



Apendicectomía laparoscópica contra cirugía abierta. Experiencia en un hospital privado: estudio prospectivo

Beatriz Elisa Patiño-Fernández de Córdova,¹ José Iglesias-Leboreiro,² Isabel Bernárdez-Zapata,² Samuel Fernández-Valiñas,³ Mario Enrique Rendón-Macías^{4,*}

¹ Residente de Pediatría Médica, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle; ² Hospital Español de México, Universidad La Salle; ³ Hospital Español de México; ⁴ Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia, Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI", IMSS. Ciudad de México.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el tiempo, complicaciones y días de estancia hospitalaria según la técnica de apendicectomía realizada [laparoscópica (LPC) contra abierta por laparotomía exploratoria (LAPE) o incisión local (IL)]. **Material y métodos:** Estudio prospectivo. Pacientes menores de 16 años con diagnóstico de sospecha clínica, laboratorio y por imagen de apendicitis aguda. Se dividieron en tres grupos según la vía de resolución (LPC, LAPE o IL). Se obtuvo el tiempo quirúrgico (horas), la tasa de complicaciones (trans- ó postoperatorias) y los días de estancia. **Resultados:** Se incluyeron 136 pacientes, 54 por LPC (39.7%), 21 por LAPE (15.4%) y 61 por IL (44.9%). Hubo una conversión de LPC a LAPE. No hubo diferencias en el tiempo quirúrgico entre las técnicas (medianas: 65, 75 y 60 min, $p = 0.28$), ni entre las tasas de complicaciones transquirúrgicas (LPC 5.5%, LAPE 4.8 y IL 1.6%, $p = 0.14$) o postquirúrgicas (LPC = 7.5%, LAPE 23.8% y IL = 11.5%, $p = 0.14$). La mediana de días de hospitalización fue más corta en la LPC (3 contra IL = 3 d y LAPE = 5 d, $p = 0.64$). **Conclusiones:** El procedimiento laparoscópico fue igual de eficiente que la cirugía abierta en el tiempo quirúrgico, la tasa de complicaciones y los días de hospitalización.

Palabras clave: Apendicectomía, laparoscopia, complicaciones, hospitalización, niños.

ABSTRACT

Objective: To compare the time, complications and days of hospital stay according to the technique of appendectomy performed [laparoscopic (LPC) versus open by exploratory laparotomy (LAPE) or local incision (LI)]. **Material and methods:** Prospective study. Patients younger than 16 years old with a diagnosis of acute appendicitis based on the clinical, laboratories and image studies. Three groups were formed according to their resolution (LPC, LAPE or IL). The surgical time (hours), the complication rates (trans- or postoperative) and the hospitalization days were obtained. **Results:** We included 136 patients, 54 with LPC (39.7%), 21 with LAPE (15.4%) and 61 with IL (44.9%). There was one conversion from LPC to LAPE. There were no differences in the surgical time among the three techniques (medium: 65, 75 and 60 min, $p = 0.28$), neither in the rates of complications, trans-surgical (LPC 5.5%, LAPE 4.8 and IL 1.6%, $p = 0.14$) or post-surgical (LPC = 7.5%, LAPE 23.8% and IL = 11.5%, $p = 0.14$). The median hospitalization days were shorter in LPC (3 versus IL = 3 d and LAPE = 5 d, $p = 0.64$). **Conclusions:** The laparoscopic procedure was as efficient as open surgery in surgical time, complication rates and days of hospitalization.

Key words: Appendectomy, laparoscopy, complication, hospitalization, children.

* Correspondencia: MERM, drmariorendon@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Patiño-Fernández de Córdova BE, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Fernández-Valiñas S, Rendón-Macías ME. Apendicectomía laparoscópica contra cirugía abierta. Experiencia en un hospital privado: estudio prospectivo. Rev Mex Pediatr 2018; 85(3):83-88.

[Laparoscopic versus open appendectomy in a private hospital: prospective study]

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es la causa más común de cirugía en niños.¹⁻⁴ Su manejo hasta el momento es quirúrgico, con la resección del apéndice y el uso de antibióticos para limitar la infección.⁵⁻⁷

Aunque el riesgo de apendicitis complicada es mayor en la etapa pediátrica con respecto a los adultos e

incrementa a medida que el paciente es más pequeño, su resolución sin complicaciones es común.^{1,8-9} Por ello, para lograr un tratamiento con un abordaje menos cruento y doloroso, así como para la reducción de la estancia hospitalaria, desde principios de los años 90 del siglo pasado se propuso la resección del apéndice por vía laparoscópica (LPC),^{2,3,5} con resultados exitosos en población adulta.^{1,2,6} A partir de entonces, este procedimiento en los niños ha incrementado, particularmente en apendicitis no complicadas.^{2,6,10}

Las revisiones sistemáticas recientes han mostrado reducción significativa del dolor postoperatorio con LPC, sin acortamiento en el tiempo quirúrgico, en las apendicitis no complicadas.^{1,6,11} En las complicadas, la LPC no ha mostrado esas mejorías y sí más abscesos intraabdominales que los procedimientos abiertos.^{1,6,12}

En nuestro hospital, donde la LPC se ha utilizado desde hace cinco años, no se ha realizado un análisis de los resultados obtenidos. Asimismo, existen pocos estudios en México que lo hayan informado.^{4,5,8-10} Por otro lado, la comparación debe realizarse también considerando las vías de acceso abiertas, porque de ello puede depender el riesgo para algunas complicaciones. En las cirugías abiertas, algunos cirujanos prefieren el abordaje central o laparotomía exploratoria (LAPE) para una mejor visión del campo operatorio y descartar otras enfermedades. Otros prefieren una incisión en la fosa iliaca derecha (incisión local o IL), ante la proximidad del sitio habitual del apéndice.

El objetivo de este trabajo es mostrar la comparación entre las apendicectomías realizadas por LPC, LAPE o IL comparando los tiempos quirúrgicos, complicaciones trans- y postquirúrgicas y días de estancia hospitalaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes prospectivas. Se incluyeron pacientes menores de 16 años atendidos durante el periodo del 01 de enero de 2013 al 30 de septiembre de 2016, que acudieron por sospecha de apendicitis aguda con una evolución menor de tres días, con al menos tres de los siguientes datos clínicos: dolor abdominal, signo de McBurney, fiebre; además de evidencia por radiografía simple de abdomen, ultrasonido o tomografía axial computarizada de proceso apendicular. Se tomó en cuenta sólo a quienes fueron sometidos a procedimiento quirúrgico por sospecha de apendicitis aguda. La decisión del tipo de cirugía fue

determinada por el cirujano responsable. Las opciones quirúrgicas fueron LPC, LAPE o apendicectomía por incisión local (IL). No se incluyeron pacientes con inmunocompromiso o con algún síndrome genético dismórfico. Todos los cirujanos fueron médicos certificados para la realización de cualquiera de los procedimientos en evaluación.

De cada paciente se obtuvo su edad, sexo, datos clínicos y los reportes de los estudios de imagen. De la nota quirúrgica, los hallazgos quirúrgicos y las complicaciones transquirúrgicas. Del reporte de anestesiología, tiempo quirúrgico, considerado desde la incisión inicial de piel hasta el cierre de la misma. Las complicaciones postoperatorias se revisaron diariamente hasta el egreso del paciente.

La clasificación de Robins fue utilizada para estadificar la fase de apendicitis con base en la nota quirúrgica. Las fases fueron: 0 = apéndice blanca, I = edematosa o eritematosa, II = abscedada o purulenta, III = gangrenosa o necrótica y IV = perforada, con o sin peritonitis local.¹³

Las complicaciones analizadas fueron: A) transquirúrgicas: sangrado con o sin choque y perforación visceral; B) postquirúrgicas: dehiscencia de la herida, infección de la herida quirúrgica, absceso de la pared, absceso intraabdominal, íleo, obstrucción por bridas y septicemia.

Análisis estadístico. Los pacientes fueron agrupados según el procedimiento quirúrgico en LPC, LAPE o IL. En cada grupo se resumieron las variables cualitativas en frecuencias simples y porcentajes; las continuas en medianas y rangos intercuartílicos (RIC). La comparación entre los grupos se realizó, para variables cuantitativas con Kruskal Wallis y, para las variables cualitativas con Chi cuadrada.

Los análisis estadísticos se hicieron con el paquete SPSS® v20 y el paquete Prims®. Se consideró un nivel de significancia estadística con una $p < 0.05$.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética del hospital.

RESULTADOS

Se analizaron 136 procedimientos quirúrgicos, en 54 (39.7%) por LPC, en 21 (15.4%) por LAPE y en 61 (44.9%) por IL. En un paciente (0.7%) se inició la LPC, pero ante los hallazgos, terminó en una LAPE (conversión).

Las características de edad, sexo y estado nutricional se muestran en el *cuadro 1*. La mediana de edad en toda la muestra fue 10 años; por grupos etarios:

preescolares (de dos a cinco años) fueron en total 19 (13.9%); escolares (de seis a 12 años), 80 (58.8%), y adolescentes (> 12 años), 37 (27.2%), sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.55$). Asimismo, en todos los grupos predominaron los varones ($p = 0.64$). Con respecto al estado nutricional, la mayoría se encontraban bien nutridos; el sobrepeso-obesidad tuvo una prevalencia del 24.3% (33 casos) y la desnutrición del 14.7% (20 casos); ningún paciente con desnutrición fue moderada o severa.

Hallazgos quirúrgicos

De los 136 procedimientos, el reporte quirúrgico informó que siete (5.1%) fueron consideradas como apéndices blancas, 37 (27.2%) edematosas, 55 (40.4%) supuradas o abscedadas, nueve (6.6%) gangrenosas; en 28 casos (20.6%) hubo datos de perforación, sin diferencias entre los grupos ($p = 0.85$) (Figura 1). El paciente con conversión del procedimiento tuvo una apendicitis gangrenosa.

Tiempo quirúrgico: Este no difirió estadísticamente entre los grupos (Kruskal-Wallis $p = 0.28$), pero fue más corto para los tratados con incisión local (mediana 60 minutos; RIC 30 a 180 m), seguido por los laparoscópicos, con cinco minutos más (mediana 65; RIC 20 a 120 m) y, al final, LAPE, con 15 minutos más (mediana 75; RIC 35 a 150 m) (Figura 2).

Complicaciones transoperatorias: Durante el procedimiento, en cinco pacientes (4.4%) se evidenció colec-

ción purulenta pélvica, uno fue de IL (1/61 o 1.6%), tres de LPC (3/54 o 5.5%) y otro (1/21 o 4.8%) de LAPE ($p = 0.14$). Este último paciente presentó, además, choque hipovolémico corregido sin complicaciones.

Complicaciones postquirúrgicas: Se presentaron en 16 (11.7%, IC95% = 8 a 19%) pacientes, incluido el que requirió conversión: siete (11.5%) atendidos por IL, cuatro (7.5%) por LPC y cinco (23.8%) por LAPE ($p = 0.148$). Las complicaciones en cada paciente y el método de su resolución se presentan en el cuadro 2.

Estancia hospitalaria: No se encontraron diferencias en las medianas de días entre los tres grupos (Kruskal-Wallis $p = 0.648$). Los pacientes atendidos por LPC e IL estuvieron en promedio hospitalizados por tres días, contra cinco días para LAPE (Figura 3).

Hallazgos secundarios: En el grupo de IL (tres pacientes), uno tenía malrotación intestinal, otro un divertículo de Meckel y el último un divertículo perforado. En el de LPC (dos pacientes), uno presentó tumor carcinoide tubular en la pieza quirúrgica y otra quiste de ovario derecho (motivo del dolor ante apéndice blanca). En LAPE, un paciente con divertículo de Meckel.

DISCUSIÓN

La resolución de apendicitis aguda por vía laparoscópica o por cirugía abierta en sus dos modalidades, en general no mostró diferencias en cuanto a éxito y

Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes pediátricos con apendicitis aguda según el procedimiento quirúrgico realizado (n = 136).

Datos	Cirugía abierta (incisión local) n = 61	Cirugía laparoscópica n = 53	Laparotomía exploratoria n = 21	Cirugía conversión n = 1
Edad en años*				
Mediana (mín-máx.)	10 (3 a 15)	10 (3 a 15)	9 (2 a 15)	13
Sexo* n (%)				
Masculinos	37 (60.7)	28 (52.8)	13 (61.9)	Masculino
Femeninos	24 (39.3)	25 (47.2)	8 (38.1)	
Estado nutricional** n (%)				
Normal	36 (59.0)	36 (67.9)	10 (47.6)	Normal
Sobrepeso	7 (11.5)	7 (13.2)	1 (4.8)	
Obeso	10 (16.4)	4 (7.5)	4 (19.0)	
Desnutrido	8 (13.1)	6 (11.3)	6 (28.6)	

Excluyendo el caso de conversión: * Prueba de Kruskal-Wallis $p = 0.55$, + Chi cuadrada de Pearson $p = 0.64$, ++ $p = 0.27$.

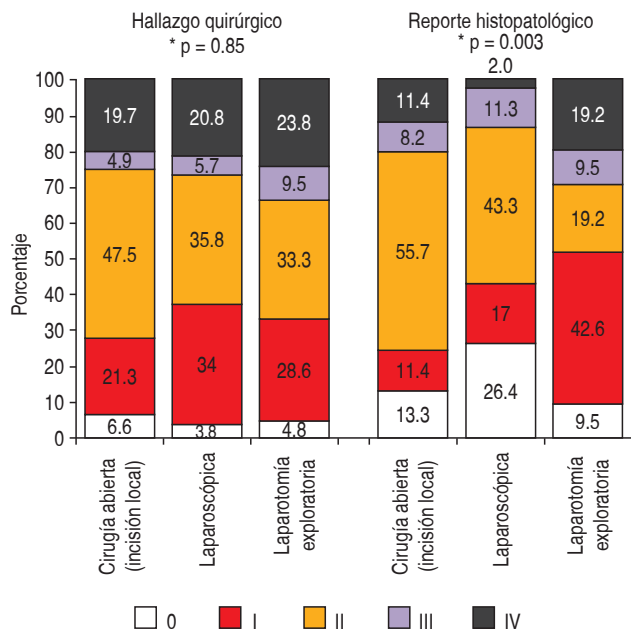


Figura 1. Distribución de los hallazgos quirúrgicos y reporte histopatológico de las piezas quirúrgicas según el procedimiento realizado: cirugía abierta (n = 61), laparoscópica (n = 53), laparotomía exploratoria (n = 21). Para los hallazgos quirúrgicos: 0 = apéndice blanca, I = apéndice edematosa, II = apéndice supurada, III = apéndice gangrenosa y IV = apéndice perforada. Para el reporte histopatológico, 0 = sin evidencia inflamación, I = datos inflamatorios sin colección purulenta, II = datos de abscesos, III = evidencia de necrosis y IV = datos de perforación. *Comparación con prueba de Chi cuadrada de Pearson.

complicaciones. Al igual que ha sido informado en la literatura, los procedimientos son seguros en centros donde se dispone de personal capacitado y recursos para su adecuada ejecución.^{11,12,14,15} A pesar de que este estudio no se trata de un ensayo clínico, donde el control de factores de confusión se alcanza a través de selección aleatoria, los tres grupos fueron lo suficientemente semejantes en los factores principales asociados con el riesgo de complicación.^{1,2,5,10}

En particular, la valoración del grado de apendicitis en el hallazgo transquirúrgico fue semejante entre los grupos; esto podría significar que la decisión para la realización de alguno de los procedimientos quirúrgicos en estudio fue favorecida, ante todo, por las condiciones clínicas juzgadas, por parte del cirujano responsable del menor.

Las complicaciones observadas en los pacientes fueron acordes a los reportes previos, en particular para los tratados por vía abierta,^{1,2,7,12,16} en quienes las

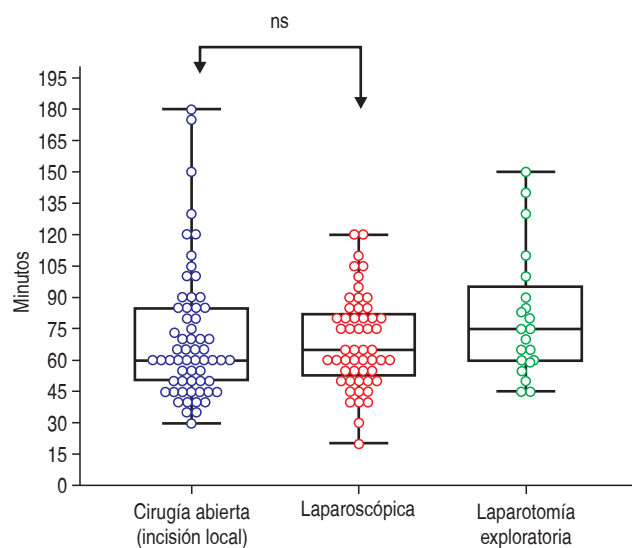


Figura 2. Distribución de los tiempos quirúrgicos según procedimiento, cirugía abierta n = 61, laparoscópica n = 53 y laparotomía exploratoria n = 21. La barra horizontal dentro de la caja es la mediana; la caja, la percentil 25 y 50 en sus márgenes superior e inferior, bigotes los extremos.

infecciones fueron más profundas al encontrarse varios casos con abscesos de pared. Las bridas y oclusión intestinal fueron poco frecuentes, y poco más observadas en pacientes con cirugía abierta.^{4-6,14}

Un aspecto común en la discusión de estos procedimientos han sido los tiempos quirúrgicos y los días de recuperación después de la cirugía. Como se mostró en nuestro trabajo y, tal como ha sido informado en otros estudios, los procedimientos abiertos suelen ser más rápidos.^{1,3,9,11} La prolongación del tiempo quirúrgico en los procedimientos laparoscópicos es atribuible a la técnica para la adecuada visualización y el abordaje del apéndice.^{1,3,5,10,11} Sin embargo, este tiempo extra no parece influir en las complicaciones trans- o posoperatorias. Asimismo, como todo procedimiento dependiente del operador, suele acortarse en razón directa con la capacitación del mismo.^{1,3,5,8}

En cuanto a los días de recuperación, estudios previos han mostrado reducción de uno a dos días de estancia con laparoscopia;^{1,4,7,11} en este estudio, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. La ausencia de diferencia puede estar influenciada por las políticas de vigilancia de los centros donde estos pacientes se atienden. En nuestro caso, la prolongación de la estancia hospitalaria fue vista en aquellos con apendicitis complicadas, lo cual ocurrió en menos del 20% de nuestros pacientes.

Cuadro 2. Complicaciones postoperatorias y su manejo, según el procedimiento quirúrgico realizado (n = 16).

Tipo de cirugía	Complicación (momento de aparición)	Manejo
Apendicectomía por laparotomía [incisión local] (n = 7)	3 abscesos de pared (entre 5 a 10 días) 1 absceso de pared (8 días) 1 absceso intraabdominal (15 días) 1 dehiscencia quirúrgica y absceso abdominal (2 días)	Drenaje y antibióticos Antibióticos Drenaje quirúrgico, antibiótico Cierre 2.ª intención, antibiótico
Laparoscópico (n = 4)	1 celulitis y neumonía (4 días) 1 oclusión por bridas (6 días) 1 celulitis de herida (3 días) 1 enfermedad pélvica inflamatoria (diagnóstico)	Antibióticos Laparotomía exploratoria Antibióticos Antibióticos
Laparotomía exploratoria (n = 5)	1 absceso intraabdominal, sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria, derrame pleural (7 días) 2 abscesos de pared (8 y 60 días) 1 celulitis herida y absceso renal (4 días) 1 pielonefritis (1 día) 1 oclusión intestinal (2 días)	Drenaje absceso, drenaje pleural, antibióticos Drenaje y antibióticos Antibióticos Antibiótico Laparotomía

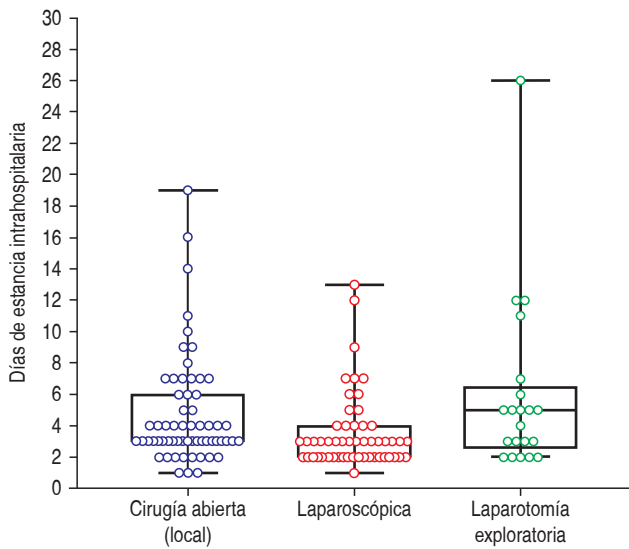


Figura 3. Distribución de los días de estancia intrahospitalaria según procedimiento: cirugía abierta n = 61, laparoscópica n = 53 y laparotomía exploratoria n = 21. La barra horizontal dentro de la caja es la mediana; la caja, la percentil 25 y 50 en sus márgenes superior e inferior, bigotes los extremos.

Al respecto, varios estudios previos han realizado la comparación, sobre todo, en pacientes sin apendicitis complicadas,^{2,7,10,12} pero trabajos más recientes han mostrado que aún en niños con apendicitis complicadas parece no haber diferencias sustanciales entre el manejo laparoscópico contra la cirugía abierta.^{2,3,6,11,17}

El dolor es otra variable que usualmente se analiza al comparar procedimientos abiertos y laparoscópicos. Revisiones sistemáticas al respecto han mostrado un efecto leve en reducción del dolor con los procedimientos laparoscópicos en el postoperatorio;^{1,2,18} sin embargo, el impacto real en la atención y malestar es mínimo. En épocas recientes, para reducir aún más las áreas cruentas, nuevas técnicas de abordaje por una sola vía laparoscópica están siendo probadas, con resultados igualmente eficientes y, al parecer, con menor dolor postquirúrgico.^{1,2,11,12}

Algunas fortalezas pueden ser vistas en este trabajo, como es la alta comparabilidad en los factores pronósticos para las complicaciones en pacientes tratados por apendicitis aguda. En todos los grupos se siguieron prospectivamente los pacientes hasta su alta. Por otro lado, reconocemos la limitación de no ser un estudio aleatorizado en la decisión quirúrgica y la ausencia de cegamiento, ambas condiciones son trascendentes cuando se hace la comparación de intervenciones, por lo cual los resultados se deben tomar con cierta cautela.^{1,3}

CONCLUSIONES

La decisión de una apendicectomía por vía laparoscópica contra abierta por laparotomía exploratoria o incisión local parece no repercutir en la incidencia de complicaciones postoperatorias ni en el tiempo de estancia hospitalaria. La decisión de cualquiera de los procedimientos debería ser tomada con base en la experiencia y habilidad del cirujano.

REFERENCIAS

1. Aziz O, Athanasiou T, Tekkis PP, Purkayastha S, Haddow J, Malinovski V et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2006; 243(1): 17-27.
2. Tashiro J, Einstein SA, Perez EA, Bronson SN, Lasko DS, Sola JE. Hospital preference of laparoscopic versus open appendectomy: Effects on outcomes in simple and complicated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(5): 804-809.
3. Adwan H, Weerasuriya CK, Endleman P, Barnes A, Stewart L, Justin T. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a UK District General Hospital experience. *J Pediatr Surg*. 2014; 49(2): 277-279.
4. Leal-Cirerol ER, Quezada-López H, Mora-Fol JR, Puga-Ayala VM. Laparoscopia en el manejo de la apendicitis complicada en niños. *Rev Mex Cir Pediátrica* [Internet]. 2007; 14(3): 132-137. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=26665>
5. Ruiz GM. Comparar la evolución postquirúrgica en la apendicectomía laparoscópica vs apendicectomía abierta. [Tesis]. Tesis digitales UNAM-Dirección general de bibliotecas; 2007.
6. Tsai CC, Lee SY, Huang FC. Laparoscopic versus open appendectomy in the management of all stages of acute appendicitis in children: a retrospective study. *Pediatr Neonatol*. 2012; 53(5): 289-294.
7. Padankatti L, Pramod RK, Gupta A, Ramachandran P. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis: a prospective study. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008; 13(3): 104-106.
8. Vizuet-Ramírez S, Romero-Montes VE, Olvera-Duran TJ, Nava-Carrillo CA. Apendicitis en niños menores de cinco años. *Rev Mex Cir Ped*. 2005; 12(1): 11-15.
9. Macias-Magadan M, Cordero-Olivares A, Fonseca TI. Apendicitis: incidencia y correlación clínico patológica. Experiencia de 5 años. *Rev Mex Cir Ped*. 2009; 16(4): 170-175.
10. García-Hernández C, Carvajal-Figueroa L, Dueñas-Ramírez JC, Plascencia-Inclan S, Díaz-Cristerna A, Cueva-Carrillo J et al. Tratamiento de la apendicitis complicada en niños mediante abordaje laparoscópico ¿Existe alguna ventaja o está contraindicada? *Rev Mex Cir Pediatr*. 2008; 15(1): 15-18.
11. Michailidou M, Goldstein SD, Sacco Casamassima MG, Salazar JH, Elliott R, Hundt J et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: the effect of surgical technique on healthcare costs. *Am J Surg*. 2015; 210(2): 270-275.
12. Vahdad MR, Troebbs RB, Nissen M, Burkhardt LB, Hardwig S, Cernaianu G. Laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis in children has complication rates comparable with those of open appendectomy. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(3): 555-561.
13. Thompson G. *Clinical scoring systems in the management of suspected appendicitis in children*. In: Lander A, editor. *Appendicitis —A collection of essays from around the world* [Internet]. InTech; 2012 [Consultado el 30 Jun de 2017]. Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/appendicitis-a-collection-of-essays-from-around-the-world/clinical-scoring-systems-in-the-management-of-suspected-appendicitis-in-children>.
14. Alvarado-Aparicio A, Moreno-Portillo M, Pereira-Graterol F, Rojano-Rodríguez M, González-Monroy L, Palacios-Ruiz A. Apendicectomía laparoscópica. Descripción de la técnica y revisión de la literatura. *Cir Cir*. 2003; 71(5): 442-448.
15. Mohamed Yasser Abdelaty, Magdy Ahmed Lolah, Moharam Abdel Samie Mohamed, Ahmed Saad Arafa. Laparoscopic versus open appendectomy in children. *Menoufia Med J*. 2014; 27: 244-248.
16. Goulder F, Simpson T. Pediatric appendicitis score: a retrospective analysis. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008; 13(4): 125-128.
17. Ospina JM, Barrera LF, Manrique FG. Utilidad de una escala diagnóstica en casos de apendicitis aguda. *Rev Colomb Cir*. 2011; 26: 234-241.
18. Schneider C, Kharbanda A, Bachur R. Evaluating appendicitis scoring systems using a prospective pediatric cohort. *Ann Emerg Med*. 2007; 49(6): 778-784.e1.