. Aunque los resultados de un ECA resolverían esos problemas, un estudio de este tipo requeriría un gran tamaño de muestra de pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos durante un período prolongado para estudiar los criterios de valoración cardiovasculares y la mortalidad. Los autores usaron la pérdida de peso máxima que se logró entre los 8 y los 18 meses posteriores a la fecha de referencia como variable independiente para analizar su efecto en los criterios de valoración del estudio. Los autores eligieron ese período de tiempo porque la máxima pérdida metabólica tras la cirugía metabólica suele lograrse durante ese período de tiempo tras la cirugía. Sin embargo, los pesos de los pacientes podrían aumentar o disminuir

Puntos clave

- *El análisis de los autores indica que se necesitaría una pérdida de aproximadamente el 20 % del peso con tratamiento no quirúrgico para observar efectos beneficiosos cardiovasculares y en la supervivencia que fueran significativos.*
- *Los hallazgos de los autores indicaron que una pérdida de peso > 5-10 % inducida quirúrgicamente se asocia a una mejora de los resultados cardiovasculares y de la mortalidad.*
- *Aunque una pérdida de peso grande y sostenida inducida quirúrgicamente tiene unos efectos fisiológicos considerables, cada vez hay más evidencias que indican que algunas de las mejorías metabólicas observadas tras la cirugía metabólica están relacionadas con cambios fisiológicos en el tracto gastrointestinal alterado y son parcialmente independientes del cambio en el peso.*
- *Se cuenta con evidencia reciente que subraya el importante papel del tracto gastrointestinal en la patogénesis de la DM2. Tras la cirugía metabólica se han podido demostrar cambios en la secreción posprandial de hormonas derivadas del intestino (p. ej., péptido similar al glucagón tipo 1), así como en el metabolismo de los ácidos biliares, la detección de nutrientes y la utilización de glucosa, y también en el microbioma intestinal*

Puntos clave

- *En conclusión, este amplio estudio de cohortes emparejadas sugiere los umbrales mínimos de pérdida de peso para reducir el riesgo de EACM y de mortalidad por todas las causas en pacientes con obesidad y DM2.*
- *Aunque el umbral no sería el mismo para cada paciente, lograr un umbral de pérdida de peso de entre el 5 % y el 10 % tras cirugía metabólica estaría asociado a una reducción del riesgo de mortalidad y de EACM, mientras que en los pacientes no quirúrgicos el umbral para observar esos efectos beneficiosos estaría en el 20 %.*

considerablemente tras ese período de tiempo, lo que afectaría de alguna manera al riesgo de las variables estudiadas. Y lo que es más importante; no se sabe si los pacientes del grupo no quirúrgico, a diferencia de los pacientes quirúrgicos, estuvieron expuestos a alguna intervención con la intención de perder peso. Por lo tanto, la pérdida de peso observada en el grupo no quirúrgico entre los 8 y 18 meses posteriores a la fecha de referencia podría ser no intencionada y secundaria al desarrollo de una enfermedad. Ésta puede ser una explicación alternativa para no observar ningún efecto beneficioso cardiovascular ni en la supervivencia en pacientes no quirúrgicos que habían perdido menos peso hasta que perdieron > 20 % de su peso. No fue posible determinar las causas de muerte. Además, la mediana del tiempo de seguimiento fue de cinco años, y un seguimiento más prolongado puede cambiar los resultados.

En conclusión, este amplio estudio de cohortes emparejadas sugiere los umbrales mínimos de pérdida de peso para reducir el riesgo de EACM y de mortalidad por todas las causas en pacientes con obesidad y DM2.

Aunque el umbral no sería el mismo para cada paciente, lograr un umbral de pérdida de peso de entre el 5 % y el 10 % tras cirugía metabólica estaría asociado a una reducción del riesgo de mortalidad y de EACM. No obstante, el umbral para observar esos efectos beneficiosos estaría en el 20 % del peso en los pacientes no quirúrgicos.

Además, en el análisis de los autores, el efecto de la cirugía todavía se mantenía tras tener en cuenta la pérdida de peso, lo que puede sugerir la presencia de efectos beneficiosos de la cirugía metabólica sobre la reducción del riesgo de EACM y de la mortalidad independientes de la pérdida de peso.

■ Referencias bibliográficas

1. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120 813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*. 2017;2: e277–e285.
2. Bhaskaran K, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, et al. Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 36 million adults in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:944–953.
3. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3:280–287.
4. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867–1872.
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 suppl 2): S102–S138.
6. American Diabetes Association. 8. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(suppl 1):S89–S97.
7. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:145–154.
8. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*. 2018;319:266–278.
9. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376:641–651.
10. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:964–973.
11. Aminian A, Nissen SE. Success (but unfinished) story of metabolic surgery. *Diabetes Care*. 2020;43:1175–1177.
12. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA*. 2019;322:1271–1282.
13. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Predicting 10-year risk of end-organ complications of type 2 diabetes with and without metabolic surgery: a machine learning approach. *Diabetes Care*. 2020;43:852–859.
14. Milinovich A, Kattan MW. Extracting and utilizing electronic health data from Epic for research. *Ann Transl Med*. 2018;6:42.
15. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. Mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45:1–67.
16. Frank E Harrell Jr. rms: Regression Modeling Strategies: R package version 5.1-2. Cran R website. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/rms/index.html>. 2018. Accessed April 17, 2020.
17. R Core Team. R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing website. Available at: <https://www.Rproject.org/>. 2018. Accessed April 17, 2020.

18. Moussa O, Ardissino M, Heaton T, et al. Effect of bariatric surgery on long-term cardiovascular outcomes: a nationwide nested cohort study. *Eur Heart J*. 2020;ii:ehaa069. doi:10.1093/eurheartj/ehaa069.
19. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, et al. Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA*. 2018;320:1570–1582.
20. Shea MK, Nicklas BJ, Houston DK, et al. The effect of intentional weight loss on all-cause mortality in older adults: results of a randomized controlled weight-loss trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:839–846.
21. Køster-Rasmussen R, Simonsen MK, Siersma V, et al. Intentional weight loss and longevity in overweight patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2016;11:e0146889.
22. Kritchevsky SB, Beavers KM, Miller ME, et al. Intentional weight loss and all-cause mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2015;10:e0121993.
23. Chen Y, Yang X, Wang J, et al. Weight loss increases all-cause mortality in overweight or obese patients with diabetes: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12075.
24. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of diabetes improvement following bariatric/metabolic surgery. *Diabetes Care*. 2016;39:893–901.
25. Chondronikola M, Harris LL, Klein S. Bariatric surgery and type 2 diabetes: are there weight loss-independent therapeutic effects of upper gastrointestinal bypass? *J Intern Med*. 2016;280:476–486.
26. Aminian A, Jamal M, Augustin T, et al. Failed surgical weight loss does not necessarily mean failed metabolic effects. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17:682–684.

- Xavier Muller, Kayvan Mohkam, Matteo Mueller, Andrea Schlegel, Federica Dondero, Ailton Sepulveda, Eric Savier, Olivier Scatton, Petru Bucur, Ephrem Salame, Heithem Jeddou, Laurent Sulpice, Gabriella Pittau, Marc-Antoine Allard, Jean-Yves Mabrut, Philipp Dutkowski, Pierre-Alain Clavien y Mickael Lesurtel

Perfusión hipotérmica oxigenada frente a perfusión regional normotérmica en trasplante de hígado procedente de donación tras muerte circulatoria controlada

Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico (ensayo ESCO)

Ann Surg 2020;272:751-758

Objetivo: Comparar la perfusión hipotérmica oxigenada (HOPE) frente a la perfusión regional normotérmica (PRN) en el trasplante de hígado procedente de donación tras muerte cardíaca controlada (DMCc).

Resumen de datos previos: El trasplante de hígado procedente de DMCc está asociado a tasas más altas de pérdida del injerto. Estrategias de conservación dinámica tales como la PRN y la HOPE pueden ofrecer un uso más seguro de los injertos de DMCc.

Métodos: Estudio de cohortes comparativo retrospectivo de evaluación de las evoluciones tras el trasplante de hígado procedente de DMCc en un centro suizo (HOPE) y seis franceses (PRN). El criterio de valoración principal fue la supervivencia del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año.

Resultado: Se trasplantaron un total de 132 y 93 injertos de hígado tras PRN y HOPE, respectivamente. Los injertos con PRN provenían de donantes más jóvenes (50 frente a 61 años, $p < 0,001$), con isquemia caliente funcional más breve (22 frente a 31 minutos, $p < 0,001$) y un riesgo predicho global más bajo de pérdida del injerto (escala de riesgo UK-DCD de 6 frente a 9 puntos, $p < 0,001$). La supervivencia del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año fue del 93 % frente al 86 % ($p = 0,125$) y del 95 % frente al 93 % ($p = 0,482$) con PRN y HOPE, respectivamente. No se observaron diferencias en las estructuras biliares no anastomóticas, en la falta de funcionamiento primaria ni en la trombosis arterial hepática en la cohorte total ni en la comparación de 32 frente a 32 receptores emparejados por puntuación de propensión.

Conclusión: La PRN y la HOPE en la DMCc lograron tasas de supervivencia de receptores e injertos tras el trasplante superiores al 85 % y similares a los valores de referencia observados en el trasplante de hígado procedente de donación tras muerte cerebral estándar. Los injertos de la cohorte HOPE provinieron de donantes de edad más avanzada y tuvieron tiempos de isquemia caliente más prolongados, por lo que, en consecuencia, lograron tasas de utilización más altas. Por lo tanto, se necesitan ensayos controlados aleatorizados con análisis por intención de tratar para seguir comparando ambas estrategias de conservación, especialmente para combinaciones donante-receptor de alto riesgo.

Puntos clave

- *El trasplante de hígado (TH) de una donación tras muerte cardíaca controlada (DMCc) es una estrategia prometedora para rescatar a los pacientes con hepatopatía terminal y reducir los abandonos de la lista de espera.*
- *Para reducir el riesgo asociado a los injertos de DMCc y respetar a la vez las limitaciones éticas y normativas locales del proceso de donación en todo el mundo, se han aplicado en la práctica clínica dos estrategias dinámicas principales de conservación, la perfusión regional normotérmica (PRN o NRP, por sus siglas en inglés) y la perfusión hipotérmica oxigenada (HOPE, por sus siglas en inglés).*
- *La PRN en el donante antes de la obtención del injerto seguida de conservación en frío estática puede reducir la incidencia tanto de pérdida del injerto como de complicaciones biliares de tipo isquémico tras el TH de DMCc.*
- *Otra estrategia de conservación es aplicar conservación en frío estática seguida de HOPE al final de la isquemia de los injertos de hígado tras su obtención. Se ha demostrado que la HOPE permite el trasplante para combinaciones donante-receptor de alto riesgo con DMCc.*
- *Este estudio se realizó con el objetivo de proporcionar la primera gran comparación multicéntrica a escala internacional de las evoluciones tras PRN y HOPE en el TH con DMCc.*

El trasplante de hígado (TH) de una donación tras muerte cardíaca controlada (DMCc) es una estrategia prometedora para rescatar a los pacientes con hepatopatía terminal y reducir los abandonos de la lista de espera¹. Durante el proceso de DMCc, no obstante, los períodos de hipoperfusión y de parada circulatoria en el donante causan exposición del injerto hepático a lesión por isquemia caliente perjudicial, lo que puede alterar su funcionalidad tras el trasplante²⁻³. En consecuencia, los receptores de injertos de DMCc presentan mayor riesgo de pérdida del injerto relacionada principalmente con tasas más altas de no función primaria o de complicaciones biliares, sobre todo estenosis no anastomóticas, con la necesidad de retrasplante⁴⁻⁶.

Para reducir el riesgo asociado a los injertos de DMCc y respetar a la vez las limitaciones éticas y normativas locales del proceso de donación en todo el mundo, se han aplicado en la práctica clínica dos estrategias dinámicas principales de conservación, la perfusión regional normotérmica (PRN o NRP, por sus siglas en inglés) y la perfusión hipotérmica oxigenada (HOPE, por sus siglas en inglés)⁷.

La PRN en el donante antes de la obtención del injerto seguida de conservación en frío estática puede reducir la incidencia tanto de pérdida del injerto como de complicaciones biliares de tipo isquémico tras el TH de DMCc⁸⁻⁹. También puede ser una técnica beneficiosa para diferentes tipos de órganos del mismo donante. Otra estrategia de conservación es aplicar conservación en frío estática seguida de HOPE al final de la isquemia de los injertos de hígado tras su obtención¹⁰. Se ha demostrado que la HOPE permite el trasplante para combinaciones donante-receptor de alto riesgo con DMCc¹¹. A pesar de esos prometedores resultados, todavía no se ha realizado una comparación directa. Por ello, este estudio se realizó con el objetivo de proporcionar la primera gran comparación multicéntrica a escala internacional de las evoluciones tras PRN y HOPE en el TH con DMCc.

Métodos

■ **Diseño del estudio**

Este estudio es retrospectivo y compara criterios de valoración tras el TH con DMCc en una cohorte con PRN formada por pacientes de seis centros franceses de gran volumen y una cohorte con HOPE del Hospital Universitario de Zurich, Suiza. El período del estudio abarcó cuatro años (2015-2019) en la cohorte francesa y seis años (2012-2019) en la cohorte de Zurich. Se evaluaron las evoluciones hasta el 1 de enero de 2020.

En Francia, el programa de DMCc tiene alcance nacional y la obtención de los injertos de hígado en condiciones de DMCc se realiza exclusivamente mediante PRN. Todos los centros franceses incluidos en este estudio siguen el mismo procedimiento de DMCc estandarizado por la agencia nacional de donación de órganos¹². Las autoridades francesas han elegido un enfoque escalonado en la selección de donantes para DMCc, por ejemplo limitando la edad de los donantes a < 61 años hasta mayo de 2017, posteriormente a < 66 años hasta junio de 2018 y después a < 71 años hasta la actualidad. Los criterios detallados fueron: tiempo de isquemia fría (TIF) previsto ≤ 8 horas, edad del donante ≤ 71 años, tiempo de isquemia caliente de donante funcional (ICDf) < 45 minutos y ausencia de flujo < 25 minutos, aumento de transaminasas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT]) inferior a cuatro veces el valor normal máximo durante la PRN, biopsia del injerto hepático con sección congelada que muestra esteatosis macrovesicular < 20 % y al menos 60 minutos de PRN¹³.

En Suiza, el programa de DMCc se estableció en 2012. A diferencia del programa francés, la selección de injertos se realizó exclusivamente durante HOPE, tomando como base datos de modelos animales y avances recientes en la evaluación del metabolismo mitocondrial (material complementario, <http://links.lww.com/SLA/C422>)¹⁴⁻¹⁶.

■ PRN *in situ*

La PRN es un sistema de perfusión basado en oxigenación por membrana extracorpórea y aplicado al donante antes de iniciarse la obtención del órgano. Tras la parada cardíaca del donante, se exigió un período de «no actuación» de cinco minutos de duración antes de certificar la muerte cerebral. A continuación, se introdujeron cánulas en la arteria femoral siguiendo guías colocadas previamente para reconstituir el flujo de sangre a temperaturas fisiológicas hacia los órganos del donante potencial (canulación de vasos *post mortem*). Cabe señalar que se administró al donante heparina al retirar el tratamiento (300 UI/kg) para prevenir la formación de coágulos. La duración mínima requerida de la PRN para proceder a la obtención fue de 60 minutos. Una vez finalizada la PRN, se lavaron los órganos en frío y se realizó una obtención estándar seguida de conservación en frío estática (material complementario, <http://links.lww.com/SLA/C422>).

■ HOPE *ex vivo*

En el marco de la HOPE, se realizó una obtención multiorgánica superrápida en bloque. Tras la documentación de la parada circulatoria, se confirmó el diagnóstico de muerte cerebral tras un período de no actuación de 10 minutos (reducido a cinco minutos desde 2018). Es importante señalar que no se administró heparina al donante al retirar el tratamiento. Tras el diagnóstico de muerte cerebral, se canuló la arteria ilíaca unilateralmente tras laparotomía y se lavaron los órganos con solución Institute-George-Lopez-1. Para transportar el injerto al centro de trasplantes se usó conservación en frío estática.

Tras la preparación de banco, se realizó la HOPE usando el dispositivo Liver Assist (Organ Assist). La perfusión hepática *ex vivo* se realizó a través de la vena porta únicamente, con oxigenación activa y presión y flujo bajos (3 mmHg, 150-300 ml/min). Se utilizó la solución Machine Perfusion de la University of Wisconsin (Belzer MPS) como solución de perfusión para todos los procedi-

mientos de HOPE (material suplementario, <http://links.lww.com/SLA/C422>). Tras 30 minutos de perfusión, se evaluó la calidad del injerto mediante análisis espectroscópico con fluorescencia del perfundido, como se ha descrito previamente¹⁶.

■ Criterios de valoración y definiciones

El criterio de valoración principal fue la supervivencia del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año.

Entre los criterios de valoración secundarios estuvieron los indicadores precoces de la función del injerto (índice internacional normalizado [INR], factor V), el nivel de transaminasas hepáticas (ALT, AST) y la escala compuesta para disfunción precoz del aloinjerto (DPA) de Olthoff y colaboradores¹⁷.

De definió el tiempo de isquemia caliente de donante funcional (ICDf) como el tiempo transcurrido desde una presión arterial media por debajo de 50 mmHg hasta la perfusión aórtica fría en la cohorte HOPE y desde una. La isquemia caliente asistólica presión arterial media por debajo de 45 mmHg hasta el inicio de la perfusión en la cohorte PRN. Se inició al producirse la parada cardíaca.

Los investigadores definieron tres fases principales de conservación del injerto hepático: 1) duración de la conservación en frío estática, que es común a la HOPE y la PRN; 2) duración de la HOPE o la PRN, y 3) conservación *ex vivo* total, que se define como el lapso de tiempo entre el pinzamiento de la aorta en el donante y la reperfusion del injerto en el receptor.

Se definió la tasa de utilización del injerto de hígado como la proporción de injertos de hígado que se trasplantaron tras el inicio de la retirada del tratamiento en los potenciales donantes de injerto hepático.

Se definió la estenosis biliar no anastomótica (ENA) como estenosis intrahepática multifocal, unifocal o hiliar con o sin presencia de trombosis de la arteria hepática (TAH) o

Puntos clave

- La PRN es un sistema de perfusión basado en oxigenación por membrana extracorpórea y aplicado al donante antes de iniciarse la obtención del órgano. La duración mínima requerida de la PRN para proceder a la obtención fue de 60 minutos.
- En el marco de la HOPE, se realizó una obtención multiorgánica superrápida en bloque.
- El criterio de valoración principal fue la supervivencia del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año.
- Entre los criterios de valoración secundarios estuvieron los indicadores precoces de la función del injerto (índice internacional normalizado [INR], factor V), el nivel de transaminasas hepáticas (ALT, AST) y la escala compuesta para disfunción precoz del aloinjerto (DPA) de Olthoff y colaboradores.
- Los investigadores definieron tres fases principales de conservación del injerto hepático: 1) duración de la conservación en frío estática, que es común a la HOPE y la PRN; 2) duración de la HOPE o la PRN, y 3) conservación *ex vivo* total, que se define como el lapso de tiempo entre el pinzamiento de la aorta en el donante y la reperfusion del injerto en el receptor.

Puntos clave

- Durante el período del estudio se obtuvieron y trasplantaron satisfactoriamente 132 y 93 injertos de hígado procedentes de DMCC tras PRN y HOPE, respectivamente.
- La mediana del seguimiento tras el TH fue de 20 meses (rango intercuartílico [RIC]: 9-25) y 28 (RIC: 15-248) meses con PRN y HOPE, respectivamente.
- Los hígados obtenidos mediante HOPE provenían de donantes de mayor edad (61 frente a 50 años) con tiempos de ICDf más prolongados (31 frente a 22 minutos), con resultado de un índice de riesgo del donante (IRD) más alto (2,47 frente a 2,01).
- En general, los receptores tenían puntuaciones labMELD bajas; presentaban carcinoma hepatocelular el 55 % y el 45 % de los grupos PRN y HOPE, respectivamente.
- En general, la combinación donante-receptor presentó un riesgo predicho más alto de pérdida del injerto en la cohorte HOPE (puntuación de riesgo UK-DCD de 6 puntos frente a 9 puntos).

complicaciones arteriales concomitantes. La ENA se detectó clínicamente y se confirmó mediante colangiografía por resonancia magnética.

■ **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se expresan en cantidades y porcentajes, y las variables continuas se expresan como medianas con rango intercuartílico. Las variables continuas se compararon usando la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon usando la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Se consideraron los valores de $p < 0,05$ como estadísticamente significativos. Las tasas de supervivencia se estimaron usando métodos de Kaplan-Meier, realizándose las comparaciones de grupos usando pruebas de rango logarítmico.

Para introducir ajustes para los desequilibrios en covariables entre los dos grupos, los investigadores realizaron un emparejamiento por puntuación de propensión. Se calculó la puntuación de propensión usando un modelo de regresión logística binario no parsimonioso, con la asignación del tratamiento como criterio de valoración (PRN frente a HOPE) y las seis variables de la puntuación de riesgo UK-DCD (edad del donante, índice de masa corporal del donante, edad del receptor, tiempo de ICDf y TIF) como covariables⁵ (detalles en el material complementario, <http://links.lww.com/SLA/C422>). Se obtuvieron las aprobaciones de las comisiones de ética locales y nacional de las instituciones francesas y la aprobación de la comisión de ética suiza local (KEK 2019-0100).

■ **Resultados**

Durante el período del estudio se obtuvieron y trasplantaron satisfactoriamente 132 y 93 injertos de hígado procedentes de DMCC tras PRN y HOPE, respectivamente. Debido a los criterios de selección de donantes más restrictivos en la cohorte PRN, la tasa de utilización de los injertos de hígado fue significativamente más baja en esa

cohorte que en la cohorte HOPE (63 % frente a 81 %, $p < 0,001$, figura 1). La mediana del seguimiento tras el TH fue de 20 meses (rango intercuartílico [RIC]: 9-25) y 28 (RIC: 15-248) meses con PRN y HOPE, respectivamente.

Los hígados obtenidos mediante HOPE provenían de donantes de mayor edad (61 frente a 50 años, $p < 0,0001$) con tiempos de ICDf más prolongados (31 frente a 22 minutos, $p < 0,001$), con resultado de un índice de riesgo del donante (IRD) más alto (2,47 frente a 2,01, $p < 0,001$) (tabla 1). En la cohorte PRN, la obtención empezó tras una mediana de 184 minutos de PRN en el donante, seguida de conservación en frío estática durante 5,7 horas (RIC: 4,7-6,6) antes de la implantación. Los injertos de hígado obtenidos con HOPE primero tuvieron 4 horas (RIC: 3,1-5) de conservación en frío, seguidas de una mediana de 132 minutos de HOPE y posterior trasplante. La mediana de conservación *ex vivo* total fue de 5,7 y 6,4 horas tras PRN y HOPE, respectivamente ($p < 0,001$).

En general, los receptores tenían puntuaciones labMELD bajas; presentaban carcinoma hepatocelular el 55 % y el 45 % de los grupos PRN y HOPE, respectivamente ($p = 0,96$). En general, la combinación donante-receptor presentó un riesgo predicho más alto de pérdida del injerto en la cohorte HOPE (puntuación de riesgo UK-DCD de 6 puntos frente a 9 puntos, $p < 0,001$) (tabla 2).

■ **Función y lesión precoces del injerto**

La liberación de ALT y AST en suero llegó al máximo durante las primeras 24 horas tras el trasplante, con medianas más altas de valores máximos tras HOPE (ALT: 1.197 frente a 594; AST 1.302 frente a 489, $p < 0,001$; material complementario figura S1, <http://links.lww.com/SLA/C422>). Este hecho se tradujo en un 68 % de disfunción precoz del aloinjerto (DPA) en la cohorte HOPE, en comparación con un 20 % en la cohorte con ($p < 0,001$). La función hepática sintética expresada por el factor V y el INR mejoró rápidamente durante las prime-

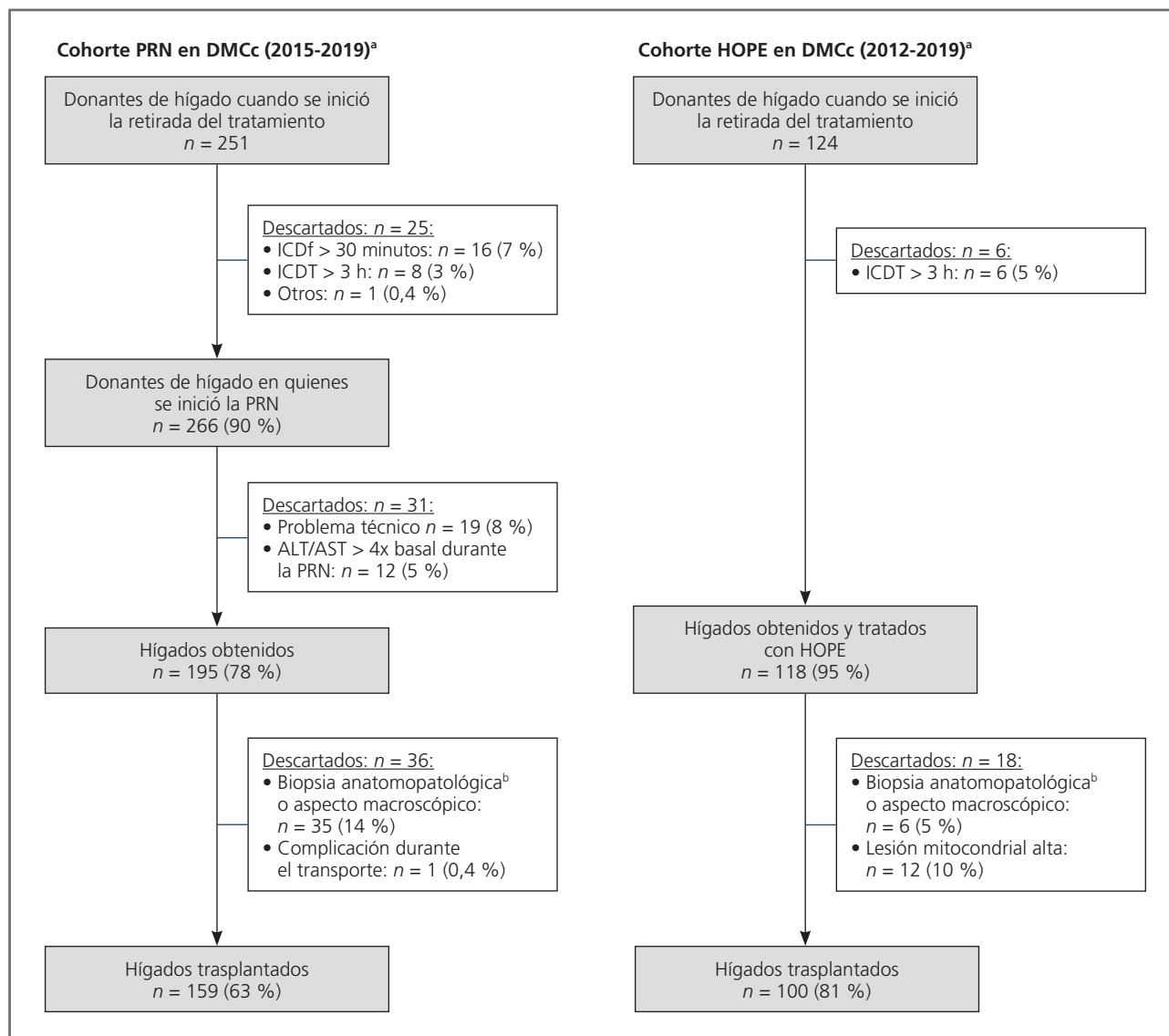


FIGURA 1 ■ Tasas de utilización y razones para el descarte de injertos.

^a Para proporcionar una visión global completa, los autores incluyeron en esta figura a todos los donantes y todos los injertos de hígado hasta el 1 de enero de 2020; por ello, el número total es superior a la población real del estudio, cuyo período de seguimiento finalizó el 01,01,2020. ^b En la PRN se definió la biopsia anatomopatológica como cirrosis, fibrosis > F1, macroesteatosis > 20 %; en la HOPE, la biopsia patológica se definió como cirrosis, fibrosis > F1, macroesteatosis > 60 %. DMCC: donación tras muerte cardíaca controlada; ICDf: isquemia caliente de donante funcional; ICDT: isquemia caliente de donante total; HOPE: perfusión hipotérmica oxigenada; PRN: perfusión regional normotérmica.

ras 48 horas tras el TH en ambas cohortes y llegó a la meseta después del día 5 postoperatorio. Los niveles ALT/AST se redujeron hasta niveles similares en ambos grupos (figura 2).

■ **Supervivencia del injerto y del paciente**
La supervivencia del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año fue

del 93 % frente al 86 % y del 95 % frente al 93 % tras PRN y tras HOPE, respectivamente ($p = 0,12$; $p = 0,48$) (figura 3). No se observaron diferencias significativas para ENA (4,5 % frente a 8,6 %, $p = 0,22$), la no función primaria (2,3 % frente a 4,3 %, $p = 0,39$) y la TAH (3 % frente a 2,2 %, $p = 0,69$) entre los grupos PRN y HOPE, respectivamente (tabla 3).

Puntos clave

- La supervivencia del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año fue del 93 % frente al 86 % y del 95 % frente al 93 % tras PRN y tras HOPE, respectivamente.

■ **TABLA 1 - Características de los donantes, el injerto y la conservación**

	PNR (n = 132)	HOPE (n = 93)	Valor de p
Edad del donante, años	50 (39-59)	61 (52-71)	< 0,001
IMC del donante, kg/m ²	24 (22-27)	26,1 (24-27,8)	< 0,001
Causa de la muerte, n (%)			
Accidente cerebrovascular	42 (31,8)	28 (30,1)	0,785
Lesión cerebral hipóxica	57 (43,2)	48 (51,6)	0,212
Trauma	33 (25)	17 (18,2)	0,232
Ingreso del donante en UCI, días	9 (6-15,5)	4 (3-7)	< 0,001
AST del donante (UI)	51 (31-79,5)	68 (40-111)	0,001
ALT del donante (UI)	42 (26,5-90,5)	61 (29-94)	0,276
GGT del donante (UI)	88 (41-191)	62 (27-155)	0,037
Isquemia caliente del donante total, min	31 (26,5-36)	35 (30-39)	< 0,001
Isquemia caliente del donante funcional, min	22 (19-26)	31 (26-35)	< 0,001
Isquemia caliente del donante en asistolia, min	17 (15-20)	19 (17-21)	0,017
Equipo de atención, n (%)			
Local	81 (61,4)	65 (69,9)	0,187
Regional	51 (35,1)	28 (30,1)	0,187
Duración de la PRN, min	184 (159-207)	–	–
Conservación en frío estática, h	5,7 (4,7-6,6)	4 (3,1-5)	< 0,001
Duración de la HOPE, min	–	132 (105-165)	–
Conservación ex vivo total, h	5,7 (4,7-6,6)	6,4 (5,6-7,4)	< 0,001
Solución de conservación en frío, n (%)			
IGL-1	96 (72,7)	93 (100)	< 0,001
Scot 15	34 (25,7)	0 (0)	< 0,001
Custodiol	2 (1,5)	0 (0)	< 0,001

Las variables categóricas se expresan en cantidades y porcentajes, y las variables continuas se expresan como mediana con rango intercuartílico.

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma-glutamyl transferasa; IGL-1: Institute-George-Lopez-1; IMC: índice de masa corporal; HOPE: perfusión hipotérmica oxigenada; PRN: perfusión regional normotérmica; UCI: unidad de cuidados intensivos; UI: unidades internacionales.

Puntos clave

- *Tras el emparejamiento, ambas cohortes presentaron valores similares de tiempo de ICDf (27 minutos), edad del donante (58 frente a 59 años) y TIF (HOPE 285 minutos frente a PRN 309 minutos), con resultado de una mediana de puntuación de riesgo UK-DCD de 8 en ambas cohortes (RIC HOPE: 6-11; RIC PRN: 5-9).*

■ **Combinaciones donante-receptor ajustadas según el riesgo**

Tras el emparejamiento según puntuación de propensión de los factores de riesgo de donantes y receptores para la pérdida del injerto, se realizó un análisis por subgrupos con 32 casos en cada grupo. Tras el emparejamiento, ambas cohortes presentaron valores similares de tiempo de ICDf (27 minutos), edad del donante (58 frente a 59 años) y TIF (HOPE 285 minutos frente a PRN 309 minutos), con resultado de una mediana de puntuación de riesgo UK-DCD de 8 en ambas cohortes (RIC HOPE: 6-11; RIC PRN: 5-9) (material complementario

figura S2, <http://links.lww.com/SLA/C422>). La liberación de transaminasas se mantuvo más alta en la cohorte HOPE, pero la supervivencia del injerto censurada por muerte tumoral a un año se mantuvo similar (93 % frente a 87,3 % para PRN y HOPE, $p = 1$). Es importante señalar que las tasas de ENA, TAH y no función primaria (NFP) se mantuvieron similares en ambas cohortes. Los niveles de creatinina sérica el día 7 tras el TH fueron más altos tras HOPE (111 frente a 68 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,01$), pero las tasas de tratamiento sustitutivo renal no fueron significativamente diferentes (tabla 3).

■ TABLA 2 - Características de los receptores

	PNR (n = 132)	HOPE (n = 93)	Valor de p
Edad del receptor, años	59,5 (54,5-63)	59 (54-63,6)	0,424
IMC del receptor, kg/m ²	27,1 (24-30)	27,5 (24,4-30)	0,907
Cirugía mayor previa, n (%)	26 (19,7)	18 (19,4)	0,949
Indicación para el trasplante, n (%) ^a			
Hepatitis B	12 (9,1)	8 (8,6)	0,899
Hepatitis C	29 (22)	31 (33,3)	0,580
Hepatitis C + B	4 (3)	2 (2,2)	0,687
EHNA	16 (12,1)	11 (11,8)	0,947
Hepatopatía relacionada con el alcohol	53 (40,2)	26 (28)	0,059
EHNA + alcohol	19 (14,4)	5 (5,4)	0,031
Colangitis esclerosante primaria	0 (0)	1 (1,1)	0,232
Hepatitis autoinmune	3 (2,3)	1 (1,1)	0,503
Hemocromatosis	7 (5,3)	0 (0)	0,024
Retrasplante	0 (0)	3 (3,2)	0,038
Otros	1 (0,8)	0 (0)	0,403
Carcinoma hepatocelular, n (%)	81 (54,7)	67 (45,3)	0,960
Estado del receptor antes del TH, n (%)			
Domicilio	125 (94,7)	83 (89,2)	0,128
Hospital	6 (4,5)	9 (9,7)	0,129
Intubado	1 (0,8)	1 (1,1)	0,803
Tratamiento sustitutivo renal antes del TH, n (%)	3 (2,6)	6 (6,5)	0,171
Escala LabMELD, puntos	12 (8-16)	12 (9-16)	0,833
IRD, puntos	2,01 (1,75-2,31)	2,47 (2,08-2,80)	< 0,001
Escala de riesgo UK-DCD, puntos	6 (3-8)	9 (7-11)	< 0,001
Riesgo bajo, n (%)	64 (48,5)	6 (6,5)	< 0,001
Riesgo alto, n (%)	56 (42,4)	45 (48,5)	0,376
Fútil, n (%)	12 (9,1)	42 (45,2)	< 0,001

Las variables categóricas se expresan en cantidades y porcentajes, y las variables continuas se expresan como mediana con rango intercuartílico.

^aUn paciente puede presentar una combinación de indicaciones.

EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; IMC: índice de masa corporal; IRD: índice de riesgo del donante; HOPE: perfusión hipotérmica oxigenada; PRN: perfusión regional normotérmica; TH: trasplante de hígado.

■ Discusión

Éste es el primer estudio multicéntrico internacional a gran escala que ha comparado dos estrategias diferentes de conservación, la PRN y la HOPE, en el TH procedente de DMCC. Tanto la PRN como la HOPE pusieron de manifiesto tasas de supervivencia del injerto censurada por muerte tumoral a un año > 85 %, con tasas de ENA, TAH y NFP similares a las de referencia en el TH procedente de donación tras muerte cerebral¹⁸. Sin embargo, la tasa de utilización del injerto fue significativamente más alta en el grupo

HOPE que en los injertos de hígado trasplantados tras PRN, a pesar de tiempos de isquemia caliente del donante más prolongados y de una edad más avanzada de los donantes en el grupo HOPE. Tras el ajuste de la puntuación de propensión de las combinaciones donante-receptor (mediana de 8 puntos en la escala UK-DCD), ambas estrategias obtuvieron resultados similares tras el TH.

Aunque la conservación en frío estática sigue siendo la norma en el TH de bajo riesgo con injertos de donación tras muerte cerebral, los injertos con criterios ampliados, incluidos

Puntos clave

- Tanto la PRN como la HOPE pusieron de manifiesto tasas de supervivencia del injerto censurada por muerte tumoral a un año > 85 %, con tasas de ENA, TAH y NFP similares a las de referencia en el TH procedente de donación tras muerte cerebral.

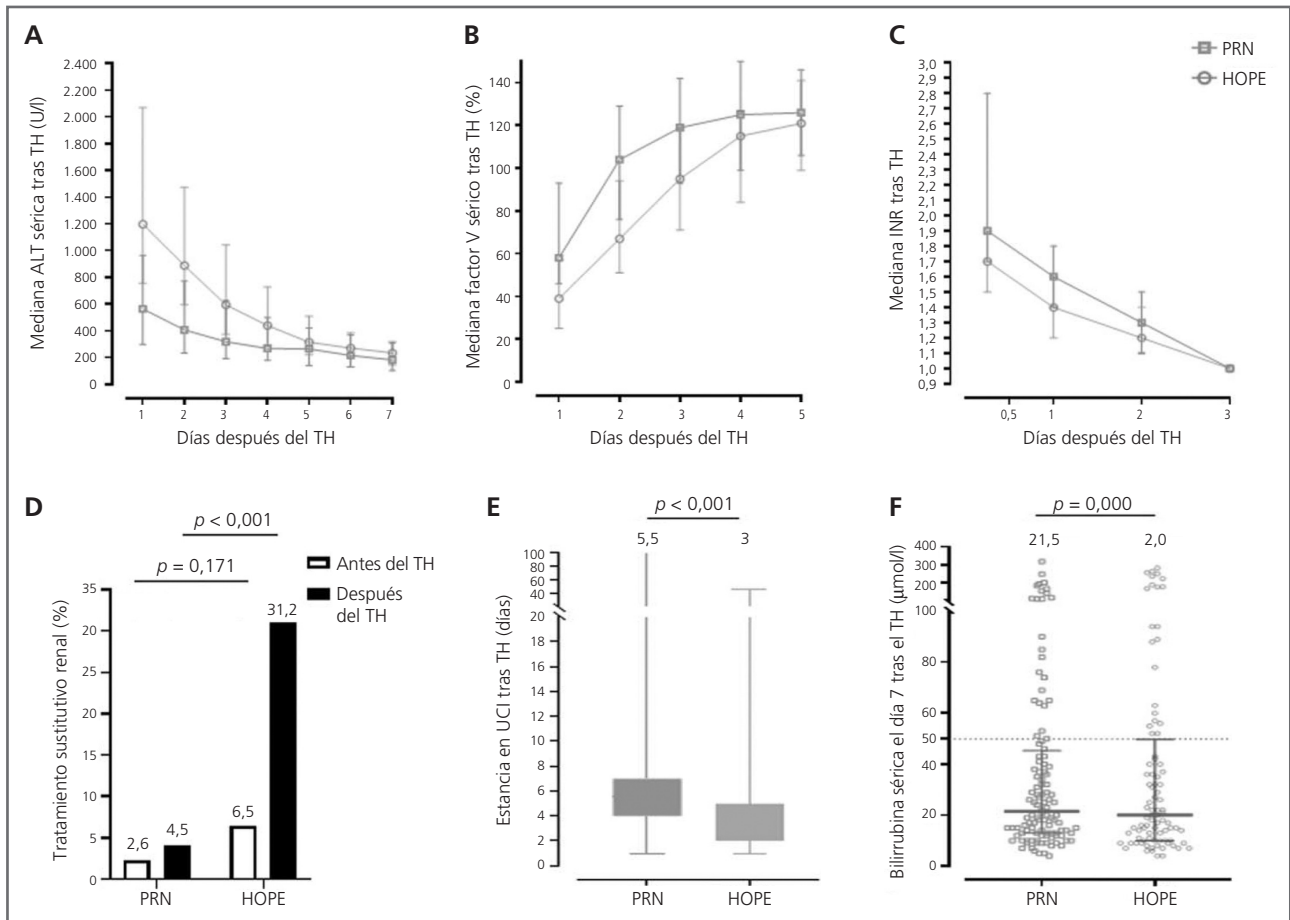


FIGURA 2 ■ Función precoz del injerto y marcadores de lesión.

A) Liberación de ALT en suero después del TH durante los primeros siete días. Función precoz del injerto expresada por el factor V (B) y el INR (C). D) Tasas de tratamiento sustitutivo renal antes y después del TH. E) Estancia en UCI, en días. F) bilirrubina sérica el día 7 tras el TH.

ALT: alanina aminotransferasa; HOPE: perfusión hipotérmica oxigenada; INR: índice internacional normalizado; PRN: perfusión regional normotérmica; TH: trasplante de hígado; UCI: unidad de cuidados intensivos.

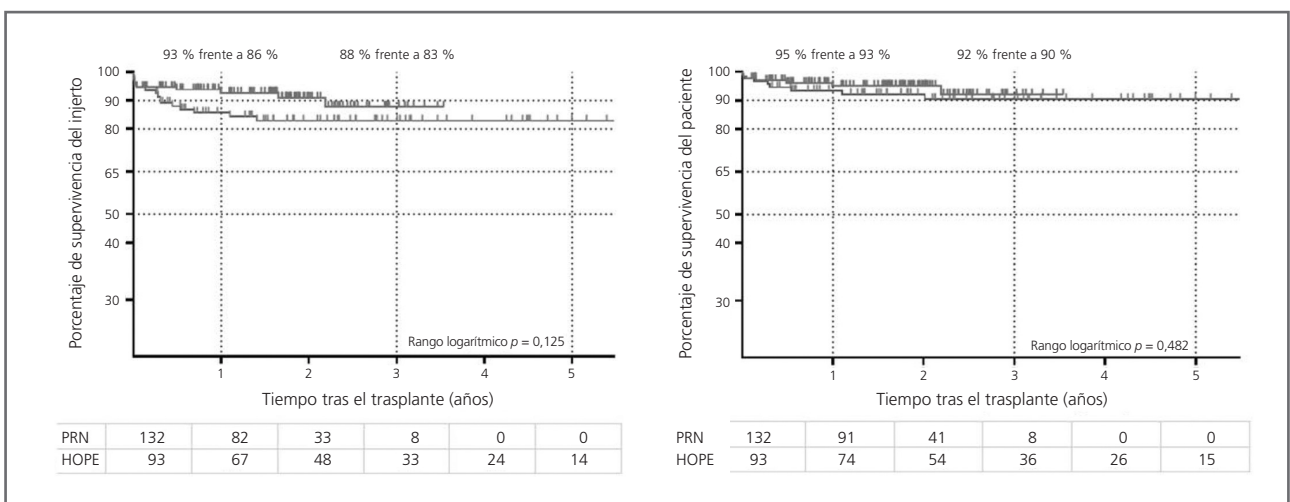


FIGURA 3 ■ Supervivencia del injerto y los pacientes censurada por muerte tumoral.

HOPE: perfusión hipotérmica oxigenada; PRN: perfusión regional normotérmica.

■ **TABLA 3 - Resultados tras el trasplante en las cohortes emparejadas según puntuación de propensión (EPP) y en la cohorte total**

	PNR (n = 132)	HOPE (n = 93)	Valor de p	EPP PRN ^x (n = 32)	EPP HOPE ^x (n = 32)	Valor de p
Estancia en UCI, días	5,5 (4-7)	3 (2-5)	< 0,001	6 (4-10)	3 (2-6)	0,010
Estancia hospitalaria, días	17 (13-24)	17 (13-23)	0,510	18 (13-32)	15 (10-25)	0,513
Creatinina sérica día 7	68 (58-90)	127 (76-233)	< 0,001	68 (57-101)	111 (69-214)	0,012
Tratamiento sustitutivo renal, n (%)	6 (4,5)	29 (31,2)	< 0,001	4 (12,5)	11 (34,4)	0,092
Complicación biliar, n (%)	23 (17,4)	32 (34,4)	0,004	8 (25)	11 (34,4)	0,508
Estenosis anastomótica, n (%)	14 (10,6)	24 (25,8)	0,003	4 (12,5)	7 (21,9)	0,453
Estenosis no anastomótica, n (%)	6 (4,5)	8 (8,6)	0,215	2 (6,3)	4 (12,5)	0,688
Fuga biliar, n (%)	9 (6,8)	6 (6,5)	0,914	4 (12,5)	2 (6,3)	0,687
Complicaciones biliares globales, n (%)	13 (9,8)	7 (7,5)	0,547	3 (9,4)	2 (6,3)	1
Trombosis, n (%)	4 (3,0)	2 (2,2)	0,687	1 (3,1)	0 (0)	1
Estenosis, n (%)	8 (6,1)	5 (5,4)	0,829	2 (6,3)	2 (6,3)	1
No funcionamiento primario (NFP), n (%)	3 (2,3)	4 (4,3)	0,388	1 (3,1)	3 (9,4)	0,500
Pérdida del injerto global, n (%)	18 (13,6)	24 (25,8)	0,021	5 (15,6)	8 (25)	0,727
Pérdida del injerto con censura por muerte tumoral, n (%)	10 (7,5)	14 (15,1)	0,075	4 (12,5)	5 (16,5)	1
<i>Causa de la pérdida del injerto, n (%)</i>						
NFP	3 (3,8)	4 (4,3)		1 (3,1)	3 (9,4)	
TAH	0 (0)	2 (2)		0 (0)	0 (0)	
ENA	1 (0,8)	2 (2)		1 (3,1)	0 (0)	
Choque séptico	1 (0,8)	2 (2)		1 (3,1)	0 (0)	
Rechazo agudo/crónico	1 (0,8)	1 (1,1)		0 (0)	0 (0)	
Estenosis arterial	0 (0)	1 (1,1)		0 (0)	1 (3,1)	
Recidiva tumoral	6 (4,5)	3 (3,2)		1 (3,1)	2 (6,3)	
Tumor secundario	1 (0,8)	5 (5,5)		0 (0)	1 (3,1)	
Aspergilosis invasiva	0 (0)	1 (1,1)		0 (0)	0 (0)	
Budd Chiari	1 (0,8)	1 (1,1)		0 (0)	1 (3,1)	
Muerte perioperatoria	1 (0,8)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Embolia gaseosa	1 (0,8)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Trombosis portal	1 (0,8)	0 (0)		1 (0,8)	0 (0,0)	
Desconocida	1 (0,8)	2 (2)		0 (0)	0 (0)	

Las variables categóricas se expresan en cantidades y porcentajes, y las variables continuas se expresan como mediana con rango intercuantílico

X: Cohortes emparejadas según puntuación de propensión.

ENA: estenosis biliar no anastomótica; NFP: no funcionamiento primario; HOPE: perfusión hipotérmica oxigenada; PRN: perfusión regional normotérmica; TAH: trombosis de la arteria hepática; UCI: unidad de cuidados intensivos.

los de DMCC, pueden beneficiarse de estrategias de conservación dinámicas¹⁸⁻²¹. Sin embargo, en la actualidad todavía no se ha realizado una comparación directa de este tipo de estrategias de conservación, lo que imposibilita llegar a conclusiones consensuadas. Por ello, este estudio se realizó con el propósito de proporcionar una primera comparación de la PRN y la HOPE en el TH de DMCC.

Se trata de la serie más numerosa hasta la fecha de PRN en el TH procedente de DMCC. En siete estudios publicados recientemente que incluían 8-95 pacientes, la ICDf duró entre 10 y 28 minutos, y la edad del donante fue < 60 años (material complementario, figura S5, <http://links.lww.com/SLA/C422>)^{8,20,22-26}. Los resultados comunicados en este estudio en cuanto a la super-

Puntos clave

- Este estudio se realizó con el propósito de proporcionar una primera comparación de la PRN y la HOPE en el TH de DMCC.

Puntos clave

- En la comparación directa entre HOPE y PRN, los autores observaron una tasa más alta de DPA debida a niveles más altos de AST/ALT tras el TH, así como una proporción más alta de tratamiento sustitutivo renal tras el TH en la cohorte HOPE.
- Cabe señalar que, tras introducir ajustes para las combinaciones de riesgo donante-receptor en el análisis de las puntuaciones de propensión, las tasas de tratamiento sustitutivo renal no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.
- La HOPE es una intervención en el injerto hepático tras el transporte al centro de trasplantes con conservación en frío estática estándar (perfusión *ex vivo* al finalizar la isquemia). Por el contrario, la PRN es una intervención en el donante, realizada por el equipo de extracción, con necesidad de conservación en frío estática para el transporte al centro de trasplantes.
- La duración de la conservación del injerto de hígado *ex vivo*, desde el pinzamiento transversal de la aorta en el donante hasta la reperfusión del injerto en el receptor, fue más prolongada en la cohorte con HOPE sin aumento significativo de la duración de la conservación en frío estática.

vivencia del injerto y del paciente, la NFP y la ENA, son similares a los de los 95 casos de PRN publicados por Hessheimer y colaboradores⁸. Cabe señalar que la serie española tenía una mayoría de canulación *pre mortem*, con tiempos de isquemia caliente consecuentemente menores.

En la comparación directa entre HOPE y PRN, los autores observaron una tasa más alta de DPA debida a niveles más altos de AST/ALT tras el TH, así como una proporción más alta de tratamiento sustitutivo renal tras el TH en la cohorte HOPE. Esas diferencias, sin embargo, no deterioraron significativamente la función precoz del injerto ni redujeron la supervivencia del injerto y del paciente al cabo de un año. La discrepancia entre las tasas de DPA y la función hepática tras el TH medida por el INR y el factor V observada en la cohorte HOPE justifica la revisión de la definición actual de DPA en el contexto de injertos de DMCC perfundidos mecánicamente^{19,27}. La tasa de tratamiento sustitutivo renal más elevada tras el TR en la cohorte HOPE puede explicarse parcialmente por una tasa de tratamiento sustitutivo renal previa al TH dos veces más elevada y por niveles más altos de ALT/AST tras el TH debidos a tiempos de isquemia caliente más prolongados^{28,29}. Cabe señalar que, tras introducir ajustes para las combinaciones de riesgo donante-receptor en el análisis de las puntuaciones de propensión, las tasas de tratamiento sustitutivo renal no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos.

Las cuestiones éticas y normativas que rodean a la retirada del tratamiento en el donante dan lugar a modalidades específicas de obtención de órganos en circunstancias de DMCC. En Suiza, por ejemplo, está prohibido colocar catéteres o administrar heparinización antes de la muerte del donante. Estos aspectos han dado lugar a diferencias en la aplicación de la HOPE o la PRN en el contexto de DMCC.

En primer lugar, la HOPE es una intervención en el injerto hepático tras el transporte

al centro de trasplantes con conservación en frío estática estándar (perfusión *ex vivo* al finalizar la isquemia). Por el contrario, la PRN es una intervención en el donante, realizada por el equipo de extracción, con necesidad de conservación en frío estática para el transporte al centro de trasplantes.

En segundo lugar, la PRN requiere canulación preliminar de los vasos en el donante, lo que constituye un desafío técnico adicional para el proceso de DMCC³⁰. Durante el período del estudio, se abortó el 8 % de las extracciones de DMCC debido a algún problema técnico con el proceso de PRN. Cabe señalar que esta observación debe interpretarse en el contexto de una curva de aprendizaje continuada con la PRN en algunos de los centros franceses, dado lo reciente de la aplicación de este procedimiento (2015). Por el contrario, no se produjo ninguna complicación técnica durante las 93 intervenciones con HOPE. Aunque pueden producirse problemas técnicos con cada técnica de perfusión, la HOPE tiene la ventaja de mantener los injertos vivos a 8-10 °C. A diferencia de las temperaturas normotérmicas, estas reducen significativamente el riesgo de daño en el órgano si se producen problemas de perfusión².

En tercer lugar, la duración de la conservación del injerto de hígado *ex vivo*, desde el pinzamiento transversal de la aorta en el donante hasta la reperfusión del injerto en el receptor, fue más prolongada en la cohorte con HOPE sin aumento significativo de la duración de la conservación en frío estática. Dado que la conservación en frío estática tiene un impacto negativo en la evolución tras el TH, la posibilidad de perfusión *ex vivo* al finalizar la isquemia puede proporcionar una ventaja para la HOPE en los injertos de DMCC marginales, en casos de reasignación o de hepatectomía difícil del receptor, al reducir la isquemia fría del injerto hepático³¹.

Otra diferencia notable es la evaluación de la calidad del injerto hepático durante la conservación para aumentar de manera

segura las tasas de utilización sin poner en riesgo la evolución después del TH³². En condiciones de PRN, algunos autores han sugerido usar la liberación de ALT/AST y el aclaramiento de lactasa durante la perfusión como indicador de la calidad del injerto²⁰. De hecho, en este estudio se descartaron el 5 % de los injertos de hígado de DMCC porque los niveles de AST/ALT aumentaron hasta multiplicar por más de cuatro los valores basales durante la PRN. Aunque la liberación de transaminasas es un marcador de lesión de los hepatocitos, no refleja la viabilidad del conducto biliar ni la función hepática y no hay datos sólidos de estudios preclínicos o en humanos que correlacionen los niveles de AST/ALT con la pérdida del injerto^{20,33-34}. Finalmente, una posible ventaja de la PRN para la evaluación del órgano puede ser la posibilidad de perfundir a la vez varios órganos procedentes de DMCC, incluidos, por ejemplo, el riñón, el páncreas e incluso los pulmones²². La HOPE permite una evaluación metabólica específica del hígado tras los primeros 30 minutos de perfusión, basada en una medición en la solución de perfusión y en tiempo real de los niveles de mononucleótido de flavina (FMN), un fragmento del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. El FMN está correlacionado con la función precoz del injerto tras el trasplante tanto con donación tras muerte cerebral como con DMCC¹⁶. En la cohorte HOPE aquí presentada, la detección de FMN en tiempo real dio lugar a una tasa del 81 % de utilización del injerto de DMCC, en contraste con el 63 % en el grupo PRN, con una supervivencia del injerto censurada por muerte tumoral simi-

lar a la del TH procedente de donación tras muerte cerebral.

Este estudio presenta varias limitaciones. Los datos se obtuvieron retrospectivamente de centros que usan diferentes soluciones de conservación en frío, diferentes técnicas de trasplante (p.ej., con preservación de la vena cava frente a la técnica clásica), diferentes protocolos de inmunosupresión y diferentes modalidades de tratamiento de las complicaciones biliares y arteriales. Además, la selección de donantes fue muy diferente en ambos grupos y puede dar lugar a sesgos, y el estudio no tuvo como objetivo evaluar las evoluciones oncológicas en receptores de DMCC con hepatocarcinoma celular. Finalmente, no pudo realizarse la evaluación de costes debido al diseño multicéntrico y a importantes diferencias en los cuidados sanitarios entre ambos países.

En conclusión, la PRN y la HOPE en el TH de DMCC lograron tasas de supervivencia similares del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año. No obstante, en la cohorte HOPE se descartaron menos injertos, a pesar de que se obtuvieron de donantes de edad más avanzada y con tiempos de isquemia caliente más prolongados. Por lo tanto, en contraste con algunas recientes declaraciones sobre la superioridad de la PRN para la DMCC, los datos presentados defienden la necesidad de un ensayo controlado aleatorizado bien diseñado, con un análisis por intención de tratar de los resultados tras HOPE y PRN, específicamente en combinaciones receptor-injerto de alto riesgo^{35,36}.

Puntos clave

- Una posible ventaja de la PRN para la evaluación del órgano puede ser la posibilidad de perfundir a la vez varios órganos procedentes de DMCC, incluidos, por ejemplo, el riñón, el páncreas e incluso los pulmones.
- La HOPE permite una evaluación metabólica específica del hígado tras los primeros 30 minutos de perfusión, basada en una medición en la solución de perfusión y en tiempo real de los niveles de mononucleótido de flavina (FMN), un fragmento del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.
- En conclusión, la PRN y la HOPE en el TH de DMCC lograron tasas de supervivencia similares del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año. No obstante, en la cohorte HOPE se descartaron menos injertos, a pesar de que se obtuvieron de donantes de edad más avanzada y con tiempos de isquemia caliente más prolongados.

■ Referencias bibliográficas

1. Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N, et al. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg.* 2006;244:555-562.
2. Martin JL, Costa ASH, Gruszcyk AV, et al. Succinate accumulation drives ischemia-reperfusion injury during organ transplantation. *Nat Metab.* 2019;1:966-974.
3. Couchani ET, Pell VR, Gaude E, et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature.* 2014;515:431-435.
4. Blok JJ, Detry O, Putter H, et al. Long-term results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transpl.* 2016;22:1107-1114.
5. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, et al. The UK DCD risk score: a new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol.* 2018;68:456-464.
6. Coffey JC, Wanis KN, Monbaliu D, et al. The influence of functional warm ischemia time on DCD liver transplant recipients' outcomes. *Clin Transplant.* 2017;31. doi:10.1111/ctr.13068.

7. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors. *J Hepatol.* 2012;56:474–485.
8. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F. Normothermic regional perfusion vs. superrapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol.* 2019;70:658–665.
9. Fondevilla C, Hessheimer AJ, Maathuis MH. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg.* 2011;254:1000–1007.
10. Dutkowsky P, Schlegel A, De Oliveira M, et al. HOPE for human liver grafts obtained from donors after cardiac death. *J Hepatol.* 2014;60:765–772.
11. Muller X, Schlegel A, Würdinger M, et al. Can hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) rescue futile DCD liver grafts? *HPB.* 2019;21:1156–1165.
12. Antoine C, Bronchard R, Durin L. Conditions à respecter pour réaliser des prélèvements d'organes sur donneurs décédés après arrêt circulatoire de la catégorie III de Maastricht dans un établissement de santé. Novembre 2019. Available at: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v7_guide_ddac_miii_novembre_2019.pdf. Accessed May 19, 2020.
13. Mohkam K, Dorez D, Mabrut JY. Liver transplantation from donors after circulatory death following the withdrawal of life-sustaining therapies: An answer to the shortage of grafts? *J Visc Surg.* 2016;153:325–326.
14. Kron P, Schlegel A, Mancina L, et al. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans. *J Hepatol.* 2018;68:82–91.
15. Schlegel A, Kron P, Graf R, et al. Warm vs. cold perfusion techniques to rescue rodent liver grafts. *J Hepatol.* 2014;61:1267–1275.
16. Muller X, Schlegel A, Kron P, et al. Novel real time prediction of liver graft function during hypothermic oxygenated machine perfusion prior to liver transplantation. *Ann Surg.* 2019;270:783–790.
17. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010;16:943–949.
18. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, et al. Defining benchmarks in liver transplantation: a multicenter outcome analysis determining best achievable results. *Ann Surg.* 2018;267:419–425.
19. Dutkowsky P, Guarretera JV, de Jonge J, et al. Evolving trends in machine perfusion for liver transplantation. *Gastroenterology.* 2019;156:1542–1547.
20. Watson CJE, Hunt F, Messer S, et al. In situ normothermic perfusion of livers in controlled circulatory death donation may prevent ischemic cholangiopathy and improve graft survival. *Am J Transplant.* 2019;19:1745–1758.
21. Van Leeuwen OB, de Vries Y, Fujiyoshi M, et al. Transplantation of high-risk donor livers after ex situ resuscitation and assessment using combined hypo- and normothermic machine perfusion: a prospective clinical trial. *Ann Surg.* 2019;270:906–914.
22. Oniscu GC, Randle LV, Muiesan P, et al. In situ normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death—the United Kingdom experience. *Am J Transpl.* 2014;14:2846–2854.
23. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation.* 2019;103:938–943.
24. Minambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant.* 2017;17:2165–2172.
25. Hagness M, Foss S, Sorensen DW, et al. Liver transplant after normothermic regional perfusion from controlled donors after circulatory death: the Norwegian experience. *Transplant Proc.* 2019;51:475–478.
26. Rodríguez-Sanjuán JC, Ruiz N, Miñambres E, et al. Liver transplant from controlled cardiac death donors using normothermic regional perfusion: comparison with liver transplants from brain dead donors. *Transplant Proc.* 2019;51:12–19.
27. Jochmans I, Monbaliu D, Pirenne J, et al. The beginning of an end point: peak AST in liver transplantation. *J Hepatol.* 2014;61:1186–1187.
28. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, et al. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol.* 2014;60:1180–1186.
29. Kalisvaart M, Schlegel A, Umbro I, et al. The impact of combined warm ischemia time on development of acute kidney injury in donation after circulatory death liver transplantation: stay within the golden hour. *Transplantation.* 2018;102:783–793.
30. Brogi E, Circelli A, Gamberini E, et al. Normothermic regional perfusion for controlled donation after circulatory death: a technical complication during normothermic regional perfusion. *ASAIO J.* 2020;66:e19–e21.
31. Karangwa S, Panayotova G, Dutkowsky P, et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. *Int J Surg.* 2020. ISSN 1743-9191, <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.057>.
32. Watson CJE, Jochmans I. From “gut feeling” to objectivity: machine preservation of the liver as a tool to assess organ viability. *Curr Transplant Rep.* 2018;5:72–81.
33. Eshmunov D, Becker D, Bautista Borrego L, et al. An integrated perfusion machine preserves injured human livers for 1 week. *Nat Biotechnol.* 2020;38:189–198.
34. Peris A, Lazzeri C, Bonizzoli M, et al. A metabolic approach during normothermic regional perfusion in uncontrolled donors after circulatory death—A pilot study. *Clin Transplant.* 2018;32:e13387.
35. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, et al. The authors’ reply: to NRP or not to NRP, that is the question. *Transplantation.* 2019;103:e400.
36. Ayorinde JOO, Webb GJ, Richards JA. To NRP or not to NRP, that is the question. *Transplantation.* 2019;103:e399.

- Alberto Arezzo, Edoardo Forcignanò, Marco Augusto Bonino, Carmen Balagué, Eduardo Targarona, Felice Borghi, Giorgio Giraudo, Luigi Ghezzi, Roberto Passera y Mario Morino, en representación del grupo de colaboración del estudio ESCO

Resultados oncológicos a largo plazo tras colocación de endoprótesis como puente para cirugía programada frente a cirugía de emergencia para la obstrucción por cáncer de colon izquierdo

Un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico (ensayo ESCO)

Ann Surg 2020;272:703-708

Objetivo: Evaluar la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión (THP) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a tres años después del tratamiento comparando el uso de endoprótesis (*stent*) como puente para la cirugía (EPC) con la cirugía de urgencia (CU) en la obstrucción causada por neoplasias de colon izquierdo. Estos fueron los criterios de valoración secundarios del ensayo controlado aleatorizado publicado previamente.

Antecedentes: Si bien la EPC para la obstrucción neoplásica del colon puede reducir la morbilidad y la necesidad de estoma en comparación con la CU, se han planteado dudas sobre la supervivencia a largo plazo.

Métodos: Se reclutaron personas afectadas de obstrucción neoplásica del intestino grueso izquierdo en cinco hospitales europeos y se procedió a su aleatorización (proporción 1:1) a EPC o CU. La secuencia de aleatorización generada por ordenador se estratificó por centros según categoría clínica T (cT) y se ocultó usando una aplicación en web. Tanto los investigadores como los participantes conocían la asignación del tratamiento. Los criterios de valoración secundarios analizados aquí fueron la CU, el THP y la SLE. Se realizó el análisis por intención de tratar. Este estudio está registrado, código ID NCT00591695.

Resultados: Entre marzo de 2008 y noviembre de 2015, se asignó aleatoriamente a 144 pacientes a EPC o CU; 115 (EPC $n = 56$, CU $n = 59$) fueron candidatos para el análisis, mientras que 20 participantes quedaron excluidos por enfermedad benigna, uno por no disponerse de endoscopista y ocho porque se retiraron del ensayo. Con una mediana de seguimiento de 37 meses (rango 1-62), no se observó ninguna diferencia entre el grupo EPC y el tratado con CU en cuanto a la SG (*hazard ratio* [HR]: 0,93, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,49-1,76, $p = 0,822$), el THP (HR: 0,81, IC del 95 %: 0,42-1,54, $p = 0,512$) y la SLE (HR: 1,01, IC del 95 %: 0,56-1,81, $p = 0,972$). El análisis de subgrupos planificado mostró ausencia de diferencia en cuanto a edad, sexo, puntuación en la escala de la American Society for Anesthesiology, índice de masa corporal y categoría patológica T (pT) entre el grupo EPC y el que recibió CU. Los participantes aleatorizados al grupo de EPC cuya obstrucción estaba localizada en el colon descendente tuvieron mejor THP que el grupo CU (HR: 0,44, IC del 95 %: 0,20-0,97, $p = 0,042$), pero no se observó diferencia en cuanto a la SG (HR: 0,73, IC del 95 %: 0,33-1,63 $p = 0,442$) y la SLE (HR: 0,68, IC del 95 %: 0,34-1,34, $p = 0,261$) en los mismos sujetos.

Conclusión: Este ensayo controlado aleatorizado demuestra que, aunque carecía de potencia para esos criterios de valoración secundarios, no hubo diferencia en la SG, el THP y la SLE entre los grupos al realizarse el seguimiento mínimo a los 36 meses.

Puntos clave

- *Dos años después de completarse el estudio Enteral Stents for Colonic Obstruction (ESCO) y de la presentación de los resultados a corto plazo, los autores presentaron una revisión sistemática y metaanálisis de los ensayos controlados aleatorizados (ECA), según los cuales la endoprótesis como puente para la cirugía (EPC) se asoció a una reducción de la morbilidad global y una reducción de las tasas de estomas temporales en comparación con la cirugía de urgencia (CU).*
- *No obstante, que el tratamiento de elección deba ser la colocación de una endoprótesis seguida de resecciones quirúrgicas depende no sólo de los resultados a corto plazo, sino sobre todo de los resultados a largo plazo.*
- *¿Son las ventajas de la EPC suficientes para considerar esta técnica como un nuevo estándar para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal obstructivo? Para responder a esta pregunta, primero debería confirmarse si las endoprótesis influyen en la incidencia de recidiva tumoral.*
- *Se mantiene el debate continuado sobre la seguridad a largo plazo de las endoprótesis de colon usadas como puente hacia una cirugía programada. Se necesita la evidencia de ensayos prospectivos, preferiblemente aleatorizados, para confirmar o negar la seguridad a largo plazo de la colocación de endoprótesis.*

Si bien habitualmente se acepta la colocación de endoprótesis (*stent*) con intención paliativa para el cáncer colorrectal metastásico, se mantiene la controversia sobre el tratamiento óptimo con intención curativa de la obstrucción sintomática de un tumor en el intestino grueso izquierdo. Dos años después de completarse el estudio Enteral Stents for Colonic Obstruction (ESCO)¹ y de la presentación de los resultados a corto plazo, los autores presentaron una revisión sistemática y metaanálisis² de los ensayos controlados aleatorizados (ECA), según los cuales la endoprótesis como puente para la cirugía (EPC) se asoció a una reducción de la morbilidad global y una reducción de las tasas de estomas temporales en comparación con la cirugía de urgencia (CU).

No obstante, que el tratamiento de elección deba ser la colocación de una endoprótesis seguida de resecciones quirúrgicas depende no sólo de los resultados a corto plazo, sino sobre todo de los resultados a largo plazo. ¿Son las ventajas de la EPC suficientes para considerar esta técnica como un nuevo estándar para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal obstructivo? Para responder a esta pregunta, primero debería confirmarse si las endoprótesis influyen en la incidencia de recidiva tumoral. En este sentido, cabe señalar que un ensayo aleatorizado demostró un aumento de la tasa de recidiva tumoral³. Este resultado sugiere que la colocación de endoprótesis puede afectar negativamente a la supervivencia al cáncer en pacientes afectados por un tumor curable, como recogen las guías clínicas de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)⁴.

Sobre esos datos contradictorios se mantiene el debate continuado sobre la seguridad a largo plazo de las endoprótesis de colon usadas como puente hacia una cirugía programada. Se necesita la evidencia de ensayos prospectivos, preferiblemente aleatorizados, para confirmar o negar la seguridad a largo plazo de la colocación de endoprótesis. Por ello se presentan en este artículo

los resultados del seguimiento a tres años del estudio ESCO.

■ Métodos

La European Association for Endoscopic Surgery respaldó este ECA multicéntrico. La comisión local de ética de la Città della Salute e della Scienza di Torino aprobó el proyecto. La Universidad de Torino, Italia, actuó como coordinadora. El proyecto está registrado en ClinicalTrials.gov, US International Clinical Trials Databank (US National Institutes of Health); código ID NCT00591695. Se cumplieron los criterios CONSORT.

■ Población del estudio

El criterio de inclusión fue la obstrucción por neoplasia del intestino grueso izquierdo situada entre la flexura esplénica y 15 cm desde el margen anal, según diagnóstico por exploración con tomografía computarizada (TC) en Urgencias. Los criterios de exclusión fueron la perforación intestinal diagnosticada mediante exploración clínica y estudios complementarios, enfermedades asociadas que contraindican la anestesia general y/o inestabilidad hemodinámica, la imposibilidad de obtener el consentimiento informado válido o el rechazo del paciente y las metástasis distales diagnosticadas por TC en el momento del diagnóstico.

■ Reclutamiento de los pacientes

Se reclutó a pacientes elegibles consecutivos en Urgencias de los centros participantes. Un clínico del estudio informó a los pacientes que cumplían los criterios antes mencionados sobre el objetivo del estudio. Los pacientes que dieron su consentimiento informado fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos del estudio y recibieron tratamiento según el protocolo del estudio. Los centros participantes tenían que demostrar que habían realizado con éxito más de 25 procedimientos de colocación de endoprótesis metálica autoexpandible (EMAE), con una tasa documentada de perforación no superior al 10 %.

■ Aleatorización

Se introdujeron los datos de los pacientes en una base de datos centralizada en red y se realizó la aleatorización con enmascaramiento mediante un programa informático no modificable generador de números. Se estratificó la aleatorización por cada centro y según el estadio del tumor (cT4 frente a otros). Se asignó aleatoriamente a los pacientes (proporción 1:1) a EPC seguida de cirugía programada (si era satisfactoria) o a CU. Los tratamientos (la colocación de endoprótesis colónica o la cirugía urgente) se realizaron durante las 24 horas posteriores al diagnóstico.

■ Técnica quirúrgica

La técnica de colocación de EMAE se ha descrito previamente¹. Se definió el éxito técnico como la colocación correcta de la endoprótesis con visión radiográfica y endoscópica y el éxito clínico como la resolución de los síntomas de oclusión. La cirugía de urgencia estuvo indicada en caso de fracaso técnico o clínico. Si se lograba el alivio de los síntomas durante los tres días posteriores a la colocación de la endoprótesis, se programaba la cirugía entre tres y ocho días después de la colocación de la endoprótesis, dependiendo de la situación clínica del paciente, y se realizaba la resección intestinal laparoscópica o laparotómica, con o sin creación de un estoma derivativo, según las preferencias de los cirujanos y los hallazgos intraoperatorios.

En el grupo tratado con CU, los cirujanos pudieron elegir, tras la exploración abdominal, entre la descompresión del estoma y la resección intestinal, de acuerdo con su experiencia, la situación clínica del paciente y los hallazgos intraoperatorios. La resección intestinal podía realizarse usando el procedimiento de Hartmann, lavado intraoperatorio seguido de colectomía izquierda y anastomosis primaria o colectomía subtotal.

Los cuidados preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios, incluidos los protocolos de tratamientos adyuvantes y el seguimiento, se llevaron a cabo de acuerdo con

las normas estándar de cuidados de cada centro y fueron los mismos para todos los pacientes de cada centro. El seguimiento consistió en todos los casos en exploración física y pruebas de antígeno carcinoembriionario cada tres meses, TC abdominal y torácica cada seis meses, y colonoscopia un año después de la cirugía.

■ Criterios de valoración

La morbimortalidad global a corto plazo engloba los criterios de valoración principales de este estudio y ya se han publicado¹, así como algunos criterios de valoración secundarios tales como el tiempo operatorio, la estancia hospitalario y la calidad de vida.

En el presente artículo, los autores se centran en criterios de valoración secundarios añadidos, en especial en el resultado oncológico, definido como la comparación de las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión (THP) y la supervivencia libre enfermedad (SLE) de los dos grupos durante un mínimo de tres años a menos que hubiera censura. La SG correspondió al tiempo hasta la muerte por cualquier causa y el THP al tiempo entre la resección del tumor primario y el diagnóstico de recidiva de la enfermedad, mientras que la SLE indica el tiempo entre la resección del tumor primario y el diagnóstico de recidiva de la enfermedad o de muerte por cualquier causa. Los autores realizaron análisis por subgrupos, tales como diferentes edades, sexo, puntuación según la escala de la American Society for Anesthesiology (ASA), índice de masa corporal (IMC), localización de la obstrucción, éxito técnico y clínico de la colocación de la endoprótesis, diámetro de la endoprótesis, perforación, estadio pT y complicaciones. También se comparó la incidencia de recidiva global entre ambos grupos.

En el último seguimiento se analizó la tasa de reintervención en los grupos tratados con EPC y CU. Se calcularon la potencia y el tamaño de la muestra a partir del criterio

Puntos clave

- Se asignó aleatoriamente a los pacientes (proporción 1:1) a EPC seguida de cirugía programada (si era satisfactoria) o a CU. Los tratamientos (la colocación de endoprótesis colónica o la cirugía urgente) se realizaron durante las 24 horas posteriores al diagnóstico.
- Se definió el éxito técnico como la colocación correcta de la endoprótesis con visión radiográfica y endoscópica y el éxito clínico como la resolución de los síntomas de oclusión. La cirugía de urgencia estuvo indicada en caso de fracaso técnico o clínico.
- Si se lograba el alivio de los síntomas durante los tres días posteriores a la colocación de la endoprótesis, se programaba la cirugía entre tres y ocho días después de la colocación de la endoprótesis, dependiendo de la situación clínica del paciente, y se realizaba la resección intestinal laparoscópica o laparotómica, con o sin creación de un estoma derivativo, según las preferencias de los cirujanos y los hallazgos intraoperatorios.
- En el presente artículo, los autores se centran en criterios de valoración secundarios añadidos, en especial en el resultado oncológico, definido como la comparación de las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG), el tiempo hasta la progresión (THP) y la supervivencia libre enfermedad (SLE) de los dos grupos durante tres años a menos que hubiera censura.

Puntos clave

- De los 144 pacientes aleatorizados inicialmente, 29 quedaron excluidos tras la asignación aleatoria: 20 (13,9 %) por error diagnóstico en la TC, un paciente por no disponibilidad de endoscopista y ocho pacientes porque retiraron el consentimiento informado. De los restantes 115 pacientes, 56 fueron asignados aleatoriamente al grupo EPC y 59 al grupo CU.
- Se usaron endoprótesis de cuatro diámetros diferentes: de 20 mm en cuatro casos, de 22 mm en 21 pacientes, de 24 mm en dos casos y de 25 mm en 20 pacientes; no se comunicó el diámetro de la endoprótesis en siete casos.
- Se documentó éxito técnico en 49 pacientes del grupo EPC (87,5 %) y éxito clínico en 44 pacientes (78,6 %).
- Cinco pacientes experimentaron perforación en el sitio del tumor tras la colocación de la endoprótesis, de los cuales uno falleció negándose a la cirugía. Seis pacientes requirieron cirugía de urgencia (cuatro debido a perforación, dos debido a fallo técnico en la colocación de la endoprótesis). Un paciente rechazó la cirugía tras la colocación de la endoprótesis sin éxito clínico.

de valoración principal, como se ha publicado previamente¹.

■ **Análisis de datos**

El clínico que realizó el reclutamiento introdujo datos intraoperatorios y postoperatorios en una base de datos en la red en cualquier momento durante el estudio. Todos los análisis se realizaron principalmente sobre la base de intención de tratar. Se designó a un experto en cirugía colorrectal y endoscopia para monitorizar los datos.

■ **Análisis estadístico**

Se presentan las variables categóricas como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las continuas se presentan como medianas y rangos (en paréntesis). Para evaluar la asociación entre cualquier variable categórica y el grupo de tratamiento (EPC/CU), los autores usaron la prueba exacta de Fisher, mientras que para las variables continuas usaron la de Mann-Whitney. La SG, el THP y la SLE se estimaron tanto mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox como con el método de Kaplan-Meier, comparando las curvas de supervivencia con la prueba de rango logarítmico. Todos los pacientes que continuaban vivos en la fecha del último contacto se consideraron censurados. Se empleó un método exacto bilateral en el nivel de significación convencional del 5 % para estimar todos los valores *p* comunicados. Se analizaron los datos hasta marzo de 2019 mediante R 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Viena-A, <http://www.R-project.org>).

■ **Resultados**

Tras recibir la aprobación de la Comisión de Ética, se inició el reclutamiento el 1 de marzo de 2008 y se cerró el 16 de noviembre de 2015. Participaron en el estudio cinco centros. De los 144 pacientes aleatorizados inicialmente, 29 quedaron excluidos tras la asignación aleatoria: 20 (13,9 %) por error diagnóstico en la TC, un paciente por no disponibilidad de endoscopista y ocho pa-

cientes porque retiraron el consentimiento informado. Los 20 diagnósticos erróneos en la TC correspondieron a diverticulitis aguda en 11 casos, presencia de fecaloma en dos, obstrucción pseudocolónica en dos, enfermedad asociada a *Clostridioides difficile* en un caso y ausencia de estenosis en la endoscopia en dos casos. De los restantes 115 pacientes, 56 fueron asignados aleatoriamente al grupo EPC y 59 al grupo CU. Participaron en el estudio cinco centros, tres de Italia y dos de España. Las características de los pacientes y los resultados del estudio a corto plazo se presentan en la tabla 1. La figura 1 complementaria <http://links.lww.com/SLA/C525> ilustra el gráfico de flujo de los pacientes.

El sitio de la oclusión se comunica en la tabla 1. Se usaron endoprótesis de cuatro diámetros diferentes: de 20 mm en cuatro casos, de 22 mm en 21 pacientes, de 24 mm en dos casos y de 25 mm en 20 pacientes; no se comunicó el diámetro de la endoprótesis en siete casos. Se documentó éxito técnico en 49 pacientes del grupo EPC (87,5 %) y éxito clínico en 44 pacientes (78,6 %). Cinco pacientes experimentaron perforación en el sitio del tumor tras la colocación de la endoprótesis, de los cuales uno falleció negándose a la cirugía. Seis pacientes requirieron cirugía de urgencia (cuatro debido a perforación, dos debido a fallo técnico en la colocación de la endoprótesis). Un paciente rechazó la cirugía tras la colocación de la endoprótesis sin éxito clínico. El acceso laparoscópico no se empleó en ningún paciente del grupo CU y se utilizó en 23 pacientes (42,6 %) del grupo EPC (*p* < 0,00001), en 17 (31,5 %) de los cuales la resección se completó laparoscópicamente y en seis por conversión a cirugía abierta. Once pacientes (22,2 %) del grupo EPC y 23 (39 %) del grupo CU (*p* = 0,031) recibieron un estoma, que consistió en una colostomía terminal del colon izquierdo en todos los casos, con la excepción de dos estomas derivativos en colectomía izquierda y una colostomía lateral sin resección intestinal en el grupo CU. Los cinco pacientes que experimentaron perfo-

■ TABLA 1 - Características de los pacientes asignados a cada grupo de tratamiento

	Grupo EPC (n = 56)	Grupo CU (n = 59)	Valor de p
Sexo (V/M)	28/28	32/27	0,711
Edad media (años)	72 (rango 43-90)	71 (rango 44-94)	0,606
Edad > 70	29	30	0,920
IMC	24,8 (rango 19,5-40,2)	24,5 (rango 18-35)	0,608
IMC > 30 kg/m ²	4	5	0,790
Clasificación ASA			0,775
ASA I	12	11	
ASA II	27	28	
ASA III	14	16	
ASA IV	3	4	
pT			0,547
pT1	0	0	
pT2	2	1	
pT3	37	36	
pT4	15	21	
ND	2	1	
pG			0,233
pG1	14	12	
pG2	35	34	
pG3	5	12	
ND	2	1	
pN			0,837
pN0	27	27	
pN1	19	20	
pN2	8	11	
ND	2	1	
Sitio del tumor			0,055
Flexura esplénica	5	13	
Colon descendente	43	34	
Colon sigmoide	8	12	
Cirugía			< 0,001
Procedimiento de Hartmann	11 (20,4)	20 (33,9)	
Colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal	2 (3,6)	15 (25,4)	
Lavado y colectomía izquierda con/sin estoma	1 (1,8)	10 (16,9)	
Colostomía	0	1 (1,7)	
Colectomía izquierda sin estoma	27 (50)	9 (15,3)	
Colectomía izquierda con estoma derivativo	0	2 (3,4)	
Sigmoidectomía sin estoma	11 (20,4)	2 (3,4)	
Resección anterior sin estoma	2 (3,7)	0	
No operados	2	0	

Los valores en paréntesis son porcentajes.

ASA: American Society for Anesthesiology; CU: cirugía de urgencia; EPC: endoprótesis como puente para la cirugía; IMC: índice de masa corporal; M: mujer; ND: no disponible; V: varón.

ración recibieron seguimiento durante hasta 0,1, 0,3, 5,5 13,3 y 41,9 meses, respectivamente. Ninguno de ellos experimentó recidiva local ni falleció por una razón oncológica.

En la tabla 1 se muestra la histología definitiva de la pieza quirúrgica. Se observaron márgenes de la resección infiltrados en dos pacientes del grupo CU. El número total de ganglios linfáticos recolectados

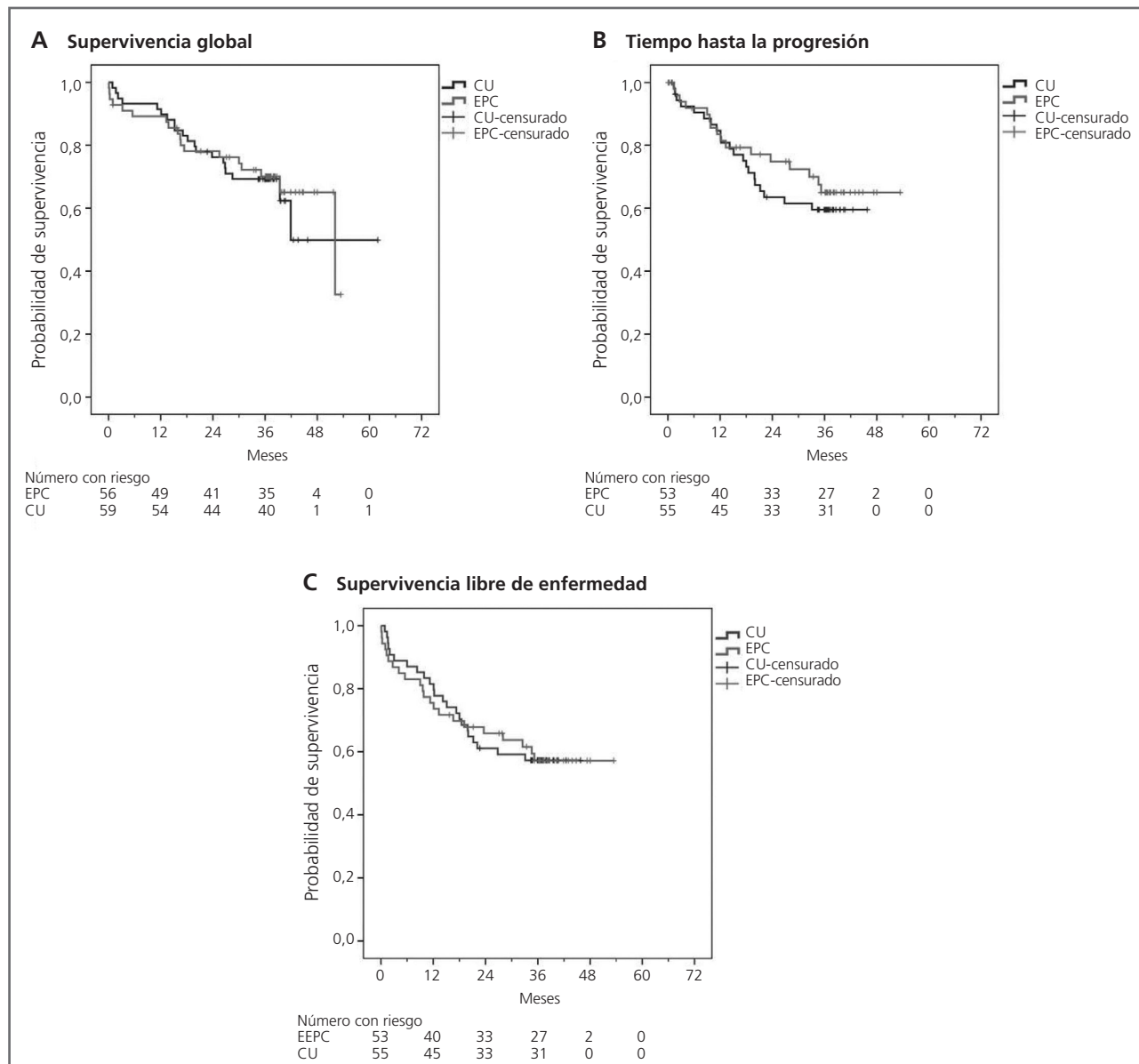


FIGURA 1 ■ Curvas de Kaplan-Meier de (A) supervivencia global (SG), (B) tiempo hasta la progresión (THP) y (C) supervivencia libre de enfermedad (SLE) divididas por grupos.

CU: cirugía de urgencia; EPC: endoprótesis como puente para la cirugía.

Puntos clave

- Completaron el seguimiento al cabo de uno, dos, tres, cuatro y cinco años un total de 49, 41, 35, 4 y 0 pacientes del grupo EPC y 54, 44, 40, 1 y 1 pacientes del grupo CU.

fue < 12 en nueve pacientes (16,7 %) en el grupo EPC y en 15 (25,9 %) del grupo CU ($p = 0,236$). La mediana del número de ganglios linfáticos analizados fue de 18 en el grupo EPC (rango: 6-55) y de 15 en el grupo CU (rango: 3-42) ($p = 0,020$). Se descubrieron metástasis hepáticas o metástasis peritoneales durante la cirugía en tres y cuatro pacientes de los grupos EPC y CU, respectivamente ($p = 1,000$).

Se perdió a seis pacientes (5,2 %) durante el seguimiento, cinco del grupo EPC y un del grupo CU. Completaron el seguimiento al cabo de uno, dos, tres, cuatro y cinco años un total de 49, 41, 35, 4 y 0 pacientes del grupo EPC y 54, 44, 40, 1 y 1 pacientes del grupo CU. Con una mediana de seguimiento para la SG de 37 meses (rango: 1-62), se observaron 18 muertes (32,1 %) en el grupo EPC y 20 (33,9 %) en el gru-

■ **TABLA 2 - Sitio de primera recidiva en pacientes sin metástasis en la cirugía inicial**

	Grupo EPC (n = 53)	Grupo CU (n = 55)
Locorregional	5 (9,6)	7 (12,7)
Metástasis hepática	6 (11,5)	4 (7,3)
Recidiva pélvica	1 (1,9)	3 (5,5)
Metástasis peritoneales	1 (1,9)	2 (3,6)
Metástasis pulmonares	2 (3,8)	2 (3,6)
Recidiva de lesión	0	2 (3,6)
Total	15 (28,3)	20 (36,4)

Los valores entre paréntesis son porcentajes.

CU: cirugía de urgencia; EPC: endoprótesis como puente para la cirugía.

po CU, con una proporción acumulada de supervivientes a los tres años del 70,1 % y el 69,3 %, respectivamente ($p = 0,491$); se observaron 15 recaídas (28,3 %) en el grupo EPC y 20 (36,4 %) en el grupo CU, con una proporción acumulada de supervivientes a los tres años del 65,0 % y el 59,5 %, respectivamente ($p = 0,511$); se observaron 22 recaídas y muertes (41,5 %) en el grupo EPC y 23 (41,8 %) en el grupo CU, con una proporción acumulada de supervivientes a los tres años del 57,2 % y el 57,3 %, respectivamente ($p = 0,972$). En la tabla 2 se muestran los tipos de recidivas. Se realizó la reversión del estoma, que implicó la reversión de un procedimiento de Hartmann en todos los casos excepto una reversión del estoma derivativo en el grupo CU, en 2 de 11 pacientes (18,2 %) en el grupo EPC y en 8 de 23 pacientes (34,8 %) en el grupo CU ($p = 0,320$), para una tasa total de reversión del estoma del 29,4 % (10/34 pacientes). Al cabo de tres años, nueve de 56 pacientes (16,1 %) del grupo EPC todavía tenían el estoma, mientras que la cifra fue de 15 de 59 pacientes (25,4 %) en el grupo CU ($p = 0,256$). Hasta el momento, no se ha revertido el estoma de ocho pacientes debido a enfermedad progresiva (dos en el grupo EPC y seis en el grupo CU) y de 16 pacientes debido a su mal estado clínico (siete en el grupo EPC y nueve en el grupo CU). Se planificó tratamiento adyuvante para 28 pacientes del grupo

EPC y para 38 pacientes del grupo CU; sin embargo, no pudo iniciarse el tratamiento debido a complicaciones persistentes en seis de 28 (21,4 %) en el grupo EPC ni en 10 de 38 (26,3 %) en el grupo CU ($p = 0,437$).

Los pacientes a quienes se realizó otra cirugía posteriormente fueron nueve de 56 (16,1 %) del grupo EPC y 15 de 59 (25,4 %) del grupo CU ($p = 0,256$), incluidos todos los pacientes a quienes se realizó reversión del estoma.

Los análisis de los datos al completarse el seguimiento mínimo a los tres años, o censurados, demostraron que no se observaba diferencia en pacientes con EPC en comparación con quienes fueron tratados con CU por lo que se refiere a SG (*hazard ratio* [HR]: 0,93, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,49-1,76, $p = 0,822$), THP (HR: 0,81, IC del 95 %: 0,42-1,54, $p = 0,512$) y SLE (HR: 1,01, IC del 95 %: 0,56-1,81, $p = 0,972$) (figura 1).

■ **Análisis por subgrupos**

El análisis por subgrupos se presenta en la tabla 3. No se observó ninguna diferencia en cuanto a las estimaciones de la SG, el THP y la SLE según la edad, el sexo, la puntuación ASA, el IMC y el estadio pT. La estimación del THP de los participantes con obstrucción localizada en el colon descendente mostró

Puntos clave

- Con una mediana de seguimiento para la SG de 37 meses (rango: 1-62), se observaron 18 muertes (32,1 %) en el grupo EPC y 20 (33,9 %) en el grupo CU, con una proporción acumulada de supervivientes a los tres años del 70,1 % y el 69,3 %, respectivamente.
- Se observaron 15 recaídas (28,3 %) en el grupo EPC y 20 (36,4 %) en el grupo CU, con una proporción acumulada de supervivientes a los tres años del 65,0 % y el 59,5 %, respectivamente.
- Se observaron 22 recaídas y muertes (41,5 %) en el grupo EPC y 23 (41,8 %) en el grupo CU, con una proporción acumulada de supervivientes a los tres años del 57,2 % y el 57,3 %, respectivamente.
- Los análisis de los datos al completarse el seguimiento mínimo a los tres años, o censurados, demostraron que no se observaba diferencia en pacientes con EPC en comparación con quienes fueron tratados con CU por lo que se refiere a SG, THP y SLE.
- No se observó ninguna diferencia en cuanto a las estimaciones de la SG, el THP y la SLE según la edad, el sexo, la puntuación ASA, el IMC y el estadio pT.

■ **TABLA 3 - Análisis por subgrupos de los factores de riesgo para la SG, el THP y la SLE (EPC comparada con CU)**

	<i>n</i>	SG HR (IC del 95 %), valor de <i>p</i>	THP HR (IC del 95 %), valor de <i>p</i>	SLE HR (IC del 95 %), valor de <i>p</i>
Edad < 70 años	56	0,88 (0,32-2,42), <i>p</i> = 0,796	1,14 (0,51-2,54), <i>p</i> = 0,746	1,14 (0,51-2,54), <i>p</i> = 0,746
Edad ≥ 70 años	59	1,05 (0,46-2,37), <i>p</i> = 0,914	0,45 (0,14-1,46), <i>p</i> = 0,184	0,93 (0,39-2,18), <i>p</i> = 0,858
Sexo				
Varón	60	1,02 (0,40-2,60), <i>p</i> = 0,959	0,84 (0,33-2,14), <i>p</i> = 0,719	1,25 (0,54-2,89), <i>p</i> = 0,604
Mujer	55	0,82 (0,34-2,00), <i>p</i> = 0,668	0,79 (0,32-1,96), <i>p</i> = 0,606	0,83 (0,36-1,89), <i>p</i> = 0,830
ASA				
1-2	78	1,07 (0,39-2,95), <i>p</i> = 0,902	1,18 (0,49-2,89), <i>p</i> = 0,725	1,06 (0,44-2,55), <i>p</i> = 0,898
3-4	37	1,46 (0,56-3,79), <i>p</i> = 0,441	0,50 (0,14-1,86), <i>p</i> = 0,301	1,30 (0,53-3,21), <i>p</i> = 0,565
IMC				
< 30	106	0,98 (0,51-1,88), <i>p</i> = 0,956	0,78 (0,40-1,52), <i>p</i> = 0,460	0,99 (0,55-1,80), <i>p</i> = 0,979
≥ 30	9	NE	NE	NE
pT				
pT1-3	76	0,89 (0,85-2,26), <i>p</i> = 0,812	0,58 (0,23-1,50), <i>p</i> = 0,263	0,69 (0,29-1,64), <i>p</i> = 0,402
pT4	36	0,98 (0,37-2,57), <i>p</i> = 0,961	1,39 (0,56-3,42), <i>p</i> = 0,479	1,52 (0,66-3,51), <i>p</i> = 0,327
Localización				
Flexura esplénica	18	3,01 (0,61-15,01), <i>p</i> = 0,178	3,03 (0,50-18,36), <i>p</i> = 0,229	3,03 (0,50-18,36), <i>p</i> = 0,229
Colon descendente	77	0,73 (0,33-1,63), <i>p</i> = 0,442	0,44 (0,20-0,97), <i>p</i> = 0,042	0,68 (0,34-1,34), <i>p</i> = 0,261
Colon sigmoide	20	1,13 (0,27-4,77), <i>p</i> = 0,866	3,76 (0,68-20,76), <i>p</i> = 0,129	2,40 (0,53-10,84), <i>p</i> = 0,255

ASA: escala de la American Society for Anesthesiology; CU: cirugía de urgencia; EPC: endoprótesis como puente para la cirugía; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; NE: no estimable; pT: clasificación patológica tumor primario; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; THP: tiempo hasta la progresión

Puntos clave

- *La estimación del THP de los participantes con obstrucción localizada en el colon descendente mostró ventaja del tratamiento con EPC en comparación con la CU, pero no se observó ninguna diferencia en términos de SG ni de SLE en las mismas personas.*
- *El análisis por subgrupos también mostró ausencia de diferencia en cuanto a estimaciones de la SG, el THP y la SLE para participantes que recibieron endoprótesis ≤ 22 mm frente a > 22 mm en el grupo EPC.*

ventaja del tratamiento con EPC en comparación con la CU (HR: 0,44, IC del 95 %: 0,20-0,97, *p* = 0,042), pero no se observó ninguna diferencia en términos de SG (HR: 0,73, IC del 95 %: 0,33-1,63, *p* = 0,442) ni de SLE (HR: 0,68, IC del 95 %: 0,34-1,34, *p* = 0,261) en las mismas personas. El análisis por subgrupos también mostró ausencia de diferencia en cuanto a estimaciones de la SG (HR: 0,69, IC del 95 %: 0,25-1,86, *p* = 0,458), el THP (HR: 0,85, IC del 95 %: 0,28-2,52, *p* = 0,765) y la SLE (HR: 1,09, IC del 95 %: 0,44-2,67, *p* = 0,860) para participantes que recibieron endoprótesis ≤ 22 mm frente a > 22 mm (*p* = 0,456 y *p* = 0,968, respectivamente) en el grupo EPC.

■ **Discusión**

El presente estudio presenta los criterios de valoración secundarios de un ECA con po-

tencia asignada para un criterio de valoración diferente, la morbimortalidad a corto plazo, en personas con obstrucción del colon izquierdo por un tumor maligno tratada mediante EPC o CU. Aquí los autores analizan los resultados a largo plazo, con un seguimiento mínimo de 36 meses de las mismas personas, en cuanto a la SG, el THP y la SLE. Con la limitación de una potencia insuficiente para identificar diferencias en este sentido, los autores pudieron observar resultados oncológicos similares a largo plazo entre las dos estrategias. Además, la incidencia de recidivas no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Solamente seis pacientes (11,5 %) del grupo EPC y cuatro (7,3 %) del grupo CU desarrollaron metástasis hepáticas, en comparación con el 31 % del grupo EPC en la serie retrospectiva publicada por Sabbagh⁵. Eso también influyó en la tasa de la SG, de tan solo el 44 % a los

tres años y del 25 % a los cinco años. No obstante, esos hallazgos contrastan con los ECA prospectivos publicados por Alcántara y colaboradores⁶ y por Cheung⁷. Es seguro que la experiencia y los conocimientos sobre endoscopia quirúrgica de los pocos centros incluidos influye en la obtención de una tasa relativamente alta de éxito clínico con la colocación de EMAE, en coherencia con ECA previos. Además, como ya habían demostrado Kim y colaboradores⁸, los autores también documentaron tanto un número más alto (aunque no estadísticamente significativo) de pacientes con al menos 12 ganglios linfáticos analizados como en general un número más alto (con significación estadística) de ganglios linfáticos analizados en el grupo EPC¹. Ello está más probablemente relacionado con la realización de la cirugía programada, que posiblemente influye en una mayor radicalidad oncológica por la disponibilidad de cirujanos colorrectales experimentados, si bien eso está por confirmar.

Pensando sobre todo en el riesgo de perforación y en el empeoramiento del pronóstico que conlleva debido a recidiva, los autores prestaron especial atención al análisis por subgrupos. Cinco de 56 pacientes (8,9 %) experimentaron una perforación en el grupo EPC. Ninguno de los cinco pacientes que experimentaron perforación debido a la colocación de una endoprótesis desarrolló recidiva local, aunque en ello seguramente influyó la breve supervivencia relacionada con el estado clínico en algunos casos. No obstante, parece razonable creer que la perforación puede empeorar el pronóstico del paciente, de tal manera que debe procurarse por todos los medios reducir ese riesgo aumentando la experiencia de los operadores con una formación muy amplia.

Fue interesante observar que las obstrucciones malignas emplazadas en el colon descendente contaron con una ventaja significativa en cuanto al THP a largo plazo en el grupo EPC en comparación con la CU, aunque este punto no quedó confirmado en el

análisis ni de la SG ni de la SLE. Una posible explicación podría estar relacionada con el hecho de que en general constituyen las intervenciones endoscópicas más fáciles, en comparación con la localización sigmoidea y en la flexura esplénica. No obstante, la falta de solidez del hallazgo exige futuros estudios diseñados específicamente para abordar esta cuestión. Ha sido importante observar que ningún análisis por subgrupos relacionados con la diferencia de edad (≥ 70 años), el sexo, la puntuación ASA (≥ 3), el IMC (≥ 30 kg/cm²) y el estadio pT(4) mostró ninguna diferencia entre los grupos tratados con EPC y CU en cuanto a las estimaciones de la SG, el THP y la SLE. Tampoco el tamaño de la EMAE usada influyó en la SG, el THP ni la SLE.

El análisis de resultados a largo plazo permite también aclarar que, aunque todos los valores fueron más altos en el grupo CU, ni el riesgo de intervención (incluida la reversión del estoma) ni la incidencia de estomas persistentes mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Ello se debe probablemente a la tasa relativamente alta de estomas realizados en el grupo EPC, a pesar de la endoprótesis descompresiva, motivada por el hecho de que el cirujano no observó una resolución suficiente de la obstrucción del colon. Por otro lado, todavía se espera una evaluación correcta del intervalo de tiempo correcto entre la introducción de la endoprótesis y la cirugía programada.

El presente análisis tiene varias limitaciones. En primer lugar, debe recordarse que los resultados a largo plazo fueron un criterio de valoración secundario del estudio y que el tamaño de la muestra no tenía potencia para este criterio de valoración. En segundo lugar, no se recogieron datos sobre la cuestión de las microperforaciones que se planteó tras iniciarse este estudio. En tercer lugar, a pesar de que éste es hasta la fecha el ECA más amplio de comparación de la EPC y la CU, el número de participantes es relativamente pequeño y no permite conclusiones definitivas. Aunque

Puntos clave

- *Cinco de 56 pacientes (8,9 %) experimentaron una perforación en el grupo EPC. Ninguno de los cinco pacientes que experimentaron perforación debido a la colocación de una endoprótesis desarrolló recidiva local, aunque en ello seguramente influyó la breve supervivencia relacionada con el estado clínico en algunos casos.*
- *Fue interesante observar que las obstrucciones malignas emplazadas en el colon descendente contaron con una ventaja significativa en cuanto al THP a largo plazo en el grupo EPC en comparación con la CU, aunque este punto no quedó confirmado en el análisis ni de la SG ni de la SLE.*
- *Ha sido importante observar que ningún análisis por subgrupos relacionados con la diferencia de edad (≥ 70 años), el sexo, la puntuación ASA (≥ 3), el IMC (≥ 30 kg/cm²) y el estadio pT(4) mostró ninguna diferencia entre los grupos tratados con EPC y CU en cuanto a las estimaciones de la SG, el THP y la SLE. Tampoco el tamaño de la EMAE usada influyó en la SG, el THP ni la SLE.*
- *El análisis de resultados a largo plazo permite también aclarar que, aunque todos los valores fueron más altos en el grupo CU, ni el riesgo de intervención (incluida la reversión del estoma) ni la incidencia de estomas persistentes mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.*

Puntos clave

- *El presente ECA muestra que, en un seguimiento mínimo de hasta 36 meses, en personas afectadas por obstrucción del colon izquierdo por tumor maligno las estrategias EPC y CU ofrecen curvas similares de SG, THP y SLE.*

de difícil realización, se necesitan más ensayos con un tamaño de la muestra constante y con potencia para resultados a largo plazo, tales como la SG y la SLE. Entre tanto, los resultados del presente estudio subrayan el papel de los endoscopistas con experiencia para limitar las complicaciones relacionadas con las endoprótesis y obtener resultados oncológicos satisfactorios a largo plazo⁹⁻¹².

Conclusión

Con la limitación de un análisis de criterios de valoración secundarios, el presente ECA muestra que, en un seguimiento mínimo de hasta 36 meses, en personas afectadas por obstrucción del colon izquierdo por tumor maligno las estrategias EPC y CU ofrecen curvas similares de SG, THP y SLE, así como una incidencia similar de recidivas.

Referencias bibliográficas

1. Arezzo A, Balague C, Targarona E, et al. Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). *Surg Endosc*. 2017;8:3297-3305.
2. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, et al. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2017;86:416-426.
3. Sloothaak DAM, van den Berg MW, Dijkgraaf MGW, et al. Oncological outcome of malignant colonic obstruction in the Dutch Stent-In 2 trial. *Br J Surg*. 2014;101:1751-1757.
4. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc*. 2014;80:747-761.
5. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, et al. Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg*. 2013;258:107-115.
6. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, et al. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg*. 2011;35:1904-1910.
7. Tung KLM, Cheung HYS, Ng LWC, et al. Endo-laparoscopic approach versus conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: long-term follow-up of a randomized trial. *Asian J Endosc Surg*. 2013;6:78-81.
8. Kim MK, Kye B-H, Lee IK, et al. Outcome of bridge to surgery stenting for obstructive left colon cancer. *ANZ J Surg*. 2017;87:245-250.
9. Ansaloni L, Andersson RE, Bazzoli F, et al. Guidelines in the management of obstructing cancer of the left colon: consensus conference of the world society of emergency surgery (WSES) and peritoneum and surgery (PnS) society. *World J Emerg Surg WJES*. 2010;28:29.
10. Al Samaraee A, McCallum IJ, Kenny L, et al. Colorectal stents: do we have enough evidence? *Int J Surg Lond Engl*. 2011;9:595-599.
11. Bonin EA, Baron TH. Update on the indications and use of colonic stents. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010;12:374-382.
12. Cennamo V, Luigiano C, Coccolini F, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing endoscopic stenting and surgical decompression for colorectal cancer obstruction. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28:855-863.

■ Rebecca S. Sippel, Sarah E. Robbins, Jennifer L. Poehls, Susan C. Pitt, Herbert Chen, Glen Levenson, Kristin L. Long, David F. Schneider y Nadine P. Connor

Un ensayo clínico controlado aleatorizado

Ausencia de beneficio claro del vaciamiento cervical central profiláctico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con ganglios clínicamente negativos

Ann Surg 2020;272:496-503

Objetivo: El objetivo de este ensayo controlado aleatorizado prospectivo fue evaluar los riesgos/beneficios del vaciamiento cervical central profiláctico (VCCp) en pacientes con carcinoma papilar de tiroides (CPT) con ganglios clínicamente negativos (cN0).

Antecedentes: La afectación microscópica de los ganglios linfáticos en pacientes con CPT es frecuente, pero no está claro cuál es el manejo óptimo.

Métodos: Se realizó la asignación aleatoria de 60 pacientes con CPT cN0 a tiroidectomía total (TT) o a TT + VCCp. En todos los pacientes se realizaron laringoscopias postoperatorias y se aplicó tratamiento estandarizado con yodo radiactivo. Se midieron los niveles de tiroglobulina (Tg) y/o se realizaron ecografías cervicales al cabo de seis semanas, seis meses y un año.

Resultado: Los tumores tuvieron de promedio $2,2 \pm 0,2$ cm y el 11,9 % presentaban extensión extratiroidea. Treinta pacientes recibieron VCCp y el 27,6 % tenían ganglios positivos (todos ≤ 6 mm). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a niveles postoperatorios de hormona paratiroidea (PTH) < 10 pg/ml (33,3 % frente a 24,1 %, $p = 0,57$) ni a disfunción nerviosa transitoria (13,3 % frente a 10,3 %, $p = 1,00$). Seis semanas después de la cirugía, tanto la TT como la TT + VCCp tuvieron la misma probabilidad de obtener un nivel de Tg $< 0,2$ ng/ml (54,5 % frente a 66,7 %, $p = 0,54$) y/o nivel de Tg estimulada (Tge) < 1 ng/ml (59,3 % frente a 64,0 %, $p = 0,78$). Al cabo de un año, las tasas de Tg $< 0,2$ ng/ml (88,9 % frente al 90,0 %, $p = 1,00$) y de Tge < 1 ng/ml (93,8 % frente a 92,3 %, $p = 1,00$) se mantenían similares en ambos grupos. Las ecografías cervicales realizadas al cabo de un año tuvieron la misma probabilidad de considerarse normales (85,7 % con TT frente a 85,1 % con VCCp, $p = 1,00$).

Conclusión: Los pacientes con CPT cN0 tratados con TT o con TT + VCCp tuvieron tasas de complicaciones similares después de la cirugía. Aunque se descubrieron nódulos microscópicos en el 27,6 % de los pacientes tratados con VCCp, los resultados oncológicos fueron similares al cabo de un año.

La tiroidectomía es el tratamiento estándar para el carcinoma papilar de tiroides (CPT). En presencia de enfermedad macroscópica en ganglios (es decir, visualizada en imágenes preoperatorias o identificada durante la intervención), la resección quirúrgica es el mejor tratamiento¹⁻³. No obstante, no está claro el tratamiento de ganglios linfáticos micros-

cópicos, presentes en entre el 20 % y el 80 % de los pacientes⁴⁻⁸. La supervivencia con CPT es excelente, pero la recidiva sigue siendo un desafío frecuente. Puesto que a menudo la enfermedad microscópica en ganglios no es evidente en las imágenes preoperatorias, la Guía Clínica de la American Thyroid Association (ATA) de 2006 para el tratamiento de los nódulos tiroideos y el

Puntos clave

- La tiroidectomía es el tratamiento estándar para el carcinoma papilar de tiroides (CPT).

Puntos clave

- *El objetivo de este ensayo controlado aleatorizado prospectivo ha sido evaluar los riesgos/beneficios de un vaciamiento cervical central profiláctico (VCCp) en pacientes con CPT con ganglios clínicamente negativos.*
- *En presencia de enfermedad macroscópica en ganglios, la resección quirúrgica es el mejor tratamiento; no obstante, no está claro el tratamiento de ganglios linfáticos microscópicos, presentes en entre el 20 % y el 80 % de los pacientes.*
- *Según la Guía Clínica de la American Thyroid Association (ATA) de 2006, debe plantearse un VCCp en todos los pacientes con CPT.*
- *El objetivo de este ensayo controlado aleatorizado prospectivo ha sido evaluar los riesgos/beneficios de un VCCp en pacientes con CPT con ganglios clínicamente negativos.*
- *Dado que pueden pasar hasta entre 10 y 20 años para identificarse algunas recidivas clínicas, los autores se centraron en los predictores de la recidiva a corto plazo, incluidos los niveles de tiroglobulina (Tg) no estimulada y Tg estimulada (Tge).*

cáncer de tiroides declaró que «debe plantearse el vaciamiento profiláctico del compartimento cervical central en todos los pacientes con CPT»⁹.

La publicación de esta guía clínica desencadenó un debate en el campo de la endocrinología. Aunque la enfermedad ganglionar microscópica se detecta al realizar un vaciamiento cervical profiláctico, no estaba claro si la eliminación de esta enfermedad microscópica tenía impacto en el pronóstico a largo plazo o reducía el riesgo de recidiva¹⁰⁻¹². Dado que un vaciamiento del compartimento cervical central requiere una manipulación más extensa del nervio laríngeo recurrente y las glándulas paratiroideas, se consideraba que esta disección adicional aumentaba los riesgos de la cirugía. En ausencia de un efecto beneficioso significativo, no estaba claro que fuera apropiado exponer a los pacientes a los potenciales riesgos quirúrgicos adicionales de un vaciamiento cervical central profiláctico (VCCp)¹³.

El objetivo de este ensayo controlado aleatorizado prospectivo ha sido evaluar los riesgos/beneficios de un VCCp en pacientes con CPT con ganglios clínicamente negativos. Dado que pueden pasar hasta entre 10 y 20 años para identificarse algunas recidivas clínicas¹⁴, los autores se centraron en los predictores de la recidiva a corto plazo, incluidos los niveles de tiroglobulina (Tg) no estimulada y Tg estimulada (Tge). Para evaluar los riesgos quirúrgicos, los pacientes realizaron pruebas de laboratorio y diagnósticas globales, pero también se les entregaron cuestionarios validados para evaluar el impacto en la calidad de vida (CdV) de los pacientes.

■ Métodos

■ Elegibilidad

El reclutamiento para este estudio monocéntrico se inició en junio de 2014. Se tuvo en cuenta para el reclutamiento a todos los pacientes con un diagnóstico confirmado

de CPT o una aspiración con aguja fina y/o ecografía con sospecha de CPT. Los pacientes eran elegibles si tenían entre 21 y 70 años de edad, no presentaban ninguna otra enfermedad maligna y no mostraban indicios de enfermedad ganglionar ni de metástasis a distancia en su presentación inicial. La Junta de Revisión Institucional para Ciencias de la Salud de la University of Wisconsin-Madison aprobó este estudio, y todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito antes del reclutamiento. El reclutamiento para el estudio se describe en el diagrama de Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) (figura 1).

Para ser candidatos a la aleatorización, los pacientes debían tener un diagnóstico demostrado de CPT ≥ 1 cm. Si la aspiración con aguja fina preoperatoria no era diagnóstica, se examinaba una sección congelada en el quirófano para confirmar el diagnóstico. En todos los pacientes se realizó una ecografía cervical preoperatoria interpretada por un radiólogo especializado y experimentado en ecografía. Si se consideraba la ecografía como «sin indicios de enfermedad ganglionar», el paciente era candidato al estudio, pero no se realizó ninguna aleatorización hasta después de que el cirujano evaluase los ganglios del compartimento cervical central en el quirófano. Si el cirujano consideraba que había indicios intraoperatorios de patología ganglionar y estaba clínicamente indicado un VCC, entonces no se aleatorizaba al paciente.

■ Aleatorización

Tras la confirmación de un diagnóstico de CPT y una evaluación intraoperatoria confirmando ausencia de indicios de enfermedad ganglionar, se realizó la aleatorización a tiroidectomía total (TT) o a TT + VCCp de 61 pacientes con CPT. Las aleatorizaciones se realizaron usando un esquema de aleatorización por bloques, con estratificación según la edad y el tamaño del tumor. Antes de la cirugía se entregó al cirujano un sobre sellado que abrió el personal de enfer-

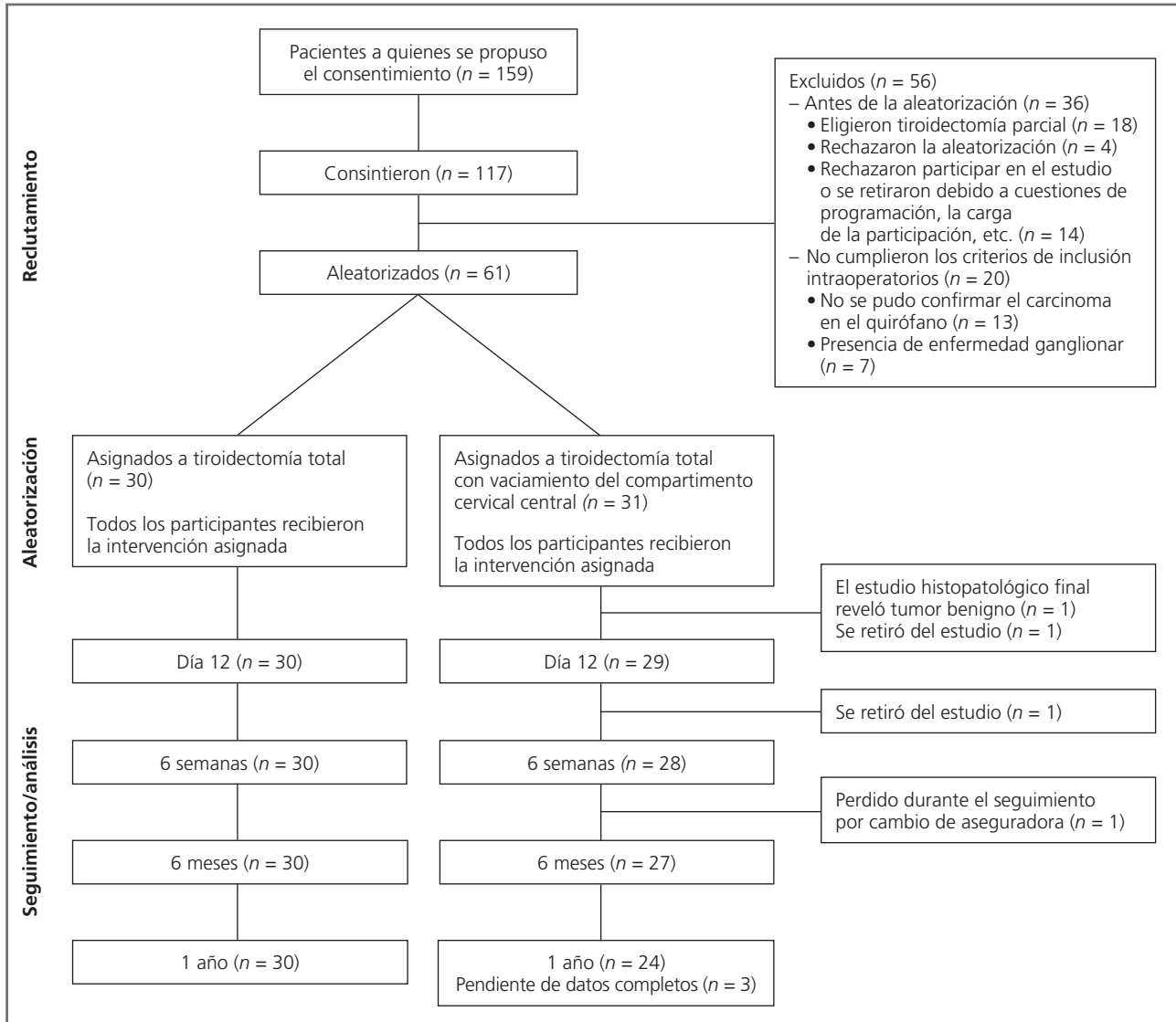


FIGURA 1 ■ Diagrama CONSORT.

mería en el quirófano una vez completada la TT y confirmado que el paciente era candidato a aleatorización. Si la asignación aleatoria era a VCCp, se realizaba un VCC unilateral global siguiendo la técnica indicada en la Declaración de Consenso de la ATA¹⁵. Si había sospecha de tumor bilateral, se realizaba el VCCp en el lado del tumor más grande comprobado con biopsia. Tras completarse el VCC, la idoneidad de la disección quedaba confirmada por otro cirujano del estudio presente en el quirófano o en remoto por el Investigador Principal (IP) del estudio mediante la revisión de

una fotografía del lecho de la resección. Todas las cirugías fueron realizadas por un cirujano endocrino formado como interno o un otorrinolaringólogo especializado en cáncer de cabeza y cuello ($n = 11$). Los pacientes desconocían su asignación hasta que se revisó su informe anatomopatológico en la visita postoperatoria al cabo de dos semanas.

■ Evaluación de las complicaciones Hipoparatiroidismo

Tras la cirugía, se revisaron en la sala de reanimación los niveles séricos de hormo-

Puntos clave

- Tras la confirmación de un diagnóstico de CPT y una evaluación intraoperatoria confirmando ausencia de indicios de enfermedad ganglionar, se realizó la aleatorización a tiroidectomía total (TT) o a TT + VCCp de 61 pacientes con CPT.

Puntos clave

- *Tras la cirugía, se revisaron en la sala de reanimación los niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH) y de calcio de todos los pacientes, y se repitió la medición dos semanas y seis meses postoperatoriamente. El hipoparatiroidismo transitorio, que fue el criterio de valoración principal del estudio, se definió como un nivel postoperatorio de PTH < 10 pg/ml.*
- *Se realizaron a todos los pacientes estudios de videolaringoscopia y estroboscopia preoperatorios y postoperatorios (a las dos semanas) para evaluar la función del nervio laríngeo recurrente. Se repitieron los exámenes de la laringe al cabo de seis semanas, seis meses y un año hasta que se normalizaron o volvieron a la situación basal.*
- *Según el protocolo del estudio, se realizó una ablación con yodo radiactivo (RAI) a todos los pacientes con administración hormona estimulante de la tiroides (TSH) recombinante entre dos y tres meses tras la cirugía, si bien a partir de 2016 se modificó el protocolo para no exigir RAI si el paciente cumplía la definición de la ATA para «una respuesta excelente al tratamiento» seis semanas después de la cirugía.*
- *Se midieron los niveles de Tg seis semanas (antes de ARI), seis meses y un año después de la cirugía y se obtuvieron los niveles de Tge seis semanas (antes de ARI) y un mes después de la cirugía.*

na paratiroidea (PTH) y de calcio de todos los pacientes, y se repitió la medición dos semanas y seis meses postoperatoriamente. El hipoparatiroidismo transitorio, que fue el criterio de valoración principal del estudio, se definió como un nivel postoperatorio de PTH < 10 pg/ml. Todos los pacientes recibieron tratamiento empírico con calcio/calcitriol según el protocolo de la institución de los autores para el calcio¹⁶, que recomienda calcio según necesidad para los síntomas de hipocalcemia en todos los pacientes, y se pautó carbonato cálcico en dosis de 1.000 mg dos veces al día si la PTH era < 20 pg/ml. Se añadió calcitriol en dosis de 0,25 µg dos veces al día para una PTH < 10 pg/ml y se aumentó a 0,5 µg dos veces al día para una PTH < 4 pg/ml. En la visita realizada dos semanas tras la intervención, si se habían normalizado tanto el calcio como la PTH, se iban reduciendo los fármacos hasta abandonarlos y se repetían las analíticas como se ha indicado hasta la recomprobación programada a los seis meses. Se consideró como permanente el hipoparatiroidismo si el paciente requería tratamiento continuado con calcio o calcitriol para prevenir/tratar los síntomas durante > 6 meses tras la cirugía.

■ **Evaluación de la voz y la deglución**
Se realizaron a todos los pacientes estudios de videolaringoscopia y estroboscopia preoperatorios y postoperatorios (a las dos semanas) para evaluar la función del nervio laríngeo recurrente. Todos los exámenes pasaron una segunda valoración realizada por un laringólogo con enmascaramiento (ciego). Se definió como parálisis de las cuerdas vocales la inmovilidad de una cuerda vocal en el examen directo de la laringe. Cualquier cambio en la movilidad de las cuerdas vocales respecto del examen en la situación basal (incluidos cambios sutiles que sugieren posible lesión del nervio laríngeo superior) se consideró «cambios en las cuerdas vocales». Se repitieron los exámenes de la laringe al cabo de seis semanas, seis meses y un año hasta que se normalizaron o volvieron a la situación basal. Se

realizaron estudios de deglución con vídeo preoperatoriamente y dos semanas postoperatoriamente a los primeros 37 pacientes, pero se abandonaron por falta de hallazgos clínicamente relevantes. Los pacientes también cumplieron herramientas validadas para valorar la CdV específica para la voz (Voiz Handicap Index)¹⁷ y la deglución (EAT-10)¹⁸ preoperatoriamente y después de dos semanas, seis semanas, seis meses y un año postoperatoriamente.

■ **Calidad de vida y experiencia de los pacientes**

Los pacientes completaron tres encuestas sobre la CdV en cada uno de los cinco puntos temporales del estudio: el cuestionario QLQ-C30 versión 3¹⁹ de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), la encuesta 12-Item Short Form (SF-12)²⁰ y las herramientas de la Thy-CA QOL²¹.

■ **Tratamiento y seguimiento postoperatorio**

Dados los patrones de la práctica local cuando empezaron los estudios, según el protocolo de los autores se realizó una ablación con yodo radiactivo (RAI, por sus siglas en inglés) (50 mCi) a todos los pacientes con administración hormona estimulante de la tiroides (TSH) recombinante entre dos y tres meses tras la cirugía. En 2016, las Guías Clínicas de la ATA³ declararon que el procedimiento de RAI ya no estaba indicado para pacientes con bajo riesgo. Teniendo esa recomendación en cuenta, se modificó el protocolo para no exigir RAI si el paciente cumplía la definición de la ATA para «una respuesta excelente al tratamiento» seis semanas después de la cirugía (se comenta la definición más abajo).

Se midieron los niveles de Tg seis semanas (antes de ARI), seis meses y un año después de la cirugía y se obtuvieron los niveles de Tge seis semanas (antes de ARI) y un mes después de la cirugía. Se obtuvieron ecografías cervicales a los seis meses y al año, que

fueron revisadas por un radiólogo experto. Se clasificaron los hallazgos como negativos (sin evidencia de enfermedad), con indicios estructurales de enfermedad (hallazgos estructurales altamente sugerentes de enfermedad) o hallazgos no específicos (incluye: cambios relacionados con la cirugía, ganglios de aspecto no 100 % normal, hallazgos demasiado pequeños para aclararlos, recomendación de seguimiento).

Dado que hubo que modificar el protocolo durante el ensayo para permitir que los pacientes con «una respuesta excelente al tratamiento» evitaran el procedimiento de ARI, los autores ampliaron los criterios de valoración de la recidiva al cabo de un año para usar esta categorización de la ATA a fin de evaluar los criterios de valoración al cabo de un año, puesto que incorporaba todos los datos de que disponían los autores para evaluar la recidiva (niveles de Tg y de Tge y hallazgos en la ecografía). Se clasificó a todos los pacientes en cuatro categorías tomando como base las definiciones de la ATA 2016 para la *Respuesta al tratamiento inicial*³.

Respuesta excelente al tratamiento: negativo para anticuerpos anti-Tg, Tg < 0,2 ng/ml o Tge < 1 ng/ml, imagen diagnóstica negativa.

Respuesta bioquímica incompleta: imágenes negativas y Tg ≥ 1 ng/ml o Tge ≥ 10 ng/ml o niveles de anticuerpos anti-Tg en aumento.

Respuesta estructural incompleta: indicios estructurales de enfermedad con cualquier nivel de Tg con o sin anticuerpos anti-Tg.

Respuesta indeterminada: indicios no específicos en los estudios con imágenes, Tg detectable pero < 1 ng/ml, Tge < 10 ng/ml o niveles estables o en descenso de anticuerpos anti-Tg en ausencia de enfermedad estructural en las imágenes diagnósticas.

■ Estadísticas

Este ensayo controlado aleatorizado fue diseñado con potencia de 0,8 y valor de

alfa de 0,05 para detectar la triplicación de la tasa de PTH < 10 pg/ml entre la TT (asumiendo como del 12 % partiendo de datos históricos de la base de datos mantenida prospectivamente en la institución de los autores) y la TT + VCCp (estimada en el 36 % a partir de publicaciones^{8,22,23}). El objetivo inicial de los autores para el reclutamiento era contar con 116 pacientes. Después de aleatorizar a 60 pacientes, un análisis provisional reveló una proporción más alta de PTH < 10 pg/ml en el grupo con TT de los autores, y los cálculos demostraron que casi el 100 % de los pacientes restantes en el grupo con VCC tendrían que desarrollar una complicación frente a ningún paciente del grupo con TT para que los autores demostraran que el VCC tenía una tasa de complicaciones más alta estadísticamente significativa. A partir de ese hallazgo, se consideró que mantener el reclutamiento tenía pocas probabilidades de cambiar las conclusiones de los autores. Dado que los análisis de los criterios de valoración secundarios de los autores demostraron resultados similares en todas las mediciones, se consideró apropiado acabar el reclutamiento y proceder al análisis de los datos. Este estudio nunca tuvo potencia para demostrar una diferencia en las tasas de recidiva clínica, ya que se ha comprobado en un trabajo previo que para demostrar cualquier diferencia entre los grupos se necesitaría un estudio mucho más amplio y con un seguimiento significativamente más prolongado de lo que es posible con este mecanismo de financiación¹⁴.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con SPSS (Versión 26.0). Las comparaciones entre grupos se realizaron con una prueba bilateral exacta de Fisher o pruebas de *t* con muestras independientes. Todos los datos publicados listan el grupo con TT seguido del grupo con TT + VCCp. Se compararon las puntuaciones de la CdV entre los grupos en cada punto temporal con pruebas de la *t* independiente seguidas de un modelo de efectos mixtos comparando la relación entre los grupos de tratamiento

Puntos clave

- Dado que hubo que modificar el protocolo durante el ensayo para permitir que los pacientes con «una respuesta excelente al tratamiento» evitaran el procedimiento de ARI, los autores ampliaron los criterios de valoración de la recidiva al cabo de un año para usar esta categorización de la ATA a fin de evaluar los criterios de valoración al cabo de un año.
- Se clasificó a todos los pacientes en cuatro categorías tomando como base las definiciones de la ATA 2016 para la «respuesta al tratamiento inicial»: respuesta excelente al tratamiento (negativo para anticuerpos anti-Tg, Tg < 0,2 ng/ml o Tge < 1 ng/ml, imagen diagnóstica negativa), respuesta bioquímica incompleta (imágenes negativas y Tg ≥ 1 ng/ml o Tge ≥ 10 ng/ml o niveles de anticuerpos anti-Tg en aumento), respuesta estructural incompleta (indicios estructurales de enfermedad con cualquier nivel de Tg con o sin anticuerpos anti-Tg) y respuesta indeterminada (indicios no específicos en los estudios con imágenes, Tg detectable pero < 1 ng/ml, Tge < 10 ng/ml o niveles estables o en descenso de anticuerpos anti-Tg en ausencia de enfermedad estructural en las imágenes diagnósticas).
- Este estudio nunca tuvo potencia para demostrar una diferencia en las tasas de recidiva clínica.

Puntos clave

- Los tumores median de promedio $2,2 \pm 0,2$ cm y el 11,9 % tenían invasión extratiroidea.
- Se identificaron ganglios positivos en el 27,6 % de los pacientes tratados con VCCp (todos ≤ 6 mm).

a lo largo del tiempo. Se definió la significación estadística como $\alpha \leq 0,05$.

Resultados

Parámetros demográficos de los pacientes

Los 60 pacientes aleatorizados a TT o a TT + VCCp tenían parámetros demográficos similares en la situación basal y características patológicas similares (tabla 1). Los tumores median de promedio $2,2 \pm 0,2$ cm y el 11,9 % tenían invasión extratiroidea. Se identificaron ganglios positivos en el 27,6 % de los pacientes tratados con VCCp

(todos ≤ 6 mm). A pesar de que los pacientes con TT no se sometieron a una disección formal de los ganglios linfáticos, se documentó que en el 10 % se extirpó con la pieza quirúrgica un ganglio positivo.

Complicaciones

No hubo diferencias en las tasas de problemas de las cuerdas vocales (parálisis del nervio laríngeo recurrente o cualquier cambio en la movilidad respecto de la situación basal) ni en la incidencia de hipoparatiroidismo transitorio ($PTH < 10$ pg/ml) tomando como base la realización de VCCp (figura 2). Resulta interesante que ambas categorías de complicaciones ten-

TABLA 1 - Datos demográficos y resultados de laboratorio

Variables	Tiroidectomía total (n = 30)	Tiroidectomía total + vaciamiento del compartimento cervical central (VCC) (n = 30) ^a	Valor de p
Edad (años)	46,1 ± 2,5	50,1 ± 2,4	0,26
Sexo (% Mujeres)	77 %	75 %	0,71
Calcio en situación basal	9,5 ± 0,1	9,5 ± 0,09	0,97
PTH en situación basal	60,5 ± 6,0	52,5 ± 6,4	0,37
Calcio postoperatorio	8,7 ± 0,1	8,8 ± 0,1	0,51
PTH postoperatorio	28,7 ± 5,1	26,9 ± 3,8	0,78
Calcio 2 semanas postoperatorio	9,1 ± 0,1	9,4 ± 0,1	0,11
PTH 2 semanas postoperatorio	38,6 ± 5,3	35,3 ± 6,7	0,71
Calcio 6 meses	9,0 ± 0,1	9,1 ± 0,1	0,54
PTH 6 meses	45,0 ± 4,7	46,5 ± 5,0	0,84
Tg 6 semanas	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,36
Tge 6 semanas	7,2 ± 4,6	3,2 ± 0,9	0,43
Anticuerpos anti-Tg presentes 6 semanas (%)	11,5 %	8,0 %	1,00
Tg 6 meses	0,5 ± 0,4	0,1 ± 0,0	0,33
Anticuerpos anti-Tg presentes 6 meses (%)	6,7 %	8,0 %	1,00
Tg 1 año	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,57
Tge 1 año	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,4	0,47
Anticuerpos anti-Tg presentes 1 año (%)	0,0 %	4,2 %	0,46

^a Inicialmente se asignó aleatoriamente a un paciente adicional a VCC profiláctico, pero en el estudio histopatológico final se descubrió que no tenía cáncer y se excluyó de todos los análisis.

PTH: hormona paratiroidea; Tg: tiroglobulina; Tge: tiroglobulina estimada.

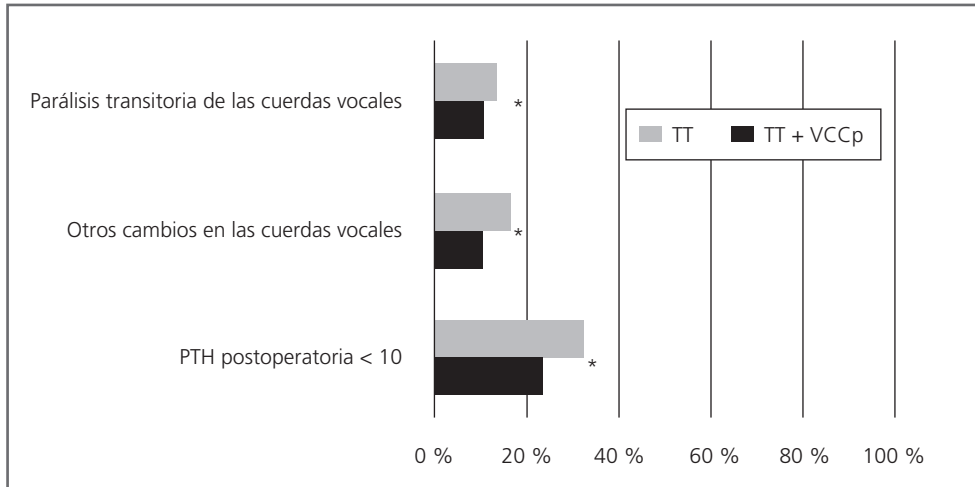


FIGURA 2 ■ Tasas de complicación en ambos grupos de tratamiento.

*Sin diferencias significativas entre grupos.

PTH: hormona paratiroidea; TT: tiroidectomía total; VCCp: vaciamiento del compartimento cervical central profiláctico.

dieron a ser más frecuentes en el grupo con TT sola.

Los niveles postoperatorios de calcio y de PTH fueron equivalentes en ambos grupos en todos los puntos (tabla 1). Se documentaron niveles de PTH < 10 pg/ml en el 28,8 % de los pacientes y las frecuencias fueron equivalentes en ambos grupos (figura 2). A los seis meses, el 82,4 % de los pacientes con una PTH < 10 pg/ml tenían resolución de su situación y se consideró que había tres pacientes con hipoparatiroidismo permanente.

Se documentó parálisis del nervio laríngeo recurrente en el 11,8 % ($n = 7$) de los pacientes a las dos semanas, porcentaje que se redujo al 3,4 % ($n = 2$) a las seis semanas. Esos dos pacientes no se habían recuperado por completo a los seis meses y se consideraron con parálisis permanente. Se realizaron encuestas Voice Handicap Index en cada punto temporal, lo que reveló tendencias similares, con un leve aumento a las dos semanas de la cirugía ($+8,46 \pm 3,22$ frente a $+8,33 \pm 4,53$, $p = 0,98$) con una vuelta subsiguiente a los valores de la situación basal al cabo de un año en ambos grupos. Se administraron encuestas EAT-10 con resultado de

puntuación más alta en el grupo TT a las dos semanas ($4,57 \pm 1,08$ frente a $1,93 \pm 0,57$, $p = 0,04$), pero esta diferencia desapareció a las seis semanas y los resultados fueron equivalentes al cabo de un año ($0,76 \pm 0,31$ frente a $1,22 \pm 0,54$, $p = 0,46$). Esas puntuaciones estaban muy por debajo de la puntuación umbral de 3 (dificultades de deglución clínicamente significativas), pero se mantenían por encima del valor normativo de 0,4 al cabo de un año en ambos grupos.

■ **Tratamiento y resultados oncológicos**

Seis semanas tras la cirugía, antes de administrar ARI, se midió en los pacientes tanto la Tg como la Tge (tabla 2). Ambos grupos tuvieron la misma probabilidad de lograr una Tg < 0,2 (54,5 % frente a 66,7 %, $p = 0,54$) (figura 3). Ambos grupos lograron por igual una respuesta excelente al tratamiento a las seis semanas (59,3 % frente a 64,0 %, $p = 0,78$). Inicialmente, el 100 % de los pacientes recibieron una dosis de ARI (50 mCi), pero en la segunda mitad del estudio se permitió a los pacientes no realizar ARI si lograban una respuesta excelente al tratamiento determinada por los niveles de Tg a las seis semanas. Se administró ARI al 66 % de los pacientes ($n = 39$), con porcentajes similares en ambos

Puntos clave

- Los niveles postoperatorios de calcio y de PTH fueron equivalentes en ambos grupos.
- A los seis meses, el 82,4 % de los pacientes con una PTH < 10 pg/ml tenían resolución de su situación y se consideró que había tres pacientes con hipoparatiroidismo permanente.
- Se documentó parálisis del nervio laríngeo recurrente en el 11,8 % ($n = 7$) de los pacientes a las dos semanas, porcentaje que se redujo al 3,4 % ($n = 2$) a las seis semanas.
- Seis semanas tras la cirugía, antes de administrar ARI, se midió en los pacientes tanto la Tg como la Tge. Ambos grupos tuvieron la misma probabilidad de lograr una Tg < 0,2 (54,5 % frente a 66,7 %) y lograron por igual una respuesta excelente al tratamiento a las seis semanas (59,3 % frente a 64,0 %).
- Se administró ARI al 66 % de los pacientes ($n = 39$), con porcentajes similares en ambos grupos (73,3 % frente a 63 %).

■ TABLA 2 - Estudio anatomopatológico

Variables	Tiroidectomía total (n = 30)	Tiroidectomía total + vaciamiento del compartimento cervical central (VCC) (n = 30) ^b	Valor de p
Tamaño del tumor (cm)	2,45 ± 0,26	1,91 ± 0,21	0,12
Multifocal	13 (43,3 %)	14 (48,3 %)	0,80
Extensión extratiroidea (ETE)	4 (13,3 %)	3 (10,3 %)	1,00
Invasión vascular	1 (3,3 %)	5 (17,2 %)	0,10
Anatomopatología de alto riesgo	1 (3,3 %)	1 (3,4 %)	1,00
Variante folicular de CPT	6 (20,0 %)	4 (13,7 %)	0,73
Márgenes positivos	2 (6,7 %)	2 (6,9 %)	1,00
Estadificación tumoral	38,6 ± 5,3	35,3 ± 6,7	0,71
T1	13 (43,3 %)	18 (62,1 %)	0,20
T2	10 (33,3 %)	7 (24,1 %)	0,57
T3 (tumor > 4 cm o ETE)	7 (23,3 %)	4 (13,7 %)	0,51
Número de ganglios linfáticos (GL) extirpados ^a	0,77 ± 0,24	7,10 ± 0,92	< 0,001
Ganglios positivos	10,0 %	27,6 %	0,10
Ganglio positivo más grande (cm)	0,30 ± 0,1	0,41 ± 0,05	0,33
Número de GL positivos ^a	0,40 ± 0,24	1,66 ± 0,67	0,09

^a ETE fue invasión en los músculos infrahioideos, no se identificó ninguna ETE generalizada en los órganos circundantes.

^b Inicialmente se asignó aleatoriamente a un paciente adicional a VCC profiláctico, pero en el estudio histopatológico final se descubrió que no tenía cáncer y se excluyó de todos los análisis.

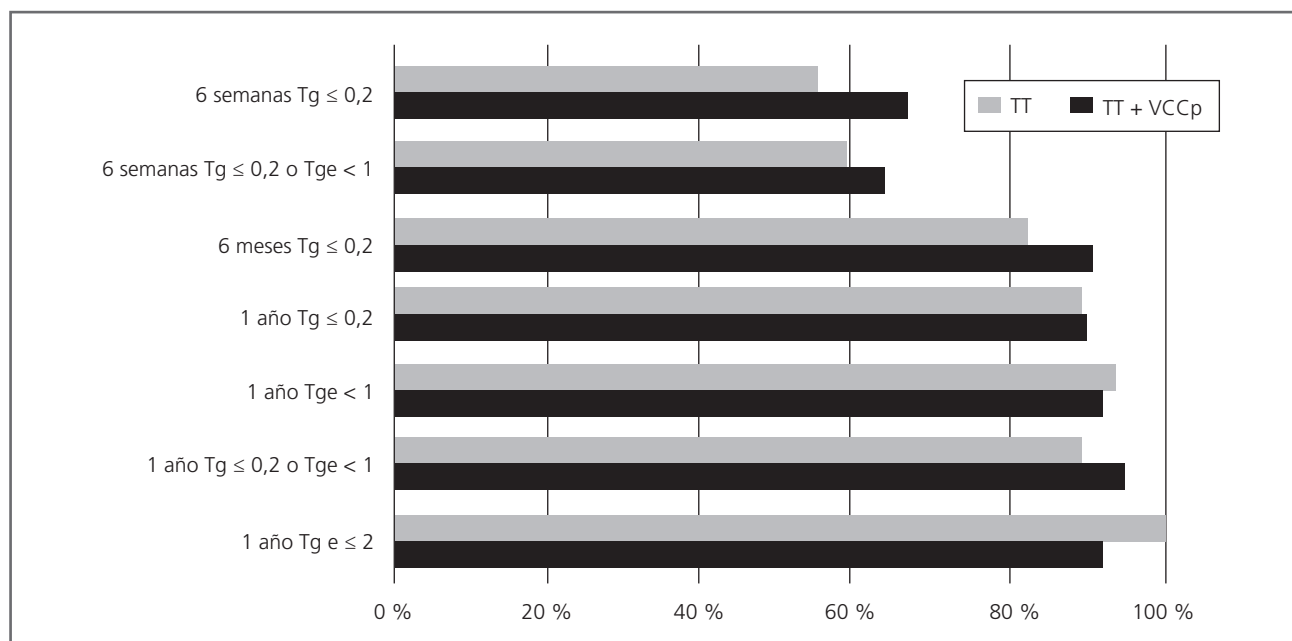


FIGURA 3 ■ Criterios de valoración del cáncer a corto plazo en ambos grupos de tratamiento.

No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a ninguno de los criterios de valoración medidos.

Tg: tiroglobulina; Tge: tiroglobulina estimada; TT: tiroidectomía total; VCCp: vaciamiento del compartimento cervical central profiláctico.

grupos (73,3 % frente a 63 %, $p = 0,57$). La gammagrafía tras la administración de ARI demostró ausencia de indicios de enfermedad a distancia en todos los pacientes. La captación media cervical de ARI fue del $0,14 \pm 0,04$ %, sin diferencia entre los grupos ($p = 0,50$).

A los seis meses, un porcentaje similar en ambos grupos logró una $Tg < 0,2$ (82,1 % frente a 91,3 %, $p = 0,44$). Se interpretaron las ecografías cervicales como libres de indicios de enfermedad en el 66 % de los pacientes. Al cabo de un año, los porcentajes $Tg < 0,2$ (88,9 % frente a 90,0 %, $p = 1,00$) y de $Tge < 1$ (93,8 % frente a 92,3 %, $p = 1,00$) se mantuvieron equivalentes. Solamente un paciente del grupo VCCp tuvo una $Tge > 2$. Se interpretaron las ecografías cervicales al cabo de un año como normales en el 85,1 % de los pacientes (85,7 % con TT frente a 85,1 % con VCC, $p = 1$). Había hallazgos cuestionables/no claros en la ecografía de ambos grupos (10,7 % frente a 14,8 %, $p = 0,70$), pero solamente se documentó un paciente en el grupo con TT que presentaba indicios estructurales de enfermedad y una recidiva cervical lateral demostrada mediante biopsia a los seis meses (en retrospectiva, se vio que la enfermedad estaba presente en la ecografía preoperatoria pero se pasó por alto).

Tras combinar los datos de la ecografía y la Tg, se clasificó a los pacientes según las categorías ATA para definir su respuesta al tratamiento (figura 4). Se logró una *respuesta excelente al tratamiento* en el 80,0 % de los pacientes tratados con TT, en comparación con el 80,8 % de los tratados con TT + VCCp ($p = 0,76$). Ningún paciente tuvo una respuesta bioquímica incompleta y los pacientes tuvieron la misma probabilidad de lograr una respuesta indeterminada (16,6 % frente a 19,2 %, $p = 0,45$).

■ **Calidad de vida**

La encuesta sobre la CdV global de la EORTC mostró una pequeña mejoría con el paso del tiempo desde la situación basal hasta transcurrido un año para todos los pacientes ($p = 0,0001$), pero sin diferencia en la CdV entre los grupos ($p = 0,63$) (figura 5A). La herramienta para medir la CdV específica para carcinoma de tiroides (ThyCA-QOL) reveló cierta heterogeneidad entre los grupos con el paso del tiempo ($p = 0,03$), pero sin diferencia global entre grupos ($p = 0,96$) (figura 5B). La encuesta SF-12 también demostró ausencia de diferencia entre los grupos con el paso tiempo en la puntuación mental ($p = 0,86$) o física ($p = 0,25$) (no se muestran los datos).

Puntos clave

- A los seis meses, un porcentaje similar en ambos grupos logró una $Tg < 0,2$ (82,1 % frente a 91,3 %). Se interpretaron las ecografías cervicales como libres de indicios de enfermedad en el 66 % de los pacientes.
- Al cabo de un año, los porcentajes $Tg < 0,2$ (88,9 % frente a 90,0 %) y de $Tge < 1$ (93,8 % frente a 92,3 %) se mantuvieron equivalentes. Se interpretaron las ecografías cervicales al cabo de un año como normales en el 85,1 % de los pacientes (85,7 % con TT frente a 85,1 % con VCC).
- Se logró una respuesta excelente al tratamiento en el 80,0 % de los pacientes tratados con TT, en comparación con el 80,8 % de los tratados con TT + VCCp.

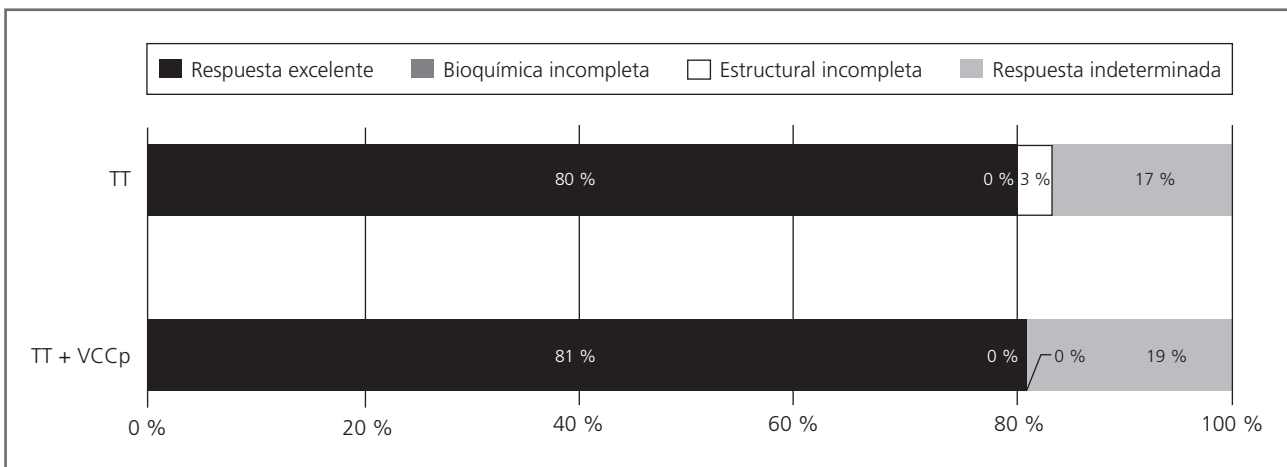


FIGURA 4 ■ Grupos categorizados por la respuesta al tratamiento inicial según la ATA.

ATA: American Thyroid Association; TT: tiroidectomía total; VCCp: vaciamiento del compartimento cervical central profiláctico.

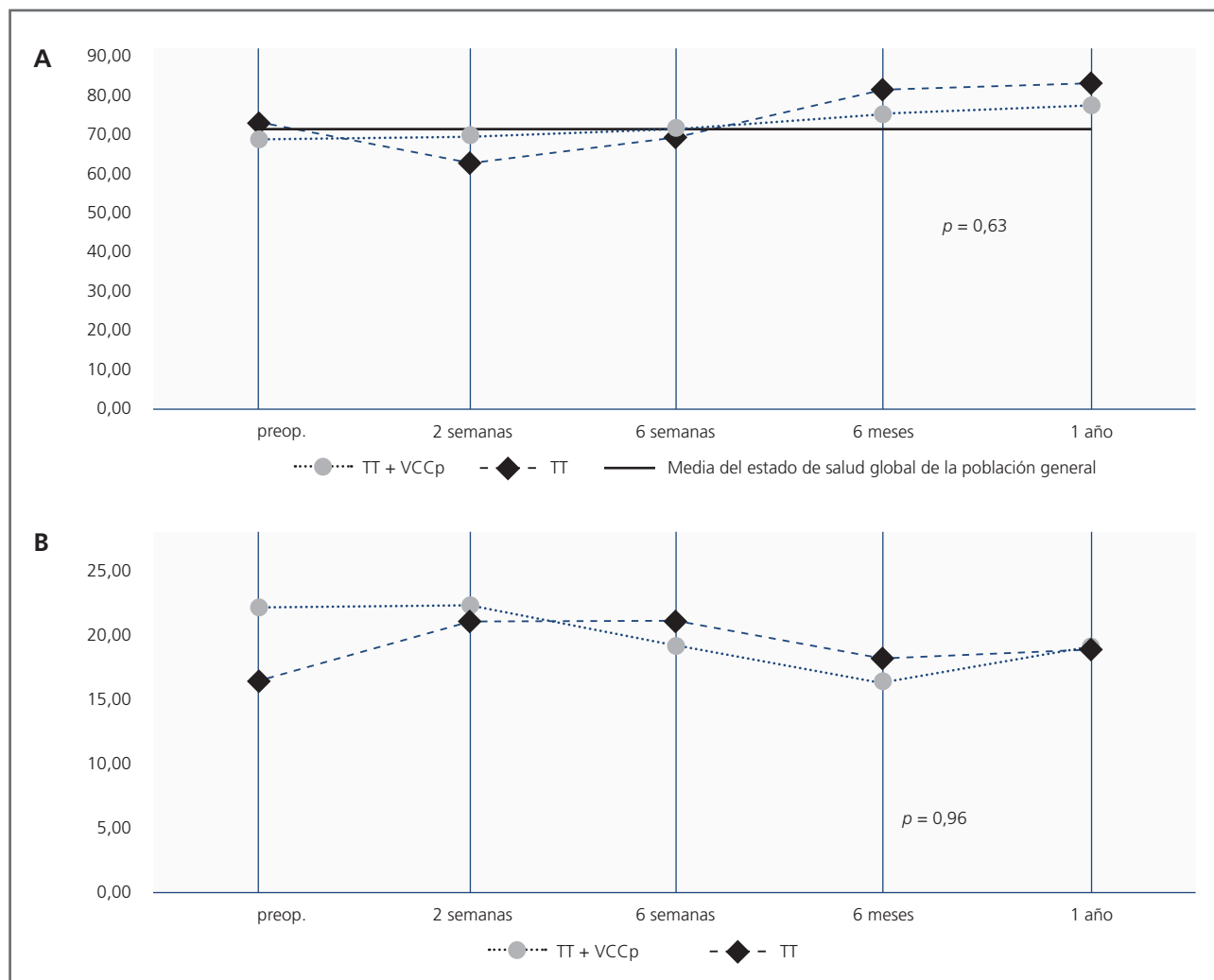


FIGURA 5 ■ Calidad de vida (CdV).

A) CdV global según la EORTC para los grupos de tratamiento con el paso del tiempo y en comparación con la media del estado de salud global para la población general. B) CdV medida por la encuesta THYCa-QOL para los grupos de tratamiento con el paso del tiempo. Los datos se recogieron en puntos temporales específicos en el eje de abscisas, las líneas señalan tendencias en el tiempo para cada cohorte.

TT: tiroidectomía total; VCCp: vaciamiento del compartimento cervical central profiláctico.

Puntos clave

- Aunque la extirpación profiláctica de los ganglios no aumentó los riesgos de complicaciones quirúrgicas, no se detectó una ventaja clínica clara con su resección.

Discusión

La enfermedad ganglionar microscópica clínicamente no detectable mediante imágenes diagnósticas preoperatorias e inspección intraoperatoria es frecuente en pacientes con CPT (27,6 % en el estudio actual). Aunque la extirpación profiláctica de los ganglios no aumentó los riesgos de complicaciones quirúrgicas, no se detectó una ventaja clínica clara con su resección. Al comparar los marcadores precoces de recidiva de la enfermedad, los pacientes obtu-

vieron buenos resultados equivalentes tras TT independientemente de si se realizó o no un VCCp.

Al diseñar este estudio, los autores eligieron el hipoparatiroidismo transitorio, la complicación más frecuente tras la tiroidectomía, como criterio de valoración primario. Eligieron la definición numérica de una PTH < 10 pg/ml porque era una variable discreta y podría medirse poco después de la cirugía^{24,25}. Los niveles postoperatorios de PTH son un factor pronóstico fiable

tanto de la hipocalcemia sintomática como del hipoparatiroidismo permanente²⁵⁻²⁸. En este estudio, aunque esta complicación se produjo en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, la mayoría de los casos se resolvieron al cabo de pocas semanas, y cuando se trataron de manera apropiada parecieron tener un impacto mínimo en la CdV²⁹. Tomando como base datos publicados, los autores plantearon la hipótesis de que la tasa de esta complicación sería significativamente más alta cuando se realiza un VCC, dado el riesgo de desvascularización de las glándulas paratiroides inferiores^{8,30-32}. Sorprendentemente, tras reclutar a 60 pacientes, esta complicación fue en realidad más frecuente en pacientes tratados con TT. Basándose en un análisis provisional, los autores supusieron que el reclutamiento continuado de pacientes no demostraría un aumento significativo del riesgo de hipoparatiroidismo transitorio con la realización de un VCCp. Dado el cambiante panorama en el tratamiento del cáncer de tiroides desde que se inició este estudio, los autores pensaron que era mejor comunicar los resultados en esa fase y usar los datos generados en este ensayo a fin de contribuir a futuras investigaciones sobre el alcance de la cirugía (lobectomía frente a TT), el papel del uso de ARI y el impacto de las complicaciones en la CdV de los pacientes^{1,12,33}.

A menudo no se documentan todas las complicaciones de la cirugía tiroidea, dado que la detección y la frecuencia dependen del informe de los propios cirujanos y de los métodos usados para cribar/diagnosticar las complicaciones. En este estudio, en el que todos los pacientes realizaron evaluaciones completas de la voz, las tasas de cambios de voz fueron más altas de lo publicado previamente^{32,34,35} y, sorprendentemente, se produjeron con más frecuencia en el grupo TT que en el grupo VCC. Afortunadamente, la mayor parte de esas complicaciones fueron transitorias (recuperación antes de pasadas seis semanas) y tuvieron un impacto controlable en la CdV de los pacientes³⁶. Al revisar los datos de las eva-

luaciones de la voz, resultó claro que tras la cirugía pueden producirse cambios en la estructura y la función de las cuerdas vocales que son sutiles y no llegan a una parálisis verdadera. La etiología, la frecuencia, la gravedad y el impacto de esos cambios fue muy variable entre los pacientes. Comprender el impacto de la cirugía de tiroides en la función vocal de los pacientes y en las evoluciones de la voz es una parte importante del análisis continuado de esos datos del estudio³⁶.

Aunque algunos estudios han demostrado que realizar un VCC aumenta los riesgos de complicaciones^{6,31,37-39}, otros estudios realizados en centros de gran volumen han observado que, cuando lo realiza un cirujano con gran volumen de intervenciones, los riesgos de un VCC no aumentan los riesgos de la cirugía tiroidea^{30,40}. Aunque los autores no documentaron que el VCCp aumentara los riesgos de complicaciones quirúrgicas, sí demostraron que, incluso cuando lo realiza un cirujano experimentado y con amplia formación, a menudo los riesgos de esas complicaciones son más altos de lo publicado³⁴. Dado que en el país la mayoría de las cirugías de tiroides las practican cirujanos que realizan un volumen bajo de tiroidectomías (< 25 casos)⁴¹, los datos de este estudio no pueden extrapolarse a todos los cirujanos y es posible que los VCCp realizados por cirujanos con menos experiencia aumentarían las complicaciones.

Para clasificar a los pacientes como tratados con VCC profiláctica, y no terapéutica, es importante que las imágenes diagnósticas preoperatorias detecten con fiabilidad la enfermedad ganglionar clínicamente significativa. Dada la variabilidad en la calidad ecográfica, para este estudio los autores requirieron revisión de todas las exploraciones por parte de un radiólogo experto antes del reclutamiento⁴². Dado que la enfermedad ganglionar, especialmente en el compartimento cervical central, puede pasarse por alto preoperatoriamente e identificarse intraoperatoriamente, los autores también consideraron que era esencial que

Puntos clave

- En este estudio, aunque el hipoparatiroidismo transitorio se produjo en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, la mayoría de los casos se resolvieron al cabo de pocas semanas, y cuando se trataron de manera apropiada parecieron tener un impacto mínimo en la CdV.
- Los autores plantearon la hipótesis de que la tasa de hipoparatiroidismo transitorio sería significativamente más alta cuando se realiza un VCC, dado el riesgo de desvascularización de las glándulas paratiroides inferiores. Sorprendentemente, tras reclutar a 60 pacientes, esta complicación fue en realidad más frecuente en pacientes tratados con TT.
- En este estudio, en el que todos los pacientes realizaron evaluaciones completas de la voz, las tasas de cambios de voz fueron más altas de lo publicado previamente y, sorprendentemente, se produjeron con más frecuencia en el grupo TT que en el grupo VCC.
- Aunque los autores no documentaron que el VCCp aumentara los riesgos de complicaciones quirúrgicas, sí demostraron que, incluso cuando lo realiza un cirujano experimentado y con amplia formación, a menudo los riesgos de esas complicaciones son más altos de lo publicado.

Puntos clave

- *Los autores compararon cada medición de recidiva a corto plazo disponible durante el primer año de tratamiento y documentaron que no había diferencias entre los grupos de tratamiento en función de la extensión de la cirugía inicial.*
- *El objetivo para el tratamiento de cualquier cáncer de tiroides debería ser optimizar el número de pacientes que logran una «respuesta excelente al tratamiento inicial». Si los pacientes pueden lograrlo a corto plazo, los datos respaldan que su riesgo de recidiva a largo plazo es < 2 %.*
- *Aunque los marcadores bioquímicos fueron equivalentes en todos los puntos temporales en ambos grupos, al cabo de un año aproximadamente el 20 % de los pacientes tenían hallazgos ecográficos indeterminados. El seguimiento continuado de esta cohorte será crucial para abordar esta importante cuestión.*
- *En ninguna de esas mediciones validadas de CdV se documentaron diferencias entre los grupos basadas en la extensión de la cirugía.*

los pacientes no fueran asignados aleatoriamente hasta después de que el cirujano hubiera evaluado los ganglios intraoperatoriamente. A pesar de este criterio, todavía se encontró enfermedad ganglionar microscópica en alrededor del 26 % de los pacientes tratados con VCCp. Aunque los autores confirmaron que la extirpación de esos ganglios lograría realmente identificar la enfermedad microscópica, no pudieron demostrar que su extracción impactara en los marcadores precoces de recidiva de la enfermedad.

En estudios retrospectivos previos, el reto de examinar criterios de valoración tras una VCCp era que el hecho de haber documentado la presencia de enfermedad en ganglios (incluso si es microscópica) implica que el paciente sube un estadio y recibe tratamiento con ARI^{33,40}. Para intentar controlar esta variabilidad, al diseñar el estudio los autores impusieron una dosis de 50 mCi de ARI para todos los pacientes. Aunque esto funcionó inicialmente, en 2016 se publicaron las nuevas guías clínicas de la ATA³, que recomendaban evitar el uso de ARI en pacientes con bajo riesgo. Los autores consideraron que era importante intentar controlar cómo y cuándo se usaba ARI, de manera que se pudiera analizar con precisión el impacto del tratamiento quirúrgico (VCCp) en los criterios de valoración, por lo que modificaron el protocolo. Aunque en este estudio no todos los pacientes recibieron ARI, su utilización fue equivalente en ambos grupos.

El objetivo para el tratamiento de cualquier cáncer de tiroides debería ser optimizar el número de pacientes que logran una «respuesta excelente al tratamiento inicial». Si los pacientes pueden lograrlo a corto plazo, los datos respaldan que su riesgo de recidiva a largo plazo es < 2 %^{43,44}. En su estudio, los autores compararon cada medición de recidiva a corto plazo disponible durante el primer año de tratamiento y documentaron que no había diferencias entre los grupos de tratamiento en función de la extensión de la cirugía inicial. Dado que en

este estudio recibieron ARI hasta el 66 % de los pacientes, es posible que el VCC solo hubiera aportado más efectos beneficiosos sin la ablación, aunque los autores comprobaron la Tg y la Tge antes del tratamiento con ARI y esos parámetros también fueron equivalentes en ambos grupos.

Aunque los marcadores bioquímicos fueron equivalentes en todos los puntos temporales en ambos grupos, al cabo de un año aproximadamente el 20 % de los pacientes tenían hallazgos ecográficos indeterminados. La mayoría de esos hallazgos eran muy pequeños y no está claro si esos cambios representaban cambios postoperatorios, si correspondían a enfermedad que fue potencialmente tratada con ARI o si se implicaban la existencia de una enfermedad microscópica que va a traducirse en recidivas de enfermedad clínicamente significativa en el seguimiento a largo plazo. El seguimiento continuado de esta cohorte será crucial para abordar esta importante cuestión. En este estudio se identificó una única recidiva, en el grupo TT, y esa recidiva fue cervical lateral. Tras revisar las imágenes ecográficas de ese paciente, en retrospectiva, el ganglio afectado estaba presente en las imágenes preoperatorias, pero el radiólogo lo pasó por alto. Esto pone de relieve la importancia de la alta calidad para la ecografía preoperatoria, a fin de determinar la cirugía inicial más apropiada, pero también la importancia de la precisión de la ecografía preoperatoria para seleccionar pacientes con enfermedad ganglionar en el compartimento central clínicamente significativa.

Como parte de este estudio, los autores también administraron múltiples encuestas sobre CdV. Se realizaron dos encuestas sobre CdV global (SF-12 y Global EORTC) y una específica de tiroides (ThyCA QOL), así como una específica de voz (VHI) y una de deglución (EAT-10). En ninguna de esas mediciones validadas se documentaron diferencias entre los grupos basadas en la extensión de la cirugía. Tomando como base esos datos, si las tasas de complicacio-

nes son similares, la extensión de la cirugía no afecta a la CdV.

Dada la gran cantidad de datos obtenidos como parte de este ensayo clínico controlado aleatorizado prospectivo, solamente se realizó en un único centro. Aunque ello mejora la validez y la coherencia de la recolección de datos, también limita la posibilidad de generalizar los resultados. Aunque el objetivo principal era examinar los riesgos a corto plazo (PTH baja tras cirugía), los autores también recogieron una gran cantidad de datos sobre criterios de valoración secundarios en cuanto a la experiencia de los pacientes, su CdV y la recidiva de enfermedad. Este estudio no tuvo potencia suficiente para demostrar diferencia en las tasas de recidiva clínica a largo plazo, pero los autores recogieron datos sobre marcadores indirectos de recidiva que pueden usarse para predecir las evoluciones a largo plazo. Los autores han presentado todos los marcadores indirectos recogidos para predecir la recidiva clínica y los datos muestran suficientes similitudes al cabo de un año, por lo que los autores creen que es improbable que con un seguimiento a largo plazo se vieran diferencias clínicamente

significativas entre los grupos. No obstante, el seguimiento a largo plazo será necesario para demostrarlo.

■ Conclusiones

Los pacientes con CPT con ganglios clínicamente negativos tratados con TT con o sin VCCp tuvieron tasas de complicaciones similares tras la cirugía. Aunque se descubrió enfermedad ganglionar positiva microscópica en el 27,6 % de los pacientes tratados con VCCp, los resultados oncológicos fueron comparables al cabo de un año. Si bien los datos de los autores sugieren que es posible un VCCp sin riesgos cuando la intervención es realizada por un cirujano con gran volumen de intervenciones, las ventajas de realizar un VCC no resultaron evidentes al cabo de un año. Al cabo de un año, aproximadamente el 20 % de los pacientes de ambos grupos tenían hallazgos indeterminados en las pruebas de laboratorio o en las imágenes diagnósticas, y es posible que este dato pueda traducirse en diferencias en las tasas de recidiva a largo plazo, lo que justifica continuar con el estudio.

Puntos clave

- Los pacientes con CPT con ganglios clínicamente negativos tratados con TT con o sin VCCp tuvieron tasas de complicaciones similares tras la cirugía.
- Si bien los datos de los autores sugieren que es posible un VCCp sin riesgos cuando la intervención es realizada por un cirujano con gran volumen de intervenciones, las ventajas de realizar un VCC no resultaron evidentes al cabo de un año.
- Al cabo de un año, aproximadamente el 20 % de los pacientes de ambos grupos tenían hallazgos indeterminados en las pruebas de laboratorio o en las imágenes diagnósticas, y es posible que este dato pueda traducirse en diferencias en las tasas de recidiva a largo plazo, lo que justifica continuar con el estudio.

■ Referencias bibliográficas

1. Doubleday A, Sippel RS. Surgical options for thyroid cancer and post-surgical management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13:137–148.
2. Patel KN, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg.* 2020;271:e21–e93.
3. Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1–133.
4. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19:1373–1380.
5. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg.* 2007;31:895–904.
6. Pereira JA, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2005;138:1095–1100. discussion 1100-1.
7. Shindo M, et al. The importance of central compartment elective lymph node excision in the staging and treatment of papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:650–654.
8. Shen WT, et al. Central neck lymph node dissection for papillary thyroid cancer: comparison of complication and recurrence rates in 295 initial dissections and reoperations. *Ach Sur.* 2010;145:272–275.
9. Cooper DS, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16:109–142.
10. Giordano D, et al. Long-term outcomes of central neck dissection for cN0 papillary thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2017;38:576–581.
11. Chen L, et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2018;42:2846–2857.
12. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer – recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:670–683.

13. Zhao W, et al. The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis: pCND for the locoregional recurrence of papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:2189–2198.
14. Carling T, et al. American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22:237–244.
15. American Thyroid Association Surgery Working G, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19:1153–1158.
16. Carter Y, Chen H, Sippel RS. An intact parathyroid hormone-based protocol for the prevention and treatment of symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy. *J Surg Res*. 2014;186:23–28.
17. Jaconson BJA, Grywalski C, Silbergleit A, et al. The Voice Handicap Index (VHI) development and validation. *Am J Speech-Lang Pathol*. 1997;6:66–70.
18. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:919–924.
19. Hjerstad MJ, et al. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*. 1995;13:1249–1254.
20. Ware J, Keller SD, Kosinski M. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. New England Medical Center, The Health Institute: Boston, MA; 1995.
21. Husson O, et al. Development of a disease-specific health-related quality of life questionnaire (THYCA-QoL) for thyroid cancer survivors. *Acta Oncol*. 2013;52:447–454.
22. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*. 2007;245:604–610.
23. Mitra I, et al. Effect of central compartment neck dissection on hypocalcaemia incidence after total thyroidectomy for carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2011;125:497–501.
24. Youngwirth L, et al. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res*. 2010;163:69–71.
25. Ritter K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res*. 2015;197:348–353.
26. Mazotas IG, Wang TS. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6(Suppl 1):S38–S48.
27. Godlewska P, et al. Risk factors of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid cancer: a prospective study. *Endokrynol Pol*. 2020;71:126–133.
28. Mazotas IG, et al. A postoperative parathyroid hormone-based algorithm to reduce symptomatic hypocalcemia following completion/total thyroidectomy: a retrospective analysis of 591 patients. *Surgery*. 2018;164:746–753.
29. Doubleday AR, MacDonald RS, Elfenbein CL, et al. What is the experience of our patients with transient hypoparathyroidism after total thyroidectomy? *Surgery*. 2020. in press.
30. Alvarado R, et al. Central lymph node dissection as a secondary procedure for papillary thyroid cancer: is there added morbidity? *Surgery*. 2009;145:514–518.
31. Henry JF, et al. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg*. 1998;383:167–169.
32. Giordano D, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid*. 2012;22:911–917.
33. Lin B, et al. Clinical response to radioactive iodine therapy for prophylactic central neck dissection is not superior to total thyroidectomy alone in cN0 patients with papillary thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2017;38:1036–1040.
34. Chiang FY, et al. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery*. 2005;137:342–347.
35. Hermann M, et al. Risk factors in recurrent nerve paralysis: a statistical analysis of 7566 cases of struma surgery. *Chirurg*. 1991;62:182–187. Discussion 188.
36. Kletzien H, et al. Comparison between patient-perceived voice changes and quantitative voice measures in the first postoperative year after thyroidectomy: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144:995–1003.
37. Kim SK, et al. Prophylactic central neck dissection might not be necessary in papillary thyroid carcinoma: analysis of 11,569 cases from a single institution. *J Am Coll Surg*. 2016;222:853–864.
38. Yazici D, et al. Effect of prophylactic central neck dissection on the surgical outcomes in papillary thyroid cancer: experience in a single center. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:1491–1497.
39. Viola D, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1316–1324.
40. White ML, Doherty GM. Level VI lymph node dissection for papillary thyroid cancer. *Minerva Chir*. 2007;62:383–393.
41. Adam MA, et al. Is there a minimum number of thyroidectomies a surgeon should perform to optimize patient outcomes? *Ann Surg*. 2017;265:402–407.
42. Oltmann SC, et al. All thyroid ultrasound evaluations are not equal: sonographers specialized in thyroid cancer correctly label clinical N0 disease in well differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:422–428.
43. Tuttle RM, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20:1341–1349.
44. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:5047–5057.

■ Abstracts seleccionados

1. Fink JM, Hetzenecker A, Seifert G, Runkel M, Laessle C, Fichtner-Feigl S, Marjanovic G. Gastrectomía en manga con y sin banda: un ensayo controlado aleatorizado con seguimiento de tres años. Ann Surg 2020;272(5):690-5.

■ **OBJETIVO:** El objetivo de este estudio es comparar la gastrectomía en manga con banda de silicona (GMB) con la gastrectomía en manga sin banda (GM) en cuanto a la pérdida de peso, las comorbilidades y las complicaciones relacionadas con la obesidad. **RESUMEN DE DATOS PREVIOS:** Como intervención bariátrica primaria, la GM da lugar a una excelente pérdida de peso, pero la recuperación del peso es una cuestión relevante en el seguimiento a medio y a largo plazo. Los análisis retrospectivos sugieren que añadir una banda a la manga usando un anillo de silicona puede reducir la recuperación del peso y mejorar su pérdida. **MÉTODOS:** Este ensayo controlado y aleatorizado se llevó a cabo entre enero de 2015 y agosto de 2019 en un único centro para comparar la gastrectomía en manga con y sin banda. El criterio de valoración principal se definió como el aumento de pérdida de peso tres años después de la cirugía. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el impacto de la cirugía en las comorbilidades relacionadas con la obesidad, en la calidad de vida y en las complicaciones. El estudio ha quedado registrado con el identificador DRKS00007729. **RESULTADOS:** De los 94 pacientes aleatorizados, el 97 % completaron el seguimiento a los tres años. El índice de masa corporal inicial medio era de 50,9 kg/m² (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 49,6-52,2). La media del aumento ajustado de la pérdida de peso tres años después de la CM llegaba al 62,3 % (IC del 95 %: 56,2-68,5) y al 73,9 % (IC del 95 %: 67,8-80,0) tras GMB (diferencia: 11,6 %, $p = 0,0073$). Se produjo remisión de la diabetes tipo 2 en el 66,7 % (4/6) de los casos tras GM y en el 91,0 % (10/11) tras GMB ($p = 0,21$). Tres años después de la cirugía, la implantación del anillo estuvo correlacionada con una reducción de la frecuencia de los episodios de reflujo sintomático ($p = 0,01$), pero con mayor frecuencia de regurgitación ($p = 0,03$). No hubo diferencia en la tasa de complicaciones importantes entre los grupos del estudio (GMB, $n = 3$; GM, $n = 2$; $p = 0,63$). La calidad de vida fue mejor tras la GMB ($p = 0,001$). **CONCLUSIONES:** La GMB había logrado más pérdida de peso que la GM sin banda tres años después de la cirugía. La regurgitación fue el principal efecto negativo clínicamente relevante tras la GMB.

2. Seykora TF, Liu JB, Maggino L, Pitt HA, Vollmer CM Jr. Manejo del drenaje tras pancreatomec-tomía distal. Descripción de la práctica contemporánea e impacto de la retirada precoz. Ann Surg 2020; 272(6):1110-7.

■ **OBJETIVO:** Explorar las prácticas actuales de manejo del drenaje y examinar el impacto de la retirada precoz tras una pancreatomec-tomía distal (PD). **ANTECEDENTES:** A pesar de

los cada vez más numerosos indicios que respaldan sus efectos beneficiosos tras la duodenopancreatomec-tomía, todavía hay muchos aspectos que explorar de la retirada precoz del drenaje tras una PD. **MÉTODOS:** Se buscaron en el National Surgical Quality Improvement Program del American College of Surgeons (ACS-NSQIP) las PD programadas entre 2014 y 2017. Cuando se dio la posibilidad, se relacionaron los datos con respuestas a encuestas sobre manejo del drenaje realizadas a cirujanos hepatopancreatobiliares (HPB) en el estudio de colaboración ACS-NSQIP HPB en 2017. Se investigó la asociación independiente entre la programación de la retirada del drenaje y las evoluciones de los pacientes mediante análisis multifactoriales y emparejamiento por puntuación de propensión. **RESULTADOS:** De 5.581 PD identificadas, en 4.708 pacientes (84,4 %) se colocaron drenajes intraoperatorios y se realizó la retirada precoz (día postoperatorio [DPO] ≤ 3) en 716 (15,2 %). Se documentó amilasa en líquido de drenaje el DPO1 en 1.285 pacientes (27,3 %) a quienes se había colocado drenaje. Las tasas globales de muerte o morbilidad grave (MMG) y fistulas postoperatorias clínicamente relevantes (FPPO-CR) fueron del 19,5 % y el 17,0 %. Con la retirada precoz se observaron evoluciones significativamente mejores que con la retirada tardía y con la no colocación de drenaje para los siguientes criterios: MMG, FPPO-CR, retraso de la evacuación gástrica, drenaje percutáneo, duración de la estancia hospitalaria y reingreso hospitalario. En el análisis multifactorial se demostró que la retirada precoz redujo las probabilidades de desarrollar MMG (*odds ratio* [OR]: 0,41, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,26-0,65) y FPPO-CR (OR: 0,33, IC del 95 %: 0,18-0,61) en comparación con la no colocación de drenaje, mientras que la retirada tardía mostró aumento de las probabilidades de FPPO-CR (OR: 2,15, IC del 95 %: 1,27-3,61) en comparación con la no colocación de drenaje. Tras emparejamiento por puntuación de propensión, se asoció la retirada precoz a reducción de la probabilidad de FPPO-CR (OR: 0,35, IC del 95 %: 0,17-0,73). **CONCLUSIÓN:** Aunque su uso no está muy generalizado, la retirada precoz del drenaje tras una pancreatomec-tomía está asociada a mejores evoluciones. Este estudio demuestra las ventajas potenciales de la retirada precoz y proporciona una base para definir las prácticas óptimas y mejorar la calidad de la atención para la PD.

3. Veld JV, Amelung FJ, Borstlap WAA, van Halsema EE, Consten ECJ, Dekker JWT, Siersema PD, Ter Borg F, van der Zaag ES, Fockens P, Bemelman WA, de Wilt JHW, van Hooft JE, Tanis PJ, Dutch Snapshot Research Group. La descompresión del estoma como puente hacia una cirugía programada es una estrategia efectiva para el carcinoma colorrectal con obstrucción lateral izquierda: un estudio con emparejamiento según la puntuación de propensión. Ann Surg 2020;272(5):738-43.

■ **OBJETIVO:** El objetivo de este estudio basado en población es comparar la descompresión del estoma (DE) como

puente para cirugía (PC) con la resección de urgencia (RU) para el carcinoma colorrectal con obstrucción del lado izquierdo (CCOLI) usando emparejamiento por la puntuación de propensión. RESUMEN DE DATOS PREVIOS: En los Países Bajos se ha observado recientemente aumento del uso de la DE como PC para el CCOLI. Lamentablemente, hay pocos análisis comparativos de buena calidad con la RU. MÉTODOS: Se emparejó en proporción 1:2 por puntuación de propensión a los pacientes diagnosticados de CCOLI no localmente avanzado entre 2009 y 2016 en 75 hospitales holandeses tratados con DE o RU con intención curativa. El criterio de valoración principal fue la mortalidad a 90 días y los principales criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global a tres años y la tasa de estomas permanentes. RESULTADOS: De 2.048 pacientes elegibles, 236 tratados con DE quedaron emparejados con 472 tratados con RU. Tras la DE se realizaron más resecciones laparoscópicas (56,8 % frente a 9,2 %, $p < 0,001$) y se realizaron más anastomosis primarias (88,5 % frente a 40,7 %, $p < 0,001$). La DE tuvo como resultado una mortalidad a 90 días significativamente más baja que con la RU (1,7 % frente a 7,2 %, $p = 0,006$), y ese efecto podría atribuirse principalmente al subgrupo de pacientes de más de 70 años (3,5 % frente a 13,7 %, $p = 0,027$). Los pacientes tratados con DE como PC tuvieron mejor supervivencia global a tres años (79,4 % frente a 73,3 %, *hazard ratio*: 0,36, 95 % intervalo de confianza: 0,20-0,65) y menos estomas permanentes (23,4 % frente a 42,4 %, $p < 0,001$). CONCLUSIONES: En este estudio a nivel nacional con emparejamiento por puntuación de propensión, la DE como PC para el CCOLI estuvo asociada a menor mortalidad a los 90 días y a mejor supervivencia global a tres años en comparación con la RU, especialmente en pacientes de más de 70 años de edad.

4. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kirimker OE, Balci D, Ratti F, Aldrighetti L, Voskanyan S, Tomassini F, Troisi RI, Bednarsch J, Lurje G, Fard-Aghaie MH, Reese T, Oldhafer KJ, Ghamarnejad O, Mehrabi A, Abraham MET, Truant S, Pruvot FR, Hoti E, Kambakamba P, Capobianco I, Nadalin S, Fernandes ESM, Kron P, Lodge P, Olthof PB, van Gulik T, Castro-Benitez C, Adam R, Aufran Machado M, Teutsch M, Li J, Scherer MN, Schlitt HJ, Ardiles V, de Santibañes E, Brusadin R, Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, Malagó M, Hernandez-Alejandro R, Clavien PA. Primeros resultados oncológicos a largo plazo con la técnica ALPPS en una amplia cohorte de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal. *Ann Surg* 2020;272(5):793-800.

■ OBJETIVO: Analizar los resultados oncológicos a largo plazo junto con los factores de riesgo pronósticos en una amplia cohorte de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal (MHCR) tratados con la técnica de bipartición hepática asociada a ligadura de la vena porta para la hepatectomía en dos tiempos (ALPPS). ANTECEDENTES: La

ALPPS es una variante de la hepatectomía en dos tiempos que aumenta las tasas de resección y las tasas de resección R0 en pacientes con MHCR principalmente no resecables, como ha puesto de manifiesto un reciente ensayo controlado aleatorizado. No obstante, todavía no se conocen los resultados oncológicos a largo plazo. MÉTODOS: Se recabaron casos incluidos y no incluidos en el International ALPPS Registry y se completaron mediante contactos directos con los centros que realizan ALPPS para garantizar una cohorte global. Se analizaron la supervivencia global (SG), la supervivencia específica de cáncer (SEC) y la supervivencia libre de recidivas (SLR), así como los factores de riesgo independientes usando análisis de regresión de Cox. RESULTADOS: La cohorte incluyó a 510 pacientes de 22 centros especializados en ALPPS durante un período de 10 años. La mortalidad a 90 días fue del 4,9 % y la mediana de SG, SEC y SLR fueron de 39, 42 y 15 meses, respectivamente. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 38 meses (intervalo de confianza del 95 %: 32-43 meses). El análisis multifactorial identificó las características tumorales (T4 primario, colon derecho), los rasgos biológicos (estado K/N-RAS) y la respuesta a la quimioterapia (RECIST) como parámetros pronósticos independientes de la SEC. Factores tradicionales tales como el tamaño de las metástasis, la afectación unilobular o bilobular y abordar inicialmente las metástasis del hígado no resultaron predictivos. Cuando las recidivas hepáticas tras la ALPPS pudieron tratarse mediante cirugía/ablación, la mediana de la SEC fue significativamente superior que cuando se empleó quimioterapia sola (56 frente a 30 meses, $p < 0,001$). CONCLUSIONES: Esta amplia cohorte proporciona los primeros indicios de que los pacientes con MHCR no resecables tratadas mediante ALPPS no solamente tienen una mortalidad perioperatoria baja, sino que logran una evolución oncológica interesante a largo plazo, especialmente aquellos que tienen una biología tumoral favorable y una buena respuesta a la quimioterapia.

5. Yuda M, Yamashita K, Okamura A, Hayami M, Fukudome I, Toihata T, Imamura Y, Mine S, Ishizuka N, Watanabe M. Influencia de la microflora orofaríngea en la aparición de neumonía postoperatoria y la supervivencia en pacientes tratados por cáncer de esófago mediante esofagectomía. *Ann Surg* 2020;272(6):1035-43.

■ OBJETIVO: Aclarar la correlación entre la microflora orofaríngea y las complicaciones postoperatorias así como la supervivencia a largo plazo tras esofagectomía. ANTECEDENTES: Si bien se sabe que la cavidad oral es un posible reservorio de patógenos, no se ha definido la influencia de la microflora orofaríngea anómala en las evoluciones de los pacientes tratados con esofagectomía. MÉTODOS: Este estudio incluyó 675 pacientes tratados mediante esofagectomía entre 2007 y 2014. Se recogieron muestras de la orofaringe dos días antes de la operación. Hubo 422 pacientes con flora autóctona (grupo Ind) y 233 con flora alopátrica. De los pacientes con flora alopátrica,

140 tenían microbios sensibles a antibióticos únicamente (grupo Allo-S), mientras que 93 tenían diferentes tipos de microbios resistentes a antibióticos (grupo Allo-R). Los autores investigaron la correlación entre los tipos de microflora de la orofaringe y la incidencia de complicaciones postoperatorias, así como las evoluciones a largo plazo. RESULTADOS: Pudieron cultivarse 16 microbios a partir de las muestras de saliva. La incidencia de neumonía postoperatoria en los grupos Allo-S y Allo-R fue significativamente más alta que en el grupo Ind ($p < 0,001$). Además, se observó síndrome de dificultad respiratoria aguda con mayor frecuencia en el grupo Allo-R que en los otros grupos ($p = 0,002$). Se documentó una tasa significativamente más alta de uso de antibióticos y una duración mayor de la estancia hospitalaria en el grupo Allo-R que en el grupo Ind. El análisis de regresión logística multifactorial reveló que la presencia de microbios alopatricos resistentes a antibióticos en la orofaringe fue un factor de riesgo independiente para la neumonía postoperatoria (*odds ratio*: 3,93; intervalo de confianza del 95 %: 2,41-6,42). La supervivencia global fue significativamente peor en el grupo Allo-R que en los otros grupos. CONCLUSIONES: El cultivo orofaríngeo preoperatorio es un método simple y con bajo coste que puede predecir tanto la presencia de neumonía postoperatoria como el mal pronóstico tras una esofagectomía.

6. Rios-Diaz AJ, Oliver EA, Bevilacqua LA, Metcalfe D. ¿Es seguro tratar la colecistitis aguda de manera no quirúrgica durante la gestación? Un análisis de la morbilidad a nivel nacional según la estrategia de tratamiento. Ann Surg 2020;272(3):449-56.

■ OBJETIVO: Comparar la colecistectomía y el tratamiento no quirúrgico (no-colecistectomía) para la colecistitis aguda en la gestación. RESUMEN DE DATOS PREVIOS: La guía clínica actual de la Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgery recomienda la colecistectomía mejor que el tratamiento no quirúrgico para la colecistitis aguda durante la gestación, y el American College of Obstetricians and Gynecologists recomienda la cirugía médicamente necesaria independientemente del trimestre. Recientemente se ha cuestionado este enfoque. MÉTODOS: Se identificó a mujeres gestantes ingresadas con colecistitis aguda usando la Nationwide Readmission Database para el periodo 2010-2015. Se usaron modelos de regresión logística ajustados para la puntuación de propensión a fin de comparar el enfoque colecistectomía y el enfoque no-colecistectomía. El criterio de valoración principal fue una medida compuesta de evoluciones materno-fetales adversas (muerte intrauterina/nacido muerto, bajo crecimiento fetal, aborto, parto antes de término, cesárea, sangrado obstétrico, infección del líquido amniótico, tromboembolismo venoso). RESULTADOS: Se contó con 6.390 gestantes con colecistitis aguda: 38,2 % fueron tratadas con colecistectomía, de las cuales el 5,1 % fueron cirugía abierta. Hubo mayor tendencia a tratar a las pacientes quirúrgicamente en el segundo trimestre (20,7 % frente a 8,8 %; $p < 0,01$).

No hubo diferencias en la edad, el seguro médico, el nivel de ingresos, el Charlson Comorbidity Index, la diabetes o la obesidad entre las pacientes tratadas con colecistectomía y las tratadas con no-colecistectomía (todas las $p > 0,05$), pero las primeras tenían menos probabilidad de haber tenido previamente una cesárea, diabetes gestacional, preeclampsia/eclampsia o de estar en el tercer trimestre ($p \leq 0,01$). Los análisis ajustados según el riesgo demostraron que el enfoque no-colecistectomía estuvo asociado a un aumento significativo de las complicaciones materno-fetales durante el primer ingreso (*odds ratio* [OR]: 3,0, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2,08-4,34, $p < 0,01$) y de los reingresos a 30 días (OR: 1,61, IC del 95 %: 1,12-2,32, $p < 0,01$). CONCLUSIONES: En contra de lo recomendado en las guías clínicas actuales, la mayoría de gestantes ingresadas en Estados Unidos con colecistitis aguda reciben tratamiento no quirúrgico. Esa opción está asociada al doble de probabilidad de complicaciones materno-fetales, además de a un aumento de los reingresos.

7. Vinault S, Mariet AS Le Bras M, Mirallié E, Cardot-Bauters C, Pattou F, Ruzsniwski P, Sauvanet A, Chanson P, Baudin E, Elias D, Menegaux F, Gaudjoux S, Borson-Chazot F, Lifante JC, Caron P, Carrère N, Tabarin A, Laurent C, Klein M, Brunaud L, Niccoli P, Sebag F, Cadiot G, Kianmanesh R, Luu M, Binquet C, Goudet P. Potencial metastásico y supervivencia de tumores duodenales y pancreáticos en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1: un estudio de cohortes AGTE y AFCE (Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines y Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne). Ann Surg 2020;272(6):1094-101.

■ OBJETIVO: Evaluar el potencial de metástasis distales en los tumores neuroendocrinos duodeno-pancreáticos (TNE-DP) en pacientes con MEN1, según su estado funcional y el tamaño del tumor. RESUMEN DE DATOS PREVIOS: los TNE-DP, con sus numerosos síntomas relacionados con las lesiones y la secreción endocrina, continúan siendo un desafío médico; lamentablemente, pueden volverse agresivos e ir asociados a metástasis distales, lo que acorta la supervivencia. Se sabe que la supervivencia de pacientes con TNE-DP grandes y no funcionales es baja, pero no se conoce bien la contribución global de los TNE-DP a la diseminación metastásica. MÉTODOS: La población del estudio incluyó pacientes con TNE-DP diagnosticados después de 1990 y con seguimiento en la cohorte MEN1 del Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines (GTE). Se aplicó un modelo de intensidades constantes en cadena con múltiples estados de Markov para separar los efectos de los factores pronósticos en: 1) las metástasis y 2) la muerte sin metástasis o 3) la muerte tras la aparición de metástasis. RESULTADOS: De los 603 pacientes incluidos, 39 tenían metástasis en el momento del diagnóstico de TNE-DP, 50 desarrollaron metástasis durante el seguimiento y 69 fallecieron. El modelo de Markov señaló que los tumores relacionados con síndrome de Zollinger-Ellison

(independientemente del tamaño del tumor y del impacto negativo del tumor en el timo), los tumores grandes > 2 cm y una edad > 40 años tuvieron una asociación independiente con el aumento del riesgo de metástasis. Los varones, los pacientes > 40 años de edad y los pacientes con tumores > 2 cm también tuvieron mayor riesgo de muerte una vez aparecieron las metástasis. CONCLUSIONES: Los TNE-DP con un tamaño ≥ 2 cm, independientemente de la secreción asociada, deben extirparse para prevenir la metástasis y aumentar la supervivencia. Se mantiene el debate sobre la cirugía para gastrinoma.

8. Deng X, Liu P, Jiang D, Wei M, Wang X, Yang X, Zhang Y, Wu B, Liu Y, Qiu M, Zhuang H, Zhou Z, Li Y, Xu F, Wang Z. Radioterapia neoadyuvante frente a cirugía sola para el carcinoma rectal medio-bajo en estadio II/III con o sin factores de alto riesgo: un ensayo aleatorizado estratificado multicéntrico prospectivo. Ann Surg 2020;272(6):1060-9.

■ **OBJETIVO:** Comparar los carcinomas rectales en estadio II/III con o sin factores de alto riesgo y evaluar el efecto de la radioterapia neoadyuvante (RTN) en esas dos cohortes. **ANTECEDENTES:** Con frecuencia se usa la RTN en los carcinomas rectales en estadio II/III para mejorar el control local, sin afectar a la supervivencia global. Sin embargo, la cirugía de alta calidad sin RT también puede lograr un buen control en pacientes seleccionados. **MÉTODOS:** Siguiendo criterios de estratificación del riesgo y la estadificación clínica, se procedió a la clasificación preoperatoria de los participantes candidatos consecutivos con carcinoma rectal en estadio II/III como pacientes con (alto riesgo) o sin (bajo riesgo) factores de riesgo alto. Ambos grupos fueron aleatorizados respectivamente a recibir una tanda corta de radioterapia (TCRT) + escisión mesorrectal total (EMT) o EMT sola, formando los siguientes cuatro grupos: pacientes de alto riesgo con (AIR) o sin (AIS) radiación y pacientes de bajo riesgo con (BaR) o sin (BaS) radiación. El criterio de valoración principal fue la recidiva local. Los criterios de valoración secundarios comprendieron la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad, la recidiva a distancia, la calidad de la cirugía y la seguridad (NCT01437514). **RESULTADOS:** En total se analizaron 401 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 54 meses, los pacientes con bajo riesgo obtuvieron una mejor incidencia acumulada a tres años de recidiva local (2,2 % frente a 11,0 %, $p = 0,006$), mejor tasa de supervivencia global (86,9 % frente a 76,5 %, $p = 0,002$), mejor tasa de supervivencia libre de enfermedad (87,0 % frente a 67,9 %, $p < 0,001$) y mejor incidencia acumulada de recidiva a distancia (12,5 % frente a 29,4 %, $p < 0,001$) que los pacientes con alto riesgo. En cuanto a la incidencia acumulada de recidiva local a tres años, no se observaron diferencias entre los grupos BaR y BaS (1,2 % frente a 3,0 %, $p = 0,983$) o los grupos AIR y AIS (12,9 % frente a 8,9 %, $p = 0,483$). **CONCLUSIONES:**

La estratificación de los carcinomas rectales de estadio II/III según factores de riesgo para lograr una subclasificación más precisa puede dar lugar a diferencias considerables en las supervivencias y en el control pélvico local. Se puede lograr una incidencia acumulada extremadamente baja de recidiva local y de supervivencias en pacientes de bajo riesgo contando simplemente con una cirugía inicial de buena calidad. Este ensayo, debido a falta de potencia, no pudo demostrar la no inferioridad de la cirugía sola, pero sugiere un uso discriminador de la RTN según la estratificación clínica del riesgo del carcinoma rectal en estadio II/III.

9. Wüster C, Shi H, Kühlbrey CM, Biesel EA, Hopt UT, Fichtner-Feigl S, Wittel UA. La inflamación pancreática y la activación de proenzimas están asociadas a fístulas pancreáticas postoperatorias clínicamente relevantes tras la resección del páncreas. Ann Surg 2020;272(5):863-70.

■ **OBJETIVO:** Los autores investigaron la activación de las proenzimas pancreáticas y los signos de inflamación peripancreática en pacientes con fístulas pancreáticas postoperatorias clínicamente relevantes (FPPOCR). **RESUMEN DE DATOS PREVIOS:** El aumento de la concentración sistémica de amilasa estuvo asociado a FPPOCR, lo que sugirió paralelismos en los mecanismos patológicos entre el desarrollo de FPPOCR y la pancreatitis. **MÉTODOS:** Se determinaron las concentraciones de tripsinógeno, procatépsina B e interleucina (IL)-6, así como las actividades de la catépsina B, la mieloperoxidasa y la tripsina durante los primeros siete días postoperatorios en líquidos de drenaje de 128 pacientes consecutivos tras resección de páncreas. La histología y la inmunohistoquímica se realizaron en muestras pancreáticas tras pancreatectomía total debida a complicaciones y tras colocar suturas pancreáticas experimentales en la cola del páncreas de ratones C57/B16. **RESULTADOS:** La actividad de la tripsina, la actividad de la catépsina B y la actividad de la mieloperoxidasa tuvieron valores elevados durante el primer día postoperatorio y predijeron fístulas pancreáticas clínicamente relevantes. El líquido de drenaje estabilizó la actividad de la tripsina y previno la activación de la cascada de enzimas digestivas. Los leucocitos fueron la fuente de catépsina B en el líquido de drenaje. Los hallazgos difirieron entre las fístulas tras pancreatectomía distal y tras duodenopancreatectomía. La inmunohistoquímica del remanente pancreático reveló un infiltrado inflamatorio que expresaba catépsina B, independiente de la presencia de fístulas pancreáticas. Podría reproducirse experimentalmente el infiltrado mediante suturas colocadas en la cola pancreática de ratones C57/B16. **CONCLUSIONES:** La activación del tripsinógeno, el aumento de la actividad de la catépsina B y la inflamación alrededor de la anastomosis pancreatoentérica el día postoperatorio 1 están asociados a FPPOCR subsiguientes tras duodenopancreatectomía. El daño en el parénquima

parece inducirse al colocar suturas en el parénquima pancreático durante la cirugía pancreática.

10. Liu YL, Ren J, Yuan JP, Zhang ZJ, Guo WY, Guan Y, Moeckel G, Ahuja N, Fu T. Inicio y detección postoperatorios de SARS-CoV-2 en muestras resecaadas quirúrgicamente en pacientes con cáncer gastrointestinal y COVID-19 pre/asintomática. Ann Surg 2020; 272(6):e321-8.

■ **OBJETIVO:** Describir las características epidemiológicas y los cursos clínicos de los pacientes con cáncer gastrointestinal y con COVID-19 pre/asintomática, así como explorar los indicios de SARS-CoV-2 en las muestras resecaadas quirúrgicamente. **RESUMEN DE DATOS PREVIOS:** El consejo de posponer o cancelar cirugías programadas ha llevado a la escalada de un debate mundial sobre la seguridad y viabilidad de realizar intervenciones quirúrgicas programadas durante esta pandemia. Hay pocos datos sobre pacientes con cáncer gastrointestinal y COVID-19 pre/asintomática tratados con cirugía. **MÉTODOS:** Se recogieron retrospectivamente datos clínicos y se analizaron. Se obtuvieron muestras resecaadas de los casos con COVID-19 confirmados para detectar la expresión de ECA2 y la presencia de SARS-CoV-2. **RESULTADOS:** En total se reclutó a 52 pacientes (34 varones) con una mediana de edad de 62,5 años. Ningún paciente presentó síntomas respiratorios ni anomalías en la tomografía computarizada torácica antes de la cirugía. Seis pacientes (11,5 %) experimentaron inicio de los síntomas y se confirmó que tenían COVID-19. Todos fueron identificados como preoperatoriamente pre/asintomáticos, ya que cinco tenían presencia de SARS-COV-2 en el citoplasma de enterocitos o macrófagos de los tejidos colorrectales y uno tuvo inicio de síntomas inmediatamente después de la cirugía. La tasa de muertes en los pacientes con COVID-19 fue del 16,7 %, mucho más alta que en quienes no tenían COVID-19 (2,2 %). **CONCLUSIONES:** Los pacientes con cáncer gastrointestinal y con COVID-19 pre/asintomática tuvieron alto riesgo de inicio postoperatorio y de muerte. Con la pandemia actual, la cirugía programada debería posponerse o cancelarse. Este estudio pone de manifiesto la necesidad de investigar el espectro clínico total y la evolución natural de esta infección. El tropismo colorrectal precoz del SARS-CoV-2 puede tener implicaciones importantes para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la COVID-19.

11. Evans MD, Diaz J, Adamusiak AM, Pruett TL, Kirchner VA, Kandaswamy R, Humphreville VR, Leventhal TM, Grosland JO, Vock DM, Matas AJ, Chinnakotla S. Predictores de supervivencia tras trasplante de hígado en pacientes con cuadro clínico más grave (MELD \geq 40). Ann Surg 2020; 272(3):458-66.

■ **OBJETIVO:** Identificar los factores que predicen de manera precisa la supervivencia a un año para los recepto-

res de trasplante hepático con una puntuación MELD \geq 40. **ANTECEDENTES:** Aunque el trasplante es beneficioso para pacientes con cuadro clínico más grave (MELD \geq 40), en ese grupo la mortalidad es elevada. Predecir qué pacientes tienen probabilidad de sobrevivir durante > 1 año sería útil desde el punto de vista médico y económico. **MÉTODOS:** Se revisó la base de datos Scientific Registry of Transplant Recipients para identificar receptores adultos de trasplante hepático desde 2002 hasta 2016 con 40 puntos MELD en el momento del trasplante. Se examinaron las relaciones entre 44 factores de receptores y donantes y la supervivencia de los pacientes al cabo de un año usando métodos de bosques de supervivencia aleatorios. Se usaron medidas de importancia variables para identificar los factores que tenían la influencia más sólida en la supervivencia, y se usaron gráficos de dependencia parcial para determinar la dependencia de la supervivencia en la variable estudiada mientras se introducían ajustes para todas las demás variables. **RESULTADOS:** Los autores identificaron 5.309 trasplantes de hígado que cumplían los criterios del estudio. La supervivencia global a un año de los pacientes con estado clínico grave mejoró desde el 69 % en 2001 hasta el 87 % en 2016. Los factores pronósticos más sólidos de muerte durante el primer año tras el trasplante fueron que el paciente tuviera ventilación asistida antes del trasplante, que hubiera tenido un trasplante hepático previo, una edad más avanzada del receptor, una edad más avanzada del donante, la donación tras la muerte cardíaca y una isquemia fría más prolongada. **CONCLUSIONES:** Los resultados de los trasplantes de hígado continúan mejorando incluso en pacientes con estado clínico grave. La aplicación de métodos de aprendizaje conjunto para factores del receptor y del donante disponibles antes del trasplante puede predecir las probabilidades de supervivencia de futuros trasplantes. Esta información puede usarse para facilitar el emparejamiento donante/receptor y para mejorar el consentimiento informado.

12. El Amrani M, Lenne X, Clément G, Turrini O, Theis D, Pruvot FR, Bruandet A, Truant S. La remisión de los pacientes a centros especializados tras pancreatomecía es demasiado tardía para mejorar los resultados: análisis de traslado interhospitalario en un estudio nacional de 19.938 pacientes. Ann Surg 2020;272(5):723-30.

■ **OBJETIVO:** Analizar los resultados de los pacientes con traslado interhospitalario (TIH) tras pancreatomecía, describir las características de los hospitales que transfieren y determinar los factores de riesgo del traslado y la mortalidad en pacientes con TIH. **ANTECEDENTES:** La aplicación del proceso de centralización es compleja y en la actualidad aún está pendiente en Francia. Por el contrario, la derivación centralizadora de pacientes con complicaciones postoperatorias hacia centros de alto volumen podría reducir la mortalidad postoperatoria (MPO) y el fracaso del rescate (FDR). **MÉTODOS:** Quedaron incluidos todos los

pacientes a quienes se realizó una pancreatometomía para cáncer entre 2012 y 2018. Se analizaron las características de los hospitales y de los pacientes para determinar los factores predictivos del traslado y del FDR. Se definió la MPO como la muerte que se produjo durante el ingreso hospitalario y el FDR como la tasa de MPO en pacientes con complicaciones graves. RESULTADOS: En total se incluyó a 19.938 pacientes intervenidos con pancreatometomía, 1.164 (5,8 %) de los cuales fueron trasladados. Los pacientes con TIH tuvieron origen sobre todo en hospitales con bajo volumen de intervenciones (60,3 % frente a 39,7 %), en instalaciones sin unidad de cuidados intensivos (46,9 % frente a 22,4 %) o radiología intervencionista (22,8 % frente a 12,8 %). De los pacientes con TIH, el 51 % pasaron por reintervención antes del traslado y el 34,9 % experimentaron complicaciones hemorrágicas. La MPO fue del 5,2 %, con variación significativa entre los pacientes con traslado y sin traslado (13,3 % frente a 4,7 %, $p < 0,001$). Los pacientes que experimentaron complicaciones graves tras pancreatometomía en hospitales de bajo volumen tuvieron mayores probabilidades de ser trasladados (*odds ratio* [OR]: 2,46, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,734-3,516, $p < 0,001$). Además, el traslado (OR: 2,17, IC del 95 %: 1,814-2,709, $p < 0,001$) y específicamente el traslado tras pancreatometomía desde centros con bajo volumen quirúrgico (OR: 3,76, IC del 95 %: 2,83-5,01, $p < 0,001$) estuvieron asociados a aumento de las tasas de FDR. CONCLUSIONES: Los traslados tras pancreatometomía estuvieron asociados a altas tasas de FDR, especialmente en pacientes intervenidos en hospitales con bajo volumen quirúrgico. La disponibilidad de profesionales experimentados, de recursos y de volumen de los hospitales es de obligado cumplimiento para proporcionar la atención apropiada tras la pancreatometomía.

13. Donatini G, Marciniak C, Lenne X, Clément G, Bruandet A, Sebag F, Mirallié E, Mathonnet M, Brunaud L, Lifante JC, Tresallet C, Ménégau F, Theis D, Pattou F, Caiazza R, en representación del grupo de estudio AFCE. Factores de riesgo de cirugía de corrección tras paratiroidectomía focalizada unilateral de una base de datos nacional global de 13.247 intervenciones durante seis años. Ann Surg 2020;272(5):801-6.

■ ANTECEDENTES: La extracción quirúrgica de la glándula paratiroides hiperfuncional es el tratamiento definitivo para el hiperparatiroidismo primario (HPTp). El seguimiento postoperatorio muestra variabilidad de la tasa de enfermedad persistente/recurrente en centros diferentes. OBJETIVO: Evaluar la incidencia de la cirugía de corrección tras paratiroidectomía focalizada para HPTp. MÉTODOS: Los autores realizaron un estudio de cohortes retrospectivo a nivel nacional partiendo del Programme de Medicalisation des Systemes d'Information, la base de datos administrativos francesa que recoge información sobre las altas de los centros sanitarios. Los autores obtuvieron datos entre 2009

y 2018 para todos los pacientes a quienes se realizó paratiroidectomía para HPTp entre enero de 2011 y diciembre de 2016. El criterio de valoración principal fue el índice de intervenciones de corrección durante los dos años posteriores a la primera intervención. Quedaron excluidos los pacientes a quienes se había realizado un primer intento de cirugía durante los 24 meses anteriores, que tenían hiperparatiroidismo familiar, enfermedad multiglandular e insuficiencia renal. Se ajustaron los resultados de acuerdo al sexo y al Índice de Comorbilidad de Elixhauser. Los umbrales de volumen quirúrgico para definir los centros de gran volumen se obtuvieron con el método del Detector de Interacción Automática χ^2 . RESULTADOS: Durante el período del estudio, se realizó paratiroidectomía focalizada mediante técnica abierta (88,7 %) o endoscópica a 13.247 pacientes (mediana de edad: 63 años, mujeres/varones: 3,6). Se produjo necesidad de cirugía de corrección en el 2,8 % a los dos años. En el análisis multifactorial, los factores que predijeron la cirugía de repetición fueron: antecedentes cardíacos ($p = 0,008$), obesidad ($p = 0,048$), técnica endoscópica ($p = 0,005$) y centro con bajo volumen de intervenciones ($p < 0,001$). Los autores evaluaron que una carga de casos anual de 31 paratiroidectomías constituía el mejor umbral para discriminar los centros con gran volumen y conllevaba la tasa más baja de morbilidad/fracaso. CONCLUSIÓN: Aunque la paratiroidectomía focalizada es una operación estandarizada, la tasa de curación está muy sólidamente asociada a la carga anual de casos del hospital, al tipo de intervención (endoscópica) y a las características de los pacientes (obesidad, antecedentes cardíacos). Los pacientes con factores de riesgo para cirugía de corrección deberían ser candidatos a cirugía abierta en un centro con gran volumen de intervenciones.

14. Viganò L, Torzilli G, Aldrighetti L, Ferrero A, Troisi R, Figueras J, Cherqui D, Adam R, Kokudo N, Hasegawa K, Guglielmi A, Majno P, Toso C, Krawczyk M, Hilal MA, Pinna AD, Cescon M, Giulian-te F, De Santibanes E, Costa-Maia J, Pawlik T, Urbani L, Zugna D, grupo CLISCO. Estratificación de hepatectomías mayores según su resultado: análisis de 2.212 resecciones abiertas consecutivas en pacientes sin cirrosis. Ann Surg 2020;272(5):827-33.

■ OBJETIVO: Estratificar las hepatectomías mayores según sus resultados. RESUMEN DE DATOS PREVIOS: Las hepatectomías mayores están asociadas a riesgos quirúrgicos no despreciables, pero incluyen una amplia gama de procedimientos. La descripción detallada de los resultados de diferentes hepatectomías mayores es la base para una nueva clasificación de las resecciones hepáticas. MÉTODOS: Los autores examinaron retrospectivamente a los pacientes tratados con hepatectomía en 17 centros con gran volumen de intervenciones. Se excluyeron los pacientes con una resección digestiva/biliar asociada y se analizaron las hepatectomías mayores abiertas en

pacientes no cirróticos. Se clasificaron las hepatectomías mayores según la nomenclatura de Brisbane. Las hepatectomías derechas fueron los estándares de referencia. Se ajustaron los resultados según los potenciales factores de confusión, tales como las indicaciones, la función hepática, la embolización preoperatoria de la vena porta y el centro de reclutamiento. RESULTADOS: Los autores analizaron una serie de 2.212 pacientes. En comparación con la hepatectomía derecha, la hepatectomía izquierda tuvo menor mortalidad (0,6 % frente a 2,2 %, *odds ratio* [OR]: 0,25), menor morbilidad grave (11,7 % frente a 14,4 %, OR: 0,62) y menor incidencia de insuficiencia hepática (2,1 % frente a 11,6 %, OR: 0,16). La hepatectomía izquierda + Sg1 y la mesohepatectomía ± Sg1 tuvieron resultados similares a los de la hepatectomía derecha, con la excepción de una tasa más alta de fuga biliar (31,3 % y 13,5 % frente a 6,7 %, OR: 4,36 y OR: 2,29). La hepatectomía derecha + Sg1 tuvo resultados levemente peores que la hepatectomía derecha. Las triseccionectomías derecha e izquierda tuvieron una mortalidad más alta (5,0 % y 7,3 % frente a 2,2 %, OR: 2,07 y OR: 2,71) y tasas de insuficiencia hepática más altas que la hepatectomía derecha (19,0 % y 22,0 % frente a 11,6 %, OR: 2,03 y OR: 2,21). La triseccionectomía izquierda tuvo una morbilidad grave incluso mayor (25,6 % frente a 14,4 %, OR: 2,07) y tasas más altas de fuga biliar (14,6 % frente a 6,7 %, OR: 2,31). CONCLUSIONES: El término «hepatectomía mayor» incluye resecciones con resultados heterogéneos. Se pueden estratificar las hepatectomías mayores según la mortalidad, la morbilidad grave, la insuficiencia hepática y las tasas de fuga biliar.

15. Nilsson K, Klevebro F, Rouvelas I, Lindblad M, Szabo E, Halldestam I, Smedh U, Wallner B, Johansson J, Johnsen G, Aahlin EK, Johannessen HO, Hjortland GO, Bartella I, Schröder W, Bruns C, Nilsson M. Morbimortalidad quirúrgica del ensayo controlado aleatorizado multicéntrico NeoRes II: tiempo estándar frente a tiempo prolongado hasta la cirugía tras quimiorradioterapia neoadyuvante para el carcinoma de esófago. *Ann Surg* 2020;272(5):684-9.

■ OBJETIVO: Investigar si el tiempo hasta cirugía (THC) prolongado tras quimiorradioterapia neoadyuvante (QRTn) completada mejora los resultados postoperatorios para el cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica. RESUMEN DE DATOS PREVIOS: El THC ha sido tradicionalmente de 4-6 semanas tras completarse la QRTn. Sin embargo, no se conoce cuál es el momento óptimo para la realización de la cirugía. MÉTODOS: Se realizó un ensayo clínico multicéntrico con asignación aleatorizada de un THC de 4-6 o 10-12 semanas. El criterio de valoración principal de este subestudio estuvo compuesto por las complicaciones postoperatorias globales definidas como de grado Clavien-Dindo IIIb-V. Los criterios de valoración secundarios

comprendieron la gravedad de las complicaciones de grado Clavien-Dindo IIIb-V, la mortalidad postoperatoria a los 90 días y la duración de la estancia hospitalaria. El estudio quedó registrado en Clinicaltrials.gov (NCT02415101). RESULTADOS: En total, se asignó aleatoriamente a 249 pacientes. No hubo diferencias significativas entre el THC estándar y el THC prolongado en cuanto a la incidencia global de complicaciones de grado Clavien-Dindo II-V (63,2 % frente a 72,6 %, $p = 0,134$) ni de complicaciones de grado Clavien-Dindo IIIb-V (31,6 % frente a 34,9 %, $p = 0,603$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el THC estándar y el prolongado en cuanto a la fuga anastomótica ($p = 0,596$), la necrosis del conducto ($p = 0,524$), la fuga de quilo ($p = 0,427$), la neumonía ($p = 0,548$) ni la insuficiencia respiratoria ($p = 0,723$). En el grupo con THC estándar fallecieron cinco pacientes (4,3 %) durante los 90 días siguientes a la cirugía, en comparación con cuatro pacientes (3,8 %) en el grupo con THC prolongado ($p = 1,0$). La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue de 15 días en el grupo con THC estándar y de 17 días en el grupo con THC prolongado ($p = 0,234$). CONCLUSIÓN: El tiempo transcurrido hasta la cirugía tras QRTn para carcinoma del esófago o de la unión gastroesofágica no resulta de gran relevancia para los resultados postoperatorios a corto plazo.

16. Leeper CM, Yazer MH, Triulzi DJ, Neal MD, Gaines BA. La sangre completa es superior a la transfusión de componentes en niños con lesiones: un análisis con emparejamiento por propensión. *Ann Surg* 2020;272(4):590-4.

■ OBJETIVO: Comparar una cohorte emparejada por propensión de niños lesionados que recibieron transfusión convencional de componentes sanguíneos y de niños lesionados que recibieron sangre completa del grupo O negativo con baja titulación. RESUMEN DE DATOS PREVIOS: La transfusión de sangre completa en pacientes pediátricos de traumatología es viable y segura. No se ha evaluado la efectividad. MÉTODOS: Durante la recuperación hemostática inicial, los niños de edad ≥ 1 año con lesiones pueden recibir hasta 40 ml/kg de sangre completa no cruzada almacenada en frío. Se compararon los receptores de sangre completa (2016-2019) con una cohorte emparejada por propensión que recibió al menos una unidad de glóbulos rojos no cruzada en el servicio de traumatología (2013-2016). Las cohortes estuvieron emparejadas por edad, hipotensión, lesión cerebral traumática, mecanismo de la lesión y necesidad de cirugía de urgencia. Entre los criterios de valoración estuvieron el tiempo hasta la resolución de la deficiencia basal, los volúmenes de producto transfundidos y el índice internacional normalizado (INR) tras la reanimación. RESULTADOS: Se emparejó a 28 niños que recibieron sangre completa con 28 niños que recibieron componentes. El grupo con sangre completa tuvo una resolución más rápida de la deficiencia

de base (mediana [tango intercuartílico] 2 [1-2,5] horas frente a 6 [2-24] horas respectivamente; $p < 0,001$). El INR estuvo reducido tras la transfusión en el grupo con sangre completa, en comparación con la cohorte que recibió componentes (mediana [RIC] 1,4 [1,3-1,5] frente a 1,6 [1,4-2,2]; $p = 0,01$). Se administraron volúmenes menores de plasma (mediana [RIC] 5 [0-15] ml/kg frente a 11 (5-35) ml/kg; $p = 0,04$) y volúmenes menores de plaquetas (mediana [RIC] 0 [0-2] frente a 3 [0-8]; $p = 0,03$) al grupo que recibió sangre completa que al que recibió

componentes. Otras variables clínicas (muerte hospitalaria, duración de la estancia hospitalaria, duración de la estancia en la UCI y días con ventilación asistida) no mostraron diferencias entre ambos grupos. **CONCLUSIONES:** En comparación con la transfusión de componentes, la transfusión de sangre completa dio lugar a una resolución más rápida del shock, un INR más bajo tras la transfusión y una reducción de la transfusión de productos de componentes. Se necesitan cohortes más amplias para respaldar estos hallazgos.

■ Autoevaluación

■ Preguntas

1 De acuerdo con un reciente estudio llevado a cabo desde la Cleveland Clinic, ¿qué porcentaje de pérdida mínima de peso tras cirugía bariátrica se asocia con una reducción en la mortalidad por cualquier causa?

- A. Al menos un 1 %.
 - B. Al menos un 5 %.
 - C. Entre el 30 % y el 50 %.
 - D. No se observó correlación entre la pérdida de peso y la reducción de mortalidad.
-

2 ¿Qué resultados ha obtenido un reciente ensayo clínico comparando la utilización de endoprótesis (*stents*) como puente para la cirugía programada con la cirugía urgente en pacientes con cáncer de colon izquierdo que provoca obstrucción?

- A. La supervivencia global fue mayor en el grupo operado urgentemente.
 - B. El porcentaje de realización de estomas fue significativamente mayor en los pacientes que se operaron urgentemente.
 - C. No hubo diferencias en cuanto al tiempo hasta la recidiva tumoral.
 - D. Todas las anteriores son ciertas.
-

3 ¿Cuáles son los resultados más relevantes de un estudio llevado a cabo en la Universidad de Wisconsin comparando la tiroidectomía total con la tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar del compartimento central en pacientes con carcinoma papilar de tiroides?

- A. El porcentaje de lesión del nervio recurrente fue significativamente mayor en el grupo que asoció el vaciamiento del compartimento central.
 - B. La incidencia de hipoparatiroidismo postoperatorio fue significativamente mayor en el grupo sometido a tiroidectomía total con vaciamiento del compartimento central.
 - C. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al resultado oncológico al año de la cirugía.
 - D. Todas las anteriores son ciertas.
-

4 Según el trabajo de Aminian y colaboradores, ¿qué relación se considera que hay entre el aumento del índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de morbilidad cardiometabólica?

- A. El riesgo se triplica en personas con sobrepeso y se multiplica por seis en personas con obesidad grave.
 - B. El riesgo se multiplica por dos en personas con sobrepeso y por más de 10 en personas con obesidad grave.
 - C. El riesgo se multiplica por cinco en personas con sobrepeso y es casi 20 veces mayor en personas con obesidad grave.
 - D. El riesgo aumenta poco en personas con sobrepeso, pero es cuatro veces mayor en personas con obesidad grave.
-

5 El estudio de Aminian y colaboradores encontró que para que una pérdida de peso lograda mediante un tratamiento no quirúrgico obtenga beneficios cardiovasculares significativos debe ser aproximadamente del:

- A. 5 %.
 - B. 10 %.
 - C. 15 %.
 - D. 20 %.
-

6 En relación con el estudio de Muller y colaboradores, en el que se comparó la perfusión hipotérmica oxigenada (HOPE) frente a la perfusión regional normotérmica (PRN) en el trasplante de hígado procedente de donación tras muerte cardíaca controlada (DMCC), ¿qué procedimiento de conservación se asoció a una mayor tasa de utilización de los injertos?

- A. La PRN.
- B. No hubo diferencias en cuanto a ese parámetro.
- C. La HOPE.
- D. No se registraron datos respecto de ese parámetro.

- 7** En el estudio de Muller y colaboradores de comparación entre HOPE y PRN, ¿cuál fue el criterio de valoración principal?
- A. Los indicadores precoces de la función del injerto.
 - B. El nivel de transaminasas hepáticas.
 - C. La disfunción precoz del aloinjerto.
 - D. La supervivencia del injerto y del paciente censurada por muerte tumoral a un año.
-

- 8** En el estudio de Arezzo y colaboradores que comparó la colocación de endoprótesis (*stents*) como puente para cirugía programada frente a cirugía de urgencia para la obstrucción por cáncer de colon izquierdo, ¿en cuál de los siguientes criterios de valoración se encontraron diferencias significativas entre ambas alternativas?
- A. Supervivencia global (SG).
 - B. Tiempo hasta la progresión (THP).
 - C. Supervivencia libre de enfermedad (SLE).
 - D. No se encontraron diferencias significativas.

- 9** En el ensayo de Sippel y colaboradores sobre el vaciamiento cervical central profiláctico en pacientes con carcinoma papilar de tiroides con ganglios clínicamente negativos, el criterio de valoración principal fue el hipoparatiroidismo transitorio, definido por niveles de hormona paratiroidea:
- A. Inferiores a 5 pg/ml.
 - B. Inferiores a 10 pg/ml.
 - C. Inferiores a 15 pg/ml.
 - D. Inferiores a 20 pg/ml.
-

- 10** En relación con el ensayo controlado aleatorizado con seguimiento de tres años realizado por Fink y colaboradores comparando la gastrectomía en manga sin banda (GM) y la gastrectomía en manga con banda (GMB), ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?
- A. La tasa de remisión de la diabetes fue mayor tras GMB.
 - B. La GMB se correlacionó con una reducción de la frecuencia de los episodios de reflujo sintomático.
 - C. La GMB se correlacionó con una reducción de la frecuencia de regurgitación.
 - D. La calidad de vida fue mejor tras GMB.



Editado por Medical Trends



Wolters Kluwer

Con el patrocinio de:

sanofi

MAT-ES-2303039 V1 Diciembre 2023