



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

CUANTIFICACIÓN DE LA SATURACIÓN DE VERDE DE
INDOCIANINA, APLICANDO EL PROGRAMA
SERGREEN, EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE
ISQUEMIA INTESTINAL Y DE MODIFICACIONES DE LA
PRESIÓN INTRAABDOMINAL EN CERDOS

Tesis presentada por el doctorando **Albert García Nalda**
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Director de tesis: Xavier Serra Aracil
Tutor de tesis: Xavier Serra Aracil

A ti, abuelo. Porque todo cuanto sembraste sigue creciendo tras tu esfuerzo y tu dedicación. Por acompañarme siempre, dondequiera que esté. Por seguir ahí, aún cuando nadie te ve.

AGRDECIMIENTOS

Estas primeras líneas, aún habiendo sido las últimas en ser redactadas, han sido siempre, y desde el mismísimo inicio, el motor principal sobre el cual se ha desarrollado este proyecto de tesis doctoral.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento al que ha sido mi tutor y director desde el principio del proyecto, al Dr. Xavier Serra. Xavi, para mí no solamente ha sido un enorme placer desarrollar este proyecto, lo ha sido también el haber aprendido de ti y junto a ti a lo largo de todos estos años. Tu capacidad de esfuerzo sin límites, dedicación infatigable, espíritu de mejora, responsabilidad y la confianza que has depositado en mí durante todo este tiempo son valores que atesoro con un inmenso cariño, con un gran respeto y una gran admiración. Lo que surgió como una conversación de sobremesa para una idea sin cuerpo, se transformó en un proyecto ilusionante y con el que empecé mi vinculación con la unidad y el equipo de coloproctología. Muchas gracias por haberme brindado la oportunidad de empezar, por contar conmigo y haberme acompañado a lo largo de todo este trayecto. Muchas gracias por estar siempre ahí. Muchas gracias por confiar en mí.

A Borja y Álvaro Serra. Muchas gracias por vuestra aportación sin la cuál no habríamos ni empezado. A Borja por su contribución fundamental en el proyecto, el desarrollo del programa SERGREEN, con el que se ha estudiado la saturación del verde de indocianina. Tu capacidad de analizar un problema y producir una herramienta fantástica como la que hemos utilizado, es de admirar. A Álvaro por las múltiples tardes que hemos invertido analizando como podríamos resolver, y sintetizar, las interminables tablas que obteníamos con el programa informático. Tu capacidad analítica y visión de los datos, en forma de matrices y modelo tridimensional, ha expandido enormemente mi nivel de comprensión sobre los datos y como expresarlos. Si esta tesis se entiende y es capaz de transmitir correctamente sus resultados, sin duda, es gracias a ti. Y a Cristina, vuestra madre, por abrirme las puertas de vuestra casa cada vez que nos hemos encontrado, con su sonrisa y el cariño que la caracteriza. Muchas gracias a los tres.

A la unidad de Coloproctología del Parc Taulí, al equipo, a todas y cada una de vosotras. Muchísimas gracias por vuestro soporte, por vuestra ayuda, por vuestra colaboración y paciencia. Sé, y sabéis bien, que esto no se podría haber logrado sin vuestra ayuda. A la Dra. Pallisera. Anna, tu compañía ha sido única. Mil gracias por las horas compartidas durante la tesis y especialmente fuera de ellas. Esta historia no sería lo mismo sin los “sértés” y todo cuando vino después. Muchas gracias por tu compañía y amistad. A la Dra. Serra. Sheila, tu cariño y tu capacidad para resolver los problemas y las situaciones complicadas, siempre intentando ofrecer puntos de vista alternativos para comprenderlas mejor y aceptar lo que tenemos, siempre me ha inspirado. Ha sido una suerte compartir contigo algunos de estos momentos y reflexionar juntos sobre las experiencias que hemos vivido a lo largo de estos años. Muchas gracias por tus consejos, tu paciencia y tu compañía.

A la Dra. Mora. Laura, probablemente seas la persona de la que más he aprendido una virtud que valoro enormemente, la paciencia. Tu capacidad para abordar los problemas, solucionarlos y combinarlos con enseñar a quienes aprenden de vosotros... Es infinita. Muchas gracias por todo lo que me has enseñado y me sigues enseñando día a día. Es un placer aprender de ti.

A la Dra. García. Neus, siempre has estado y sigues estando ahí. En ese lugar al que acudir cuando quieres hacer un café, cuando quieres expresar tus experiencias, tus alegrías, tus penas. La persona con la que quieres compartir los éxitos tras tanto trabajo y esfuerzo, porque sabes que se va a alegrar de escucharlos. Tu trabajo como tutora en mi etapa de residente fue más que ejemplar, siempre fuiste mucho más allá de ese papel, y hoy, no podría continuar estas líneas sin reconocerte toda la ayuda que me has ofrecido y todo el apoyo que me has brindado a lo largo de estos últimos años. Muchas gracias por ser como eres y luchar siempre por lo que quieres.

Quiero dedicarle también un especial agradecimiento al Dr. Rebasa, compañero, profesor y probablemente una de las personas más carismáticas con las que me he cruzado a lo largo de mi vida. Muchas gracias por estar siempre disponible, especialmente disponible cuando cualquier cosa te ha hecho sospechar que necesitaba un comentario, o un café fuera de las paredes del hospital. Gracias por estar ahí.

A todos los adjuntos del servicio de Cirugía General del Parc Taulí. Muchísimas gracias por todo vuestro apoyo, colaboración y ayuda siempre que la he necesitado. Me habéis enseñado no solamente a operar, sino a disfrutar de esta maravillosa profesión que compartimos. Hoy no estaría donde estoy si no fuese por cada uno de vosotros.

Al Dr. Navarro. Jefe, Salva, aún tengo que esforzarme por no usar ni el primero, ni el segundo de los nombres. Tu proximidad fue la primera cualidad que me impresionó de ti. El ejemplo de un jefe de servicio atípico, hasta donde yo llegaba a conocer en mi corta experiencia como estudiante de medicina. Tu pasión por la educación, la universidad, los estudiantes, tu voluntad y deseo de mejorar constantemente, tu trabajo y cuidado de los residentes, tu capacidad de organización, de aprender cada día con cualquier cosa que se preste y de seguir mejorando con cualquier cosa que te genere curiosidad y le veas un potencial. Muchas gracias por tu confianza y por seguir inspirando con tu ejemplo.

A los residentes del servicio de cirugía. Muchas gracias por haber compartido conmigo todos estos años juntos. A los que hoy estáis, a los que estuvisteis y a los que habéis seguido compartiendo conmigo vuestra amistad y compañía tras haber acabado. Y en especial, a la que ha sido mi compañera de fatigas, con la que tantas horas hemos pasado y compartido, con la que hemos vivido experiencias dulces y amargas y a la que pude acompañar en uno de los días más importantes de su vida. Alba, empezamos el camino estudiando medicina juntos, escogimos plaza juntos, continuamos la residencia juntos... Muchísimas gracias por haber estado siempre a mi lado y por tu cariño incondicional.

A la Unidad de Cirugía Experimental del Hospital Parc Taulí. Al Dr. Gili, a Montse y a Toni. Muchas gracias por vuestra ayuda durante los meses que duraron las cirugías. Sin vuestra participación y colaboración este proyecto no habría podido desarrollarse tal y como lo conocemos.

A la empresa Karl Storz®, por facilitar el aparataje laparoscópico experimental necesario para desarrollar las cirugías y obtener las imágenes que procesamos posteriormente y que son el objeto de estudio de esta tesis doctoral.

A mis amigos. A los que considero en parte familia. A los que podríamos no vernos y hablar como si nos hubiésemos visto ayer. A los que siempre estáis ahí. Conrad, con tus locuras y tu magia personal, sin ataduras y siempre más allá de lo tangible. Sabes que ha sido siempre un placer contar contigo y con nuestras conversaciones alocadas.

Pau, muchas gracias por tu compañía desde bien pequeñitos. El tiempo desde nuestros días juntos en el “cole vell” hasta día de hoy, parece que se haya detenido en un punto de retorno al que siempre podemos volver. Como si del efecto mariposa se tratara, siempre estás ahí para recordarnos mutuamente de donde venimos y hacia donde vamos, y lo mucho que tenemos que agradecer el punto en el que nos encontramos. Muchas gracias amigo.

Alberto, te daría las gracias una y otra vez sin parar, pero... ¿Qué voy a decirte que no sepas ya? Mi persona de confianza, mi punto de seguridad, mi soporte en los peores momentos y el amigo con el que celebrar los buenos. Muchísimas gracias por tu paciencia, tus consejos, tu compañía y tu amistad.

A mis amigos Edgar y Ana, mi club del gourmet. Descubriros en estos últimos años y compartir con vosotros la alocada experiencia de la residencia más allá de los límites de la formación ha sido una experiencia única. Sois de lo mejor que me llevo de los últimos años de mi vida y de las personas que más nobleza me habéis demostrado en vuestro día a día. Muchas gracias por vuestro soporte y compañía.

A mi familia. A mi esencia. A mis raíces. A vosotros. A todos. Muchas gracias. No tengo palabras para expresaros mi gratitud. Carlos, Cristina, Elsa, Sara, María, Sergio, Clara, muchas gracias por ser más que unos tíos y unas primas. Muchas gracias por vuestro amor de padres y hermanas. Esta familia tan única que tenemos y que cuidamos con amor. A mi madre. A mi abuela. Mis dos madres. ¿Qué sería de mi sin vosotras? Este trabajo es tan vuestro como mío, no se lo podría entregar a nadie más con mayor orgullo que a vosotras dos. Un millón de gracias por vuestra confianza, vuestro amor, vuestra paciencia y vuestra dedicación. Este es parte del resultado de vuestro esfuerzo. Y a ti también Ferran, por tratarme desde el primer día como a un hijo, por tu confianza y tu ánimo incondicional, tanto en los mejores como en los peores momentos.

A mis 3 hermanos, Ferran, Eloi y Enric. “Nens”. Vuestra vida ha forjado la mía. Con nuestras diferencias, nuestras particularidades y con todas las experiencias que hemos vivido, hoy somos lo que somos. Y gracias a vosotros hoy soy lo que soy. Todo esto es y va por vosotros, por los hermanos Nalda, por nuestra familia y por nuestro futuro. Muchas gracias por hacerme ser quien soy.

A mis dos personas más queridas que ya no están con nosotros, a los que la vida nos arrebató conforme avanza, pero dejan una cariñosa huella por donde caminaron. A ti abuelo, a ti “iaia” Antonia. Porque esto no habría sido posible sin vosotros. Porque hoy sé que estaríais orgullosos. Porque este trabajo es también vuestro. Porque es la recompensa del trabajo que durante tanto tiempo hicisteis por mi.

Y para terminar, porque no podría dedicarte otras palabras que las más importantes, las últimas. A ti, amor. Mireia. Muchísimas gracias por formar parte de mi vida. Muchas gracias por dejarte llevar cuando empezamos. Por construir conforme avanzamos. Por ser la fuerza que me empuja hacia delante cuando siento que ya no puedo más. Tu dedicación, tu paciencia, tu amor y tu confianza son virtudes y cualidades difíciles de hallar... Cualidades que atesoro en lo más profundo de mi corazón. Cualidades que hacen que nada sea imposible y que, en los momentos más difíciles de los últimos años, han simplificado hasta la ecuación más compleja de resolver. Amor, muchas gracias por hacer de mi vida un mundo mucho más sencillo, un mundo mucho más feliz.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	25
1.1.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN	25
1.1.1.- Factores relacionados con la isquemia intestinal	26
1.1.2.- Factores relacionados con la dehiscencia anastomótica	26
1.1.3.- Relación de la perfusión intestinal con la dehiscencia anastomótica	27
1.2.- PRESIÓN INTRAABDOMINAL	28
1.2.1.- Respuesta fisiológica a la hipertensión arterial	29
1.2.1.1.- Consecuencias de la compresión vascular	30
1.2.1.2.- Consecuencias de la compresión diafragmática	30
1.2.1.3.- Consecuencias de la compresión orgánica directa	31
1.3.- ANATOMÍA DEL CERDO	31
1.3.1.- Anatomía digestiva del colon y recto del cerdo	31
1.3.2.- Anatomía vascular digestiva del cerdo	33
1.4.- DEFINICIÓN Y MÉTODOS ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN TISULAR	34
1.4.1.- Escala de valoración clínica	35
1.4.2.- Pulsoximetría	35
1.4.3.- Ecografía Doppler	36
1.4.4.- Flujiometría láser con Doppler	36

1.4.5.- Fotopletismografía	37
1.4.6.- Medición del pH intramucoso	37
1.4.7.- Métodos basados en la fluorescencia	38
1.5.- VERDE DE INDOCIANINA (ICG)	39
1.5.1.- Farmacocinética y farmacodinamia del ICG	39
1.5.2.- Toxicidad del ICG	40
1.5.3.- Indicaciones registradas y autorizadas del ICG	41
1.5.4.- Contraindicaciones del ICG	42
1.5.5.- Métodos de análisis del ICG	42
1.5.5.1.- Métodos cualitativos	42
1.5.5.2.- Métodos cuantitativos	43
1.5.5.2.1.- Sistema VR-Render Perfusion®	44
1.5.5.2.2.- IR EleVision™	45
1.5.5.2.3.- SPY-Q Analysis Toolkit™	47
1.5.5.2.4.- SERGREEN	48
2.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	53
2.1.- HIPÓTESIS	53
2.2.- OBJETIVOS	53
2.2.1.- Objetivo principal	53
2.2.2.- Objetivos secundarios	53

3.- MATERIALES Y MÉTODOS	57
3.1.- TIPO DE INVESTIGACIÓN	57
3.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO	57
3.3.- ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN	57
3.4.- CONSIDERACIONES ÉTICAS	57
3.5.- VARIABLES DEL ESTUDIO	57
3.5.1.- Variable principal	57
3.5.2.- Variables secundarias	58
3.6.- DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA INFORMÁTICO SERGREEN	58
3.7.- DESCRIPCIÓN DEL APARATAJE LAPAROSCÓPICO	60
3.8.- PROCEDIMIENTOS E INTERVENCIONES	60
3.8.1.- Protocolos de anestesia y eutanasia animal	60
3.8.2.- Modelo de isquemia intestinal	61
3.8.2.1.- Grupo control	62
3.8.2.1.1.- Fase abierta	62
3.8.2.1.2.- Fase laparoscópica	63
3.8.2.2.- Grupo de isquemia	64
3.8.2.2.1.- Fase abierta	64
3.8.2.2.2.- Fase laparoscópica	65
3.8.3.- Modelo de modificaciones de la presión intraabdominal	67

3.8.3.1.- Fase abierta	67
3.8.3.2.- Fase laparoscópica	68
3.9.- MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES	70
3.9.1.- Análisis de las imágenes en modelo de validación a 10 mmHg	70
3.9.2.- Análisis de las imágenes en modelo de isquemia intestinal	72
3.9.3.- Análisis de las imágenes en modelo de modificación de la PIA	73
3.10.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y DE CÁLCULO	73
4.- RESULTADOS	77
4.1.- MODELO DE ANÁLISIS A 10 mmHg. APLICABILIDAD DEL PROGRAMA	77
4.1.1.- Resultados del análisis en áreas de vascularización uniforme sin vaso visible	77
4.1.2.- Resultados del análisis sobre áreas de vaso visible	79
4.1.3.- Comparación entre áreas sin vaso visible y con vaso visible	81
4.2.- MODELO DE ISQUEMIA INTESTINAL	83
4.2.1.- Grupo control	83
4.2.2.- Grupo de isquemia	84
4.2.2.1.- Colon derecho	84
4.2.2.2.- Colon izquierdo	85
4.3.- MODELO DE MODIFICACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAABDOMINAL	88

4.3.1.-	Resultados agrupados por presión intraabdominal	89
4.3.1.1.-	Resultados por segmento a 10 mmHg	89
4.3.1.2.-	Resultados por segmento a 12 mmHg	89
4.3.1.3.-	Resultados por segmento a 15 mmHg	91
4.3.1.4.-	Resultados por segmento a 20 mmHg	93
4.3.1.5.-	Resultados por segmento a 30 mmHg	94
4.3.2.-	Resultados agrupados por segmento intestinal	96
4.3.2.1.-	Evolución de saturación media de ICG en el ciego	96
4.3.2.2.-	Evolución de saturación media de ICG en el colon derecho	98
4.3.2.3.-	Evolución de saturación media de ICG en el colon izquierdo	100
4.3.2.4.-	Evolución de saturación media de ICG en el recto	102
5-	DISCUSIÓN	107
5.1.-	ANÁLISIS DE LA SATURACIÓN DE ICG A UNA PRESIÓN INTRAABDOMINAL DE 10 mmHg	109
5.2.-	ANÁLISIS SOBRE EL GRUPO DE ISQUEMIA INTESTINAL	110
5.3.-	ANÁLISIS SOBRE EL GRUPO DE MODIFICACIONES DE LA PRESIÓN INTRAABDOMINAL	111
5.4.-	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	115
5.5.-	PROPUESTA DESDE EL ESTUDIO EXPERIMENTAL PARA SU APLICACIÓN CLÍNICA	116

5.6.-	APLICABILIDAD DEL ESTUDIO	117
5.6.1.-	Dehiscencia anastomótica	117
5.6.2.-	Isquemia intestinal	118
5.6.3.-	Otros campos potenciales de aplicación	118
5.6.4.-	Reconocimiento a la potencial aplicabilidad del programa SERGREEN	119
6.-	CONCLUSIONES	123
7.-	ANEXOS	127
7.1.-	REGISTRO DE IMÁGENES EXPERIMENTAL	127
7.1.1.-	Modelo de isquemia intestinal	127
7.1.2.-	Modelo de modificaciones de la PIA	127
7.2.-	PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES	127
7.2.1.-	Modelo de isquemia intestinal	127
7.2.2.-	Modelo de modificaciones de la PIA	127
7.3.-	TABLAS COMPLETAS DEPURADAS	127
7.3.1.-	Modelo de isquemia intestinal	127
7.3.2.-	Modelo de modificaciones de la PIA	128
8.-	REFERENCIAS	131

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Escala de valoración clínica y de fluorescencia propuestas por Sherwinter et. al.	43
Tabla 2	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 10 mmHg por segmento y cerdo.	78
Tabla 3	Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 10 mmHg.	78
Tabla 4	Medias de saturación de ICG en áreas de vasos visibles a 10 mmHg por segmento y cerdo.	80
Tabla 5	Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas de vaso visible a 10 mmHg.	80
Tabla 6	Comparaciones independientes entre áreas con vaso visible y sin vaso visible en cada segmento intestinal.	82
Tabla 7	Saturaciones medias del colon derecho e izquierdo pre-isquemia para cada cerdo.	83
Tabla 8	Saturación media de ICG en el colon derecho a lo largo del tiempo de observación tras la sección de la AMI para cada cerdo.	84
Tabla 9	Comparaciones independientes entre el control del colon derecho pre-isquemia y cada una de las medias en cada tiempo de observación de isquemia tras la sección de la AMI.	85
Tabla 10	Saturación media de ICG en el colon izquierdo a lo largo del tiempo de observación tras la sección de la AMI para cada cerdo.	85
Tabla 11	Comparaciones independientes entre el control del colon izquierdo pre-isquemia y cada una de las medias en cada tiempo de observación de isquemia tras la sección de la AMI.	86
Tabla 12	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 12 mmHg por segmento y cerdo.	90

Tabla 13	Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 12 mmHg.	90
Tabla 14	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 15 mmHg por segmento y cerdo.	91
Tabla 15	Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 15 mmHg	92
Tabla 16	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 20 mmHg por segmento y cerdo.	93
Tabla 17	Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 20 mmHg.	93
Tabla 18	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 30 mmHg por segmento y cerdo.	94
Tabla 19	Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 30 mmHg.	95
Tabla 20	Resumen de las saturaciones medias de ICG del ciego para cada cerdo y a cada PIA.	96
Tabla 21	Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del ciego entre cada presión intraabdominal.	97
Tabla 22	Resumen de las saturaciones medias de ICG del colon derecho para cada cerdo y a cada PIA.	98
Tabla 23	Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del colon derecho entre cada presión intraabdominal.	99
Tabla 24	Resumen de las saturaciones medias de ICG del colon izquierdo para cada cerdo y a cada PIA.	100
Tabla 25	Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del colon izquierdo entre cada presión intraabdominal.	101
Tabla 26	Resumen de las saturaciones medias de ICG del recto para cada cerdo y a cada PIA.	102

Tabla 27	Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del recto entre cada presión intraabdominal.	103
Tabla 28	Nivel de significación en la comparación entre las medias de saturación de cada segmento de los 10 mmHg respecto los 12 y 15 mmHg.	114
Tabla 29	Nivel de significación en la comparación entre las medias de saturación de cada segmento de los 12 mmHg respecto los 10 y 15 mmHg.	115

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Anatomía del aparato digestivo del cerdo adulto.	32
Figura 2	Anatomía vascular arterial y venosa del cerdo adulto.	34
Figura 3	Imágenes ejemplo del funcionamiento del sistema VR-RENDER PERFUSION®.	45
Figura 4	Imágenes ejemplo del funcionamiento del sistema IR EleVision®.	46
Figura 5	Imágenes ejemplo del funcionamiento del sistema Spy-Q Software®.	48
Figura 6	Imagen representativa de la aplicación del programa informático.	59
Figura 7	Anastomosis sobre el colon derecho e izquierdo.	62
Figura 8	Posición y distribución de los trócares con laparotomía media cerrada.	63
Figura 9	Imagen laparoscópica en modo Spectra A + ICG de anastomosis del colon derecho e izquierdo sin manipulaciones arteriales.	64
Figura 10	Sección de la arteria y vena mesentérica inferior.	65
Figura 11	Imágenes de la anastomosis del colon derecho a lo largo de todo el experimento en los 120 minutos de isquemia, a partir de los 15 minutos de la sección de la arteria y vena mesentérica inferior.	66
Figura 12	Imágenes de la anastomosis del colon izquierdo a lo largo de todo el experimento en los 120 minutos de isquemia, a partir de los 15 minutos de la sección de la arteria y vena mesentérica inferior.	66
Figura 13	Disposición de los trócares en el cerdo antes de iniciar la fase laparoscópica.	68
Figura 14	Ciego en modo Normal y Spectra A + ICG.	68
Figura 15	Colon derecho en modo Normal y Spectra A + ICG.	69

Figura 16	Colon izquierdo en modo Normal y Spectra A + ICG.	69
Figura 17	Recto en modo Normal y Spectra A + ICG.	69
Figura 18	Áreas con vasos visibles identificables por el ojo humano.	71
Figura 19	Áreas de análisis sobre ciego en áreas sin vaso visible y de vaso visible evidente.	72
Figura 20	Determinaciones sobre la anastomosis del colon derecho, proximales y distales a la misma a una distancia de entre 1-2cm.	73
Figura 21	Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 10 mmHg.	79
Figura 22	Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas de vaso visible evidente entre segmentos.	81
Figura 23	Figura comparativa de boxplots entre áreas sin vaso visible y áreas de vaso visible.	82
Figura 24	Comparación entre las evoluciones de la saturación del ICG en el colon derecho e izquierdo.	87
Figura 25	Problemática con el acúmulo de líquido peritoneal contaminado por ICG.	89
Figura 26	Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 12 mmHg.	91
Figura 27	Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 15 mmHg.	92
Figura 28	Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 20 mmHg.	94
Figura 29	Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 30 mmHg.	95
Figura 30	Evolución de la saturación de ICG del ciego conforme aumenta la PIA.	97

Figura 31	Evolución, a escala, de la saturación de ICG del ciego conforme aumenta la PIA.	98
Figura 32	Evolución de la saturación de ICG del colon derecho conforme aumenta la PIA.	99
Figura 33	Evolución, a escala, de la saturación de ICG del colon derecho conforme aumenta la PIA.	100
Figura 34	Evolución de la saturación de ICG del colon izquierdo conforme aumenta la PIA.	101
Figura 35	Evolución, a escala, de la saturación de ICG del colon izquierdo conforme aumenta la PIA.	102
Figura 36	Evolución de la saturación de ICG del recto conforme aumenta la PIA.	103
Figura 37	Evolución, a escala, de la saturación de ICG del recto conforme aumenta la PIA.	104
Figura 38	Evolución de la presión intraabdominal en cada segmento intestinal en función de la presión intraabdominal a escala.	113

1.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LA CUESTIÓN

A lo largo de los últimos años, el avance tecnológico en el área quirúrgica ha ido en aumento, tratando de introducir mejoras y nuevos dispositivos que permitan cirugías más seguras y decisiones más óptimas. Una de las áreas más desarrolladas en la última década es la relacionada con la vascularización intestinal. El objetivo de los estudios es la optimización de la vascularización a través de la aplicación de compuestos que faciliten la toma de decisiones.

La perfusión tisular es vital para la correcta función de los tejidos. Su preservación es un elemento clave en su integridad y la potencial cicatrización de una herida. De una deficiente vascularización intestinal pueden derivar fenómenos de isquemia que impliquen perforación por necrosis. Dentro de estas complicaciones posquirúrgicas potencialmente graves destaca la dehiscencia anastomótica ^{[1], [2]}.

Con el objetivo de disminuir estas complicaciones, se han utilizado diferentes sistemas para valorar el estado de la vascularización intestinal. El más clásico y extendido es la evaluación clínica del cirujano durante la intervención en base a la coloración tisular. Otros parámetros son: bioquímicos como el pH intramucoso, estudios radiológicos como la flujometría doppler o el uso de compuestos fluorescentes ^[3]. Dentro de este último grupo el compuesto más ampliamente utilizado, en los últimos años, es el verde de indocianina (ICG) ^[4].

El ICG es un compuesto fluorescente que se distribuye de forma uniforme a través del sistema circulatorio unido a la β -apolipoproteína, con un amplio margen de seguridad ^[5]. Su evaluación clásica ha sido siempre mediante un sistema de valoración analógico en base a una escala visual ^[6]. Esta escala gradúa la vascularización en función del aspecto que tiene el tejido y la luminosidad del verde que emite, mejorando enormemente la valoración visual del tejido. Sin embargo, permanece sujeta a la imprecisión de la subjetividad del observador, por lo que no permite objetivar de forma absoluta ni independiente el grado de vascularización.

1.1.1.- Factores relacionados con la isquemia intestinal

Se define como isquemia intestinal la situación tisular que deriva de un insuficiente aporte de oxígeno que impide desarrollar las funciones orgánicas básicas a ese tejido. La saturación tisular de oxígeno depende del aporte del mismo al tejido, papel desarrollado por las arterias y arteriolas; y de la capacidad de drenaje sanguíneo, papel desarrollado por el sistema venoso.

Un insuficiente aporte sanguíneo al tejido condiciona un insuficiente aporte de oxígeno, que se traduce en una situación de isquemia tisular. Este aporte debe estar en equilibrio con el drenaje venoso del mismo.

Situaciones que disminuyan el drenaje venoso tisular condicionan un aumento de la presión parcial de CO₂ como consecuencia del metabolismo celular. Si éste no es eliminado del ambiente extracelular puede conducir a una situación de acidosis que conduzca finalmente a una muerte celular por no poder mantener las funciones celulares básicas, como son la función de la respiración y el mantenimiento de integridad de la membrana celular.

1.1.2.- Factores relacionados con la dehiscencia anastomótica

Se define como dehiscencia anastomótica la pérdida de la estanqueidad de una anastomosis, es decir, la desconexión total o parcial de una unión entre dos estructuras tubulares, sean o no anatómicamente iguales, como consecuencia de una deficiente cicatrización ^[7]. Ello condiciona una fuga del contenido endoluminal a la cavidad que los contiene, provocando una respuesta inflamatoria local y sistémica.

La viabilidad de una anastomosis viene determinada por una serie de condicionantes. Entre estos factores destacan los relacionados con el paciente y los relacionados propiamente con la técnica quirúrgica. A continuación, se describen los más representativos ^[8].

- Factores de riesgo asociados al paciente:
 - Sexo masculino.
 - Índice de masa corporal (IMC) $\geq 35\text{Kg/m}^2$.
 - Estado nutricional.
 - Hemoglobina $\leq 100\text{ g/L}$.
 - Albúmina sérica $\leq 32\text{ g/L}$.
 - Terapia neoadyuvante.
 - Estadio tumoral (Mayor riesgo a estadios más avanzados).
- Factores de riesgo asociados a la técnica quirúrgica:
 - Anastomosis colorrectales bajas (especialmente por debajo de los 7cm).
 - Uso de técnicas de valoración de la vascularización intestinal (ICG).
 - Tiempo quirúrgico.
 - Isquemia arterial por ligadura vascular.
 - Experiencia del equipo quirúrgico.

1.1.3.- Relación de la perfusión intestinal con la dehiscencia anastomótica

De todos los factores descritos que condicionan un aumento del riesgo de dehiscencia anastomótica, solamente 2 son modificables preoperatoriamente: el estado nutricional y el IMC. Mientras que únicamente uno, la valoración de la vascularización intestinal, es aplicable intraoperatoriamente.

El uso de distintas técnicas para optimizar la vascularización intestinal se ha relacionado con una menor tasa de dehiscencia anastomótica ^[8], especialmente mediante el uso de compuestos fluorescentes como el ICG. El argumento es que el uso de la fluorescencia permite modificar la actitud quirúrgica, seleccionando de una forma más óptima los puntos de sección del intestino con los que confeccionar una anastomosis.

A una mayor fluorescencia se supone una mejor vascularización, por lo que las anastomosis se encuentran con mayor aporte de oxígeno y en mejores condiciones. Disminuye el riesgo de una deficiente cicatrización que acabe en una fuga del contenido endoluminal ^[9]. Es por esto que existe un enorme interés en la correcta utilización de los compuestos fluorescentes y en su correcta cuantificación. El objetivo es conseguir un sistema de valoración válido, reproducible, comparable y seguro en la toma de decisiones intraoperatorias.

1.2.- PRESIÓN INTRAABDOMINAL

La presión intraabdominal (PIA) se define como la presión dentro de la cavidad abdominal que resulta de la interacción entre la fuerza ejercida por la pared abdominal y la que ejerce su contenido ^[10]. Se trata de una medida dinámica que depende y oscila a lo largo de los ciclos respiratorios, como consecuencia de la expansión y reducción del volumen de la cavidad abdominal con el movimiento diafragmático, así como lo hace también en función del nivel de contracción de la pared abdominal. Aún así, tanto en el humano como en el cerdo se considera que el valor medio normal de la PIA se encuentra alrededor de los 5 mmHg.

Como consecuencia de modificaciones patológicas de la PIA podemos definir diferentes situaciones clínicas como son la hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental. Se define como hipertensión intraabdominal aquellos valores de PIA iguales o superiores a 12 mmHg que se han obtenido en tres mediciones consecutivas y tomadas en un intervalo de entre 4 a 6 horas entre ellas. Se define como síndrome compartimental aquella situación que es consecuencia de una hipertensión intraabdominal sostenida, con PIA iguales o superiores a 20 mmHg en 3 mediciones diferentes y con un estado de relajación abdominal acompañante, que además asocia una disfunción orgánica como consecuencia de la misma ^{[10], [11]}.

Durante los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos se aumenta la presión intraabdominal como consecuencia de la insuflación de CO₂. Esto permite crear una cavidad distendida para trabajar, minimizando el riesgo de lesionar estructuras sanas y aumentando la identificación de las de interés. Esta presión se mantiene de forma constante a través de un dispositivo de insuflación autorregulable, fijando unos máximos de presión y de flujo de entrada.

La insuflación y creación de la cavidad neumática tiene un límite condicionado, principalmente, por la elasticidad de la pared abdominal. Una vez alcanzado este límite de distensibilidad, el aumento de la presión intraabdominal se consigue a expensas de disminuir el volumen intracavitario, lo que se traduce en una compresión de las vísceras y en una contracción, más o menos significativa, del volumen circulatorio.

Esta disminución del volumen circulante y la compresión visceral directa lleva al colapso vascular de los elementos más comprimibles, especialmente capilares y venas, y si es suficientemente importante, puede conducir a una reducción de la presión de perfusión arterial (PPA).

Se define como PPA la diferencia entre la presión arterial media (PAM) y la presión intraabdominal (PIA) por lo que a mayor sea la PIA menor será la presión de perfusión tisular de los órganos de la cavidad abdominal ^[12].

1.2.1.- Respuesta fisiológica a la hipertensión abdominal

Ante un aumento de la presión intraabdominal se produce una compresión de todos los elementos que se encuentran tanto en el interior de la cavidad como los que conforman sus límites. Entre ellos cabe destacar el compromiso de 3 elementos fundamentales para explicar la reducción del flujo vascular, tanto a nivel local como de forma generalizada ^[11]. Son la compresión vascular directa, la compresión diafragmática y la compresión directa sobre las vísceras.

1.2.1.1.- Consecuencias de la compresión vascular

El aumento de la presión sobre la vascularización sistémica y asplácnica tiene consecuencias tanto sobre el aporte vascular como sobre el retorno venoso. La compresión de la vena cava inferior (VCI) reduce su flujo y el retorno venoso de las extremidades inferiores y órganos intraabdominales al corazón. Produce una disminución de la precarga y la consecuente disminución de los volúmenes sistólicos, disminuyendo el gasto cardíaco en los ciclos cardíacos posteriores ^[13].

Se define como gasto cardíaco el volumen sistólico (volumen eyectado por el corazón en una contracción) multiplicado por la frecuencia cardíaca (número de contracciones por minuto) ^[12].

Además, la compresión sobre la circulación asplácnica provoca un aumento en las resistencias periféricas, es decir, vasoconstricción a nivel de la microcirculación y arteriolas distales. Este hecho compromete a su vez la perfusión renal por vasoconstricción de las arteriolas renales. Ambos factores pueden conducir al deterioro progresivo de la función renal, así como un descenso brusco, o paulatino, de la función cardíaca.

1.2.1.2.- Consecuencias de la compresión diafragmática

La elevación diafragmática, por el efecto que ejerce la presión intraabdominal sobre esta membrana muscular que separa el abdomen del tórax, es responsable de provocar un aumento en la presión intratorácica, compresión miocárdica y reducción del retorno venoso de la vena cava superior (VCS) ^[13].

Todas estas alteraciones pueden provocar una disminución del gasto cardíaco y el consecuente fracaso miocárdico. También puede condicionar una disminución en la función pulmonar por escasa distensibilidad del parénquima ante el aumento de la presión de la cavidad.

1.2.1.3.- Consecuencias de la compresión orgánica directa

La compresión sobre las vísceras abdominales de forma directa también afecta a su circulación. Se altera tanto la perfusión esplácnica como su retorno venoso, lo que conlleva una congestión venosa y una disminución del aporte de oxígeno que puede resultar en hipoperfusión que conduzca finalmente a una isquemia tisular irreversible ^[13].

1.3.- ANATOMÍA DEL CERDO

La descripción anatómica del cerdo es muy similar a la del ser humano. Sus órganos y sistemas son análogos, es decir, permiten desarrollar las mismas funciones en los diferentes organismos. Éstos son también homólogos, lo que significa que anatómicamente las estructuras son las mismas. Esta comparabilidad de estructuras y funciones convierte al cerdo un candidato ideal para el estudio de la vascularización intestinal ^{[14], [15], [16]}.

En el presente estudio, es de gran importancia hacer referencia a las particularidades de su anatomía, tanto de su aparato digestivo como de la vascularización intestinal. Estas particularidades permiten seleccionar unos segmentos determinados como los más idóneos para su observación y estudio.

1.3.1.- Anatomía digestiva del colon y recto del cerdo

En el cerdo, el colon se diferencia en 3 porciones, el ciego, el colon propiamente dicho y el colon distal, el equivalente al colon izquierdo del humano.

El ciego tiene una disposición perpendicular respecto el íleon terminal, con presencia de válvula ileocecal. Tiene una porción caudal de mayor volumen que el ciego humano, manteniendo las haustras y la presencia de 3 tenias, careciendo de apéndice vermiforme. Es completamente móvil y con posibilidad de medializarse e incluso lateralizarse al hemiabdomen izquierdo.

El colon porcino continúa distalmente al ciego en una distribución diferente a la humana, comprendiendo lo que equivaldría al colon derecho, transverso y primera porción del colon izquierdo. Este colon se organiza en una doble espiral, una centrífuga y una centrípeta, denominándose también colon espiral.

El colon izquierdo humano equivale a la porción distal del colon espiral que va desde éste hasta el tercio superior del recto. Este segmento colónico no tiene continuidad en forma de sigma ni tampoco existe reflexión peritoneal. Distalmente el tramo final de colon se continúa con el recto del cerdo [16].

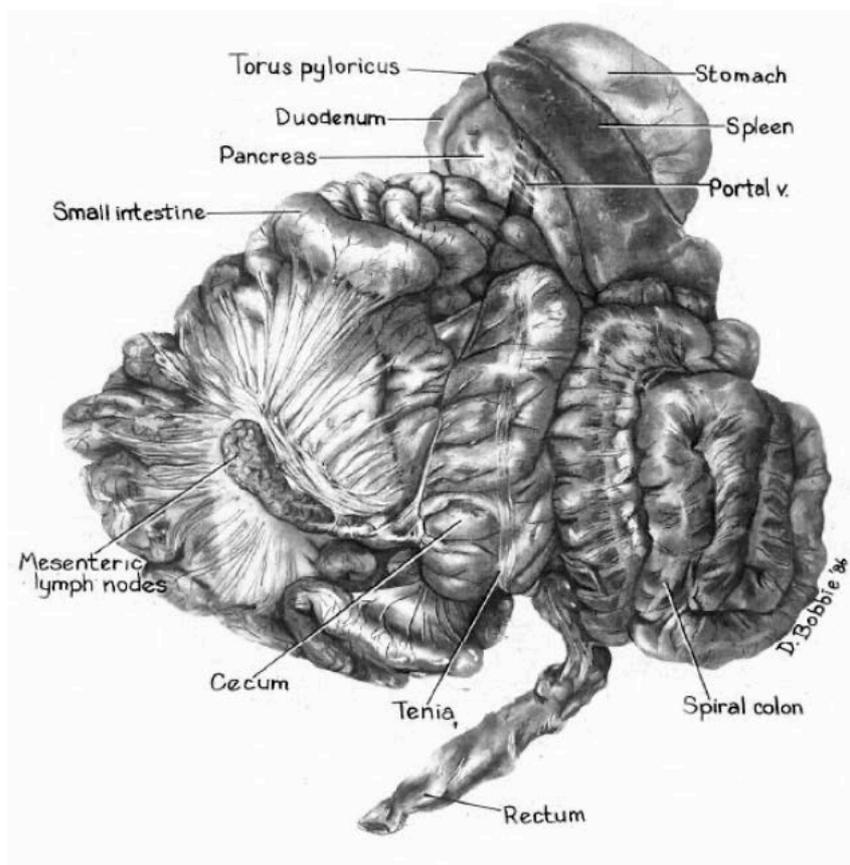


Figura 1. Anatomía del aparato digestivo del cerdo adulto.

1.3.2.- Anatomía vascular digestiva del cerdo

La vascularización intestinal del cerdo es también homóloga a la humana. El sistema digestivo recibe aporte vascular a través de dos arterias principales, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior. Su drenaje venoso es a través también de dos vasos principales, la vena mesentérica superior y la vena mesentérica inferior.

La arteria mesentérica superior es rama directa de la arteria aorta, situada por debajo del tronco celíaco y superior a las dos arterias renales. Es la responsable del aporte vascular del intestino delgado, ciego y del colon espiral. Su distribución a través del mesenterio del intestino delgado es diferente a la humana. El cerdo carece de arcada vascular en su mesenterio, siendo éste mucho más delgado y frágil que el humano, con una importante red vascular tubular a nivel de la submucosa intestinal.

La arteria mesentérica inferior es responsable de la vascularización del colon distal al colon espiral y de irrigar hasta el tercio superior del recto. Ésta se origina por debajo de las arterias renales, previo a la bifurcación de la aorta en las arterias ilíacas comunes.

El drenaje venoso circula paralelamente a la vascularización arterial. El drenaje del ciego y el colon espiral se realiza a través de la vena mesentérica superior, mientras que el colon distal, el recto medio y el recto superior, lo hacen a través de la vena mesentérica inferior. Del mismo modo que en la vascularización humana, la vena mesentérica inferior drena a la vena esplénica, dando lugar al tronco esplenomesentérico. Este tronco venoso se une a la arteria mesentérica superior y juntos forman la vena porta, principal aporte vascular del hígado. Esta vena termina en las venas sinusoidales y finalmente en forma de sinusoides hepáticos ^[16].

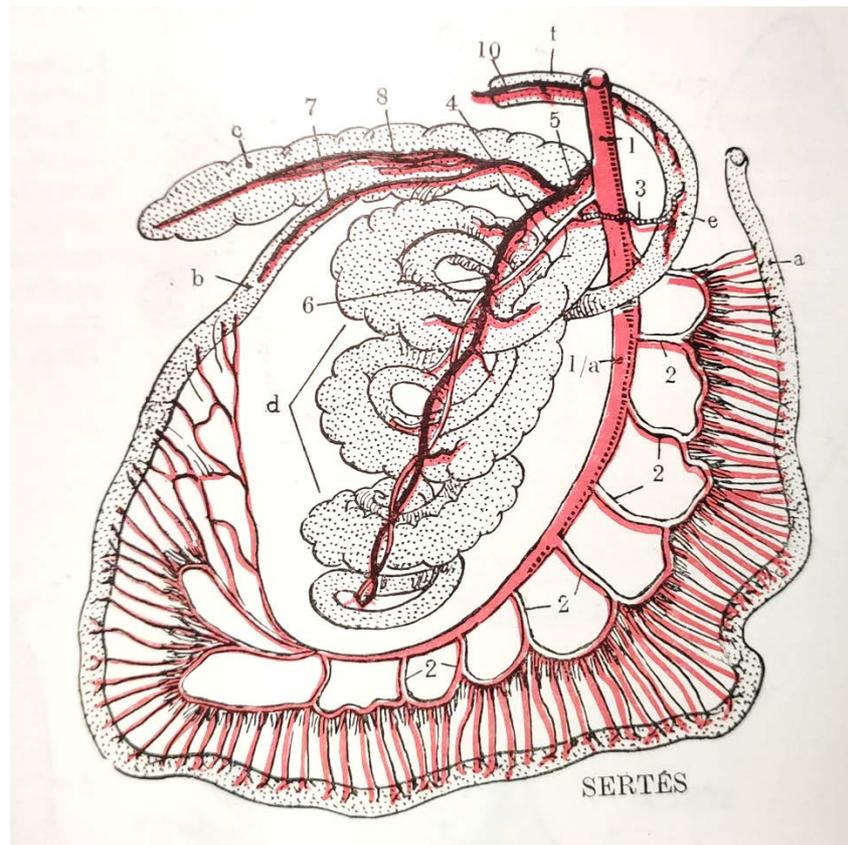


Figura 2. Anatomía vascular intestinal arterial del cerdo. Ramas de la arteria mesentérica superior (1-9). 1.- *truncus jejunalis*; 2.- *arterias jejunalis*; 3.- *arteria colica media*; 4.- *arteria colica dorsalis*; 5.- *arteria iliocaecocolica*; 6.- *arteria colica ventralis*; 7.- *ramus iliacus*; 8.- *rami caecales*; 9.- *arteria ileocaecalis*; 10.- *arteria colica sinistra*. a.- *duodenum*; b.- *jejunum*; c.- *cecum*; d.- *colon ascendens*; e.- *colon transversum*; f.- *colon descendens*.

1.4.- DEFINICIÓN Y MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA PERFUSIÓN TISULAR

La perfusión tisular se define como el aporte de hemoglobina oxigenada a los tejidos a través del sistema circulatorio. Este aporte es fundamental para la función de los tejidos y su disminución puede provocar disfunciones orgánicas severas. Por este motivo, existe un enorme interés por definir métodos con los que estudiar, y conocer, el grado de perfusión que tienen los tejidos, bien sea con métodos directos o indirectos ^[17].

La medición de la perfusión permite establecer grados de isquemia y definir situaciones, o valores de riesgo, que puedan acabar en una isquemia irreversible y en la pérdida, tanto funcional como estructural, de los tejidos. Por esta razón, se han utilizado diferentes métodos que son los que se resumen a continuación.

1.4.1.- Escala de valoración clínica

La valoración clínica, o juicio clínico, es el método de toma de decisiones y valoración más extendido en la práctica clínica. Se basa en el aspecto que tiene el intestino, en su coloración, pulsatilidad y la presencia, o ausencia, de sangrado al seccionar el tejido.

Pese a ser un método subjetivo e impreciso ha sido el más utilizado por su simplicidad, aunque como gran desventaja tiene que es observador dependiente y se basa en la experiencia personal del cirujano que toma la decisión.

1.4.2.- Pulsoximetría

El principio de la pulsoximetría se basa en aprovechar las propiedades físicas de los tejidos y su capacidad para absorber la luz con la que se iluminan. Se utilizan dos fuentes de luz que emiten a distinta longitud de onda, a 660 nm y 940 nm y aprovecha la capacidad de la hemoglobina y el agua libre, respectivamente, de absorber estas ondas ^[18]. A través de un detector en el lado opuesto de la fuente de emisión se puede calcular una ratio entre la luz absorbida por la hemoglobina y el agua, dando como resultado un valor equivalente a la saturación arterial de oxígeno.

Se trata de un sistema muy extendido en la práctica clínica habitual pero menos utilizado en la medición de la perfusión intestinal. Algunos autores han utilizado esta técnica para demostrar cambios en la perfusión tisular del intestino durante las manipulaciones quirúrgicas.

El problema de la pulsoximetría radica en que se trata de un sistema que mide únicamente la saturación de hemoglobina y no permite medir el flujo sanguíneo que llega al intestino, ni la saturación intestinal es extrapolable a partir de la circulación sistémica.

1.4.3.- Ecografía Doppler

En algunos casos se ha utilizado la ecografía doppler aplicando el transductor sobre los extremos de una anastomosis como método de valoración de la perfusión tisular. Esta técnica se basa en la diferente ecogenicidad que tienen los fluidos, en función de su dirección y flujo, al ser estimulados por un emisor de ondas ultrasónicas (sonda ecográfica). La sensibilidad que demuestra tener la ecografía doppler en estos estudios es de un 86%, inferior a la que presentan otras técnicas como la flujometría laser con doppler ^[19].

Las limitaciones de este método es que requiere una exposición arterial completa y contacto directo con la misma, lo que puede reducir el flujo por la presión ejercida. Además, se trata de una técnica observador dependiente.

1.4.4.- Flujometría láser con Doppler

La flujometría láser con doppler se basa en la medición del cambio de frecuencia que se registra cuando una luz láser es reflejada como consecuencia del movimiento de cuerpos libres en el interior de un fluido observado, como los eritrocitos en la sangre ^[20].

La limitación de esta técnica es que precisa un fluido en movimiento. Esto es más plausible en medios arteriales o venosos de mediano calibre, pero mucho más complicado, e incluso imperceptible, en la microcirculación tisular. Además, las pérdidas de sangre y la reposición de volumen tienen un efecto directo en la disminución de la señal, lo que limita la técnica si el paciente presenta pérdidas hemáticas importantes o si recibe una resucitación hidroelectrolítica excesiva durante el procedimiento.

1.4.5.- Fotopletismografía

La fotopletismografía es un método no cruento que permite detectar cambios en el flujo y el volumen sanguíneo tisular. Su principio físico se basa en la aplicación de un instrumento, en contacto con el tejido de interés, que combina un diodo foto-emisor y un foto-detector. La luz emitida es atenuada en intensidad por la densidad del tejido y reflejada por los elementos formes de la sangre en movimiento del tejido en contacto. La señal de salida puede ser regulada en amplitud, acoplada a corriente alterna para el registro de la onda arterial pulsátil y a corriente continua para detectar los cambios lentos del flujo sanguíneo venoso [21].

La limitación de esta técnica como elemento de estudio de la vascularización intestinal es que no nos informa del estado de perfusión parietal del intestino, sino del flujo sanguíneo, arterial y venoso, que llega al mismo. Indirectamente es un buen marcador de isquemia si detectamos que no existe flujo arterial, o bien si existe un compromiso en el drenaje venoso, pero no traduce el grado de isquemia al que puede estar sometido un tejido que tenga un cierto grado de flujo de perfusión.

1.4.6.- Medición del pH intramucoso

La medición del pH intramucoso (pH_i), o tonometría, es un método no invasivo de medición del grado de hipoperfusión tisular que se basa en la acidificación del medio que provoca el metabolismo anaerobio (principalmente láctico) como respuesta a la falta de oxígeno [22].

El tonómetro está compuesto de un catéter con un balón siliconado en su extremo que se rellena de una solución salina isotónica (NaCl). Este balón permite la difusión del CO_2 entre el interior del globo y la mucosa en contacto. Para conocer el pH se requiere, además, de la concentración arterial de bicarbonato ($[HCO_3^-]_a$). A través de los dos valores obtenidos ($[CO_2]$ y $[HCO_3^-]_a$) y aplicando la ecuación de Henderson-Hasselbach ($pH: pH_i = 6.1 + \log^{10}[(HCO_3^-)/(0.03 \cdot p CO_2 \cdot F)]$ donde F es un factor corrector tiempo-dependiente) se obtiene el valor de interés.

La medición puede ser tanto intraoperatoria como posoperatoria, aunque la fiabilidad en este último escenario es mucho menor, ya que no se puede asegurar con certeza la correcta colocación del tonómetro. Múltiples estudios han correlacionado el valor del pH_i con el riesgo de dehiscencia anastomótica, demostrando que valores de pH_i inferiores a 7,28 tienen hasta un riesgo 22 veces superior de acabar en un fallo de sutura ^[23].

1.4.7.- Métodos basados en la fluorescencia

En el campo de la fluorescencia se han utilizado principalmente dos compuestos para su estudio. Estos son la fluoresceína sódica y el verde de indocianina. Ambos tienen la propiedad de la fluorescencia, es decir, son capaces de absorber una determinada longitud de onda y emitir otra, detectable con una cámara apropiada. La diferencia entre ambos compuestos es que la fluoresceína sódica se excita dentro del rango de la luz ultravioleta mientras que el verde de indocianina lo hace en el rango de la infrarroja ^[24].

El principio sobre el que se sustentan estos compuestos es en su capacidad de difundir libremente por el torrente circulatorio, de manera que su presencia en los tejidos es directamente proporcional a la sangre que contienen, en un equilibrio entre las entradas y las salidas.

Es importante destacar que la cantidad de compuesto que tiene el tejido no equivale exactamente a la vascularización del mismo, sino que resulta del equilibrio del aporte vascular y del retorno venoso. A menor aporte sanguíneo menor concentración capilar del compuesto. De forma inversa sucede con el retorno venoso, cuanto menor sea este, mayor dificultad tiene el compuesto para abandonar el tejido por lo que éste se acumula y emite mayor fluorescencia.

1.5.- VERDE DE INDOCIANINA (ICG)

El verde de indocianina (Indocyanine Green o ICG por sus siglas en inglés) es un compuesto sólido, soluble, que presenta propiedades fluorescentes cuando es iluminado por una fuente de luz a una determinada longitud de onda.

El ojo humano percibe la luz denominada “luz visible” que oscila en un rango de longitudes de onda de entre 380 y 750 nm. La luz infrarroja que se requiere para estimular el compuesto se encuentra dentro del espectro denominado “infrarrojo”, un espectro con longitudes de onda superiores, incapaces de estimular nuestros fotorreceptores de la retina, por lo que es una luz “invisible” a nuestros ojos ^[25].

La longitud de onda necesaria para estimular la fluorescencia del ICG es de 806 nm, lo que provoca que el compuesto absorba esta onda y emita posteriormente su luz característica a una longitud de 830 nm. Esta luz puede ser capturada por una óptica apropiada, identificando su fluorescencia.

El ICG está registrado y cuenta con el aval de la agencia española del medicamento (AEMPS), donde se expone su ficha técnica y su comportamiento tras administrarlo, detallándose su farmacocinética, farmacodinamia, perfil tóxico potencial, e indicaciones de uso, que se resumen brevemente a continuación ^[5].

1.5.1.- Farmacodinamia y farmacocinética del ICG

El verde de indocianina muestra en sangre y plasma un máximo de absorción nítidamente definido en el rango de infrarrojos a 800 nm. A esta longitud de onda la densidad óptica de la hemoglobina oxigenada en sangre es aproximadamente igual que la de la hemoglobina reducida. Por ello es posible determinar la concentración de verde de indocianina en la sangre, el plasma y el suero independientemente de la saturación de oxígeno mediante el grado de densidad óptica a 800 nm. Tras su administración endovenosa no muestra efectos farmacológicos a ningún nivel.

Tras la inyección intravenosa el verde de indocianina se une rápidamente a las proteínas plasmáticas, actuando la β -apolipoproteína B como transportador principal (95 %), lo que permite su difusión a todos los territorios de la economía corporal a través del torrente circulatorio, difundiendo a los diferentes tejidos del organismo en tan solo unos segundos.

Su expresión máxima se consigue entre los primeros 60 - 120 segundos, con una tasa de eliminación de la circulación de entre 20 - 30 minutos. La eliminación plasmática muestra un comportamiento bifásico con una semivida de eliminación inicial ($t_{1/2}$) de 3 a 4 minutos y una segunda fase, con una $t_{1/2}$ dependiente de la dosis, de aproximadamente de 60 a 80 minutos.

La captación del verde de indocianina del plasma es efectuada exclusivamente por las células del parénquima hepático con una velocidad de captación máxima (máximo capacidad de transporte, o T_m) de aproximadamente 0,1 mg/minuto/kg.

El colorante se excreta en la bilis totalmente sin metabolizar y de forma no conjugada. En función de la cantidad inyectada, la concentración máxima en la bilis se alcanza tras aproximadamente de 30 a 120 minutos. Dado que el verde de indocianina no se absorbe en el tracto gastrointestinal, no es posible un ciclo enterohepático.

Su administración se realiza por vía periférica en bolus, a una concentración de 5 mg/mL y a una dosis que oscila entre los 0,2 - 0,4 mg/Kg.

1.5.2.- Toxicidad del ICG

La dosis tóxica calculada para el ICG es de 5 mg/Kg/24h, muy superior a la dosis de administración, incluso a la dosis potencial acumulada en caso de requerir de más de una administración del compuesto.

Las potenciales reacciones adversas que se han descrito, tanto en grupos como de forma individual durante el uso del ICG, son las siguientes:

- Reacciones anafilácticas o urticaria en pacientes con y sin antecedentes alérgicos a los yoduros.
- En casos muy raros (<1/10.000) se han descrito espasmos coronarios.
- En casos muy raros (<1/10.000) pueden aparecer tras la inyección de preparados con verde de indocianina náuseas y reacciones anafilactoides o anafilácticas (mayor riesgo en pacientes con insuficiencia renal).
- Muerte (< 1/330.000 pacientes).

1.5.3.- Indicaciones registradas y autorizadas del ICG

Las indicaciones recogidas en nuestro país para la utilización del ICG según la AEMPS son las siguientes:

- Diagnóstico cardiaco, circulatorio y microcirculatorio:
 - Medición del gasto cardiaco y del volumen de eyección.
 - Medición de los volúmenes de sangre circulante.
 - Medición de la perfusión cerebral.
- Diagnóstico de la función hepática: medición de la función excretora del hígado.
- Angiografía oftalmológica: medición de la perfusión coroidea.

1.5.4.- Contraindicaciones del ICG

Las contraindicaciones recogidas en nuestro país para la utilización del ICG según la AEMPS son las siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Hipersensibilidad al yoduro de sodio.
- Pacientes alérgicos al yodo.
- Pacientes con hipertiroidismo clínico, adenomas tiroideos autónomos y alteraciones autónomas focales y difusas de la glándula tiroidea.
- Pacientes en los que el ICG se toleró mal en una inyección previa.
- Prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia.

1.5.5.- Métodos de análisis del ICG

Desde su aplicación en diferentes áreas de la medicina, diferentes autores han tratado de mejorar la precisión con la que son interpretados los usos que le damos al compuesto. En los siguientes apartados se describen 4 métodos que se encuentran en la industria para ayudar a la correcta interpretación del ICG.

1.5.5.1.- Métodos cualitativos

Del mismo modo que existe una escala de valoración clínica, el ICG tiene una escala de valoración similar a la primera, que trata de categorizar la fluorescencia en un valor del 1 al 5 según el tejido se vea más o menos vascularizado.

La escala analógica para el estudio del ICG fue descrita por Sherwinter et al. ^[6] con la intención de minimizar la variabilidad en el juicio de la vascularización intestinal utilizando el ICG. Su intención es categorizar la saturación en una variable puntuada del 1 al 5 en base a criterios de uniformidad y cantidad de verde percibida, de menos a más, siendo 1 el segmento peor vascularizado y 5 el segmento más vascularizado.

Seroc	1	2	3	4	5
Clinical assessment	Dusky appearing	Patchy appearing	Pink appearing but no pulsatility or bleeding cut edges	Pink appearing, pulsatility of mesenteric vessels, and bleeding cut edges but clinical concern regarding viability	Pink appearing bowel, pulsatility of mesenteric vessels, bleeding from cut edge of bowel
Fluorescence	No uptake	Patchy fluorescence	Significantly hypofluorescent but homogeneous	Somewhat hypofluorescent compared to other segments	Isofluorescent to all other segments

Tabla 1. Escala de valoración clínica y de fluorescencia propuestas por Sherwinter et al.

Este equipo investigador estratificó también la valoración clínica para correlacionarla con la valoración analógica del ICG, para establecer una comparación entre lo que clásicamente ha juzgado el cirujano intraoperatoriamente y los cambios que plantean el uso del ICG.

1.5.5.2.- Métodos cuantitativos

Con el objetivo de mejorar la precisión con la que se evalúan las imágenes del ICG, diferentes equipos investigadores han utilizado softwares determinados para ayudar en la toma de decisiones intraoperatorias. El objetivo de estos softwares es la cuantificación del verde de indocianina, pero sin lograr detallar valores numéricos reproducibles.

De los 3 sistemas informáticos actualmente descritos, 2 tienen aplicabilidad intraoperatoria inmediata, mientras que el tercero es una herramienta de análisis diferido, utilizando imágenes extraídas durante la cirugía.

Dentro de los 2 sistemas que permiten su aplicación intraoperatoria destacan el software propuesto por Diana M. et al, el VR-RENDER Perfusion® [26], aplicado en cirugía abierta, y el software integrado en el mismo dispositivo de emisión de luz de MEDTRONIC®, el IR EleVision™ [27].

El tercer sistema es el SPY-Q Analysis Toolkit™ (de LifeCell® Corporation, Branchburg, NJ, USA), sistema de post-procesamiento de imágenes que permite aplicar el software sobre cualquier archivo compatible con un documento de imagen, por lo que es independiente del ambiente quirúrgico, ya sean imágenes obtenidas de una cirugía abierta o de una laparoscópica [28].

Los tres softwares tienen en común el objetivo de cartografiar la intensidad tisular del ICG. Las diferencias entre ellos radican en la forma como expresan sus conclusiones y cómo procesan las imágenes para obtener las conclusiones que ofrecen. Para objetivar la intensidad de luz infrarroja cada sistema utiliza unos determinados parámetros para establecer sus máximos y sus mínimos y con ellos construir una escala relativa, o porcentual, para cartografiar y estratificar las áreas de mayor a menor saturación de ICG.

1.5.5.2.1 Sistema VR-RENDER Perfusion® [26]

El sistema VR-RENDER aprovecha la intensidad lumínica en el espectro infrarrojo del ICG. A través de la intensidad de emisión de fotones a la longitud de onda determinada del ICG, el programa establece cuáles son las áreas con máxima y mínima emisión de fotones infrarrojos.

Una vez establecidos el 100 y el 0 en función de la imagen, el programa estratifica la emisión de luz entre estos dos puntos extremos. Ofrece la saturación relativa en cada una de las áreas en las que hay emisión de fotones infrarrojos. El sistema atribuye del 0 al 100 una escala de color. Esto permite dibujar un mapa de saturación superpuesto a la imagen quirúrgica, lo que permite estimar, de forma relativa, el grado de vascularización del tejido a tiempo real tras la infusión del ICG.

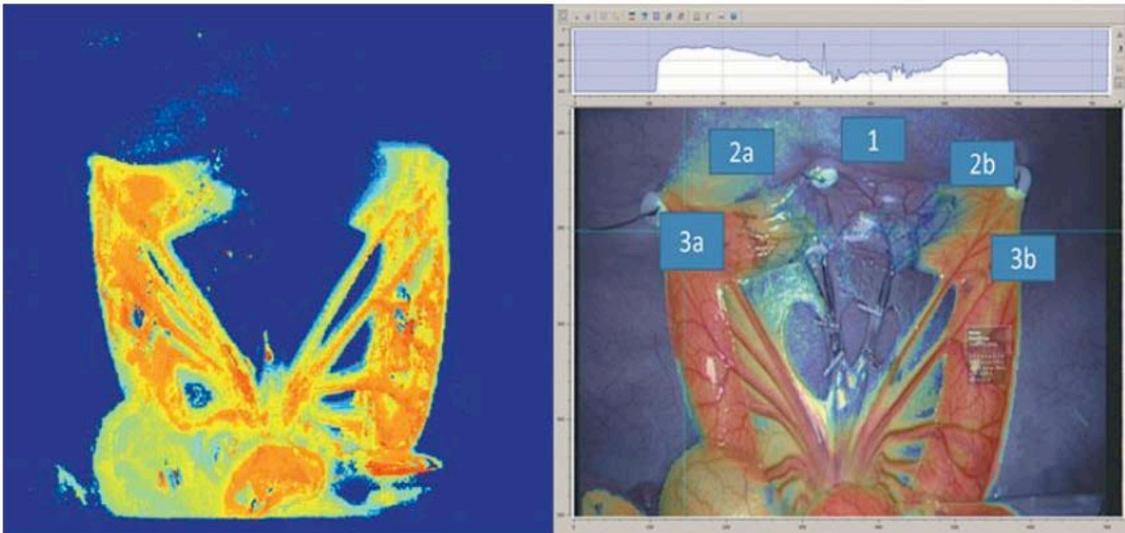


Figura 3. Imágenes ejemplo del funcionamiento del sistema VR-RENDER PERFUSION®. A la izquierda, la imagen tal y como la lee el sensor de luz infrarroja en una escala cromática generada por el software a partir de los máximos y mínimos de vascularización. A la derecha, la superposición de la imagen infrarroja con la de la cámara de campo.

La limitación de este método es que atribuye el máximo y el mínimo dependiendo de cada imagen. Esto disminuye la comparabilidad interindividual, ya que el máximo y el mínimo puede variar entre cada persona, condiciones fisiológicas, distancia y dosis de ICG.

1.5.5.2.2.- IR EleVision™ [27]

Este sistema propuesto por MEDTRONIC® también utiliza la emisión de fotones como medida para la saturación de ICG en la imagen. El software también permite el análisis en tiempo real y cartografiar la imagen que se está observando, superponiendo la imagen infrarroja a la imagen con luz blanca gracias a un doble sistema de lentes independiente que trabaja a longitudes de onda diferentes.

La diferencia con el sistema anterior radica en el valor máximo y mínimo. Su cuantificación se realiza en “lumos”, una unidad arbitraria definida por el equipo desarrollador del software informático que, a través de un algoritmo, traduce la intensidad de luz a una escala de luminosidad. Esta escala se encuentra abierta por el extremo superior, mientras que el margen inferior es igual a 0, correspondiendo a aquellas áreas que no emiten luz infrarroja.

El programa también ofrece una imagen cartográfica asociando el máximo y el mínimo a un color determinado, estableciendo una escala de color que se superpone a la imagen en tiempo real, ofreciendo información cuantitativa en base a valores relativos.

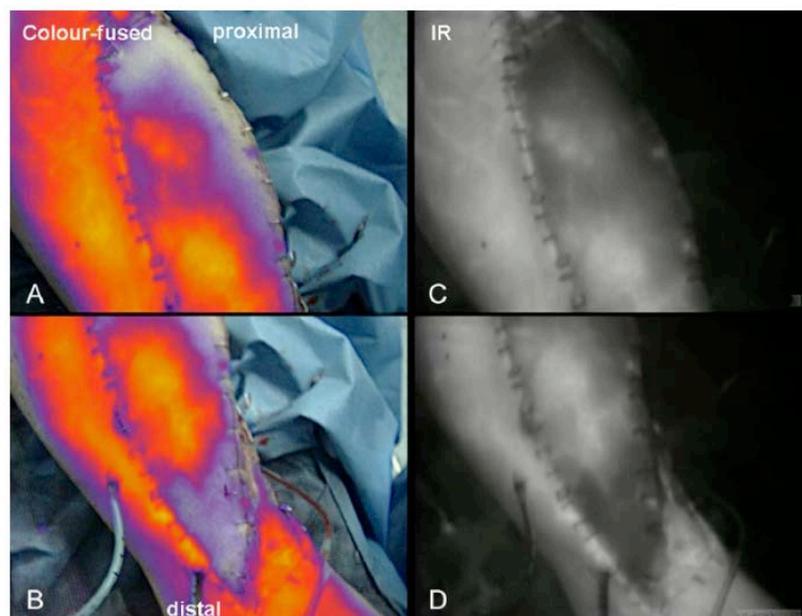


Figura 4. Imágenes ejemplo del funcionamiento del sistema IR EleVision®. Las fotografías A y B hacen referencia a un colgajo musculo-cutáneo en el que se superpone la señal infrarroja obtenida en las imágenes C y D en escala de grises a la imagen fotográfica mediante cámara, modificando la escala de grises a una escala cartográfica que va del azul al rojo intenso.

Como limitación de este sistema destaca que la escala de luminosidad se establece por el equipo desarrollador, sin un máximo cerrado en un valor límite arbitrario. Además, el mínimo depende de las zonas que no emiten luz en el espectro infrarrojo. Este hecho no depende solamente de la ausencia del ICG, sino que cualquier organismo vivo, emite luz infrarroja de forma natural.

1.5.5.2.3.- SPY-Q Analysis Toolkit™ [28]

Este es el único sistema de post-procesamiento de imágenes que no se basa en la intensidad lumínica, sino que analiza las imágenes que se obtienen durante la cirugía. Su aplicación es diferida y analiza las imágenes en una escala de grises.

El sistema analiza los grises en una escala cerrada del 0 al 255, desde el negro = 0 al blanco = 255. Este sistema, de forma similar a los previos, establece cuáles son las áreas de mayor intensidad en esta escala, transformando el valor máximo en 100 y el mínimo en 0. Permite estratificar la intensidad en una escala relativa de menor a mayor intensidad y cartografía las imágenes en porcentajes asociando una escala de color de menor a mayor saturación.

Esto, del mismo modo que en los sistemas previamente descritos, disminuye la comparabilidad interindividual, ya que el máximo y el mínimo puede variar entre cada persona, condiciones fisiológicas, distancia y dosis de ICG.

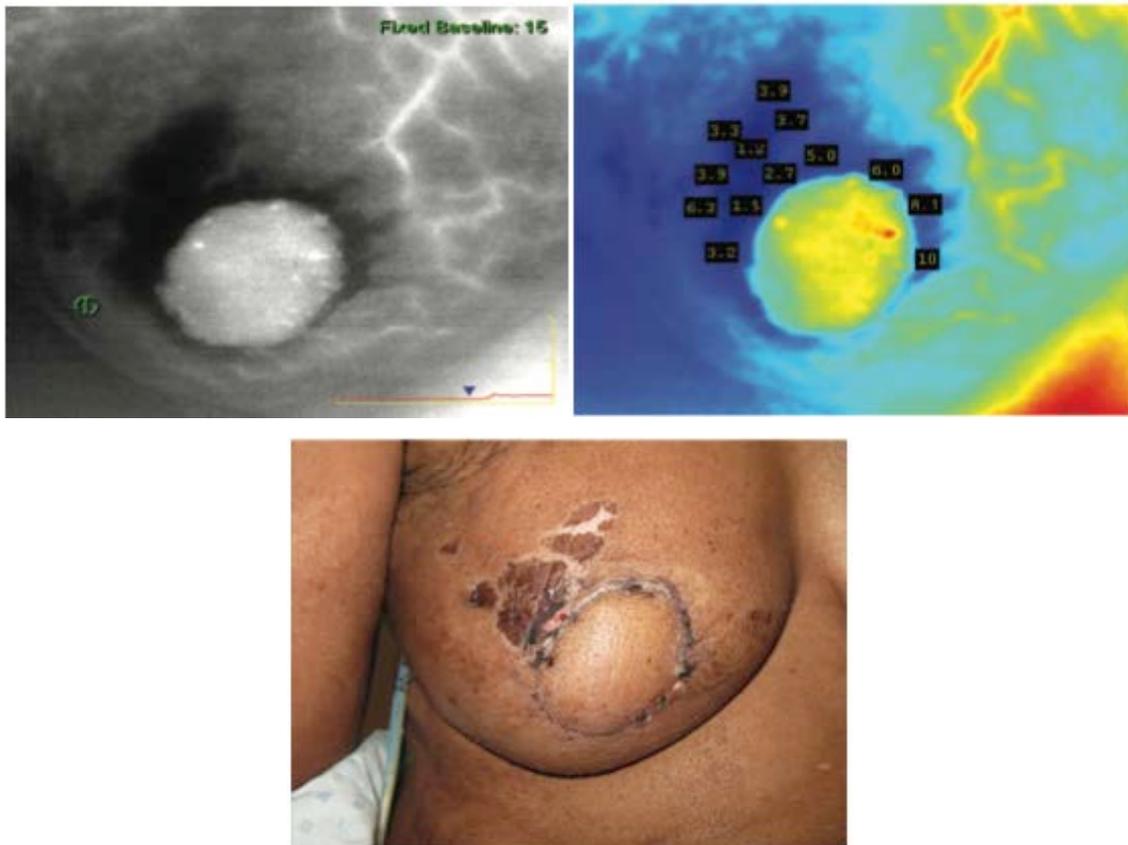


Figura 5. Imágenes ejemplo del funcionamiento del sistema Spy-Q Software®. La cámara capaz de detectar la luz infrarroja toma una imagen en escala de grises (A). Esta imagen se procesa mediante un software que traduce la escala de grises a una escala de colores de menor intensidad (azul) a mayor intensidad (rojo) (B). Esta imagen puede compararse con la imagen real (C) en este caso correspondiente a un colgajo de partes blandas en una mama.

La limitación de este sistema recae, como en los anteriores, en atribuir un máximo y un mínimo absoluto a partir de los valores máximos y mínimos de la imagen, aumentando la variabilidad interindividual. Además, al procesar la imagen en una escala de grises tiene el riesgo de perder sensibilidad para detectar cambios pequeños en la saturación de ICG.

1.5.5.2.4.- SERGREEN

Nuestro grupo ha diseñado un nuevo programa informático denominado SERGREEN. Este programa, sobre la imagen en directo, permite cuantificar de forma clara, instantánea y reproducible, la cantidad de fluorescencia (verde) que emite un tejido determinado tras la administración del ICG y por consiguiente su vascularización.

Como describiremos en las siguientes secciones, el objetivo de esta Tesis Doctoral es demostrar, en un modelo experimental, cómo el programa SERGREEN permite cuantificar la saturación tisular de ICG en situaciones de normalidad, detectar diferencias en la saturación de ICG y asegurar la comparabilidad interindividual en un modelo experimental de isquemia intestinal y de modificaciones de la presión intraabdominal.

2.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1.- HIPÓTESIS

El programa informático SERGREEN, en un modelo experimental animal, permite detectar diferencias en la saturación intestinal de ICG en situaciones de isquemia i entre diferentes presiones intraabdominales.

2.2.- OBJETIVOS

2.2.1.- *Objetivo principal*

Demostrar la capacidad del programa SERGREEN de cuantificar la saturación intestinal de verde de indocianina y detectar diferencias entre distintos escenarios clínicos, la isquemia intestinal y la modificación de la presión intraabdominal.

2.2.2.- *Objetivos secundarios*

Como objetivos secundarios potenciales de la aplicación del programa SERGREEN en los modelos analizados, se consideran los siguientes:

- Establecer las áreas tisulares adecuadas para la aplicabilidad del programa.
- Determinar si la saturación de ICG tisular de los diferentes segmentos intestinales es comparable.
- Determinar el valor medio de decrecimiento absoluto de la saturación de ICG que se relaciona con una isquemia tisular completa.
- Determinar el valor medio de decrecimiento relativo de la saturación de ICG que se relaciona con una isquemia tisular completa.
- Determinar la presión intraabdominal ideal con la que realizar mediciones intraabdominales en un ámbito laparoscópico.

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.- MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- TIPO DE INVESTIGACIÓN

Investigación de tipo experimental sobre animal de experimentación.

3.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio con animal de experimental prospectivo controlado.

3.3.- ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se han utilizado como animales de experimentación 8 cerdos de granja (raza Large-White) de 30 a 35 kg de peso, de entre 2 y 4 meses de edad, 4 machos y 4 hembras, para cada modelo de estudio. Los cerdos son importados al centro de experimentación animal por la empresa SPECIFIC PIGS S.L, con la documentación de salud animal y permisos de transporte en orden.

3.4.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó de acuerdo y con la aprobación de la Comisión de Ética para la Experimentación Animal y Humana de la Universidad Autónoma de Barcelona, a la que está afiliado nuestro hospital (Ref. CEEAH 10; 26-2016).

3.5.- VARIABLES DEL ESTUDIO

3.5.1.- *Variable principal*

- Saturación tisular de ICG (Escala cerrada del 0 al 255).

3.5.2.- Variables secundarias

- Peso (Kg).
- Sexo (Macho/Hembra).
- Tiempo (Minutos).
- Presión intraabdominal (mmHg).
- Isquemia (Sí/No).

3.6.- DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA INFORMÁTICO SERGREEN

El programa SERGREEN se ha creado utilizando la herramienta informática MATLAB-2014b (R2014b, 8.4.0. 150421. 64-bit -maci64- September 15, 2014).

Las imágenes que se obtienen durante el procedimiento experimental se registran en formato *.jpg con el equipo de laparoscopia. Este formato es procesado por el programa informático descomponiéndola en tres matrices siguiendo la codificación RGB (Red, Green, Blue). Cada celda de cada matriz corresponde a un pixel con su respectiva intensidad en estos tres colores. Todos los píxeles obtienen 24 bits, 8 en cada matriz, con la información de los tres colores.

En la escala decimal, 8 bits se representan de 0 a 255 y es la forma con lo que se representan estos valores. Al superponerlas da como resultado el color que se aprecia en la imagen original. SERGREEN procesa la matriz correspondiente al color verde y las compara con las otras dos para determinar el color predominante. Todo pixel cuyo color predominante no es el verde es descartado. De este modo se evitan falsas lecturas originadas por reflejos ya que el color blanco es la composición de los tres colores en su máximo valor (R: 255, G: 255 y B: 255).

El programa posee una herramienta principal con la que el usuario puede marcar un rectángulo donde desee de la imagen y obtener información estadística de la intensidad verde de dicha región. Permite exportar con un archivo tipo Excel, todos los píxeles (puntos) dentro del rectángulo especificado. Además, genera una serie de documentos de comprobación de la imagen seleccionada: un gráfico tipo boxplot, un histograma y un resumen de los valores de tendencia central.

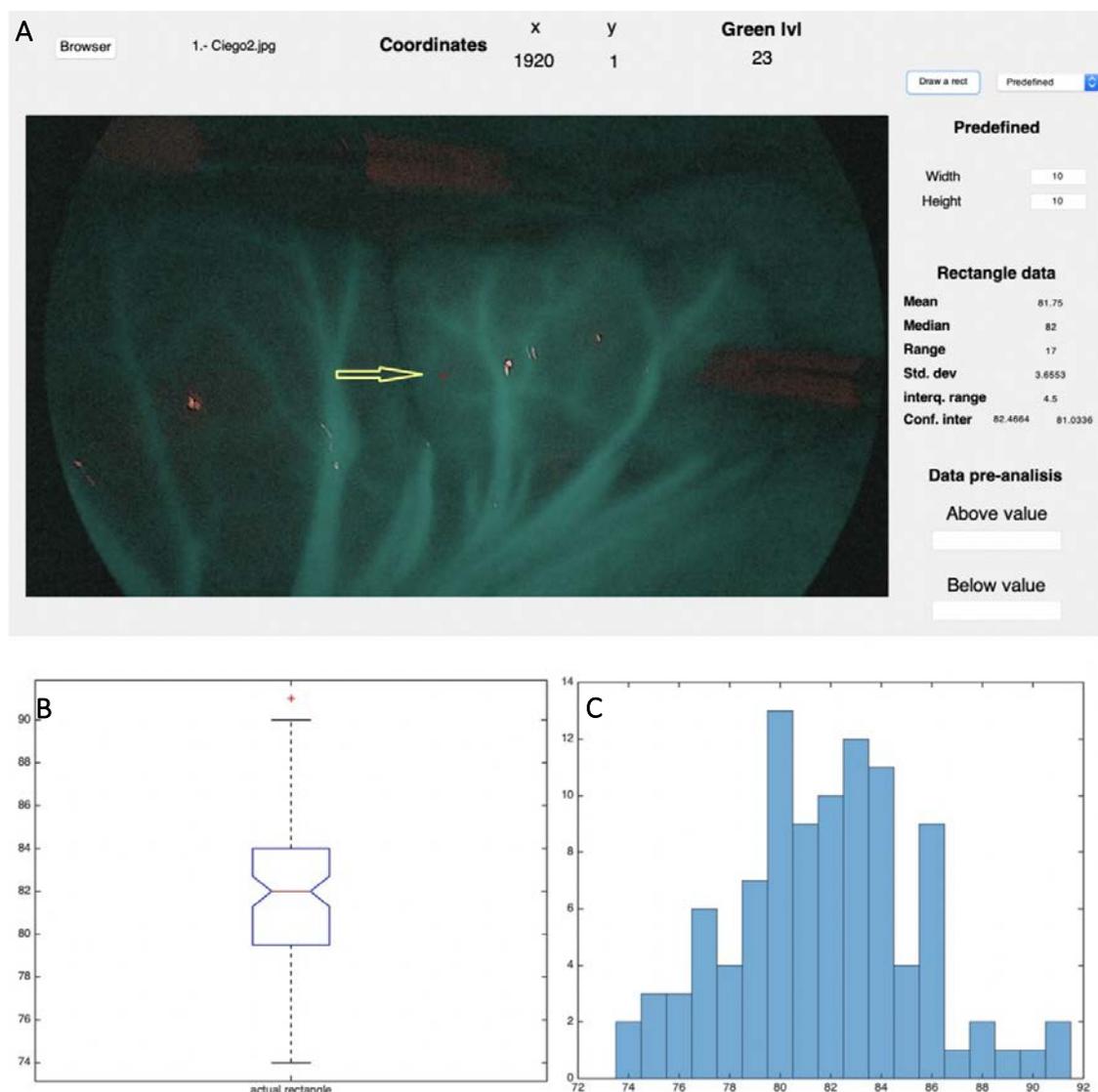


Figura 6. Imagen representativa de la aplicación del programa informático. En la imagen superior (A) se aprecia el cuadrado de 10x10 píxeles, resaltado por la flecha amarilla. La información del área de 100 píxeles de ese mismo cuadrado se procesa por el programa y ofrece la información que se aprecia en el boxplot (B) y en el histograma correspondiente (C).

3.7.- DESCRIPCIÓN DEL APARATAJE LAPAROSCÓPICO

El aparataje de laparoscopia utilizado es la IMAGE 1 H3-Z FI e IMAGE 1 HUB HD Camera Control Unit SCB de la empresa Karl-Storz®. Este dispositivo, de uso experimental, dispone de diferentes modos de imagen, Normal, Spectra A y Spectra B.

El modo normal corresponde al uso de luz blanca visible, emitido desde una fuente de luz única. El modo Spectra A y Spectra B corresponden al uso de luz infrarroja, con una longitud de onda que permite estimular específicamente el ICG. El modo A procesa la imagen recibida por la óptica, trabajando en el rango de la luz infrarroja, lo que permite obtener en crudo la emisión fluorescente del compuesto, sin alteraciones. El modo Spectra B modifica la imagen cambiando el color verde característico por el color azul, generando una imagen equivalente con otro color.

Los dos modos utilizados en el estudio son el modo normal y el modo Spectra A, que no modifican la imagen que capta la óptica de laparoscopia.

3.8.- PROCEDIMIENTOS E INTERVENCIONES

3.8.1.- Protocolos de anestesia y eutanasia animal

Estos procedimientos son comunes para los dos modelos descritos, el modelo de isquemia intestinal y el modelo de manipulaciones de la presión intraabdominal.

El animal de experimentación es intervenido en la unidad de Cirugía Experimental del Hospital Universitario Parc Taulí. Son intervenidos por el equipo de la unidad de cirugía colorrectal del mismo hospital, con soporte del equipo veterinario del centro. El procedimiento quirúrgico se realiza bajo anestesia general según el protocolo de anestesia animal del centro de experimentación.

Se realiza sedación mediante inyección intramuscular de Zoletilo 100 (2 mg/Kg Tiletamina + 2 mg/Kg Zolazepam), Xilacina (2mg/Kg) y Atropina (0,01 mg/Kg). Se canaliza vena auricular y se inyecta propofol en bolus (1,5 mg/Kg). Una vez sedado y relajado se procede a la intubación orotraqueal. Se mantiene la sedoanalgesia mediante bomba de infusión continua mediante propofol y fentanilo y se mantiene la fluidoterapia mediante ringer lactato.

El animal se monitoriza en cada determinación de imágenes, con control de la frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial media (TAM) y saturación de oxígeno (SatO₂). Estas constantes se registran previo a las manipulaciones quirúrgicas y durante las mismas.

Una vez finalizado el procedimiento. los animales son sacrificados mediante la administración de cloruro potásico por vía periférica mientras se mantienen sedoanalgesiados y relajados.

3.8.2.- Modelo de isquemia intestinal

El objetivo de este modelo es demostrar si el programa es capaz de detectar diferencias estadísticamente significativas en un mismo segmento intestinal entre su estado normal y su estado isquémico.

Para ello, es necesario crear un fragmento isquémico controlado sobre un segmento intestinal de interés. Esto se puede lograr mediante la sección completa de una arcada vascular, con arteria y vena claramente identificadas.

En el cerdo, el mejor punto en el que lograr un control exacto de la isquemia tisular es a nivel de la arcada de la arteria y vena mesentérica inferior, que provoca una isquemia segmentaria únicamente a nivel del colon izquierdo que se encuentra sobre las mismas.

Dado que el colon depende de dos arcadas vasculares diferenciadas, por una parte, de la arteria mesentérica superior a nivel del ciego y del colon derecho, y por otra parte de la arteria mesentérica inferior a nivel del colon izquierdo y recto superior, la sección de la arteria mesentérica inferior no debería afectar a la vascularización del colon derecho.

Por este motivo, además del estudio del colon izquierdo como control (pre-sección arterial) e isquémico (tras la sección de la AMI), se estudia también la saturación del colon derecho como control del experimento, tanto antes de la sección de la AMI como en todos los tiempos de observación tras la sección de la misma.

3.8.2.1.- Grupo control

Este grupo hace referencia a todas las determinaciones sobre la saturación del ICG que se hacen tanto a nivel de la anastomosis del colon derecho como del colon izquierdo antes de la sección de la arteria y vena mesentérica inferior. Consta de dos fases diferentes, una fase abierta y una fase laparoscópica.

3.8.2.1.1.- Fase abierta

Se realiza una laparotomía media y se localiza el segmento de colon derecho y colon izquierdo de interés. Se selecciona la segunda asa de colon derecho (espiral) y el segmento de colon izquierdo que se encuentra en el centro de la arcada de la arteria y vena mesentérica inferior. Se seccionan ambos segmentos colónicos y se anastomosan de nuevo mediante una sutura continua termino-terminal con seda 3/0. Tras la confección de las anastomosis se cierra la laparotomía con una sutura continua de seda 0.

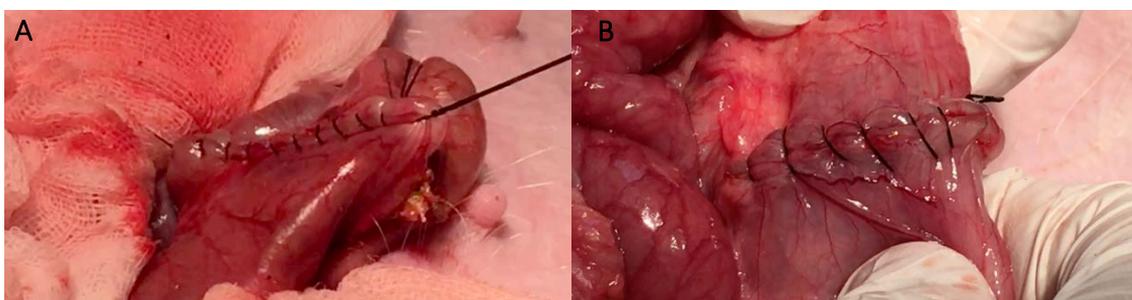


Figura 7. Anastomosis sobre el colon derecho (A) y sobre el colon izquierdo (B).

Se colocan los trócares laparoscópicos, de 10 mm a nivel de mesogastrio lateral derecho a la laparotomía media, para la introducción de la óptica laparoscópica. Trócar de 5 mm en flanco derecho y de 10 mm en flanco izquierdo para la introducción del aparataje laparoscópico.



Figura 8. Posición y distribución de los trócares con laparotomía media cerrada.

3.8.2.1.2.- Fase laparoscópica

Se introduce el aparataje laparoscópico y se trabaja a una PIA constante de 12 mmHg controlada por un insuflador autorregulable.

Se inyecta el ICG a una dosis de 0,2 mg/Kg a través de una vía periférica auricular y se inicia el registro de vídeo e imágenes. Se toman imágenes en modo estándar y Spectra A a partir de los 2 minutos tras la infusión del contraste, tanto de la anastomosis del colon derecho como del colon izquierdo.

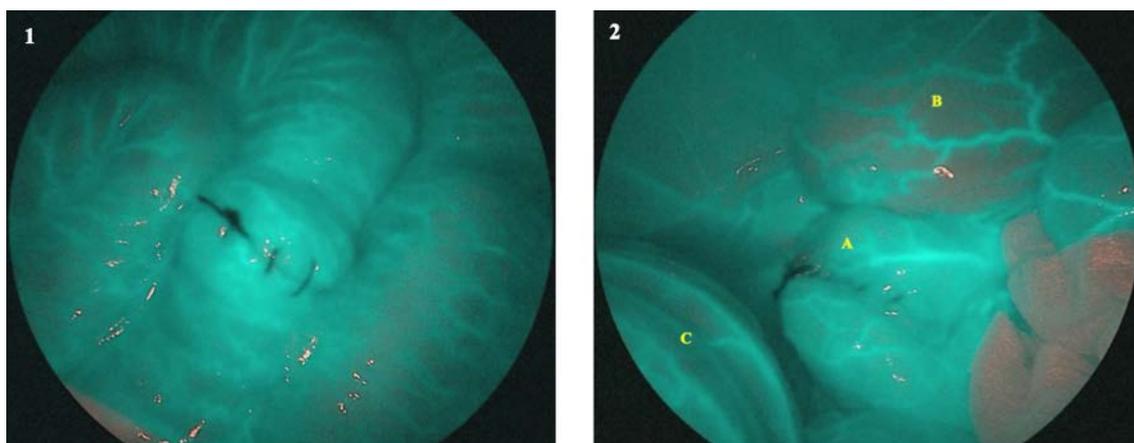


Figura 9 Imagen laparoscópica en modo Spectra A + ICG de anastomosis del colon derecho (A) e izquierdo (B) sin manipulaciones arteriales. En la imagen B se diferencian 3 estructuras representadas por las letras **A** (colon izquierdo), **B** (vejiga urinaria) y **C** (ciego lateralizado al lado izquierdo).

3.8.2.2.- Grupo de isquemia

Este grupo comprende todas las determinaciones de ICG que se hacen tras la sección de la arteria y vena mesentérica inferior a lo largo de las 2h de observación. Se analizarán de forma separada y agrupada todos los tiempos de observación.

3.8.2.2.1.- Fase abierta

Tras 30 minutos de la administración de la primera dosis de ICG, se accede a la cavidad abdominal de nuevo a través de la laparotomía media previa. A nivel de la anastomosis del colon izquierdo, se secciona la arcada de la arteria y vena mesentérica inferior 5 cm proximal y 5 cm distal a la anastomosis, creando un área de unos 10 cm sin vascularización.

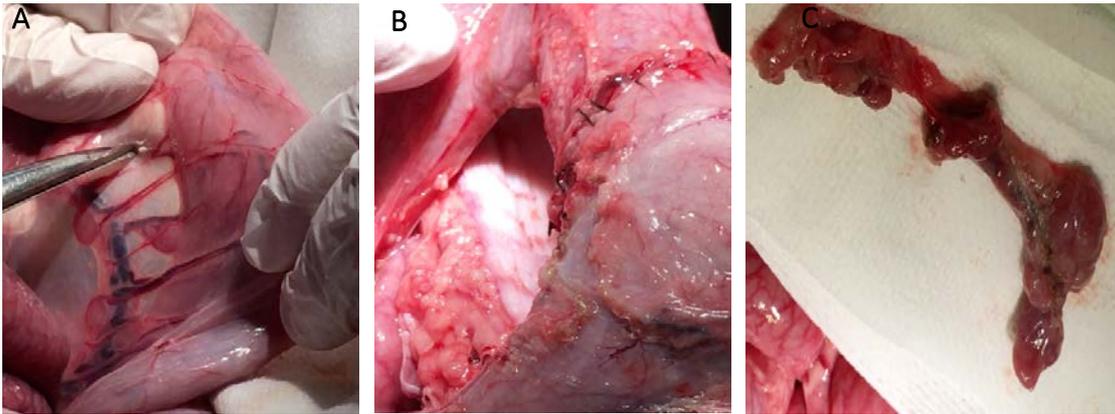


Figura 10. Sección de la arteria y vena mesentérica inferior. Arcada de la arteria y vena mesentérica inferior señalada antes de realizar la anastomosis sobre el colon izquierdo **(A)**. Arcada vascular de la arteria y vena mesentérica inferior seccionada **(B)**. Segmento de la sección de la arcada vascular **(C)**.

Una vez seccionada la arteria se inicia un temporizador de 15 minutos y se cierra de nuevo la laparotomía media mediante una sutura continua de seda 0.

3.8.2.2.2.- Fase laparoscópica

Se administra de nuevo una dosis de 0,2 mg/Kg de ICG a través de la vena auricular. Se toman imágenes en modo estándar y Spectra A a partir de los 2 minutos tras la infusión del contraste, tanto de la anastomosis del colon derecho como del colon izquierdo isquémico.

Este procedimiento se repite cada 30 minutos, en las mismas condiciones, hasta un máximo de 120 minutos (135 minutos tras la sección vascular).

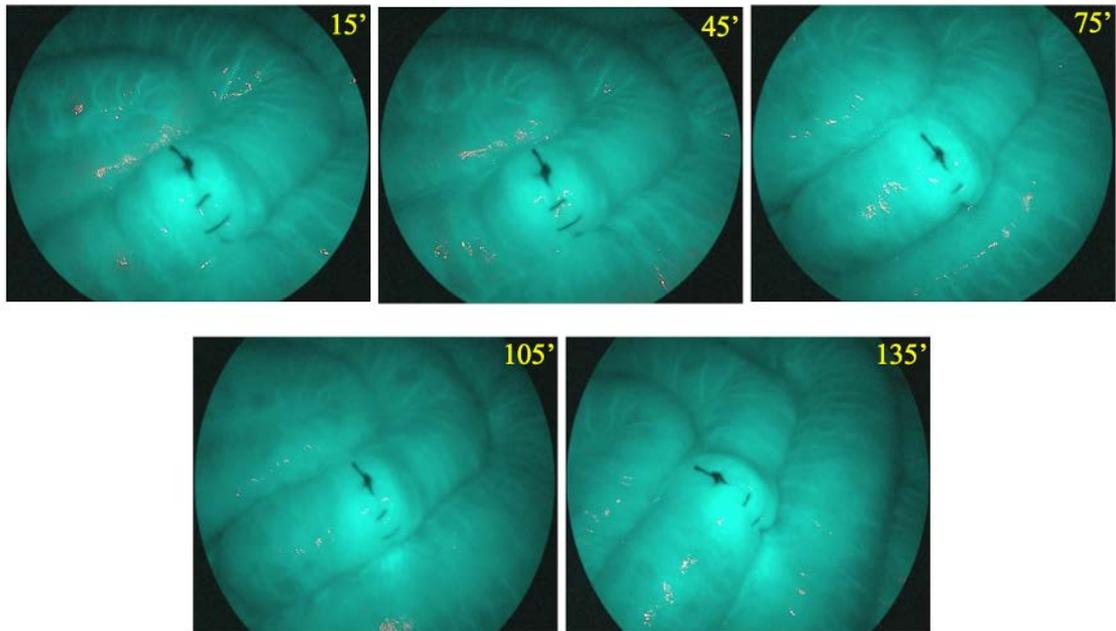


Figura 11. Imágenes de la anastomosis del colon derecho a lo largo de todo el experimento en los 120 minutos de isquemia, a partir de los 15 minutos de la sección de la arteria y vena mesentérica inferior.

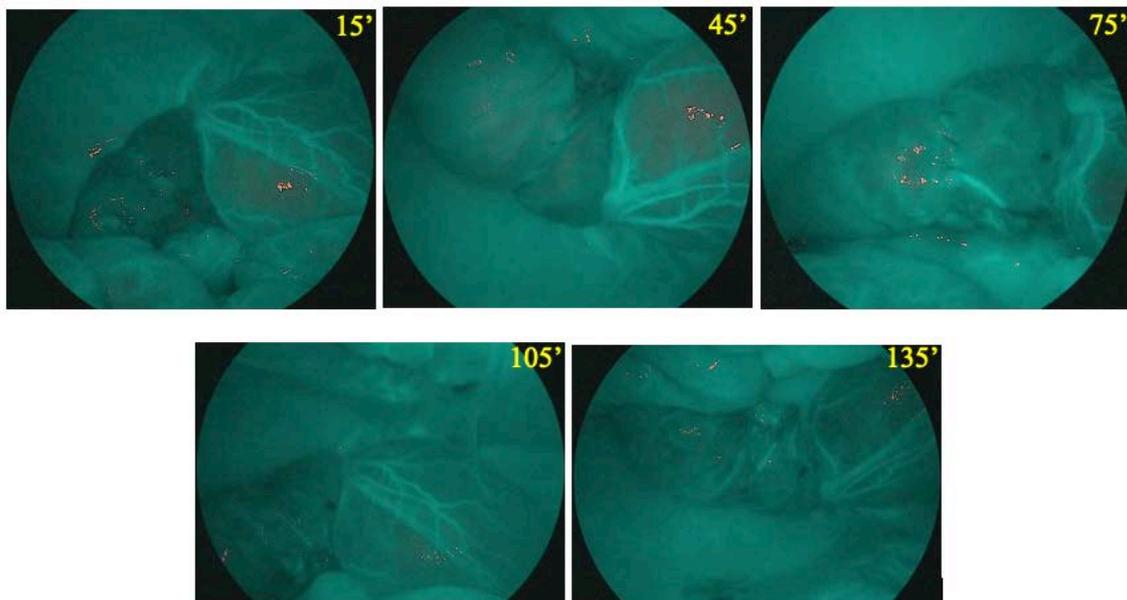


Figura 12. Imágenes de la anastomosis del colon izquierdo a lo largo de todo el experimento en los 120 minutos de isquemia, a partir de los 15 minutos de la sección de la arteria y vena mesentérica inferior.

3.8.3.- Modelo de modificación de la presión intraabdominal

En este modelo se estudia la saturación del IGC en 4 segmentos intestinales diferentes (ciego, colon derecho, colon izquierdo y recto) y a 5 presiones intraabdominales diferentes, a 10, 12, 15, 20 y 30 mmHg.

El objetivo del modelo es ver si existen diferencias detectables en la saturación del ICG entre las diferentes presiones intraabdominales a las que normalmente se trabaja en cirugía laparoscópica (entre los 10 y los 15 mmHg) y si hay cambios a presiones intraabdominales superiores como los 20 o 30 mmHg. Otros estudios han demostrado cambios hemodinámicos y a nivel de la perfusión de la mucosa como consecuencia del aumento de la presión intraabdominal (20, 30 y 40 mmHg).

El modelo comprende 2 fases quirúrgicas, una abierta, para la colocación del aparataje laparoscópico, y una laparoscópica, donde se miden las saturaciones del ICG en los diferentes segmentos y a diferentes presiones.

3.8.3.1.- Fase abierta

Se colocan los trócares laparoscópicos, de 10 mm a nivel de mesogastrio y trócar de 10 mm en flanco derecho y de 5 mm en flanco izquierdo para la introducción del aparataje laparoscópico.

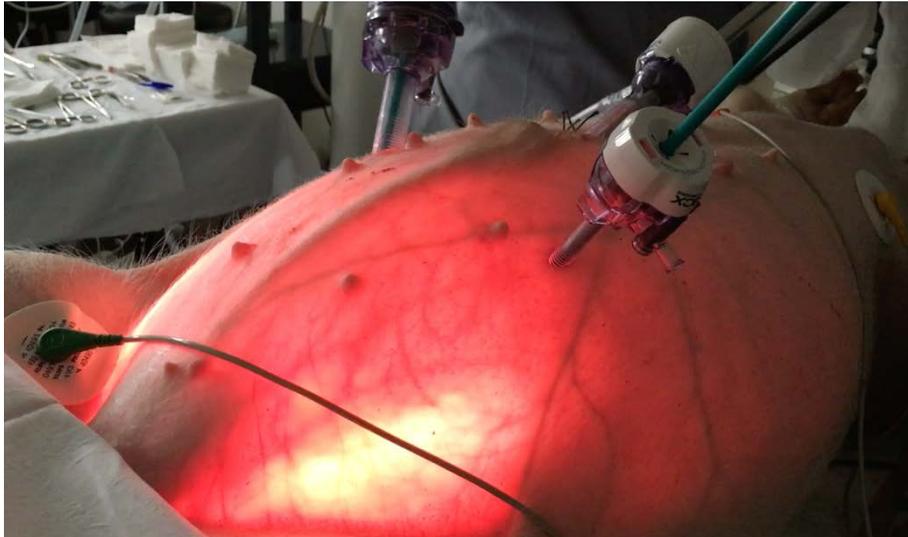


Figura 13. Disposición de los trócares en el cerdo antes de iniciar la fase laparoscópica.

3.8.3.2.- Fase laparoscópica

La fase laparoscópica se divide en 5 tiempos de observación diferentes. En todos ellos, antes de la toma de las imágenes de interés, se administra una dosis de 0,2 mg/kg de ICG y se espera 2 minutos tras la infusión del contraste para tomar las imágenes siempre en el mismo tiempo tras la administración y en el mismo orden, siempre en ciego, seguido del colon derecho, colon izquierdo y finalmente el recto, con dos imágenes para cada segmento, una en modo Normal y otra en modo Spectra A.

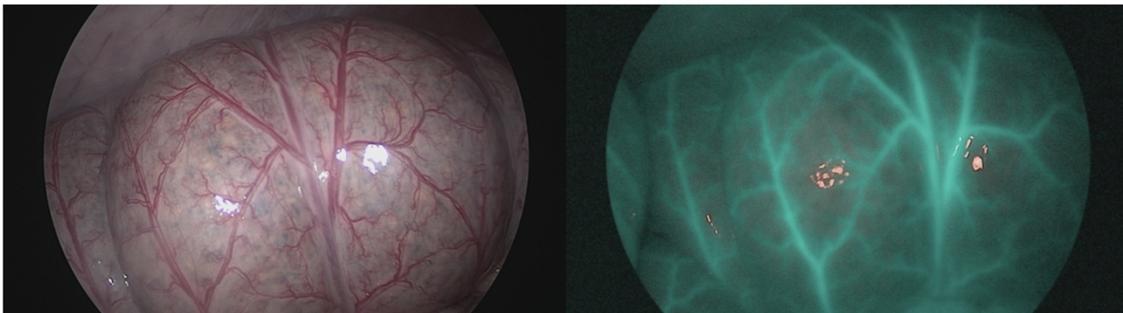


Figura 14. Ciego en modo Normal y Spectra A + ICG.

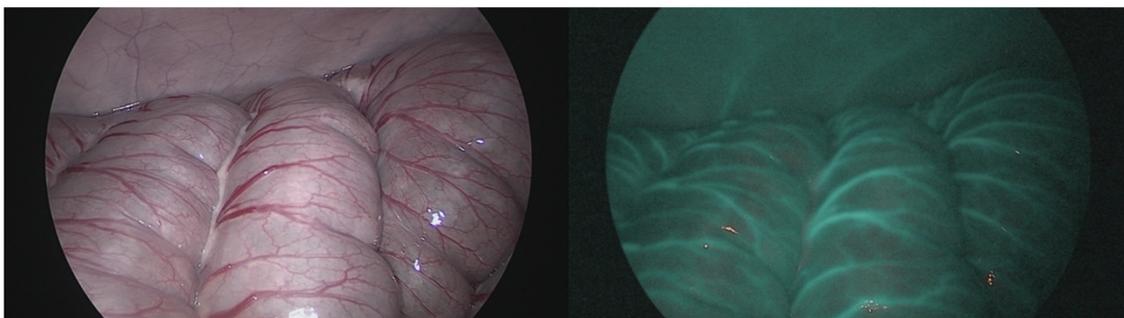


Figura 15. Colon derecho en modo Normal y Spectra A + ICG.

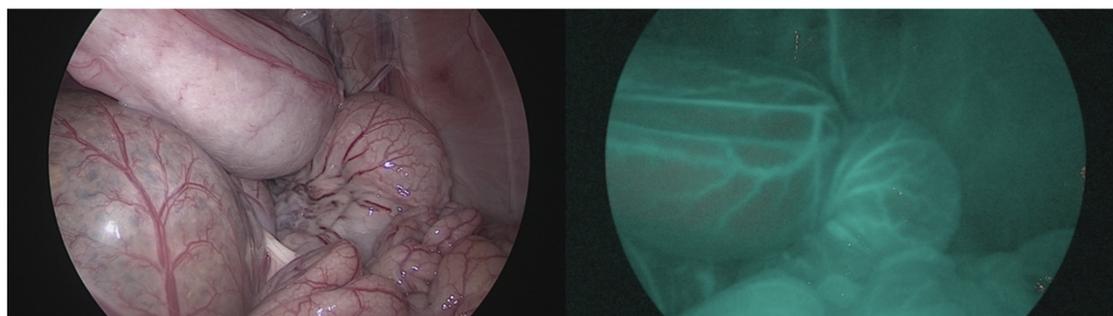


Figura 16. Colon izquierdo en modo Normal y Spectra A + ICG.

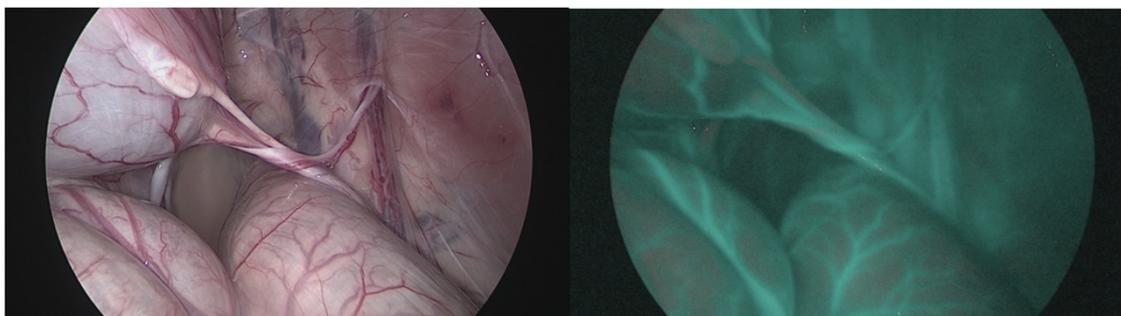


Figura 17. Recto en modo Normal y Spectra A + ICG.

La primera determinación de saturación se hace a 10 mmHg. Partiendo del cerdo en estado basal, sin neumoperitoneo, se insufla aire a un flujo de 3 L/min hasta conseguir una presión uniforme de 10 mmHg con el insuflador autorregulable. Tras conseguir una presión estable, se espera hasta la adecuación de las constantes hemodinámicas para que el animal se adapte a la nueva PIA. Una vez adaptadas las constantes, se administra el ICG y se inicia la toma de imágenes en modo normal y Spectra A de la forma descrita.

Este procedimiento se repite para las 4 presiones restantes, 12, 15, 20 y 30 mmHg, dejando un tiempo entre la administración de contraste y la nueva administración de ICG de 30 minutos exactamente, para asegurar el lavado del mismo del torrente circulatorio y evitar imágenes de acúmulo de contraste.

3.9.- MÉTODO DE CUANTIFICACIÓN Y ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES

Todos los procedimientos se registran en forma de vídeo desde el inicio hasta el final, con toma de imágenes estáticas en cada segmento y tiempo de interés. Estas imágenes son procesadas posteriormente mediante el programa SERGREEN.

Utilizando la herramienta del programa de crear áreas de estudio predeterminables, se analizan los segmentos de interés aplicando cuadrados con tamaños de 10x10 píxeles, resultando en matrices independientes de 100 píxeles por cada observación. De esta matriz el programa genera un documento Excel®, un histograma, un boxplot y una imagen de comprobación para demostrar el área que se ha analizado.

Para ofrecer resultados uniformes, el análisis de las imágenes no se realiza en 1 único punto, sino que se realiza un muestreo de 10 áreas diferentes, todas ellas con cuadrados del mismo tamaño (10x10), resultando en un total de 1000 píxeles por imagen (10 cuadrados por cuadrados de 100 píxeles) lo más próximos al centro de la imagen. Para cada uno de los modelos de interés se detalla dónde y cómo se han tomado las imágenes que se procesan posteriormente.

3.9.1.- Análisis de las imágenes en modelo de validación a 10 mmHg

En este modelo inicial las imágenes se procesan con el objetivo de determinar si el programa es capaz de detectar diferencias entre áreas que corresponden a vasos sanguíneos visibles y áreas que no contienen un vaso evidente y en que su apariencia de verde es uniforme. El ojo humano es capaz de diferenciar claramente estas estructuras que quedan delimitadas por su diferente intensidad de verde.

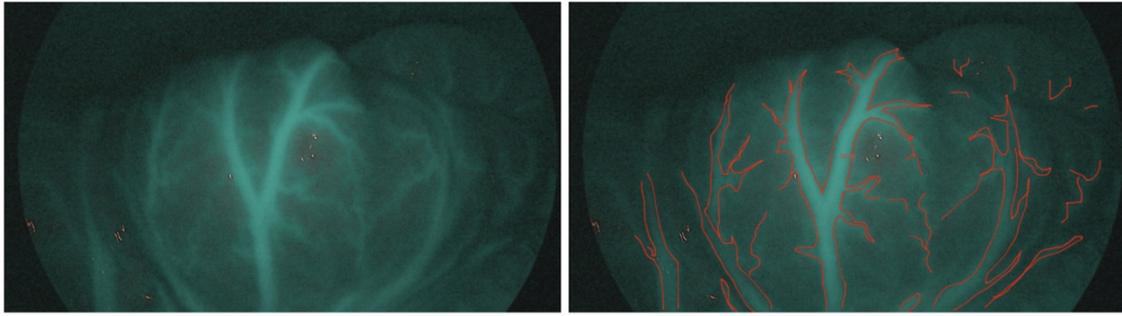
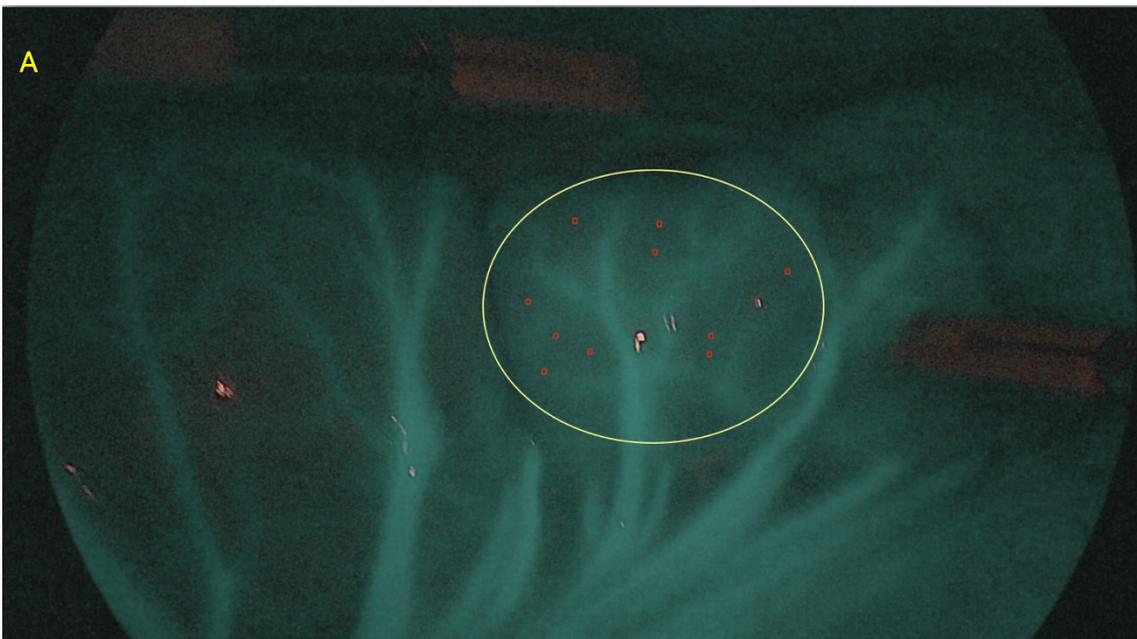


Figura 18. Áreas con vasos visibles identificables por el ojo humano. Se resaltan en la imagen las áreas con vasos visibles evidentes para destacar sobre qué se realizarán las determinaciones en este modelo.



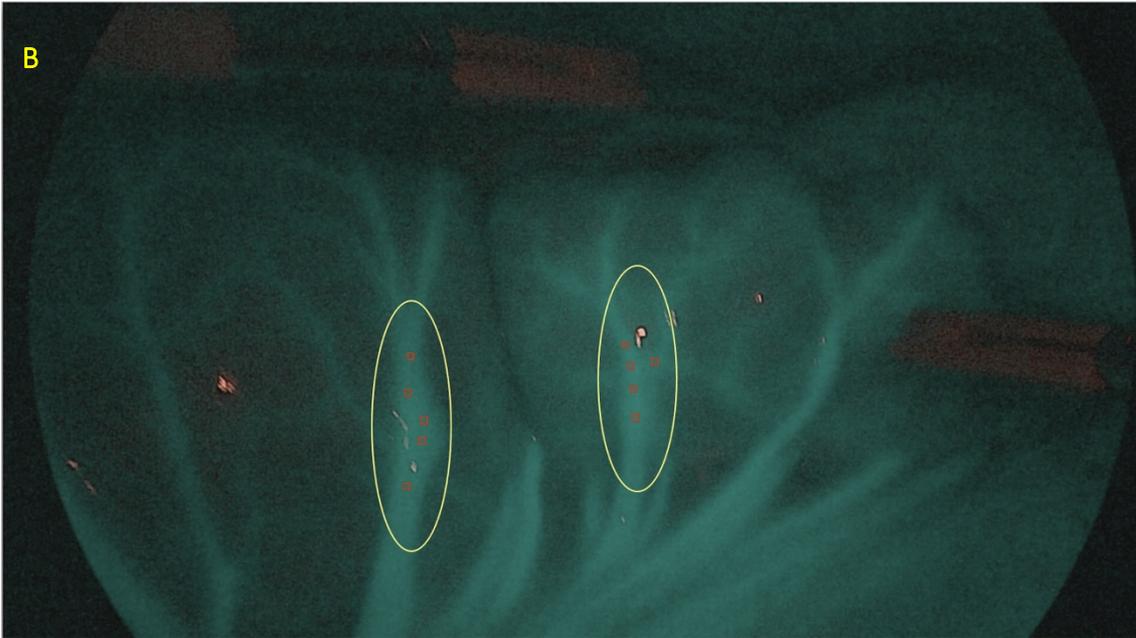


Figura 19. Áreas de análisis sobre ciego en áreas sin vaso visible y de vaso visible evidente. Análisis de imagen de ciego donde se toman muestras con cuadrados de 10x10 sobre 10 áreas con vascularización uniforme sin vaso visible evidente (**A**) y 10 áreas que corresponden al trayecto de dos vasos sanguíneos (**B**), siguiendo el esquema comentado en la imagen previa.

Estos cuadrados se realizan sobre las porciones más centrales de la imagen para cada segmento y cada cerdo.

3.9.2.- Análisis de las imágenes en el modelo de isquemia intestinal

A nivel de la anastomosis, entre 1 y 2 cm proximal y distal a la línea de sutura, se registran 10 áreas de interés en todas las imágenes obtenidas, 5 en cada lateral, tanto del colon derecho como del izquierdo, en áreas de vascularización uniforme sin vaso visible evidente. Estas áreas son todas ellas de cuadrados de 10x10 píxeles. En total se obtiene la información de 1000 píxeles por cada segmento de interés

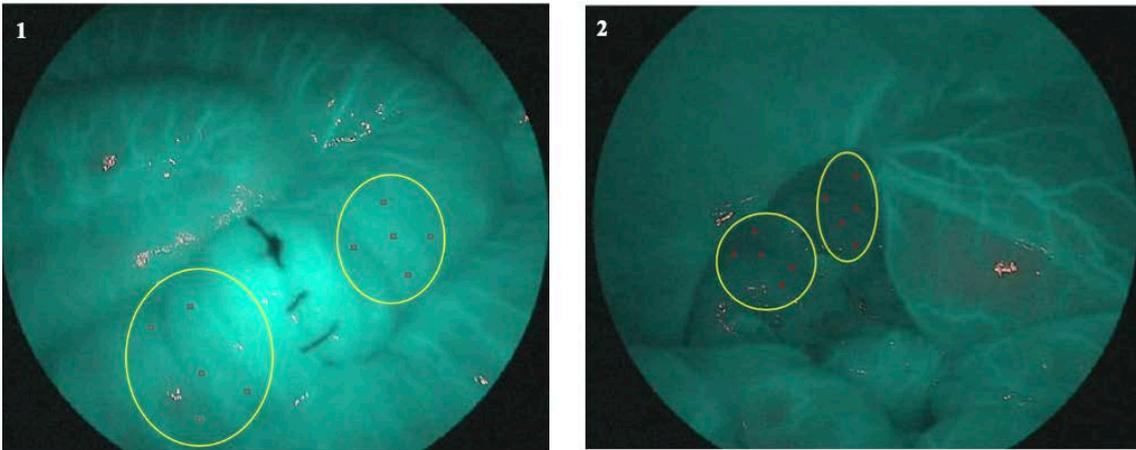


Figura 20. Determinaciones sobre la anastomosis del colon derecho, proximales y distales a la misma a una distancia de entre 1-2cm. **(1).** Determinaciones sobre la anastomosis del colon izquierdo, proximales y distales a la misma a una distancia de entre 1-2cm **(2).**

Esto se repite en todos los tiempos de observación tanto para el colon derecho como para el colon izquierdo.

3.9.3.- Análisis de las imágenes en el modelo de modificación de la PIA

En este modelo se analizan las imágenes de todos los segmentos intestinales para cada una de las presiones de interés (10, 12, 15, 20 y 30 mmHg) siempre sobre áreas sin vaso visible evidente. Se realizan 10 determinaciones con cuadrados de 10x10 píxeles en las porciones más centrales de la imagen, obteniendo un total de 1000 píxeles por área de interés.

3.10.- MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y DE CÁLCULO

Se toma como variable principal la saturación de ICG obtenida mediante la aplicación del programa SERGREEN sobre las imágenes de interés. Para determinar si las distribuciones siguen una distribución normal se aplica la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Los resultados se expresan en forma de medias para cada segmento. Esta media de cada segmento es la media muestral de los cerdos para cada segmento y cada tiempo de observación.

Para comparaciones entre dos medias se utiliza la T-student, mientras que para comparaciones entre diferentes medias se utiliza el test de ANOVA al seguir distribuciones equiparables a la normal.

El modelo de isquemia intestinal permite el cálculo del decrecimiento de la saturación del segmento isquémico respecto del normovascularizado. Describimos 2 decrecimientos diferentes según si los medimos de forma absoluta o relativa.

El Decrecimiento Medio Absoluto de la Saturación del ICG (DMASI) se calcula como la Saturación Media de ICG del colon izquierdo PRE-Isquémico (MSIPrel) menos la Media de la Saturación media de ICG de todas las determinaciones de saturación del colon izquierdo POST-Isquémico (MSIPostI).

$$DMASI = SMIPrel - SMIPostI$$

Describimos el decrecimiento medio relativo de la saturación del ICG (DMRSI) que se calcula como la unidad menos la división (odds) del área no vascularizada (MSIPostI) respecto la vascularizada (MSIPrel) del colon izquierdo. Esto se puede expresar como un porcentaje de decrecimiento relativo multiplicándolo por 100.

$$DMRI = \left(1 - \frac{MSIPostI}{MSIPrel}\right) \times 100$$

4.- RESULTADOS

4.- RESULTADOS

Se describen los resultados de forma separada para cada uno de los modelos descritos en el apartado 3 de la sección materiales y métodos. En primer lugar, se demuestran los resultados del programa SERGREEN al aplicarse en un modelo de 10 mmHg sin manipulaciones quirúrgicas, con el objetivo de establecer las áreas de saturación más uniforme y sujetas a menor variabilidad.

En segundo lugar, se describen los cambios en la saturación de ICG en un modelo de isquemia intestinal. Por último, se describen los cambios en la saturación de ICG en un modelo de modificaciones de la PIA.

4.1.- MODELO DE ANÁLISIS A 10 mmHg. APLICABILIDAD DEL PROGRAMA

Se han recogido los datos de los 8 animales de experimentación y de todos los segmentos a excepción del recto del cerdo número 7 debido a problemas en la interposición del líquido peritoneal y mala exposición del recto.

Se analiza de forma separada las áreas con vaso sanguíneo evidente y las áreas de vascularización uniforme sin vaso sanguíneo evidente a nivel del ciego, colon derecho, colon izquierdo y recto.

4.1.1.- Resultados del análisis en áreas de vascularización uniforme sin vaso visible

En las áreas sin vaso visible, a nivel del ciego a 10 mmHg los valores son de 91,5 (IC95%: 73,9-119,8), de 107,3 (IC95%: 91,7-122,9) para el colon derecho, de 130,3 (IC95%: 99,3-161,2) para el colon izquierdo y de 118,1 (IC95%: 93,7-142,5) para el recto.

Las medias de cada cerdo para cada segmento a nivel de áreas sin vaso visible evidente se resumen en la siguiente tabla.

Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 10 mmHg				
Segmentos				
Cerdo	Ciego	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
1	72,01	88,64	98,87	87,02
2	59,09	99,14	96,39	90,30
3	85,62	95,77	124,90	128,35
4	94,89	145,91	122,70	127,31
5	98,37	95,39	115,19	144,77
6	92,56	99,30	130,08	97,46
7	134,45	119,28	139,56	
8	137,61	114,82	214,34	151,53

Tabla 2. Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 10 mmHg por segmento y cerdo.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, sin diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p = 0,129$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura.

Comparaciones	Prueba T para comparación de medias entre segmentos en áreas sin vaso a 10 mmHg		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Ciego vs. Colon Derecho	0,388	-35,6	14,7
Ciego vs. Colon Izquierdo	0,59	-68,4	1,5
Ciego vs. Recto	0,151	-51,4	8,9
Colon derecho vs. Colon izquierdo	0,140	-54,4	8,5
Colon derecho vs. Recto	0,371	-36,1	14,4
Colon izquierdo vs. Recto	0,484	-24,3	48,6

Tabla 3. Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso visible a 10 mmHg.

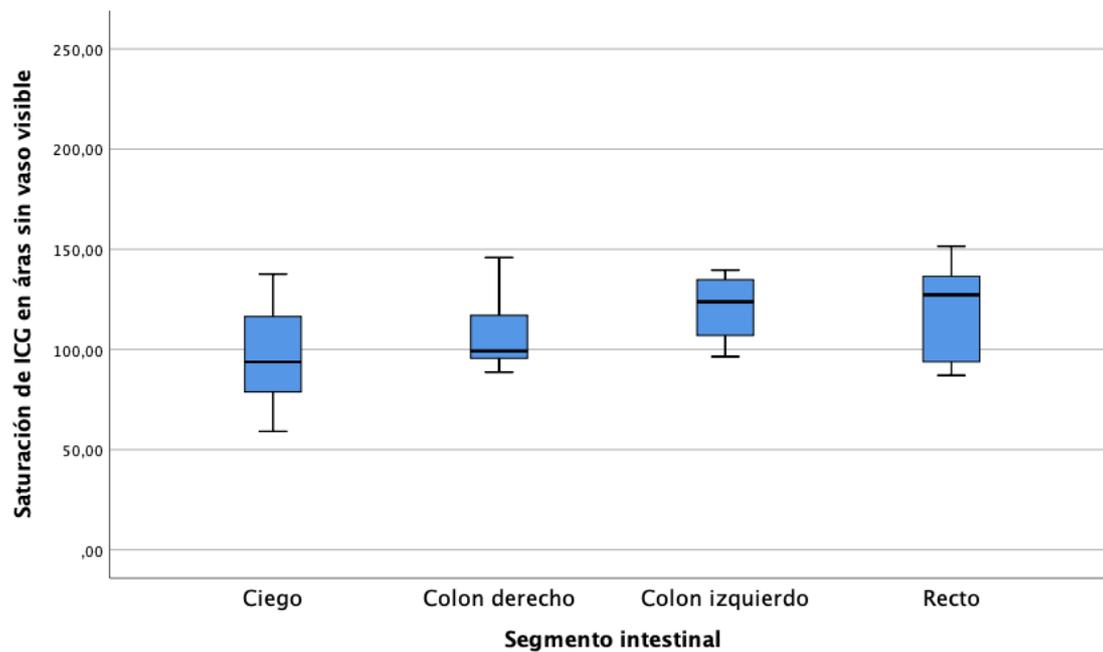


Figura 21. Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 10 mmHg

4.1.2.- Resultados del análisis sobre áreas de vaso visible

En las áreas con vaso visible, a nivel del ciego a 10 mmHg los valores de saturación de ICG son 154,5 (IC95%: 123,5-185,6), de 153,9 (IC95%: 132,2-175,5) para el colon derecho, de 179,1 (IC95%: 145,5-212,6) para el colon izquierdo y de 165,1 (IC95%: 135-195,2) para el recto.

Las medias de cada cerdo para cada segmento a nivel de áreas de vaso visible evidente se resumen en la siguiente tabla.

Medias de saturación de ICG en áreas de vasos visibles a 10 mmHg				
Segmentos				
Cerdo	Ciego	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
1	111,21	122,65	122,89	118,89
2	116,60	152,67	139,90	132,66
3	123,59	125,54	163,75	165,94
4	144,59	197,11	191,12	207,18
5	168,72	140,77	163,47	180,98
6	162,52	144,65	201,19	153,42
7	204,76	176,17	200,31	
8	204,39	171,31	249,86	196,81

Tabla 4. Medias de saturación de ICG en áreas de vasos visibles a 10 mmHg por segmento y cerdo.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, sin diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p = 0,435$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura.

Comparaciones	Prueba T para comparación de medias entre segmentos en áreas de vasos visibles a 10 mmHg		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Ciego vs. Colon Derecho	0,966	-33,6	35,0
Ciego vs. Colon Izquierdo	0,225	-66,0	16,9
Ciego vs. Recto	0,570	-49,8	28,6
Colon derecho vs. Colon izquierdo	0,158	-61,4	11,0
Colon derecho vs. Recto	0,469	-43,9	21,3
Colon izquierdo vs. Recto	0,477	-27,2	55,1

Tabla 5. Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas de vaso visible a 10 mmHg.

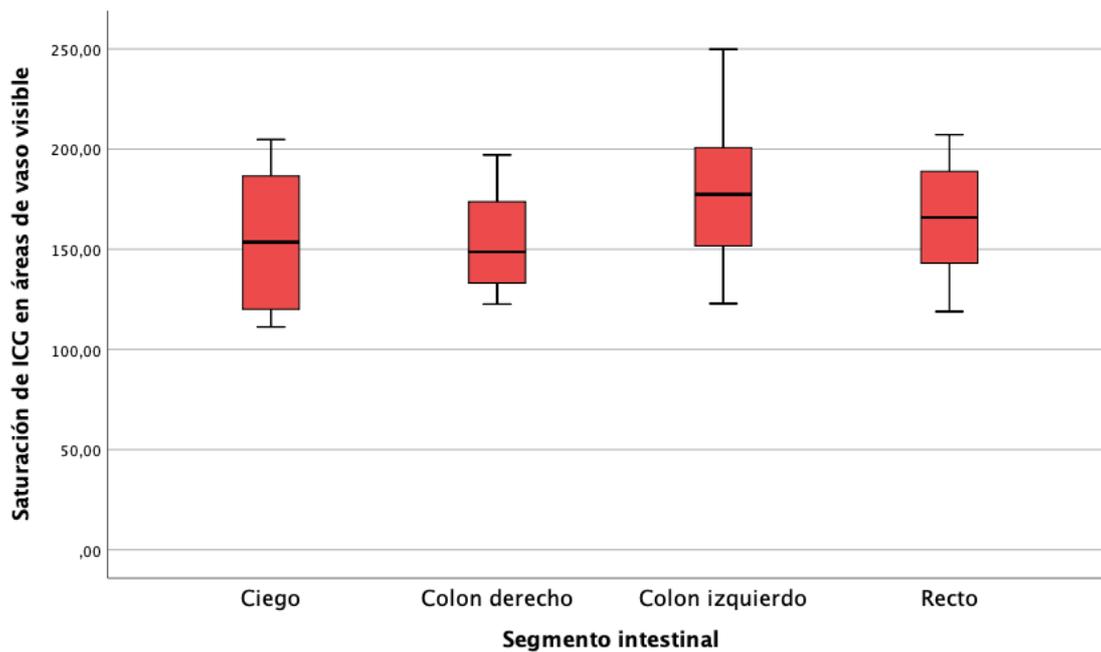


Figura 22. Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas de vaso visible evidente entre segmentos.

4.1.3.- Comparación entre áreas sin vaso visible y con vaso visible

Dada la comparabilidad de las medias de saturación de ICG entre los diferentes segmentos trabajando a presiones de 10 mmHg, se puede hacer un análisis agrupado de la media muestral de las áreas sin vaso visible evidente y la media muestral de las áreas sobre vasos visibles. Esta comparación de medias muestrales tiene diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Si realizamos una comparación pormenorizada por segmentos, existen diferencias en cada uno de ellos, como se describe en la siguiente tabla y figura

Comparaciones	Prueba T para comparación de medias de cada segmento entre las áreas sin vaso visible y las áreas de vaso visible			
	Significación (bilateral)		Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Ciego	0,003	-92,7	-22,2	
Colon derecho	0,001	-93,0	-22,3	
Colon izquierdo	0,024	-90,2	-7,4	
Recto	0,012	-81,5	-12,5	

Tabla 6. Comparaciones independientes entre áreas con vaso visible y sin vaso visible en cada segmento intestinal. En todos los segmentos puede apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre las áreas con vaso visible y sin vaso evidente, reflejando estadísticamente que el programa puede diferenciar las áreas que el ojo humano ve como independientes.

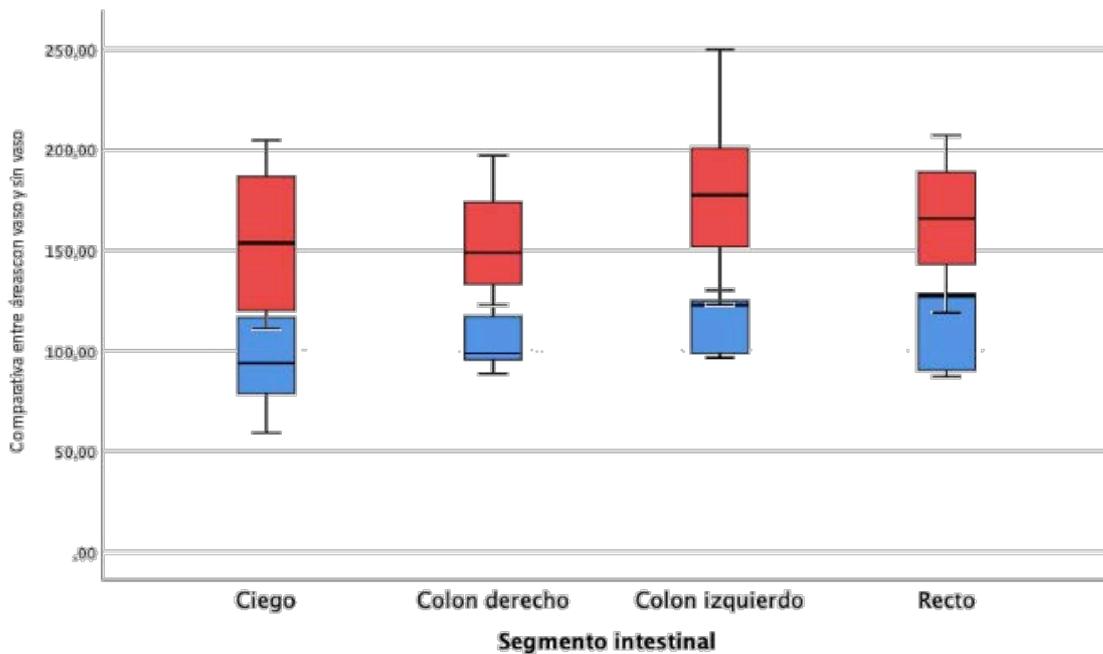


Figura 23. Figura comparativa de boxplots entre áreas sin vaso visible y áreas de vaso visible. Las mediciones son congruentes entre los diferentes segmentos, sin diferencias estadísticamente significativas, siendo comparables entre ellos. Las áreas de vaso visible en determinados segmentos como el colon izquierdo se acercan al límite superior del sistema RGB (255).

4.2.- MODELO DE ISQUEMIA INTESTINAL

Se han recogido los datos de los 8 cerdos, excluyéndose los datos correspondientes al cerdo 3 desde la sección de la arteria mesentérica inferior y del cerdo 2 y 8 a partir del minuto 105 post-isquemia por parada cardiorrespiratoria en los 3 casos. Se excluyen también las saturaciones pre-isquemia del cerdo 4, tanto del colon derecho como izquierdo, por mal control del tiempo en esta fase.

Se describen los resultados según los 2 bloques descritos y se comparan los resultados pre-isquemia y post-isquemia.

4.2.1.- Grupo control

La saturación media del colon derecho es de 134,2 (IC95%: 116,3-152,0) i del izquierdo de 147 (IC95%: 134,7-159,3). Las medias de saturación de ICG del colon derecho e izquierdo pre-isquemia para cada cerdo se expresan en la siguiente tabla.

Cerdo	Saturación media de ICG	
	Colon derecho Pre-isquemia	Colon izquierdo Pre-isquemia
1	152,57	156,90
2	159,43	137,10
3	143,42	167,29
4		
5	103,08	137,39
6	121,19	130,66
7	130,77	143,49
8	128,72	155,99

Tabla 7. Saturaciones medias del colon derecho e izquierdo pre-isquemia para cada cerdo.

Cuando comparamos las medias de los dos segmentos no se hallan diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,174$), lo que hace los dos segmentos comparables entre ellos antes de la sección de la AMI.

4.2.2.- Grupo de isquemia

4.2.2.1.- Colon derecho

En el colon derecho no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tiempos de observación a lo largo del procedimiento, manteniéndose estable durante todo el experimento (Media: 140; IC95%: 134,2-145,7. ANOVA $p = 0,889$).

Los valores medios para cada cerdo y cada tiempo de observación del colon derecho se expresan en la siguiente tabla.

Saturación media de ICG en el colon derecho					
Tiempo tras la sección de la AMI (minutos)					
Cerdo	15	45	75	105	135
1	163,80	156,84	170,54	155,68	162,36
2	174,84	167,98	165,34		
3					
4	126,81	134,46	136,31	129,70	126,07
5	99,80	126,00	128,37	133,71	122,30
6	123,98	129,96	132,34	129,63	138,74
7	133,30	138,58	141,98	142,63	143,20
8	151,93	146,11	145,57		

Tabla 8. Saturación media de ICG en el colon derecho a lo largo del tiempo de observación tras la sección de la AMI para cada cerdo.

Cuando se compara la media de saturación del colon derecho pre-isquemia de forma individual con cada una de las determinaciones tras la sección de la arcada vascular, no se hallan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas, como se demuestra en la siguiente tabla.

Pruebas T para la comparación independiente del colon derecho pre-isquémico con todos los tiempos de observación tras la sección de la AMI						
	N	Media	Desviación estándar	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Pre-isquemia	7	134,1686	19,31546			
15' Tras la sección de la AMI	7	139,2086	25,85135	,687	-31,61512	21,53512
45' Tras la sección de la AMI	7	142,8471	15,14686	,368	-28,89268	11,53554
75' Tras la sección de la AMI	7	145,7786	16,24581	,247	-32,39476	9,17476
105' Tras la sección de la AMI	5	138,2700	11,07933	,681	-25,65616	17,45330
135' Tras la sección de la AMI	5	138,5340	15,87755	,688	-27,87441	19,14355

Tabla 9. Comparaciones independientes entre el control del colon derecho pre-isquemia y cada una de las medias en cada tiempo de observación de isquemia tras la sección de la AMI.

4.2.2.2.- Colon izquierdo

En el colon izquierdo no se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los distintos tiempos de observación dentro del periodo de isquemia, manteniéndose estable durante todo el experimento una vez seccionada la arcada vascular (Media: 99,1; IC95%: 93,5-104,7; ANOVA $p = 0,385$).

Los valores medios para cada cerdo y cada tiempo de observación del colon izquierdo se expresan en la siguiente tabla.

Saturación media de ICG en el colon izquierdo					
Tiempo tras la sección de la AMI (minutos)					
Cerdo	15	45	75	105	135
1	74,27	102,50	112,06	78,92	89,75
2	126,93	135,27	136,91		
3					
4	90,72	83,40	82,15	85,21	90,04
5	87,42	97,17	84,61	97,46	90,70
6	107,12	102,60	104,77	103,61	104,70
7	91,04	111,16	93,94	94,16	96,59
8	91,04	112,39	112,99		

Tabla 10. Saturación media de ICG en el colon izquierdo a lo largo del tiempo de observación tras la sección de la AMI para cada cerdo.

Cuando se compara la media del control con la media de todas las determinaciones post-isquémicas se detectan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

Del mismo modo sucede comparando el control pre-isquemia con cada una de las medias de cada tiempo de observación a lo largo del experimento, mostrando diferencias estadísticamente significativas, como se describe en la siguiente tabla.

Pruebas T para la comparación independiente del colon izquierdo pre-isquémico con todos los tiempos de observación tras la sección de la AMI						
	N	Media	Desviación estándar	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Pre-isquemia	7	146,9743	13,29278			
15' Tras la sección de la AMI	7	95,5057	16,83993	,000	33,80077	69,13637
45' Tras la sección de la AMI	7	106,3557	15,99919	,000	23,48885	57,74829
75' Tras la sección de la AMI	7	103,9186	19,07877	,000	23,90663	62,20480
105' Tras la sección de la AMI	5	91,8720	9,82825	,000	39,41066	70,79391
135' Tras la sección de la AMI	5	94,3560	6,42648	,000	38,17602	67,06055

Tabla 11. Comparaciones independientes entre el control del colon izquierdo pre-isquemia y cada una de las medias en cada tiempo de observación de isquemia tras la sección de la AMI.

De forma más visual, podemos expresar los resultados de las comparativas entre los diferentes segmentos de la siguiente manera, en forma de boxplots, apreciando las modificaciones de la saturación media por segmento a lo largo de los tiempos de observación.

La gráfica 1 y 2 representan la evolución de las saturaciones de forma independiente, con una línea de puntos que une los valores medios de cada caja.

La superposición de las líneas (gráfica 3) muestra como las medias se comportan de forma congruente, tanto para el colon derecho como para el colon izquierdo, con variaciones mínimas, sin volverse a cruzar y manteniéndose constantes a lo largo de todo el tiempo de isquemia.

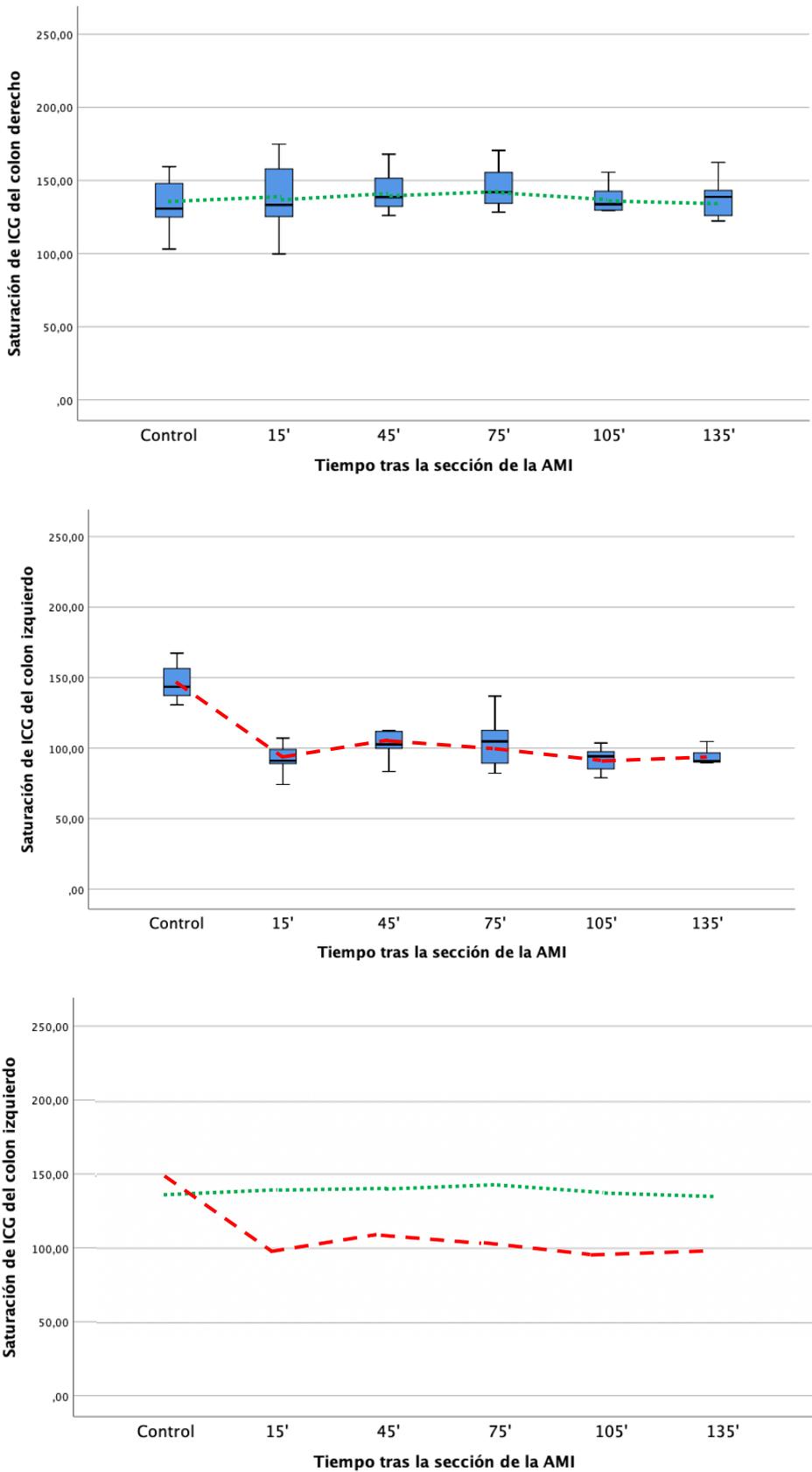


Figura 24. Comparación entre las evoluciones de la saturación del ICG en el colon derecho e izquierdo.

El decrecimiento medio absoluto en la saturación del ICG del colon izquierdo es de 47,9 puntos (IC95%: 35,2-60,6) y el decrecimiento relativo de la isquemia respecto la no isquemia del 32,6%.

$$AMISD = MISPreI - MISPostI = 146,9743 - 99,0839 = 47,8904 \approx 47,9$$

$$RMISD = \left(1 - \frac{MISPostI}{MISPreI}\right) \times 100 = \left(1 - \frac{99,0839}{146,9743}\right) \times 100 = 32,5842001 \approx 32,6 \%$$

4.3.- MODELO DE MODIFICACIÓN DE LA PRESIÓN INTRAABDOMINAL

A continuación, se describen los resultados en diferentes apartados, según el punto de vista del análisis. Se presentarán por cada presión intraabdominal, en apartados diferentes, y por cada segmento, también de forma independiente.

Quedan excluidas, de este análisis por apartados, las medias de saturación del colon izquierdo del cerdo 8 entre los 12 y los 30 mmHg y del cerdo 5 y 7 a los 30 mmHg, así como las medias de saturación del recto del cerdo 7 entre los 10 y los 30 mmHg, del cerdo 5 entre los 20 y los 30 mmHg y la del cerdo 6 a 30 mmHg. Todas estas medias se excluyen por no poder analizar estos segmentos de forma independiente debido a la interposición de líquido peritoneal contaminado de ICG, quedando la imagen infrarroja completamente velada por el mismo.

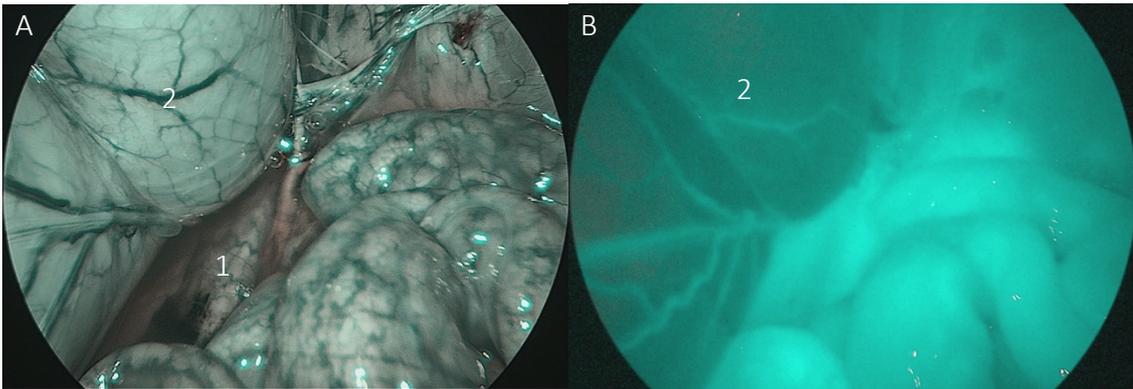


Figura 25. Problemática con el acúmulo de líquido peritoneal contaminado por ICG. En la imagen A se puede apreciar el recto (1) por detrás de la vejiga (2). Este se encuentra cubierto por líquido peritoneal que se ha ido acumulando durante el procedimiento. En la imagen B este líquido contiene ICG por lo que al entrar en modo infrarrojo opacifica completamente lo que se encuentra debajo de él, dejando de ser transparente.

4.3.1.- Resultados agrupados por presión intraabdominal

4.3.1.1.- Resultados por segmento a 10 mmHg

Los resultados correspondientes a este apartado han sido resumidos en el apartado 4.1.1, ya que los resultados de este apartado están a una presión de 10 mmHg.

4.3.1.2.- Resultados por segmento a 12 mmHg

En las áreas sin vaso visible, a nivel del ciego a 12 mmHg los valores son de 107,1 (IC95%: 84,9-129,4), de 124,4 (IC95%: 107,8-141,0) para el colon derecho, de 147,6 (IC95%: 118,8-176,4) para el colon izquierdo y de 141,4 (IC95%: 110,8-172,0) para el recto. Estos datos son el resultado de las medias de cada cerdo para cada segmento. Estas medias por cada cerdo se resumen en la siguiente tabla.

Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 12 mmHg				
Segmentos				
Cerdo	Ciego	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
1	72,587	116,527	135,626	120,285
2	80,451	110,33	113,215	123,269
3	96,537	105,045	154,646	176,404
4	114,486	122,056	167,485	128,906
5	106,09	160,93	159,724	161,975
6	107,594	115,156	167,087	146,482
7	120,023	115,541	131,085	
8	159,263	149,41		158,145

Tabla 12. Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 12 mmHg por segmento y cerdo.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, hallando diferencias entre los distintos segmentos (ANOVA $p = 0,005$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura, destacando diferencias estadísticamente significativas únicamente cuando comparamos los valores entre el ciego con el colon izquierdo y recto. No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre el resto de segmentos.

Prueba T para comparación de medias entre segmentos en áreas sin vaso a 12 mmHg			
Comparaciones	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Ciego vs. Colon Derecho	0,164	-42,4	7,9
Ciego vs. Colon Izquierdo	0,007	-66,8	-13,0
Ciego vs. Recto	0,010	-65,2	-10,6
Colon derecho vs. Colon izquierdo	0,050	-45,2	0,0
Colon derecho vs. Recto	0,075	-43,8	2,4
Colon izquierdo vs. Recto	0,868	-22,7	26,5

Tabla 13. Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 12 mmHg.

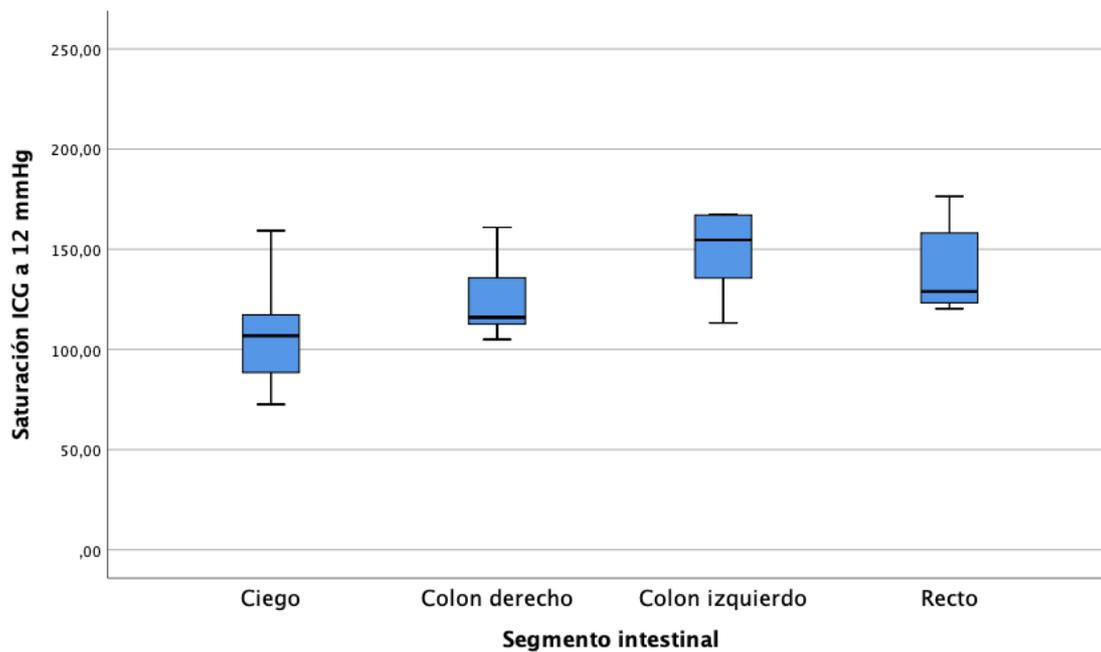


Figura 26. Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 12 mmHg.

4.3.1.3.- Resultados por segmento a 15 mmHg

En las áreas sin vaso visible, a nivel del ciego a 15 mmHg los valores son de 121,1 (IC95%: 93,2-148,9), de 129,5 (IC95%: 116,4-142,5) para el colon derecho, de 155,2 (IC95%: 141,0-169,3) para el colon izquierdo y de 161,0 (IC95%: 129,9,8-192,0) para el recto. Estos datos son el resultado de las medias de cada cerdo para cada segmento. Estas medias por cada cerdo se resumen en la siguiente tabla.

Cerdo	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 15 mmHg			
	Segmentos			
	Ciego	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
1	78,647	119,956	149,981	151,745
2	78,245	118,35	149,224	142,125
3	96,75	113,617	160,497	203,856
4	124,45	110,214	143,711	146,098
5	153,464	144,142	159,913	138,725
6	131,087	139,753	172,341	189,441
7	139,522	138,135	167,589	
8	166,274	151,448		161,057

Tabla 14. Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 15 mmHg por segmento y cerdo.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, hallando diferencias entre los distintos segmentos (ANOVA $p = 0,004$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura. No existen diferencias entre el ciego y el colon derecho ni entre el colon izquierdo y el recto, hallando diferencias en todas las demás comparaciones.

Comparaciones	Prueba T para comparación de medias entre segmentos en áreas sin vaso a 15 mmHg		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Ciego vs. Colon Derecho	0,529	-36,3	19,5
Ciego vs. Colon Izquierdo	0,016	-65,0	-13,4
Ciego vs. Recto	0,020	-74,2	-7,46
Colon derecho vs. Colon izquierdo	0,001	-43,2	-13,1
Colon derecho vs. Recto	0,009	-55,4	-9,4
Colon izquierdo vs. Recto	0,686	-26,7	18,2

Tabla 15. Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 15 mmHg.

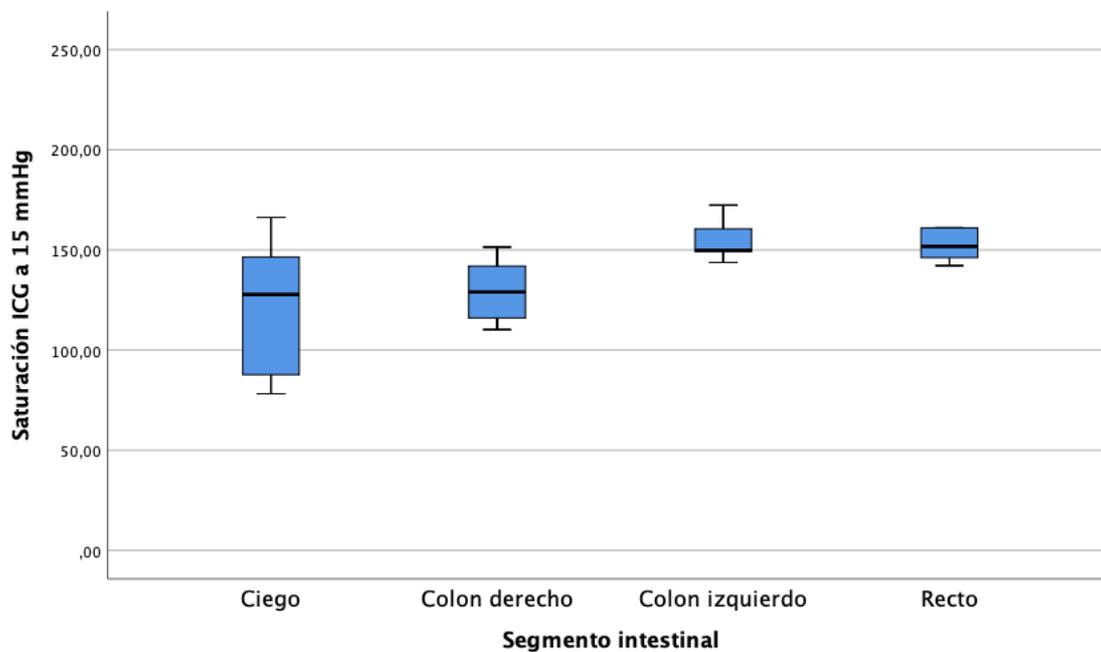


Figura 27. Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 15 mmHg.

4.3.1.4.- Resultados por segmento a 20 mmHg

En las áreas sin vaso visible, a nivel del ciego a 20 mmHg los valores son de 120,9 (IC95%: 95,7-145,9), de 129,5 (IC95%: 110,9-148,0) para el colon derecho, de 167,6 (IC95%: 127,4-207,9) para el colon izquierdo y de 179,6 (IC95%: 147,5-211,8) para el recto. Estos datos son el resultado de las medias de cada cerdo para cada segmento. Estas medias por cada cerdo se resumen en la siguiente tabla.

Cerdo	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 20 mmHg			
	Segmentos			
	Ciego	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
1	93,53	99,254	166,86	202,885
2	86,124	122,281	120,887	138,789
3	100,806	141,158	184,934	191,932
4	99,987	98,12	157,607	194,589
5	139,581	144,56	174,422	
6	127,543	153,355	207,914	210,93
7	151,281	124,194	177,491	
8	167,606	152,832		169,997

Tabla 16. Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 20 mmHg por segmento y cerdo.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, hallando diferencias entre los distintos segmentos (ANOVA $p < 0,001$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura. No existen diferencias entre el ciego y el colon derecho ni entre el colon izquierdo y el recto, hallando diferencias en todas las demás comparaciones.

Comparaciones	Prueba T para comparación de medias entre segmentos en áreas sin vaso a 20 mmHg		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Ciego vs. Colon Derecho	0,522	-37,0	19,6
Ciego vs. Colon Izquierdo	0,005	-81,1	-17,3
Ciego vs. Recto	0,001	-97,7	-30,4
Colon derecho vs. Colon izquierdo	0,007	-67,9	-13,2
Colon derecho vs. Recto	0,001	-83,7	-27,1
Colon izquierdo vs. Recto	0,338	-47,5	17,8

Tabla 17 Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 20 mmHg.

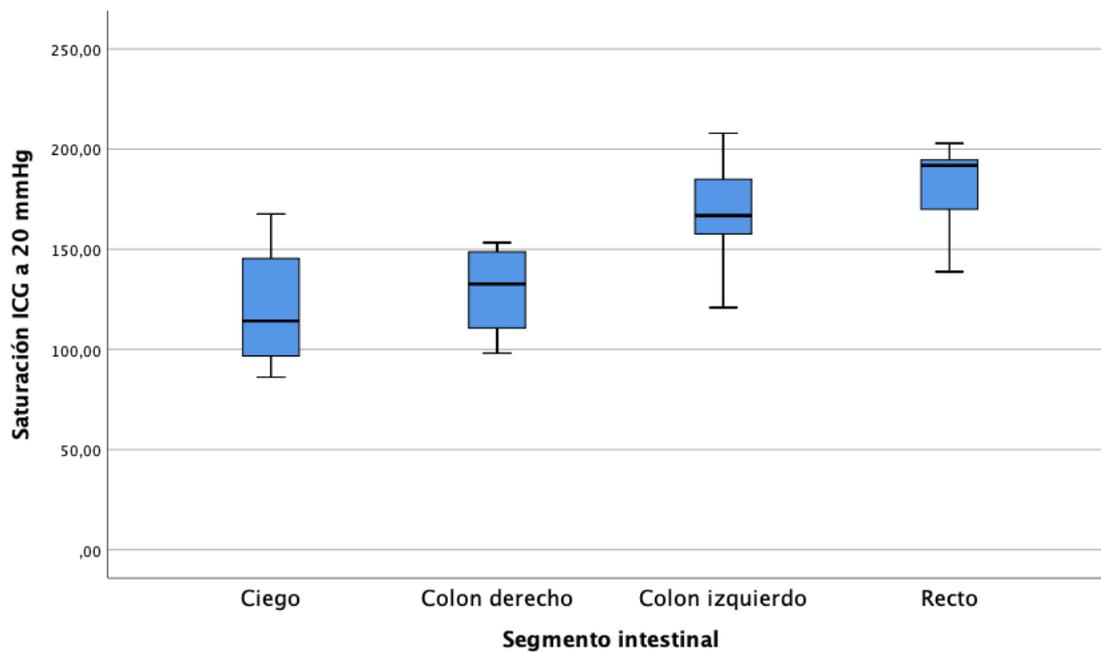


Figura 28. Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 20 mmHg.

4.3.1.5.- Resultados por segmento a 30 mmHg

En las áreas sin vaso visible, a nivel del ciego a 30 mmHg los valores son de 122,6 (IC95%: 105,1-140,1), de 129,8 (IC95%: 113,8-145,8) para el colon derecho, de 172,1 (IC95%: 138,6-206,6) para el colon izquierdo y de 165,9 (IC95%: 129,6-202,3) para el recto. Estos datos son el resultado de las medias de cada cerdo para cada segmento. Estas medias por cada cerdo se resumen en la siguiente tabla.

Cerdo	Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 30 mmHg			
	Segmentos			
	Ciego	Colon derecho	Colon izquierdo	Recto
1	114,057	123,332	184,812	212,362
2	89,846	110,905	143,409	132,847
3	130,526	128,129	171,995	156,264
4	107,17	103,253	150,078	170,252
5	151,589	123,059		
6	110,675	159,778	210,083	
7	130,559	139,905		
8	146,352	149,976		157,989

Tabla 18. Medias de saturación de ICG en áreas sin vasos a 30 mmHg por segmento y cerdo.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, hallando diferencias entre los distintos segmentos (ANOVA $p = 0,002$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura. No existen diferencias entre el ciego y el colon derecho ni entre el colon izquierdo y el recto, hallando diferencias en todas las demás comparaciones.

Comparaciones	Prueba T para comparación de medias entre segmentos en áreas sin vaso a 30 mmHg		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Ciego vs. Colon Derecho	0,484	-28,7	14,3
Ciego vs. Colon Izquierdo	0,003	-78,7	-20,2
Ciego vs. Recto	0,010	-73,8	-12,9
Colon derecho vs. Colon izquierdo	0,007	-70,3	-14,3
Colon derecho vs. Recto	0,020	-65,4	-6,9
Colon izquierdo vs. Recto	0,739	-34,9	47,2

Tabla 19. Comparaciones independientes de medias entre segmentos intestinales en áreas sin vaso a 30 mmHg.

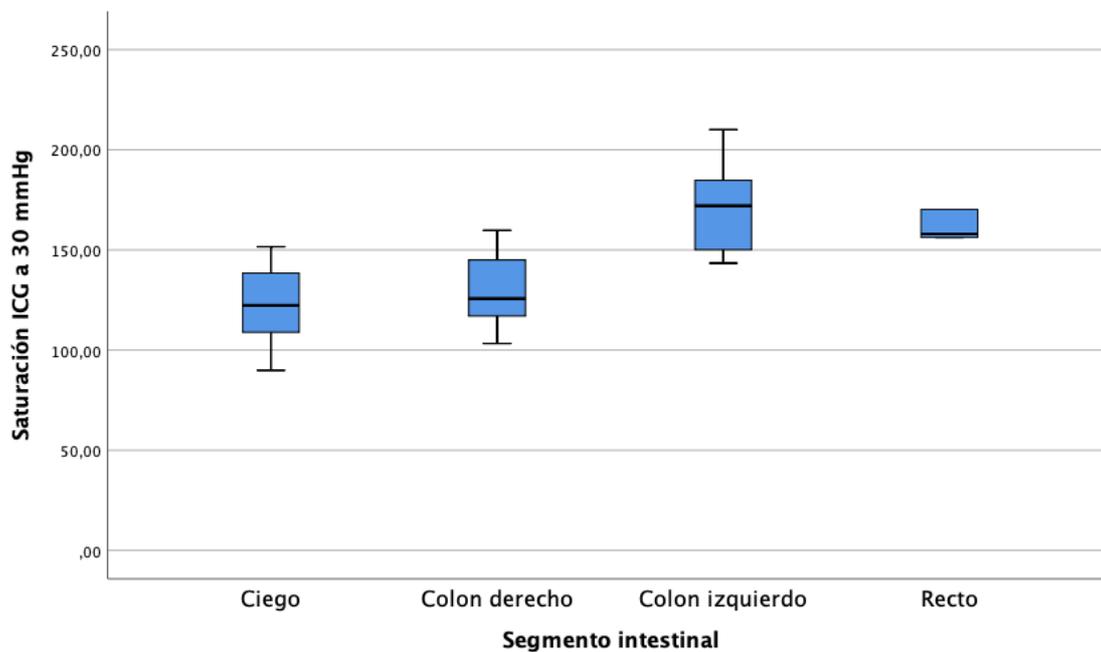


Figura 29. Comparativa de boxplots de las medias de saturación de ICG en áreas sin vaso visible evidente entre segmentos a 30 mmHg.

4.3.2.- Resultados agrupados por segmento intestinal

A continuación, se detalla la evolución de la saturación media de cada segmento intestinal conforme aumenta la presión intraabdominal. La media e IC95% de cada segmento para cada presión se ha detallado en el apartado 4.3.1 de forma pormenorizada, por lo que a continuación se resumen las tablas por segmento y presión, así como los boxplots y las gráficas escaladas que demuestran su evolución.

4.3.2.1.- Evolución de saturación media de ICG en el ciego

La evolución de la saturación del ciego para cada cerdo y presión se detalla en la siguiente tabla.

Saturación media de ICG del Ciego a diferentes PIA					
Presiones intraabdominales					
Cerdos	10 mmHg	12 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	30 mmHg
1	72,01	72,59	78,65	93,53	114,06
2	59,09	80,45	78,25	86,12	89,85
3	85,62	96,54	96,75	100,81	130,53
4	94,89	114,49	124,45	99,99	107,17
5	98,37	106,09	153,46	139,58	151,59
6	92,56	107,59	131,09	127,54	110,68
7	134,45	120,02	139,52	151,28	130,56
8	137,61	159,26	166,27	167,61	146,35

Tabla 20. Resumen de las saturaciones medias de ICG del ciego para cada cerdo y a cada PIA.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre ellas (ANOVA $p = 0,285$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura. Utilizando el ciego como referencia, no se detectan diferencias significativas entre ninguna de las presiones intraabdominales observadas.

Comparaciones	Prueba T para comparación de la saturación media del Ciego entre presiones		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
10 mmHg vs. 12 mmHg	0,458	-39,3	18,7
10 mmHg vs. 15 mmHg	0,135	-57,0	8,5
10 mmHg vs. 20 mmHg	0,117	-54,8	6,8
10 mmHg vs. 30 mmHg	0,053	-51,9	0,4
12 mmHg vs. 15 mmHg	0,371	-46,3	18,4
12 mmHg vs. 20 mmHg	0,351	-44,1	16,7
12 mmHg vs. 30 mmHg	0,217	-41,1	10,2
15 mmHg vs. 20 mmHg	0,988	-33,7	34,2
15 mmHg vs. 30 mmHg	0,913	-31,4	28,3
20 mmHg vs. 30 mmHg	0,892	-29,5	25,9

Tabla 21. Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del ciego entre cada presión intraabdominal.

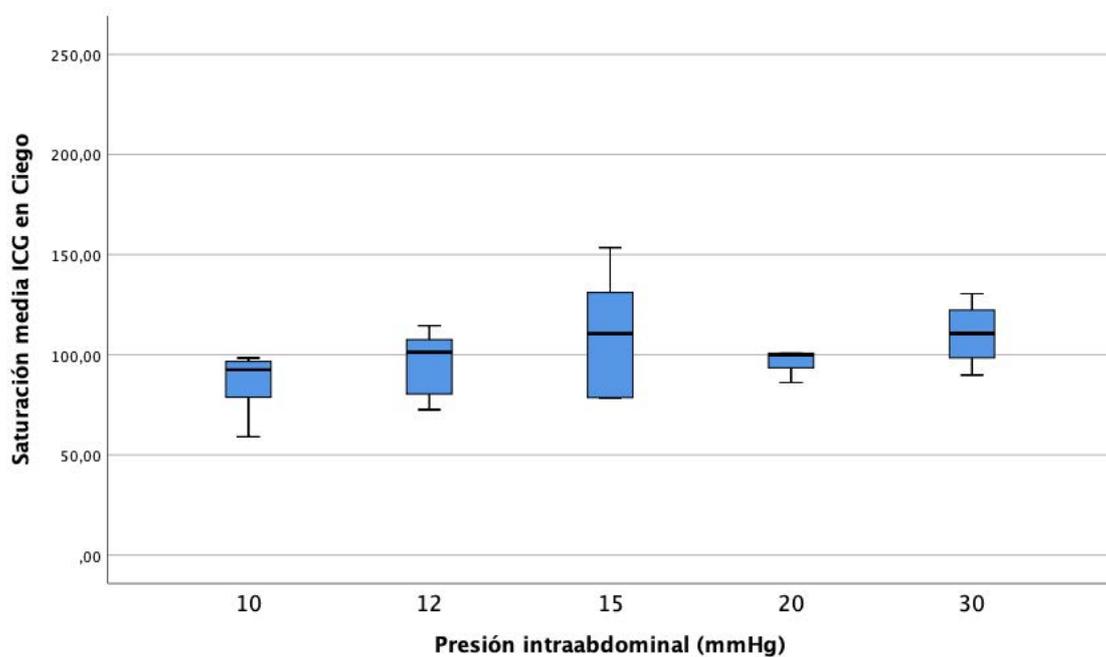


Figura 30. Evolución de la saturación de ICG del ciego conforme aumenta la PIA.

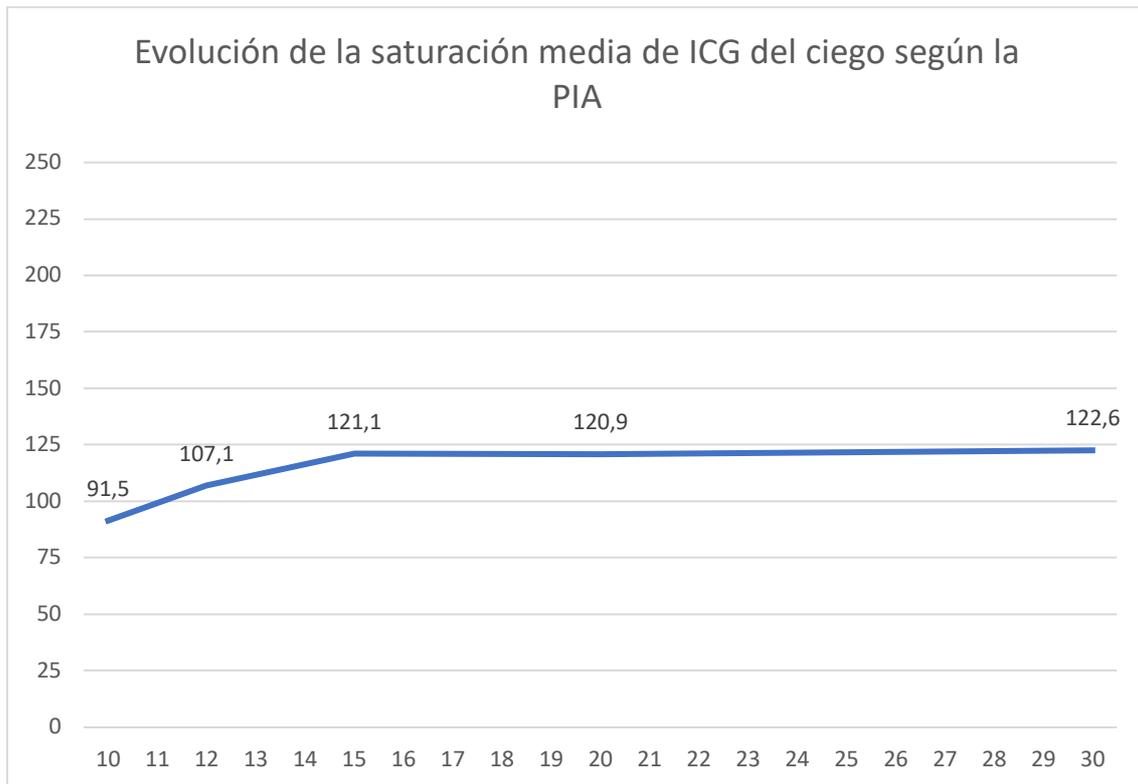


Figura 31. Evolución, a escala, de la saturación de ICG del ciego conforme aumenta la PIA.

4.3.2.2.- Evolución de saturación media de ICG en el colon derecho

La evolución de la saturación del colon derecho para cada cerdo y presión se detalla en la siguiente tabla.

Cerdos	Saturación media de ICG del colon derecho a diferentes PIA				
	Presiones intraabdominales				
	10 mmHg	12 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	30 mmHg
1	88,64	116,53	119,96	99,25	123,33
2	99,14	110,33	118,35	122,28	110,91
3	95,77	105,05	113,62	141,16	128,13
4	145,91	122,06	110,21	98,12	103,25
5	95,39	160,93	144,14	144,56	123,06
6	99,30	115,16	139,75	153,36	159,78
7	119,28	115,54	138,14	124,19	139,91
8	114,82	149,41	151,45	152,83	149,98

Tabla 22. Resumen de las saturaciones medias de ICG del colon derecho para cada cerdo y a cada PIA.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, sin detectar diferencias entre ellas (ANOVA $p = 0,113$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura. Utilizando el colon derecho como referencia, se detectan diferencias significativas entre las presiones de 10 mmHg y los 15, 20 y 30 mmHg, no detectándose en la comparación entre las demás presiones.

Comparaciones	Prueba T para comparación de la saturación media del colon derecho entre presiones		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
10 mmHg vs. 12 mmHg	0,098	-37,8	3,6
10 mmHg vs. 15 mmHg	0,022	-40,7	-3,7
10 mmHg vs. 20 mmHg	0,048	-44,2	-0,2
10 mmHg vs. 30 mmHg	0,032	-42,8	-2,2
12 mmHg vs. 15 mmHg	0,579	-24,3	14,1
12 mmHg vs. 20 mmHg	0,636	-27,7	17,5
12 mmHg vs. 30 mmHg	0,587	-26,3	15,5
15 mmHg vs. 20 mmHg	0,999	-20,6	20,6
15 mmHg vs. 30 mmHg	0,970	-19,1	18,4
20 mmHg vs. 30 mmHg	0,976	-22,6	21,9

Tabla 23. Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del colon derecho entre cada presión intraabdominal.

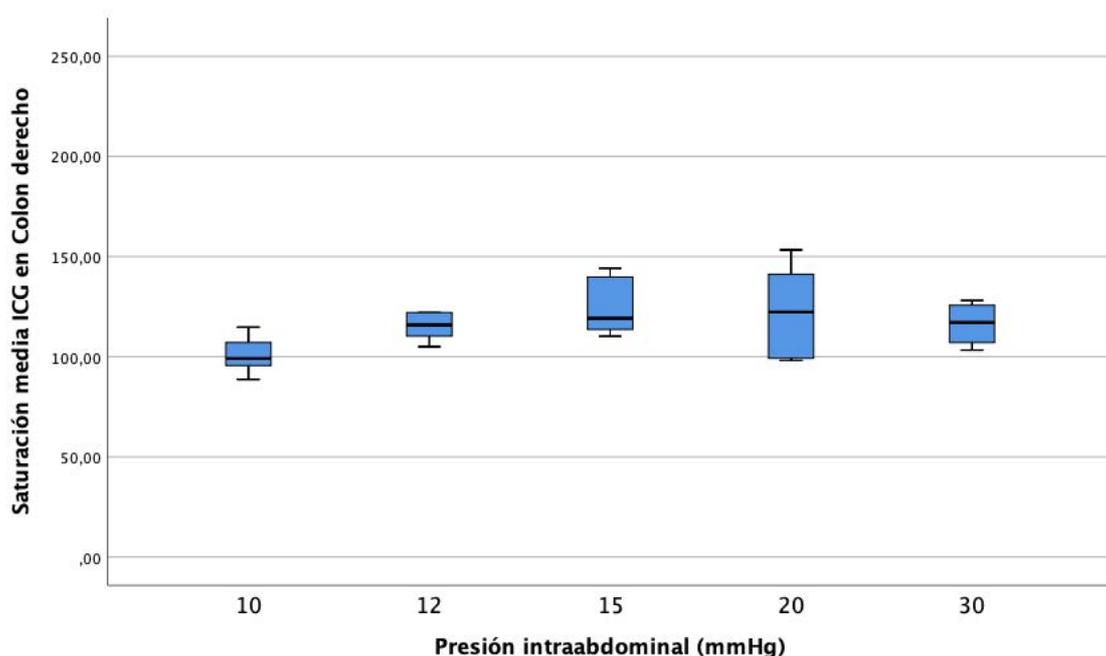


Figura 32. Evolución de la saturación de ICG del colon derecho conforme aumenta la PIA.

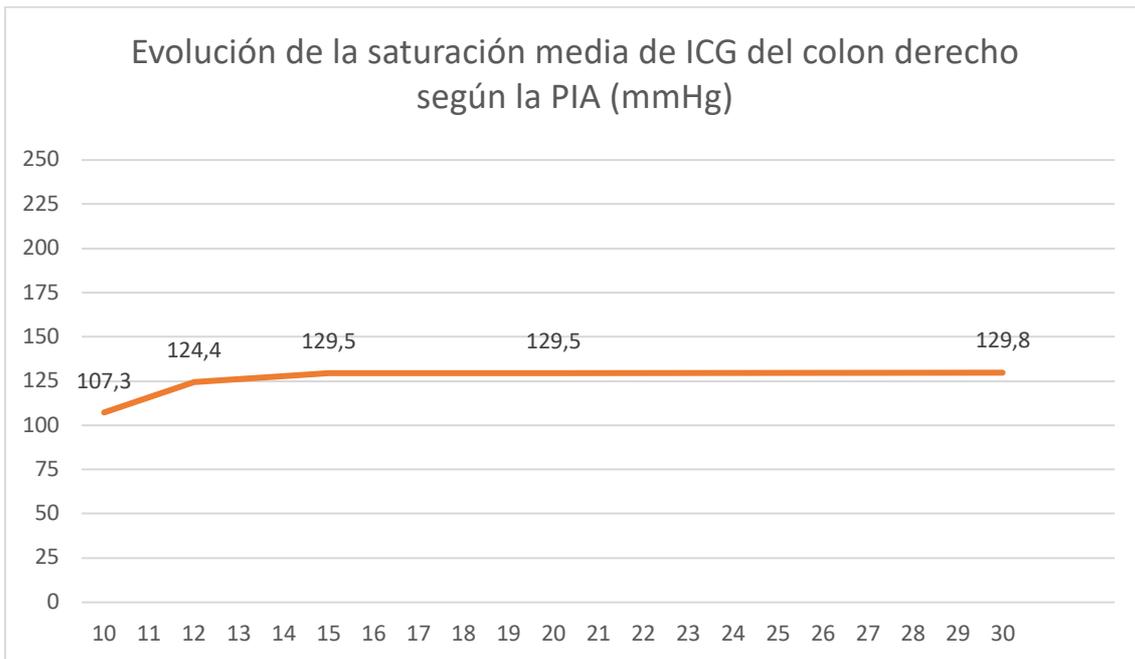


Figura 33. Evolución, a escala, de la saturación de ICG del colon derecho conforme aumenta la PIA.

4.3.2.3.- Evolución de saturación media de ICG en el colon izquierdo

La evolución de la saturación del colon izquierdo para cada cerdo y presión se detalla en la siguiente tabla.

Cerdos	Saturación media de ICG del colon izquierdo a diferentes PIA				
	Presiones intraabdominales				
	10 mmHg	12 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	30 mmHg
1	98,87	135,63	149,98	166,86	184,81
2	96,39	113,22	149,22	120,89	143,41
3	124,90	154,65	160,50	184,93	172,00
4	122,70	167,49	143,71	157,61	150,08
5	115,19	159,72	159,91	174,42	
6	130,08	167,09	172,34	207,91	210,08
7	139,56	131,09	167,59	177,49	
8	214,34				

Tabla 24. Resumen de las saturaciones medias de ICG del colon izquierdo para cada cerdo y a cada PIA.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, detectando diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p = 0,033$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura. Utilizando el colon izquierdo como referencia, se detectan diferencias significativas entre las presiones de 10 mmHg y los 30 mmHg, no detectándose en la comparación entre las demás presiones.

Comparaciones	Prueba T para comparación de la saturación media del colon izquierdo entre presiones		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
10 mmHg vs. 12 mmHg	0,310	-50,9	17,5
10 mmHg vs. 15 mmHg	0,082	-58,8	4,0
10 mmHg vs. 20 mmHg	0,035	-76,3	-3,2
10 mmHg vs. 30 mmHg	0,052	-84,1	0,5
12 mmHg vs. 15 mmHg	0,248	-29,7	8,5
12 mmHg vs. 20 mmHg	0,097	-50,9	4,9
12 mmHg vs. 30 mmHg	0,097	-55,6	5,4
15 mmHg vs. 20 mmHg	0,276	-36,1	11,3
15 mmHg vs. 30 mmHg	0,220	-39,1	10,2
20 mmHg vs. 30 mmHg	0,898	-37,1	33,0

Tabla 25. Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del colon izquierdo entre cada presión intraabdominal.

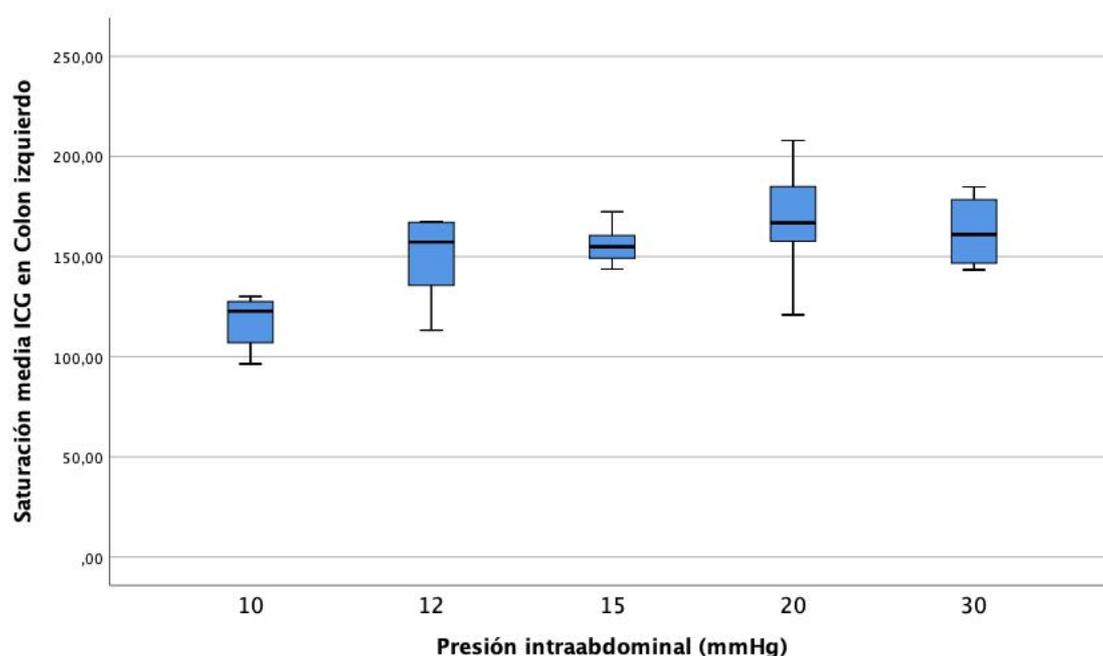


Figura 34. Evolución de la saturación de ICG del colon izquierdo conforme aumenta la PIA.

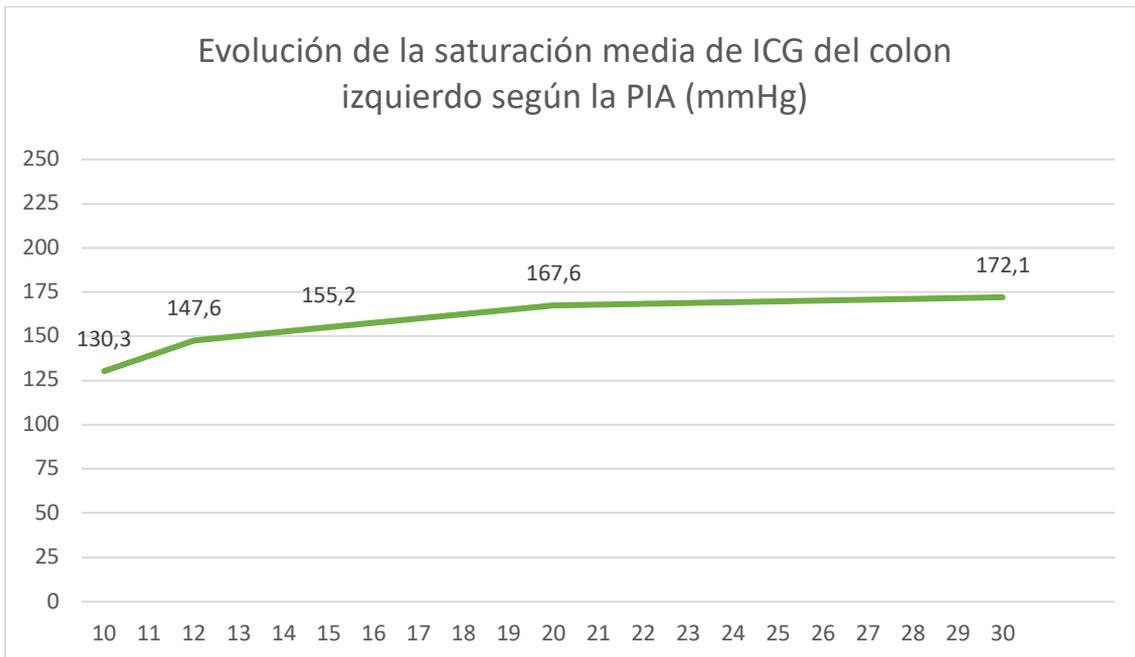


Figura 35. Evolución, a escala, de la saturación de ICG del colon izquierdo conforme aumenta la PIA.

4.3.2.4.- Evolución de saturación media de ICG en el recto

La evolución de la saturación del recto para cada cerdo y presión se detalla en la siguiente tabla.

Cerdos	Saturación media de ICG del recto a diferentes PIA				
	Presiones intraabdominales				
	10 mmHg	12 mmHg	15 mmHg	20 mmHg	30 mmHg
1	87,02	120,29	151,75	202,89	212,36
2	90,30	123,27	142,13	138,79	132,85
3	128,35	176,40	203,86	191,93	156,26
4	127,31	128,91	146,10	194,59	170,25
5	144,77	161,98	138,73		
6	97,46	146,48	189,44	210,93	
7					
8	151,53	158,15	161,06	170,00	157,99

Tabla 26. Resumen de las saturaciones medias de ICG del recto para cada cerdo y a cada PIA.

Se comparan las medias entre ellas y de forma agrupada, detectando diferencias estadísticamente significativas (ANOVA $p = 0,001$). Las comparaciones independientes se expresan en la siguiente tabla y figura. Utilizando el recto como referencia, se detectan diferencias significativas entre las presiones de 10 mmHg y los 15, 20 y 30 mmHg y entre los 12 y los 20 mmHg, no detectándose en la comparación entre las demás presiones.

Comparaciones	Prueba T para comparación de la saturación media del recto entre presiones		
	Significación (bilateral)	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
10 mmHg vs. 12 mmHg	0,058	-55,0	1,1
10 mmHg vs. 15 mmHg	0,008	-73,8	-13,7
10 mmHg vs. 20 mmHg	0,001	-99,1	-34,4
10 mmHg vs. 30 mmHg	0,014	-83,8	-11,8
12 mmHg vs. 15 mmHg	0,205	-44,1	10,5
12 mmHg vs. 20 mmHg	0,012	-69,1	-10,5
12 mmHg vs. 30 mmHg	0,183	-53,4	11,7
15 mmHg vs. 20 mmHg	0,137	-54,5	8,5
15 mmHg vs. 30 mmHg	0,801	-39,1	31,0
20 mmHg vs. 30 mmHg	0,289	-19,1	56,9

Tabla 27. Comparaciones independientes de las medias de saturación de ICG del recto entre cada presión intraabdominal.

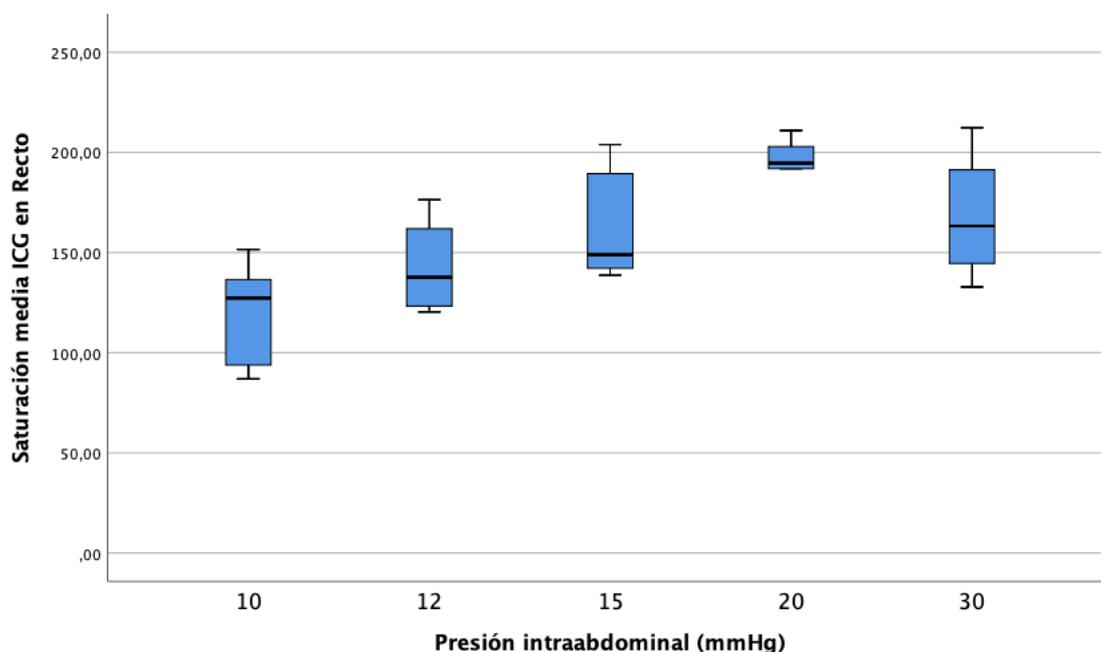


Figura 36. Evolución de la saturación de ICG del recto conforme aumenta la PIA.

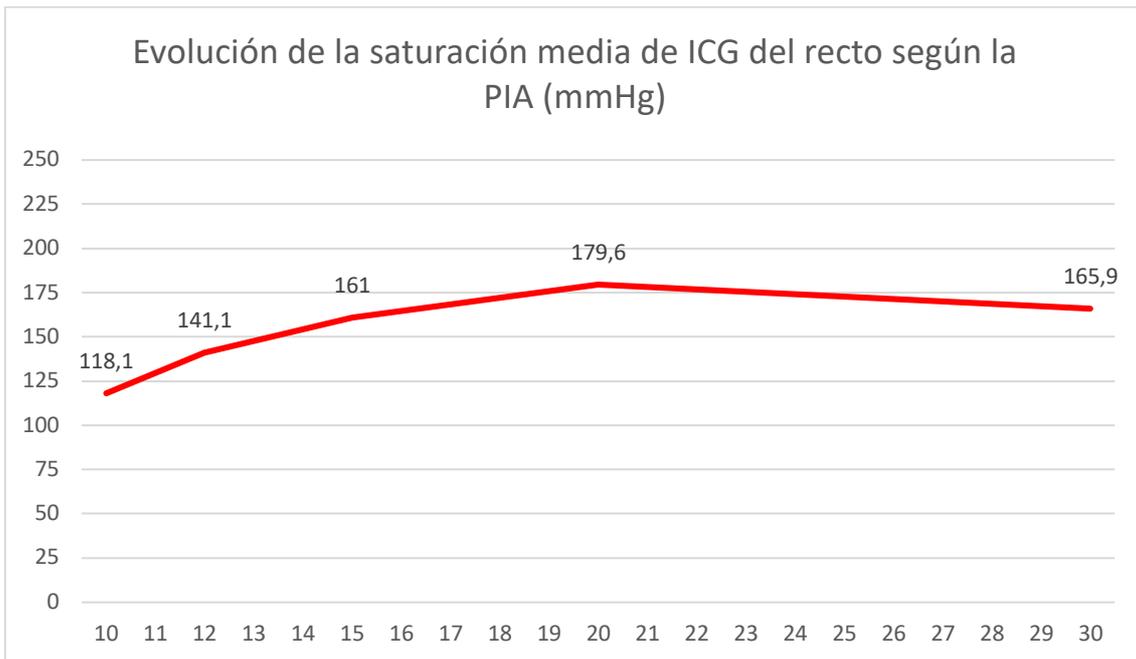


Figura 37. Evolución, a escala, de la saturación de ICG del Colon recto conforme aumenta la PIA.

5.- DISCUSIÓN

5.- DISCUSIÓN

A lo largo de los últimos años, se ha tratado de precisar con mayor exactitud el grado de vascularización intestinal por su relación con la viabilidad del tejido, la viabilidad de las anastomosis y sus consecuentes complicaciones posoperatorias. Una de las complicaciones más temidas es la dehiscencia anastomótica, por su morbimortalidad e implicaciones sanitarias y económicas [29].

En el intento de dar solución a este problema, surge el ICG, un compuesto fluorescente para el estudio de la vascularización intestinal. Sin embargo, el problema que persigue el uso del ICG en todos sus campos es que, pese que se utiliza una escala monocromática (verde), la cantidad de verde que llega al tejido sigue siendo una valoración subjetiva. Sherwinter et. al [6] describieron una escala analógica en función del aspecto macroscópico del tejido y de la intensidad y aspecto parcheado del mismo. Esto añadió mayor definición para comparar el ICG entre muestras creando una variable ordinal, pero sin aportar una valoración más objetiva del mismo.

Diferentes grupos investigadores se han aproximado a la cuantificación del ICG a través de distintos sistemas de medición. Diana M et al [26], estudia la vascularización intestinal mediante el ICG a través de un software específico de cuantificación lumínica (VR-RENDER PERFUSION®). En este estudio correlaciona los valores de saturación con diferentes distancias y también con mediciones del pH intramucoso. Otros sistemas como el Spy-Q software (LifeCell® Corp.), utilizado por Hunter R. et al. [28], se aproxima al mismo concepto, marcando áreas de máxima perfusión y comparándolas con otras áreas de menor intensidad, generando una escala porcentual de mayor a menor grado de señal correlacionándolo con la vascularización.

Otro software que ha tratado de dar respuesta a la cuantificación del ICG es el IR Elevision™ de MEDTRONIC®, donde aplicándolo a la cirugía plástica [27] en una superposición entre las imágenes de los colgajos cutáneos y el valor otorgado por el software, se genera una correlación entre las áreas que desarrollan isquemia y las que no, atribuyendo el valor límite de saturación que se corresponde con una isquemia irreversible.

El problema en todos los sistemas descritos es que el método de cuantificación se basa en una escala con un máximo y un mínimo elegidos de forma arbitraria por los equipos desarrolladores de los softwares, lo que no permite utilizar una escala de límites cerrados. Basan la reproductibilidad de los estudios en la aplicación de mismo software en diferentes sujetos, sin reparar en la base física del mismo. Por lo tanto, no permiten la comparabilidad interindividual de los resultados.

La ausencia de objetivación real del verde de indocianina, con una escala cerrada, absoluta y no arbitraria, es un hándicap muy significativo ya que no conocemos cuantitativamente el estado real de la vascularización tisular. No conocemos sus valores en condiciones de normalidad, ni en condiciones de patología, ni tampoco la utilidad real de su aplicación en las intervenciones quirúrgicas. Este hándicap es el que tratamos de solucionar con la aplicación del programa SERGREEN. Este innovador programa ha sido creado por nuestro equipo investigador de forma genuina e intenta dar respuesta a la mayoría de las preguntas que se han formulado hasta el momento.

El programa SERGREEN utiliza una escala absoluta, no relativa, que se establece entre parámetros objetivos como es la escala RGB i la composición en bits de la imagen, en un rango cerrado del 0 al 255. No atribuye el máximo a ningún punto considerado subjetivamente como el más intenso por parte del observador, sino que tanto el máximo como el mínimo son siempre el mismo, y no tienen por qué estar presentes en la imagen analizada. A mayor distancia del máximo (255) mayor interpretabilidad de los resultados al no saturar la medición, disminuyendo de forma importante la dispersión.

El programa se aplica directamente sobre la imagen obtenida a través de la torre de laparoscopia. La obtención de la imagen durante la cirugía y su procesamiento se hace de forma inmediata, sobre la misma imagen sin modificaciones. Con la aplicación del programa se obtienen los valores crudos de cada uno de los píxeles de las áreas estudiadas y permite obtener los valores de tendencia central y sus intervalos de confianza.

El fundamento de este estudio ha sido poderle dar aplicabilidad clínica a los valores obtenidos con el programa SERGREEN. La aplicación del programa informático es sencilla e inmediata. Con la toma repetida de imágenes de un mismo segmento, en condiciones estándar, en diferentes muestras y tejidos, nos permitirá obtener sus valores de normalidad.

El programa ha sido desarrollado con el objetivo de cuantificar la presencia de verde en una imagen, pero, ¿es capaz de detectar diferencias entre distintas áreas de un mismo segmento intestinal? ¿Entre distintos segmentos intestinales? ¿Ante variaciones de isquemia intestinal? ¿Ante variaciones de la presión intraabdominal?

5.1.- ANÁLISIS DE LA SATURACIÓN DE ICG A UNA PRESIÓN INTRAABDOMINAL DE 10 mmHg

La aplicación en la muestra de 8 animales ha permitido establecer los valores de normalidad para cada segmento intestinal a una presión de 10 mmHg. En este subgrupo de análisis se pretendió demostrar si el programa es capaz de detectar las diferencias que el ojo humano percibe. En un mismo segmento intestinal, en el cerdo, es posible distinguir claramente las áreas por donde acceden los vasos sanguíneos (venas y arterias) desde su cara mesentérica. Esto se debe a la anatomía característica del animal.

Estas diferencias, perceptibles a simple vista, deberían ser identificables por parte del programa con valores de saturación de ICG distintos, demostrando diferencias estadísticamente significativas. Por este motivo, se analizaron las diferentes áreas descritas, con un doble objetivo. Por una parte, demostrar que el programa traduce las diferencias subjetivas visibles por el observador entre las zonas sin vaso y las zonas con vaso (Media: 113,0; IC95: 112,6-113,3 y Media: 163,1; IC95: 162,7-163,5 respectivamente). Esto demuestra que es capaz de diferenciar, con valores numéricos, lo que el ojo humano ve.

Por otra parte, determinar qué áreas tienen una saturación más uniforme, alejada de los valores extremos 0 y 255. Si en un determinado segmento existe mayor densidad de vasos visibles esto modifica de forma significativa los valores de intensidad global del ICG, con valores cercanos al 255, o que incluso lo incluyan, sin traducir el grado de perfusión real del tejido. La inclusión de áreas muy próximas al 255, que no tienen valores más allá de éste, crean un límite superior en la dispersión, por lo que no es una buena área para el estudio del ICG al no tener intervalos de confianza simétricos.

En nuestra muestra se puede apreciar una mayor saturación de ICG en los cerdos 7 y 8 de forma uniforme en todos los segmentos (Ciego 134,5 y 137,6, Colon derecho 119,3 y 114,8, Colon izquierdo 139,6 y 214,3 y Recto 151,3). Esto, controlando experimentalmente la igualdad de condiciones entre los diferentes cerdos, refleja, probablemente, la variabilidad que puede condicionar la distancia de la cámara al tejido. Es importante tratar controlar esta variable para asegurar que el valor obtenido es representativo y comparable a otros equipos investigadores.

5.2.- ANÁLISIS SOBRE EL GRUPO DE ISQUEMIA INTESTINAL

En nuestra serie, el colon derecho y el colon izquierdo tienen un comportamiento similar en el estado basal, antes de la isquemia, sin diferencias estadísticamente significativas. Este hecho hace que los dos grupos de cerdos sean estadísticamente comparables. Una vez se aplica la isquemia sobre un territorio vascular independiente, a nivel de la arteria mesentérica inferior, esta isquemia no afecta en absoluto a la vascularización del colon derecho, que se mantiene estable a lo largo de todo el experimento (Tabla 7).

Los datos obtenidos sobre el colon derecho nos muestran 2 aspectos fundamentales. Por un lado, que la obtención de los mismos se ha hecho de forma uniforme y sin variabilidad estadísticamente apreciable. Por otro, que el tiempo de 30 minutos entre determinaciones y tras la administración en cada tiempo de ICG ha permitido al organismo eliminar el compuesto del torrente circulatorio, sin apreciarse acúmulo del mismo en las diferentes observaciones.

La parte más importante del estudio es la información que aporta el análisis de las imágenes sobre el colon izquierdo. Tras generar el área isquémica podemos ver como decrece de forma significativa la saturación del ICG del colon izquierdo. Una vez se establece la isquemia, desde los 15 minutos hasta los 135, no existen diferencias entre las determinaciones, lo que implica que una vez se ha instaurado la isquemia, y si no hay un cambio que la revierta, es indiferente el momento en que se haga la determinación (Tabla 10 y 11).

El colon izquierdo pasa de un valor medio de saturación pre-isquemia de 146 puntos (IC95%: 134,68-159,27) a un valor medio, entre todas las determinaciones dentro de los tiempos de isquemia, de 99,1 (IC95%: 93,6-104,4). Este decrecimiento permite obtener una diferencia media absoluta de 47,9 puntos (IC95%: 35,22-60,56) tras provocar la isquemia y una relativa del 32,6%. Este valor relativo implica que cualquier determinación de saturación de ICG que se encuentre por debajo corresponderá a un segmento isquémico no viable.

Estos resultados permiten una aplicabilidad clínica. A partir de un cierto valor, o rango de valores obtenidos mediante el programa SERGREEN, podríamos detectar áreas con compromiso vascular. Este compromiso vascular podría conllevar a una isquemia que condicione un desenlace clínico como una dehiscencia anastomótica.

5.3.- ANÁLISIS SOBRE EL GRUPO DE MODIFICACIONES DE LA PRESIÓN INTRAABDOMINAL

En este modelo del estudio se determinó si existen diferencias en la cuantificación de la saturación del ICG entre los diferentes segmentos a una misma presión. Además, también se busca determinar si existen cambios significativos en la vascularización de un mismo segmento conforme aumentamos la PIA.

Diferentes estudios, también en medios experimentales con cerdos, han demostrado cambios en la vascularización intestinal conforme se aumenta la presión intraabdominal. Lawrence N. Diebel et al. ^[30] mediante la instilación de ringer lactato en la cavidad abdominal para aumentar la PIA de forma controlada, demostraron que a mayor presión intraabdominal se provoca un descenso del gasto cardíaco, con diferencias estadísticamente significativas. Del mismo modo sucede cuando analizan el pH intramucoso mediante un tonómetro, con un pH inicial de $7,27 \pm 0,10$ de media que desciende a los $7,16 \pm 0,10$ a 20 mmHg y hasta $6,98 \pm 0,14$ a 40 mmHg, con diferencias estadísticamente significativas ^[30].

Conociendo que existen estos cambios en relación a la PIA, se pretendió aplicar el programa SERGREEN. El software se aplicó a todas las imágenes de los 4 segmentos intestinales a las diferentes presiones intraabdominales para ver si existen cambios como los descritos en otros estudios.

Los resultados difieren en función de los segmentos que se analicen. El comportamiento del ciego y el colon derecho no puede superponerse al que tienen el colon izquierdo y el recto. En ningún caso se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre segmentos dentro de una misma presión intraabdominal, entre ciego y colon derecho. Tampoco se han encontrado entre el colon izquierdo y el recto. Sí se han detectado diferencias entre el ciego y el colon derecho respecto el colon izquierdo y el recto. Estas diferencias son más evidentes conforme más se aumenta la presión intraabdominal.

Tendiendo esto en cuenta, se entiende que debemos analizar los resultados en dos bloques, el comportamiento que tienen ciego y colon derecho conforme aumenta la presión intraabdominal y el que tienen el colon izquierdo y el recto. Estos segmentos se encuentran irrigados y drenados por diferentes arterias y venas. Esto podemos verlo en la siguiente figura que agrupa las curvas de cada segmento en función de la saturación media para cada presión intraabdominal.

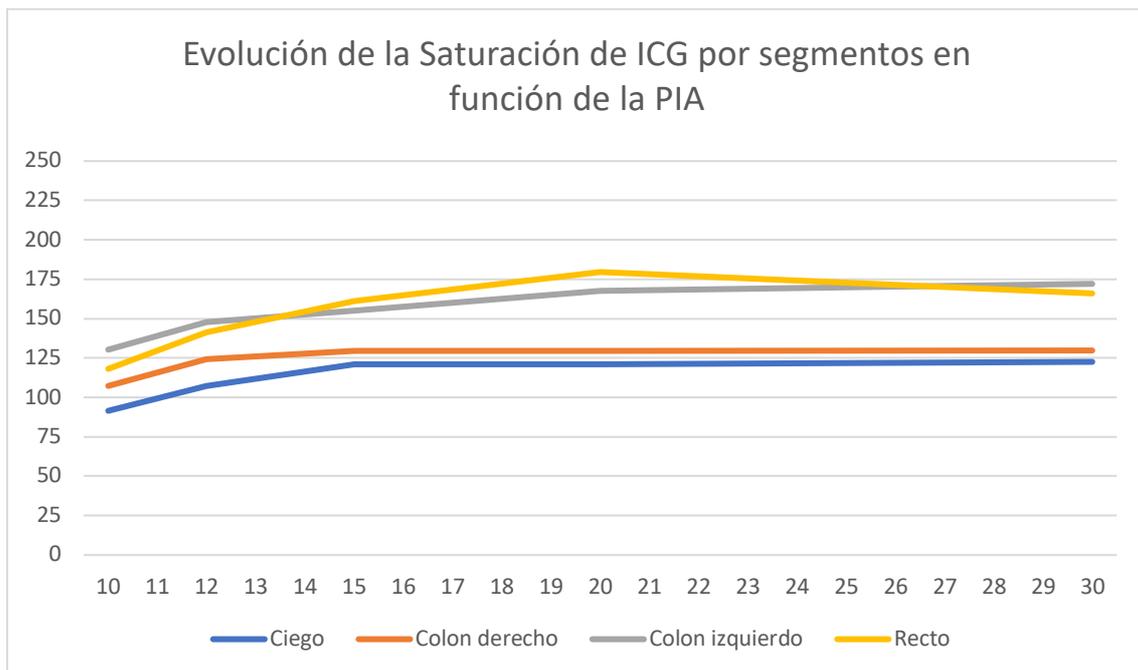


Figura 38. Evolución de la presión intraabdominal en cada segmento intestinal en función de la presión intraabdominal a escala. El comportamiento de los segmentos es similar a pares, el ciego y el colon derecho por un lado y el recto y el colon izquierdo por el otro. Esto podría estar relacionado con la anatomía vascular de los mismos, con un drenaje venoso y aporte vascular arterial diferente para cada par de segmentos.

Los valores de saturación del ICG, en todos los segmentos, aumenta conforme aumentamos la presión intraabdominal. Este cambio se puede explicar basándonos en principios fisiológicos. La presión intraabdominal provoca una disminución en el retorno venoso, lo que condiciona un acúmulo del contraste en el tejido, aumentando su fluorescencia y, por lo tanto, los valores de saturación detectados mediante el programa. Las presiones intraoperatorias en este estudio no superaron en ningún caso la presión arterial media. La presión de perfusión intestinal ha sido siempre positiva, viéndose comprometido únicamente el retorno venoso.

Este dato es importante ya que demuestra lo relevante que es controlar la presión intraabdominal. Si conocemos los valores de normalidad de un tejido para una determinada presión intraabdominal pero no la controlamos, los valores que podríamos dar por normales, en realidad, pueden ser valores patológicos a presiones superiores.

De aquí se extrae no solo la importancia de determinar los valores a una presión concreta, sino también conocer a qué presión deberíamos trabajar. Se han analizado las diferencias que han presentado cada segmento intestinal tomando como referencia el rango de presiones entre los 10, 12 y 15 mmHg. No se consideraron para este análisis las presiones de 20 y 30 mmHg ya que clínicamente no son relevantes. Por ello, se propone como presión de trabajo óptima los 12 mmHg, en base a los resultados que se describen a continuación. Si tenemos en cuenta los valores de cada segmento a 10 mmHg y los comparamos con los mismos segmentos a 12 y a 15 mmHg obtenemos una tabla como la siguiente.

Presión intraabdominal 10 mmHg Segmento intestinal	vs. 12 mmHg	vs. 15 mmHg
Ciego	$p=0,458$ (IC95%: 39,3-18,7)	$p=0,135$ (IC95%: -57,7-8,5)
Colon derecho	$p=0,098$ (IC95%: -37,8-3-6)	$p=0,022$ (IC95%: -40,7-(-3,7))
Colon izquierdo	$p=0,310$ (IC95%: -51,0-18,5)	$p=0,082$ (IC95%: -58,7-4,0)
Recto	$p=0,058$ (IC95%: -55,1-1,2)	$p=0,008$ (IC95%: -73,8-(-13,7))

Tabla 28. Nivel de significación en la comparación entre las medias de saturación de cada segmento de los 10 mmHg respecto los 12 y 15 mmHg. Tomando los 10 mmHg como referencia, al comparar las saturaciones medias de ICG de cada segmento vemos que, tanto en el colon derecho como en el ciego, se detectan valores significativamente diferentes entre los 10 y los 15 mmHg, mientras que entre los 10 y los 12 mmHg todos los segmentos son comparables entre ellos.

Del mismo modo podemos hacer con los 12 mmHg como presión central y compararlos con las otras dos presiones. Los resultados se expresan en la siguiente tabla.

Presión intraabdominal 12 mmHg Segmento intestinal	vs. 10 mmHg	vs. 15 mmHg
Ciego	$p=0,458$ (IC95%: 39,3-18,7)	$p=0,371$ (IC95%: -46,3-18,4)
Colon derecho	$p=0,098$ (IC95%: -37,8-3-6)	$p=0,579$ (IC95%: -24,3-14,1)
Colon izquierdo	$p=0,310$ (IC95%: -51,0-18,5)	$p=0,248$ (IC95%: -29,7-8,5)
Recto	$p=0,058$ (IC95%: -55,1-1,2)	$p=0,205$ (IC95%: -44,1-10,5)

Tabla 29. Nivel de significación en la comparación entre las medias de saturación de cada segmento de los 12 mmHg respecto los 10 y 15 mmHg. Similar a los que ocurría con la tabla 28, si tomamos como referencia los 12 mmHg no hay diferencias cuando comparamos las saturaciones medias de ICG entre los diferentes segmentos tanto entre los 12 con los 10 mmHg como entre los 12 con los 15 mmHg en ninguno de los segmentos, siendo todos los valores comparables.

Por todo ello, y dado que las presiones de trabajo en cirugía laparoscópica oscilan en el rango entre los 10 y los 15 mmHg, se propone la presión de 12 mmHg como la presión ideal con la que determinar los valores de normalidad. Establecer los rangos de normalidad a esta presión aseguraría que los valores obtenidos a presiones superiores e inferiores, siempre dentro del rango de los 10 a los 15 mmHg, serían comparables entre ellos.

5.4.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un modelo experimental en cerdos. Las variaciones anatómicas y fisiológicas de este animal de experimentación no permiten extrapolar directamente sus valores a la práctica clínica en humanos.

Otra limitación del estudio es que no se ha controlado la distancia de la cámara al tejido de forma estricta. En este modelo se ha observado que existe una potencial variabilidad en la distancia de la cámara al tejido. Esto puede comportar una cierta limitación. Sin embargo, el hecho de que todos los procedimientos se han realizado por el mismo equipo quirúrgico, con todas las demás variables del estudio controladas de forma estricta, permite asumir un alto grado de fiabilidad de los resultados. Los datos, han sido sometidos a un error considerado sistemático con todas las lecturas uniformes.

5.5.- PROPUESTA DESDE EL ESTUDIO EXPERIMENTAL PARA SU APLICACIÓN CLÍNICA

Basándonos en los resultados de este estudio experimental, nos permiten plantear la aplicación del programa SERGREEN en un modelo de estudio para objetivar la vascularización intestinal en humanos. Este estudio nos ha permitido determinar que la saturación del ICG mediante el programa SERGREEN depende de la presión intraabdominal, de la distancia de la cámara al tejido y del segmento intestinal de interés. Por ello, para la obtención de valores de normalidad para cada segmento intestinal, es vital controlar estos aspectos.

En el estudio se ha descrito la presión de 12 mmHg como la ideal por presentar una variabilidad sin diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes segmentos. Por este motivo, sería importante utilizar este valor de PIA como el valor de referencia para la toma de todos los valores de saturación de ICG.

Es importante tomar las mediciones siempre a un tiempo determinado tras la infusión del contraste. En el presente estudio se utilizó el tiempo de 2 minutos en la toma de imágenes en base a la farmacocinética del compuesto, dada su semivida de eliminación, pero es necesario conocer la ventana de tiempo en que la variabilidad de la cuantificación es mínima. Dada la ausencia de métodos de cuantificación no existen estudios previos que especifiquen el momento óptimo de medición del ICG. Esto se podría conseguir mediante la cuantificación del ICG en un segmento intestinal a una distancia fija, para ver como se comporta el compuesto en el tejido vivo y trazar la curva de saturación en función del tiempo.

Des del punto de vista de la distancia, es importante controlarla al máximo, para evitar variabilidad de los datos en función de la misma. Asumiendo un tiempo, o ventana de tiempo óptima, sería necesario determinar a qué distancias es mínima la variabilidad de la saturación. Esto podríamos obtenerlo mediante la determinación, en un tiempo fijo para todas las imágenes y en un mismo organismo, de la saturación de ICG a diferentes distancias de la cámara al tejido.

Como se ha discutido en el apartado 5.1, es necesario que la imagen se analice en aquellos tramos de intestino donde la variabilidad sea mínima. En el cerdo, la gran variabilidad entre las áreas con vaso visible y sin vaso visible son muy evidentes, por las características anatómicas de la pared intestinal. Esto no es exactamente así en el modelo humano, al menos *de visum*, por lo que también sería importante determinar si existen diferencias entre las áreas donde haya un vaso evidente y las que no.

Como futuras líneas de investigación clínica se deberá diseñar un estudio para la determinación de los valores de normalidad en función del tiempo, el segmento y la distancia de la cámara al tejido. Con ello permitiría obtener los valores de normalidad de cada segmento intestinal en una población determinada. Posteriormente se deberá conocer los valores en condiciones patológicas. Esta información tendrá un gran valor clínico en la toma de decisiones intraoperatorias.

5.6.- APLICABILIDAD DEL ESTUDIO

5.6.1.- *Dehiscencia anastomótica*

Dentro del marco de la dehiscencia anastomótica el programa tiene el potencial de permitirnos conocer los valores de una correcta vascularización. La aplicación del programa en segmentos sospechosos de isquemia nos permitiría conocer su relación con una posible dehiscencia. Esto, con una muestra representativa, permitiría conocer qué valores pertenecen al umbral de riesgo de dehiscencia anastomótica secundaria a isquemia de los extremos, así como un valor límite como el descrito en este estudio.

5.6.2.- Isquemia intestinal

En situaciones clínicas como una isquemia intestinal en un paciente con una hernia inguinal incarcerada, la utilización del programa SERGREEN, permitiría la toma de decisiones intraoperatorias críticas como puede ser el resecar, o no, un segmento intestinal, con el riesgo que comporta una anastomosis vs. dejar un segmento isquémico. El conocimiento del valor crítico a partir del cual no haya opción de revertir la isquemia implicaría la resección de un segmento intestinal, mientras que aquellos valores que se encuentren dentro de un posible rango de seguridad, permitirían mantener los segmentos viables y evitar así una posible resección y anastomosis.

5.6.3.- Otros campos potenciales de aplicación

La cuantificación mediante este método no solamente se limitaría a su aplicación en segmentos intestinales, sino que también sería aplicable a cualquier estructura donde la alteración de la vascularización sugiera una condición patológica. Son algún ejemplo de ello el estudio de las metástasis hepáticas ^[31], donde su patrón vascular característico puede diferenciarlas de otras lesiones sólidas benignas. Otro ejemplo sería en la determinación del ganglio centinela ^[32], permitiendo cuantificar cuál de los que captan el contraste es el principal o si, por el contrario, hay que considerar si hay ganglios centinela múltiples. Sería aplicable también en cirugía reconstructiva para la valoración de la viabilidad de los colgajos pediculados ^[28]. También sería aplicable en el estudio de las glándulas paratiroides ^[33], para determinar si es necesario su reimplante o resección.

En definitiva, la aplicabilidad de este método de estudio es muy amplia. Es un método aplicable a todos aquellos casos en los que la vascularización tisular se vea alterada. Es necesario conocer bien, y de forma precisa, los valores de normalidad y generar estudios para comparar estos valores con las condiciones patológicas que deseamos diagnosticar, o tratar.

5.3.4.- Reconocimiento a la potencial aplicabilidad del programa SERGREEN

En base al proyecto desarrollado en esta Tesis Doctoral y a la potencial aplicabilidad del programa informático SERGREEN, se ha concedido una beca con fondos europeos al equipo investigador, cofinanciado en un 50% por el Fondo Europeo del Desarrollo Regional de la Unión Europea (BECA FEDER). Esta beca tiene el objetivo de colaborar económicamente en el desarrollo de un equipo de laparoscopia único. El proyecto tiene como finalidad desarrollar un equipo laparoscópico completo que permita el uso del ICG y la cuantificación en tiempo real con la aplicación de un software informático integrado en el mismo. Este proyecto se encuentra en fase inicial de licitación por parte de las empresas interesadas en una compra pública de innovación. El programa SERGREEN ha sido registrado dentro del marco de la propiedad intelectual bajo la firma de la Fundación Parc Taulí.

Durante el desarrollo del proyecto, tanto éste como las líneas de investigación que se derivan de él, el desarrollo y aplicación del programa SERGREEN ha sido premiado con diferentes becas a lo largo de los últimos 5 años. Entre ellas, destacan las becas CIR del Hospital Universitario Parc Taulí, convocatorias 2015 y 2016.

Como consecuencia directa de la aplicación de los resultados de la tesis doctoral, la aplicabilidad del programa SERGREEN en la cirugía colorrectal avanza. Previo a la utilización del programa para extraer conclusiones y cambios de decisiones intraoperatorias, es necesario perfilar con mayor exactitud en qué condiciones debe medirse la saturación del ICG. Este estudio de la saturación de ICG en un modelo observacional en humanos es el que desarrolla actualmente la doctoranda Victoria Lucas, un estudio dividido en 2 fases. Una primera fase para conocer intraoperatoriamente cuál es el mejor tiempo y distancia en los que se debe efectuar la medición del ICG, y una segunda fase donde estas conclusiones se apliquen en segmentos intestinales normales, con tal de conocer el rango de valores de normalidad de éstos.

La correcta aplicación del método de cuantificación, en un tiempo óptimo, a una distancia óptima y en condiciones de normalidad debería permitir conocer cuál es el rango de normalidad de vascularización de un tejido aplicando el ICG como método de fluorescencia. Conocer la normalidad tisular nos permitirá identificar aquellos segmentos que se comporten de forma anormal o en los que la vascularización no sea suficiente.

6.- CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

1.- El programa SERGREEN demuestra su capacidad para la cuantificación de la saturación del verde de indocianina. A través del mismo, se pueden detectar los cambios provocados por un fenómeno de isquemia intestinal y por el aumento de la presión intraabdominal en un modelo experimental.

2.- El programa identifica diferencias estadísticamente significativas entre diferentes áreas dentro de un mismo segmento. Asimismo, es capaz de detectar diferencias entre los distintos segmentos y demostrar si su comportamiento es similar, o no, en función de la presión intraabdominal a la que se observan.

3.- La aplicación del programa en el modelo de isquemia permite determinar un valor absoluto y relativo de diferencias en la saturación. Estos valores se corresponden, en un modelo experimental en cerdos, con el valor límite a partir del cual el tejido terminará en una isquemia irreversible, si no se soluciona la causa.

4.- El colon derecho y el ciego tienen un comportamiento similar, y comparable, tras un aumento de la presión intraabdominal, así como el colon izquierdo y el recto, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Estos segmentos son comparables de forma apareada pero no entre los dos grupos, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos, diferencias que se hacen más evidentes conforme aumenta la presión intraabdominal.

5.- Con los resultados obtenidos, se recomienda la presión de 12 mmHg como la presión ideal para el estudio de la saturación de ICG. Esta presión de trabajo demuestra variaciones que no son estadísticamente significativas entre los 10 y los 15 mmHg, convirtiéndose en la presión ideal para minimizar la variabilidad de lecturas.

7.- ANEXOS

7.- ANEXOS

Todos los datos crudos de cada uno de los cerdos y sus determinaciones en los distintos modelos se pueden encontrar en los archivos correspondientes dentro de los siguientes links en cada apartado.

7.1.- REGISTRO DE IMÁGENES EXPERIMENTAL

7.1.1.- Modelo de isquemia intestinal

<https://mega.nz/folder/KBFw3YZD#AUosp097IWQIEJ0pj12emw>

7.1.2.- Modelo de modificaciones de la PIA

<https://mega.nz/folder/yJ9zjJb#AkONOSKwonTtlknP4wPNNA>

7.2.- PROCESAMIENTO DE LAS IMÁGENES

7.2.1.- Modelo de isquemia intestinal

https://mega.nz/folder/HZ8FXBYB#jvE4A-hg5_rcvabRzADumw

7.2.2.- Modelo de modificaciones de la PIA

<https://mega.nz/folder/TNIF2Q4J#S9NtAgMUTyGBkZTOWliPKw>

7.3.- TABLAS COMPLETAS DEPURADAS

7.3.1.- Modelo de isquemia intestinal

<https://mega.nz/folder/nJkR3KLZ#QeZhT98QceOJ79HEIm3tRQ>

7.3.2.- Modelo de modificaciones de la PIA

<https://mega.nz/folder/6B8DUCbY#UME4iSOKnjoMIZsVNH5oOA>

8.- REFERENCIAS

8.- REFERENCIAS

- ¹ T Peter Kingham, H Leon Pachter. Colonic anastomotic leak: Risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009; 208: 269-278.
- ² Andrea Vignali, Luca Gianotti, Marco Braga, Giovanni Radaelli, Leopoldo Malvezzi, Valerio Di Carlo. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43: 76-82.
- ³ Linas Urbanavičius, Piet Pattyn, Dirk Van de Putte, Donatas Venskutonis. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg.* 2011; 3: 59-69.
- ⁴ Luigi Boni, Giulia David, Gianlorenzo Dionigi, Stefano Rausei, Elisa Cassinotti, Abe Fingerhut. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc.* 2015; 30: 2736-2742.
- ⁵ Ficha técnica ICG. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
Url: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82368/82368_ft.pdf
- ⁶ D. A. Sherwinter, J. Gallagher and T. Donkar. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: a feasibility study. *Colorectal Dis.* 2012; 15: 91-96.
- ⁷ Nuh N. Rahbari, Jürgen Weitz, Werner Hohenberger, Richard J. Heald, Brendan Moran, Alexis Ulrich, Torbjörn Holm, W. Douglas Wong, Emmanuel Tiret, Yoshihiro Moriya, Søren Laurberg, Marcel den Dulk, Cornelis van de Velde and Markus W. Büchler. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010; 147: 339-351.
- ⁸ Antonio Sciuto, Giovanni Merola, Giovanni D De Palma, Maurizio Sodo, Felice Pirozzi, Umberto M Bracale, Umberto Bracale. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 2247-2260.

-
- ⁹ A. M Otero-Piñeiro, F. B. de Lacy, J. J. Van Laarhoven, B. Martín-Perez, S. Valverde, R. Bravo, A. M. Lacy. The impact of fluorescence angiography on anastomotic leak rate following transanal total mesorectal excision for rectal cancer: a comparative study. *Surgical Endoscopy* 2020. Published Online. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07442-6>
- ¹⁰ Joost Wauters, Piet Claus, Nathalie Brosens, Myles McLaughlin, Greet Hermans, Manu Malbrain, and Alexander Wilmer. Relationship between Abdominal Pressure, Pulmonary Compliance, and Cardiac Preload in a Porcine Model. *Critical Care Research and Practice*. 2012. 6 pages.
- ¹¹ Jose Manuel Hidalgo Rosas, Salvador Navarro Soto, Javier Serra Aracil, Pere Rebas Cladera, Raquel Hernandez Borlan, Antonia Vazquez Sanchez, Felip Bory Ros, Luis Grande Posa. Intra-abdominal pressure as a marker of severity in acute pancreatitis. *Surgery* 2007; 141: 173-178.
- ¹² I. M. Bigatello, E. George. Hemodynamic monitoring. *Minerva Anestesiologica* 2002; 68: 219-25.
- ¹³ Rafaela Milanesi, Rita Catalina Aquino Caregnato. Intra-abdominal pressure: an integrative review. *Einstein*. 2016; 14: 423-30.
- ¹⁴ M. M. Swindle, A. Makin, A. J. Herron, F. J. Clubb Jr, and K. S. Frazier. Swine as Models in Biomedical Research and Toxicology Testing. *Veterinary Pathology*. 2012; 49: 344-356.
- ¹⁵ EM. Balén, MJ. Sáez, JA. Cienfuegos, CM. Zazpe, JV. Ferrer, J. Herrera, JM. Lera. Anatomía del cerdo aplicada a la experimentación en cirugía general. *Cirugía Española*. 2000; 67: 586-593.
- ¹⁶ M. M. Swindle. Comparative anatomy and physiology of the pig. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science*. 1998; 25: 11-21.
- ¹⁷ Linas Urbanavičius, Piet Pattyn, Dirk Van de Putte, Donatas Venskutonis. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 2011; 3: 59-69.

-
- ¹⁸ Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1316-1326.
- ¹⁹ Cooperman M, Martin EW Jr, Carey LC. Evaluation of ischemic intestine by Doppler ultrasound. *Am J Surg* 1980; 139: 73-77.
- ²⁰ Redaelli CA, Schilling MK, Carrel TP. Intraoperative assessment of intestinal viability by laser Doppler flowmetry for surgery of ruptured abdominal aortic aneurysms. *World J Surg* 1998; 22: 283-289.
- ²¹ E. García-Granero Ximénez, J. Calvete Chornet, J. Serra Aracil, R. Alós Company, J. C. Campos González, C. Carbonell Antolí. La fotopletismografía como método de estudio de la circulación parietal, arterial y venosa del tubo digestivo. *Cir Esp* 1987: 63-70.
- ²² Kamiya K, Suzuki S, Mineta H, Konno H. Tonometer pHi monitoring of free jejunal grafts following pharyngolaryngo-esophagectomy for hypopharyngeal or cervical esophageal cancer. *Dig Surg* 2007; 24: 214-220.
- ²³ Millan M, García-Granero E, Flor B, García-Botello S, Lledo S. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 595-601 .
- ²⁴ Holmes NJ, Cazi G, Reddell MT, Gorman JH, Fedorciw B, Semmlow JL, Brolin RE. Intraoperative assessment of bowel viability. *J Invest Surg* 1993; 6: 211-221.
- ²⁵ *Color: An Introduction to Practice and Principles.*, Kuehni, R., Wiley-Interscience Publication, New York, 186 pages (1997).
- ²⁶ Michele Diana, Eric Noll, Pierre Diemunsch, Bernard Dallemange, Malika A. Benahmed, Vincent August, Luc Soler, Brien Barry, Izzie Jacques Namer, Nicolas Demartines, Anne-Laure Charles, Bernard Geny, Jacques Marescaux. Enhanced-Reality Video Fluorescence. *Annals of Surgery*. 2014; 259: 700-707.

-
- ²⁷ Amir Khosrow Bigdeli, Emre Gazyakan, Volker Juergen Schmidt, Frederick Jochen Hernekamp, Leila Harhaus, Thomas Henzler, Thomas Kremer, Ulrich Kneser, and Christoph Hirche. Indocyanine Green Fluorescence for Free-Flap Perfusion Imaging Revisited: Advanced Decision Making by Virtual Perfusion Reality in Visionsense Fusion Imaging Angiography. *Surgical Innovation*. 2015; 1-12.
- ²⁸ Hunter R. Moyer, Albert Losken. Predicting Mastectomy Skin Flap Necrosis with Indocyanine Green Angiography: The Gray Area Defined. *Plastic and Reconstructive Surgery Journal*. 2012; 1043-1048.
- ²⁹ S. Q. Ashraf, E. M. Burns, A. Jani, S. Altman, J. D. Young, C. Cunningham, O. Faiz and N. J. Mortensen. The economic impact of anastomotic leakage after anterior resections in English NHS hospitals: are we adequately remunerating them? *Colorectal Disease*. 2013; 15: 190-198.
- ³⁰ Lawrence N. Diebel, Scott A. Dulchavsky, Robert F. Wilson. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal bloodflow. *The Journal of Trauma*. 1992; 33: 45-48.
- ³¹ E. Villegas-Tovar, J. Jimenez Lillo, V. Jimenez-Valerio, A. Diaz-Giron-Gidi, R. Faes-Petersen, A. Otero-Piñeiro. Performance of Indocyanine green for sentinel lymph node mapping and lymph node metastasis in colorectal cancer: a diagnostic test accuracy meta-analysis. *Surg Endosc*. 2019. Doi: 10.1007/s00464-019-07274-z.
- ³² Shirakawa S., Toyama H., Kido M., Fukumoto T. A prospective single-center protocol for using near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green during staging laparoscopy to detect small metastasis from pancreatic cancer. *BMC Surg*. 2019; 19: 1-6.
- ³³ Anatoliy V. Rudin, Travis J. McKenzie, Geoffrey B. Thompson, David R. Farley, Melanie L. Lyden. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2019; 43: 1538-1543.