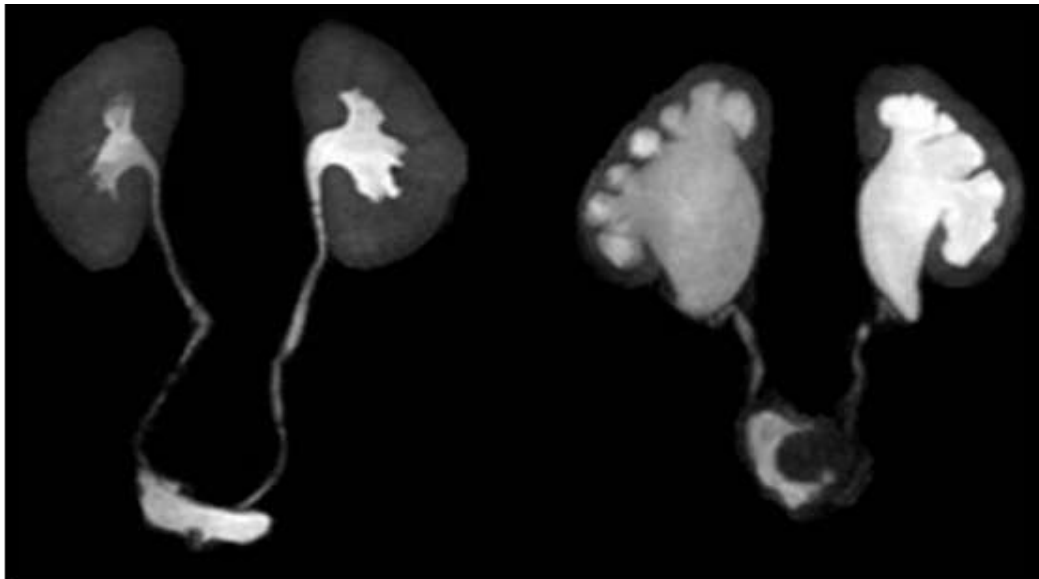


GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE HIDRONEFROSIS POR OBSTRUCCIÓN DE LA UNIÓN PIELOURETERAL

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS - UROLOGÍA



Elaborado por: Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Especialidades Quirúrgicas - Urología	Revisado por: <ul style="list-style-type: none">• Unidad de Atención Integral Especializada• Sub Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Especialidades Quirúrgicas• Unidad de Gestión de la Calidad	Aprobado por: Dra. Elizabeth Zulema Tomas Gonzales de Palomino Directora General del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
--	---	---



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

- I. Finalidad _____ 4
- II. Objetivo _____ 4
- III. Ámbito de Aplicación _____ 4
- IV. Diagnóstico y Tratamiento _____ 5
 - 4.1. Nombre y código _____ 5
- V. Consideraciones Generales _____ 5
 - 5.1. Definición _____ 5
 - 5.2. Etiología _____ 5
 - 5.3. Fisiopatología _____ 6
 - 5.4. Aspectos Epidemiológicos _____ 7
 - 5.5. Factores de Riesgo Asociados _____ 7
 - 5.5.1. Medio Ambiente _____ 7
 - 5.5.2. Estilos de vida _____ 7
 - 5.5.3. Factores hereditarios _____ 7
- VI. Consideraciones Específicas _____ 8
 - 6.1. Cuadro Clínico _____ 8
 - 6.1.1. Signos y Síntomas _____ 8
 - 6.1.2. Interacción Cronológica _____ 8
 - 6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías _____ 8
 - 6.2. Diagnóstico _____ 9
 - 6.2.1. Criterios de diagnóstico _____ 9
 - 6.2.2. Diagnóstico diferencial _____ 9
 - 6.3. Exámenes Auxiliares _____ 10
 - 6.3.1. De Patología Clínica _____ 10
 - 6.3.2. De Imágenes _____ 10
 - 6.3.3. De exámenes especiales complementarios _____ 11
 - 6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva _____ 12
 - 6.4.1. Medidas Generales y Preventivas _____ 12
 - 6.4.2. Terapéutica _____ 12
 - 6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento _____ 14
 - 6.4.4. Signos de Alarma _____ 14
 - 6.4.5. Criterios de Alta _____ 15



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

6.4.6. Pronósticos _____ 15

6.5. Complicaciones _____ 15

6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia _____ 15

6.7. Fluxograma _____ 16

VII. Anexos _____ 17

VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía _____ 20



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

I. Finalidad

Contribuir con instrumento de apoyo técnico que oriente a la toma de decisiones clínicas de diagnóstico y tratamiento para la Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral en pacientes pediátricos, basadas en recomendaciones sustentadas con la mejor evidencia disponible, con calidad, oportunidad y seguridad en las atenciones de salud de los pacientes, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios en las prestaciones en salud del Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos.

II. Objetivo

- Unificar y estandarizar la Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral en el personal de salud, brindando orientación basada en evidencia; favoreciendo en una atención oportuna, segura y costo efectivo.
- Reducir los riesgos y complicaciones mejorando la morbilidad y mortalidad (imposible de lograr con una Guía) relacionados al manejo y tratamiento de la Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral en la edad pediátrica.
- Contribuir al cumplimiento de los objetivos funcionales y estratégicos del Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja según la normatividad vigente del Ministerio de Salud.

III. Ámbito de Aplicación

La presente Guía es de aplicación para los profesionales médicos de la Unidad de Atención Integral Especializada y Sub Unidad de Atención Integral Especializada del paciente de Especialidades Quirúrgicas - Urología, que estén involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico con Hidronefrosis por Obstrucción de la unión Pieloureteral, en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

Adicionalmente puede ser de aplicación por las demás instituciones de salud públicas a nivel nacional que cuentan con la especialidad.

IV. Diagnóstico y Tratamiento

4.1. Nombre y código

Patología	CIE 10
Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral	N13.0

V. Consideraciones Generales

5.1. Definición

La hidronefrosis se define como una dilatación del sistema colector renal debida a dificultad para la eliminación de la orina. La obstrucción de la unión pieloureteral (UPU) se define como la alteración del flujo de orina desde la pelvis hacia el uréter proximal, con la dilatación posterior del sistema colector y la posibilidad de dañar el riñón. Es la causa patológica más frecuente de hidronefrosis neonatal.⁽¹⁾

5.2. Etiología

La causa precisa de la obstrucción de la UPU sigue siendo desconocida, a pesar de las investigaciones realizadas en diversas líneas: embriológica, anatómica e histológica. A menudo se observa un estrechamiento, pero no se sabe aún si se trata de una interrupción del desarrollo o de una recanalización incompleta del uréter.

Existen causas extrínsecas e intrínsecas de la obstrucción de la UPU, la causa más frecuente es la intrínseca: estenosis de la UPU, este hallazgo puede corresponder a una interrupción en el desarrollo de la musculatura circular de la UPU, o a una alteración de las fibras de colágeno y de su composición entre las células musculares y alrededor de ellas, otras causas de obstrucciones intrínsecas son: los pliegues de la mucosa valvular, circunvoluciones fetales persistentes y pólipos ureterales.⁽²⁾



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

La causa más común de obstrucción extrínseca de la UPU es un vaso de polo inferior aberrante, accesorio o de ramificación temprana. Estos vasos pasan por la cara anterior de la UPU o del uréter proximal y contribuyen a la obstrucción mecánica. La obstrucción de la UPU también puede observarse en el reflujo vesicoureteral severo, estos cuadros coexisten en un 10 % de los casos.⁽²⁾

Las malformaciones renales congénitas se observan con frecuencia en asociación con la obstrucción de la UPU, siendo la obstrucción de la UPU contralateral la más frecuente, otras malformaciones asociadas son: la displasia renal y el riñón multiquístico, además de la agenesia renal unilateral y riñón en herradura.⁽²⁾

5.3. Fisiopatología

La obstrucción congénita de la UPU es causada por lesiones anatómicas o alteraciones funcionales que restringen el flujo urinario a través de la UPU, lo que produce hidronefrosis. Se cree que la mayoría de los casos se deben a una obstrucción parcial, ya que la obstrucción completa produce una rápida destrucción del riñón. En algunos casos, la obstrucción parcial también puede conducir a un deterioro progresivo de la función renal. Sin embargo, en muchos pacientes, se puede desarrollar un estado de equilibrio en el que la función renal permanece estable.

El desarrollo del estado de equilibrio que resulta en una función renal estable depende de:

- Tasa y salida urinaria.
- Anatomía y grado de obstrucción UPU.
- Acomodación de la pelvis renal.

En el feto y el lactante, la pelvis, debido a su mayor acomodamiento, puede estirarse y, por lo tanto, acomodar grandes volúmenes de orina, lo que resulta en una dilatación pélvica (hidronefrosis). El gran volumen de capacidad de una pelvis estirada disminuye el riesgo de una presión intrapiélica alta. Como resultado, los riñones con una pelvis intrarrenal grande son menos vulnerables al daño por obstrucción que aquellos con una pelvis intrarrenal pequeña, especialmente durante la diuresis. ⁽³⁾



5.4. Aspectos Epidemiológicos

La obstrucción de la UPU es la causa más común de dilatación significativa del sistema colector en el riñón fetal, esta explica casi el 50% del total de casos del sistema colector y excede por mucho la incidencia de riñón displásico multiquístico.⁽²⁾

La obstrucción de la UPU tiene una incidencia global de 1: 1.500 y una proporción de hombres a mujeres de 2: 1 en recién nacidos. Las lesiones se encuentran con más frecuencia en el lado izquierdo que en el lado derecho.⁽⁴⁾

La tasa informada de participación bilateral es de aproximadamente el 10 a 40 %, con aparición tanto simultánea como no simultánea.

Esto tiende a presentarse en niños menores de 6 meses y se sabe que afecta a miembros de más de una generación.⁽²⁾

5.5. Factores de Riesgo Asociados

5.5.1. Medio Ambiente

No Aplica

5.5.2. Estilos de vida

No Aplica

5.5.3. Factores hereditarios

Los factores hereditarios están reportados, ya que esta es una patología congénita. Se ha sugerido patrón hereditario sin demostración objetiva en largas series de población, habiéndose objetivado su frecuencia en varias generaciones de una misma familia.⁽⁵⁾



VI. Consideraciones Específicas

6.1. Cuadro Clínico

6.1.1. Signos y Síntomas

En ausencia de detección prenatal, los recién nacidos pueden presentar una masa abdominal palpable causada por un riñón obstruido agrandado. Otras presentaciones incluyen infección del tracto urinario, hematuria o falta de crecimiento. La insuficiencia renal es una presentación inusual y ocurre en bebés con un solo riñón obstruido o con compromiso bilateral.

Las manifestaciones clínicas en niños mayores incluyen dolor intermitente en el flanco o dolor abdominal. El dolor puede empeorar durante la diuresis enérgica (por ejemplo, después del consumo de caféina o alcohol). Estos síntomas pueden ir acompañados de náuseas y vómitos, lo que lleva a una evaluación del tracto gastrointestinal. Los niños también pueden presentar una lesión renal después de experimentar un trauma menor, hematuria, cálculos renales o hipertensión. En estos casos, un hallazgo incidental de hidronefrosis en la ecografía puede ser la primera pista de la posibilidad de obstrucción de la UPU como el diagnóstico subyacente.

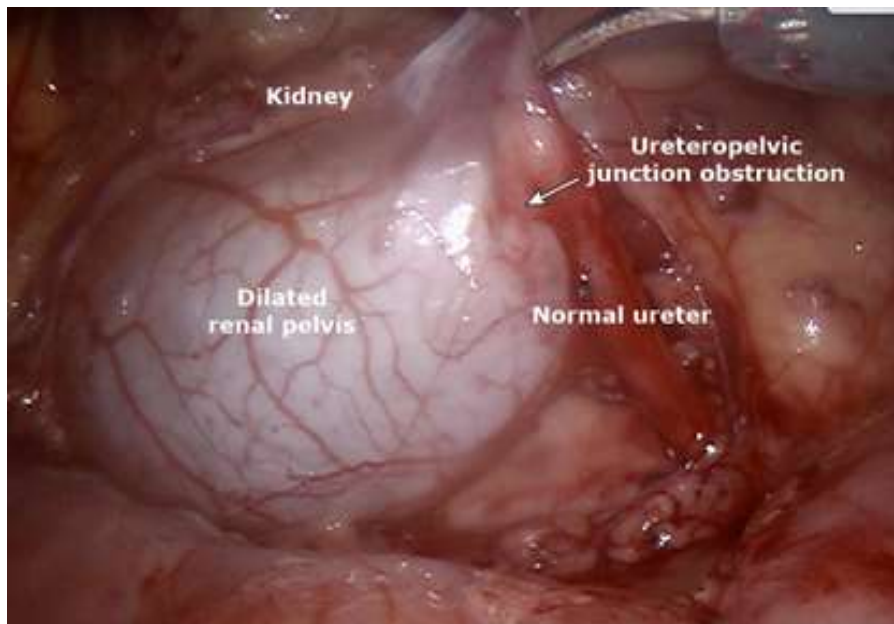
6.1.2. Interacción Cronológica

Según la mención de los síntomas y signos de esta patología, no existe un orden cronológico estándar, pues la patología muchas veces cursa asintomática o podría ser oligosintomática. Generalmente, cuando se presentan síntomas, estos están relacionados a dolor lumbar similar al cólico nefrítico, el cual inicia con dolor brusco en región lumbar con irradiación a flanco abdominal y región genital ipsilateral.

6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías

Evidencia de obstrucción de la unión pieloureteral durante procedimiento quirúrgico.

Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral



6.2. Diagnóstico

6.2.1. Criterios de diagnóstico

- Hallazgo por estudio de imágenes.
- Estudio de Medicina Nuclear
- Dolor abdominal o lumbar tipo cólico (cólico nefrítico).
- Náuseas.
- Vómitos.
- Hematuria.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

- Reflujo vesicoureteral (RVU).
- Hidronefrosis transitoria.
- Hidronefrosis funcional.
- Otras anomalías urológicas, incluidas las válvulas de la uretra posterior, el megauréter congénito, el ureterocele y el riñón displásico multiquistico.



6.3. Exámenes Auxiliares

6.3.1. De Patología Clínica

- Examen completo de Orina
- Urocultivo

6.3.2. De Imágenes

➤ Ultrasonografía

La mayoría de los casos de obstrucción de la UPU se presentan como resultado de la detección de hidronefrosis mediante la exploración ultrasonográfica prenatal. Aunque la obstrucción por UPU es la etiología anatómica más común de la hidronefrosis, se requiere una evaluación adicional de las imágenes para diferenciar la obstrucción por UPU de otras causas frecuentes de hidronefrosis prenatal, como la hidronefrosis transitoria y funcional, la obstrucción de la unión ureterovesical y el reflujo vesicoureteral (RVU).

En niños mayores con dolor abdominal y sospecha de obstrucción de UPU, se debe realizar un examen de ultrasonido durante el episodio doloroso agudo para demostrar hidronefrosis. Cuando el dolor disminuye, la ecografía suele ser normal o solo muestra una leve dilatación.

➤ Uretrocistografía Miccional

Históricamente, se realizó una uretrocistografía miccional (UCGM) en pacientes con hidronefrosis para confirmar la presencia o ausencia de RVU de los riñones afectados y contralaterales.

El 10% de los pacientes con obstrucción de la UPU tiene reflujo vesicoureteral contralateral de bajo grado. Además, la UCGM evalúa la permeabilidad de la uretra en los hombres para detectar las válvulas uretrales posteriores (VUP). Sin embargo, si la ecografía muestra una vejiga de apariencia normal y no se visualiza el uréter, muchos médicos omitirán una UCGM, especialmente en niños mayores, ya que los grados bajos de RVU no se consideran clínicamente significativos.



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

➤ Exploración tomográfica computarizada

La tomografía computarizada (TC) es una alternativa a la ecografía en el niño sintomático; sin embargo, no es la modalidad preferida debido a su exposición a la radiación. En la obstrucción de la UPU, la tomografía computarizada generalmente muestra hidronefrosis sin un uréter dilatado. La tomografía computarizada puede realizarse inicialmente en pacientes con dolor abdominal agudo de etiología desconocida.

➤ Imagen de Resonancia Magnética

La imagen de resonancia magnética (RM) se puede usar para diagnosticar la hidronefrosis de tipo UPU. La ventaja de la RM es la capacidad de discernir la anatomía precisa que define el punto de obstrucción. La RM también puede determinar la función de división del riñón y simular el renograma diurético al proporcionar datos de lavado. La desventaja de la RM es el costo y la necesidad de anestesia general y/o sedación en bebés y niños pequeños. En un estudio observacional, una técnica de alimentación y ajuste permitió la realización de imágenes de resonancia magnética sin anestesia en bebés de tres meses o menos.⁽⁶⁾

6.3.3. De exámenes especiales complementarios

➤ Renografía diurética

Si la ecografía renal muestra un aumento de la hidronefrosis, se repite la renografía diurética para confirmar que la función renal es estable.

Se recomienda la corrección quirúrgica si la renografía muestra que el riñón afectado tiene un deterioro funcional de más del 10%, o si ha alcanzado un umbral de menos del 40% de la función renal dividida.

Un estudio también sugirió que el tiempo de lavado retrasado (tiempo de tránsito del trazador de la pelvis renal) como indicador de corrección quirúrgica.⁽⁷⁾

Es de destacar que la función renal relativa puede no ser una medida confiable en pacientes con afectación bilateral. En pacientes con enfermedad



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

bilateral, la tasa de filtración glomerular se puede medir con creatinina sérica y / o mediante exploración renal. Si la función renal disminuye significativamente, la cirugía está indicada para aliviar la obstrucción.

6.4. Manejo según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva

6.4.1. Medidas Generales y Preventivas

- Buena hidratación.
- Hacer evaluación urológica preventiva en pacientes pediátricos con hallazgo prenatal de hidronefrosis (Anexo N° 01).
- Identificación temprana de hidronefrosis moderadas- severas.

6.4.2. Terapéutica

➤ Lineamientos Generales

- En la presente guía se toma como referencia el sistema de clasificación de la Sociedad de Urología Fetal para Hidronefrosis y el Sistema de Clasificación de Dilatación del Tracto Urinario (UTD Classification System)(Anexo N° 02 y 03).
- Es importante mencionar que no todas las hidronefrosis con obstrucción de la UPU son candidatos a cirugía, por lo que el profesional encargado del manejo tiene que conocer los criterios que indicarían una intervención quirúrgica.
- El abordaje de esta patología es especializado, por lo que se recomienda, realizar el estudio y seguimiento en un centro de alta complejidad.

➤ Tratamiento Médico

Profilaxis antibiótica: aunque se ha recomendado la profilaxis con antibióticos debido a que se considera que la estasis urinaria es un factor de riesgo para la infección del tracto urinario (ITU), no parece ser beneficioso en la mayoría de los niños con obstrucción de la UPU ⁽⁸⁾



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

➤ Tratamiento Quirúrgico

• Criterios de Cirugía

- Síntomas que incluyen dolor, infección y cálculos renales.
- Aumento del grado de hidronefrosis y disminución de la función del riñón afectado para que sea menor que el umbral del 40 por ciento de la función renal dividida, o una pérdida en serie superior al 10%.
- Preferencia de los padres y/o del paciente para evitar pruebas invasivas continuas y permitir la corrección definitiva del problema.

• Hidronefrosis Severa

○ Pieloplastía abierta desmembrada

El procedimiento quirúrgico estándar es la pieloplastia abierta desmembrada.

Las principales razones para la aceptación de la pieloplastia desmembrada son:

- (1) Su amplia aplicabilidad, incluyendo la preservación de los vasos polares.
- (2) La resección de la UPU patológica y la reubicación adecuada.
- (3) La pieloplastia de reducción exitosa.

Los resultados son excelentes, con resolución de la obstrucción en 90 a 95% de los casos, incluidos los recién nacidos. El examen de ultrasonido se repite aproximadamente cuatro a seis semanas después de la cirugía. Si la hidronefrosis no mejora, se debe realizar un renograma diurético para evaluar la obstrucción persistente y/o la pérdida de la función renal.

○ Pieloplastía Laparoscópica y asistida por robot



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral

En algunos centros se realiza una pieloplastía laparoscópica en lactantes y niños, con excelentes resultados a corto plazo. La pieloplastía robótica también se está utilizando habitualmente tanto en niños como en bebés. En general, las técnicas laparoscópicas y robóticas se realizan transperitonealmente en contraste con la retroperitoneal para la pieloplastía abierta. Las técnicas laparoscópicas y robóticas también suelen requerir la colocación postoperatoria de stents internos, lo que aumenta la carga económica de la pieloplastia, que posteriormente se eliminan bajo anestesia general.

Otros: se han utilizado técnicas quirúrgicas alternativas, como la endopielotomía percutánea y retrógrada, en adultos. Sin embargo, la experiencia en niños es limitada y, por lo general, se reserva para casos quirúrgicos repetidos.⁽⁹⁾

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

- Hematuria.
- Infección urinaria / sepsis.
- Efectos tras cirugía:
 - Trauma renal iatrogénico.
 - Trauma ureteral iatrogénico.
 - Fistula urinaria.
 - Re-estenosis.
 - Lesión de vísceras contiguas.

6.4.4. Signos de Alarma

Se debe considerar como un signo de alarma muy importante el incremento súbito de la dilatación renal, la pérdida rápida de función renal de la unidad comprometida, sangrado tras trauma o incluso oligoanuria.



6.4.5. Criterios de Alta

➤ **En el caso de cólico nefrítico**

Resolución del dolor abdominal, y descarte de patologías asociadas como ITU.

➤ **En el caso de manejo quirúrgico**

- Verificación radiológica de correcta posición de catéter ureteral doble jota.
- Ausencia de complicaciones postquirúrgicas inmediatas o mediatas.
- Tolerancia de vía oral.

6.4.6. Pronósticos

Pacientes con dilataciones leves y cuyo manejo es expectante, el pronóstico es bueno. En los casos cuyo manejo es quirúrgico, las series de estudios muestran que tras el manejo quirúrgico el éxito es cercano al 95% de los casos.

6.5. Complicaciones

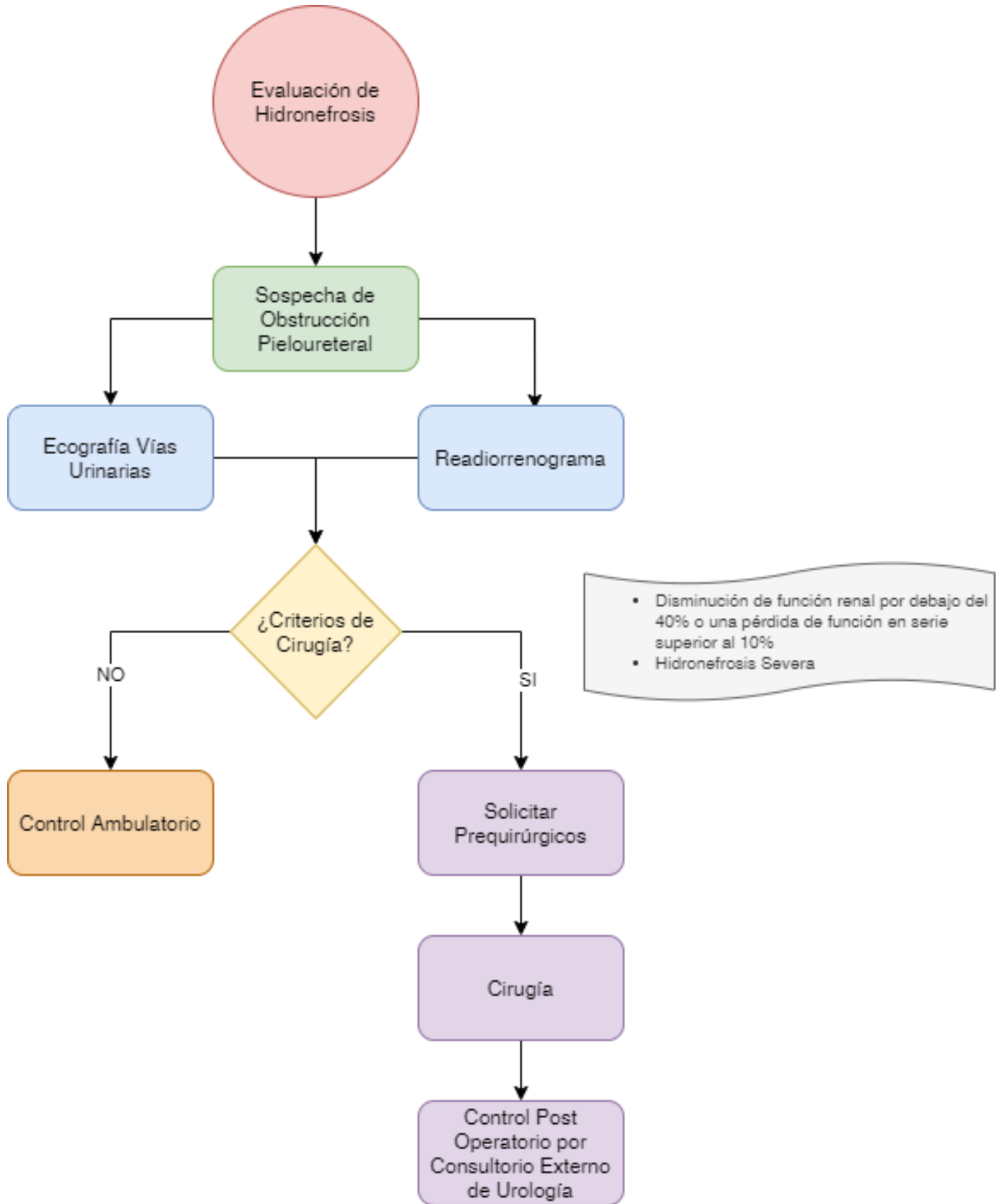
- Hematuria.
- Uro sepsis.
- Colecciones urinarias o piógenas.
- Enfermedad Renal Crónica.
- Traumatismos de la vía urinaria.

6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia

Una vez dada el alta hospitalaria se sugiere seguimiento ambulatorio en nuestra institución.

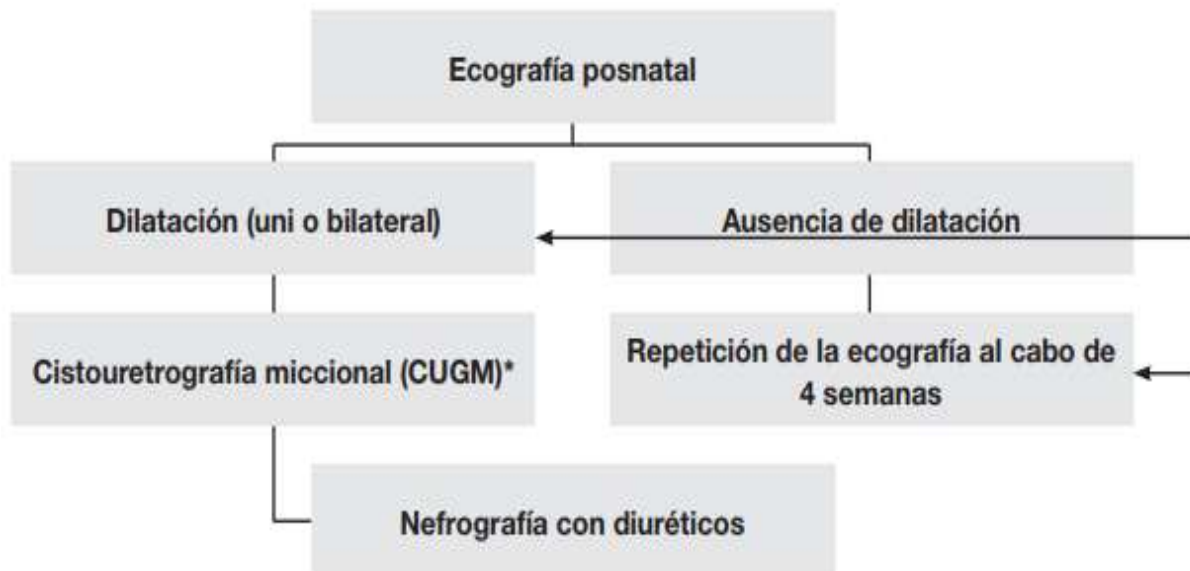
En caso de haber requerido la colocación de catéter ureteral doble jota, este debe permanecer aproximadamente entre 4 a 6 semanas, para luego ser extraído en sala de operaciones por instrumentación endoscópica. Posteriormente, se realizarán controles ambulatorios, en promedio cada tres meses el primer año.

6.7. Fluxograma



VII. Anexos

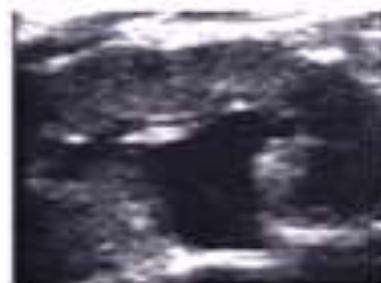
Anexo N° 01: Algoritmo para el manejo postnatal de la Hidronefrosis



Anexo N° 02: Sistema de clasificación de la Sociedad de Urología Fetal para Hidronefrosis



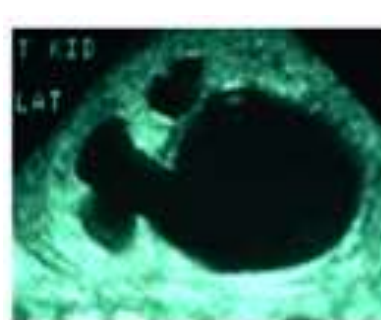
Grado 1



Grado 2

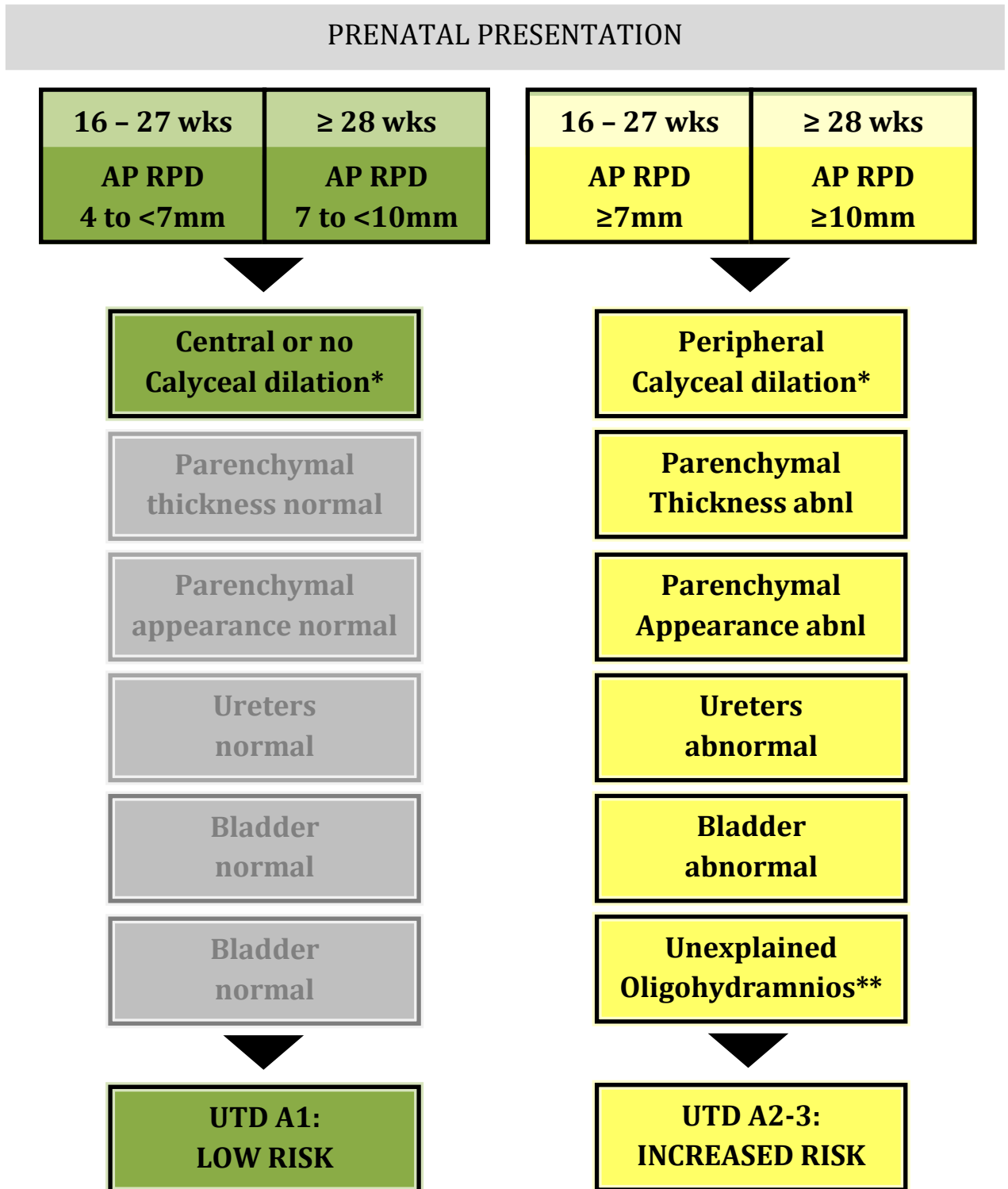


Grado 3



Grado 4

- **Grado 0:** sin dilatación (no se muestra).
- **Grado 1:** la pelvis renal solo se visualiza.
- **Grado 2:** se visualizan la pelvis renal y algunos, pero no todos, los cálices.
- **Grado 3:** se visualizan prácticamente todos los cálices.
- **Grado 4:** similar al Grado 3, pero en comparación con el riñón central lateral normal, hay adelgazamiento del parénquima.

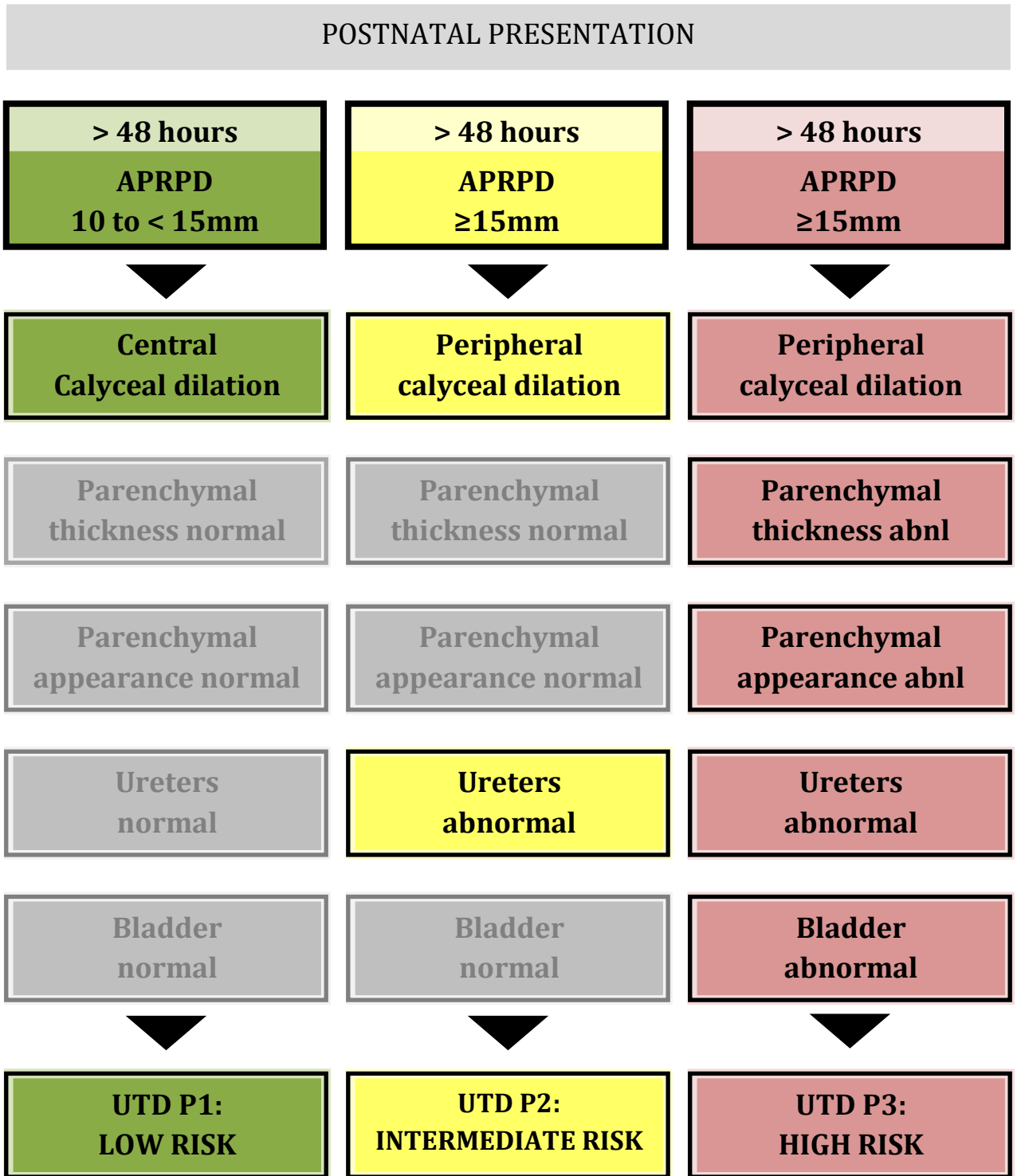
Anexo N° 03: Sistema de Clasificación de Dilatación del tracto Urinario (UTD Classification System)

* Central and peripheral calyceal dilation may be difficult to evaluate early in gestation

** Oligohydramnios is suspected to result from a GU cause



Guía de Práctica Clínica de Hidronefrosis por Obstrucción de la Unión Pieloureteral





VIII. Referencias Bibliográficas o Bibliografía

1. Lebowitz, R.L., et al. Neonatal hydronephrosis: 146 cases. Radiol Clin North Am, 1977. 15: 49.
2. Michael C, Anomalías y cirugía del ureter en niños. En: Kavoussi L, Partin A, Novick A, Peters C, directores, Campbell-Walsh Urología. 10ma ed. Mexico DF. Editorial Medica Panamericana; 2015. p. 3233-3255.
3. Koff SA, Mutabagani KH. Anomalies of the kidney. In: Adult and Pediatric Urology, 4th ed, Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Mitchell ME (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2002. p.2129.
4. Duong HP, Piepsz A, Collier F, et al. Predicting the clinical outcome of antenatally detected unilateral pelviureteric junction stenosis. Urology 2013; 82:691.
5. Cohen, B.; Goldman, S.M.; Kopilnick, M. et al: Ureteropelvic junction obstruction: its occurrence in 3 members of a single family. J. Urol. 1978. 120:361.
6. Antonov NK, Ruzal-Shapiro CB, Morel KD, et al. Alimentar y envolver la técnica de resonancia magnética en bebés. Clin Pediatr (Phila) 2017; 56: 1095.
7. Song SH, Park S, Chae SY, et al. Predictores de mejoría funcional renal después de la pieloplastia en la obstrucción de la unión ureteropélvica: valor clínico del tránsito del trazador de tejido renal evaluado visualmente en (99m) Tc-mercaptoacetyltriglycine Renography. Urología 2017; 108: 149.
8. Islek A, Güven AG, Koyun M, et al. Probabilidad de infección del tracto urinario en niños con obstrucción de la unión ureteropélvica: ¿es realmente necesaria la profilaxis antibacteriana? Pediatr Nephrol 2011; 26: 1837.
9. Tan HL, Najmaldin A, Webb DR. Endopielotomía para la obstrucción de la unión pelvi-ureteral en niños. Eur Urol 1993; 24:84.
10. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system) Nguyen, Hiep T. et al. Journal of Pediatric Urology, Volume 10, Issue 6, 982 - 998