



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE VETERINARIA

Estudio del Síndrome Compartimental Abdominal de
Origen No Traumático en Modelo Porcino

Dña. Ester Párraga Ros
2017



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Rafael Latorre Reviriego, Catedrático de Universidad del Área de Anatomía y Embriología Veterinaria en el Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio del Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en Modelo Porcino", realizada por D^a. Ester Párraga Ros, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de marzo de 2017

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Octavio López Albors, Catedrático de Universidad del Área de Anatomía y Embriología Veterinaria en el Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio del Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en Modelo Porcino", realizada por D^a. Ester Párraga Ros, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de marzo de 2017

Firma: DOCTAVO LOPEZ ALBORS. Fecha hora: 08/03/2017 22:56:09. Firmador certificado: CN=AC FMUT, OU=Servicio de Idiomas, OU=FMUT, RC=ES.



Código seguro de verificación: RUxFMvwn-YB4wdlp1-yKbIZula-VscqiNRK

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 2 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Gregorio Castellanos Escrig, Profesor Titular de Universidad del Área de Cirugía en el Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio del Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en Modelo Porcino", realizada por D^a. Ester Párraga Ros, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 8 de marzo de 2017

Mod:T-20



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Prof. Dr. Rafael Ramírez Romero, dirección: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Nuevo León. Unidad Ciencias Agropecuarias, Grañ. Escobedo, N.L. México.

Informa:

El proyecto de Tesis Doctoral titulada: "**Estudio del Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en Modelo Porcino**" presentado por **Ester Párraga Ros** bajo la dirección del Dr. Rafael Latorre Reviriego y Dr. Octavio López Albors (Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Universidad de Murcia), Dr. Gregorio Castellanos Escrig (Área de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia), es evaluado positivamente para ser defendido en acto público ante un tribunal para obtener el grado académico de Doctor por la Universidad de Murcia con mención de "Doctorado Internacional".

En Grañ. Escobedo, N.L. México, 8 de marzo de 2017

Firma Dr. Rafael Ramírez Romero



·Visión·
2020
UANL

"Educación de clase mundial,
un compromiso social"

Campus de Ciencias Agropecuarias
Av. Francisco Villa s/n, Ex-Hacienda El Canadá
C.P. 66050. General Escobedo, Nuevo León, México
Directo: 1340 4390 / Teléfono: (81) 8329 4000, ext. 3600
fmvzuanl@fmvz.uanl.mx



UNIVERSIDAD DE COLIMA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Prof. **Dr. Luis Jorge García Márquez**,
Dirección: Manuel Payno 563 Colonia Jardines
Vista Hermosa CP 28017, Colima, Colima, México.

Informa:

El proyecto de Tesis Doctoral titulada: **“Estudio del Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en Modelo Porcino”** presentado por **Ester Párraga Ros** bajo la dirección de la Dr. Rafael Latorre Reviriego and Dr. Octavio López Albors (Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Universidad de Murcia), Dr. Gregorio Castellanos Escrig (Área de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia), es evaluado positivamente para ser defendido en acto público ante un tribunal para obtener el grado académico de Doctor por la Universidad de Murcia con mención de “Doctorado Internacional”.

En Tecomán, Colima, México, 10 de marzo de 2017



Signature/ Firma **Dr. Luis Jorge García Márquez**

UNIVERSIDAD
DE COLIMA
FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y
ZOOTECNIA

Educación con responsabilidad social



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
CENTRO DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
EN PRODUCCIÓN ANIMAL EN ALTIPLANO (CEIEPAA)



Asunto: Constancia

A QUIÉN CORRESPONDA

Por este medio informo que la **MVZ Ester Párraga Ros** con **D.N.I 48464154-A** alumna de doctorado del programa Biología y Tecnología de la Reproducción en Mamíferos de la Universidad de Murcia, ha realizado una **estancia de posgrado** en la Unidad de Servicios de Diagnóstico y Constatación (USEDICO) del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano (CEIEPAA) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) desde **el 15 de Septiembre de 2014 al 5 de Mayo de 2015**.

El objetivo principal de la estancia ha sido la **revisión histopatológica e inmunohistoquímica** (anticuerpos HIF 2a y VEGF) de las muestras de su proyecto de tesis doctoral titulado "Estudio de Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en modelo porcino".

Desde su llegada ha estado **vinculada al área y servicio de Anatomopatología**, participando así en las actividades propias de la USEDICO tales como la realización de necropsias, toma, procesado y evaluación de muestras (descripciones macro y microscópicas) y emisión de resultados diagnósticos.

Durante estos meses ha apoyado y cooperado en la **docencia práctica** de la asignatura Profundización en Patología del programa de licenciatura.



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
CENTRO DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
EN PRODUCCIÓN ANIMAL EN ALTIPLANO (CEIEPAA)



Ha recibido **clases teóricas de la asignatura de posgrado Mecanismos de Enfermedad** (Duración: 34 h), realizando también lectura y presentación de los artículos científicos relacionados con cada tema. En estas sesiones los temas tratados han sido los siguientes:

- Receptores celulares y transducción de señales.
- Mecanismos y morfología de muerte celular: necrosis y apoptosis.
- Alteraciones hemodinámicas y vasculares.
- Inflamación: generalidades, mediadores, eventos vasculares y celulares.

Ha asistido a todas las sesiones de **Seminarios Institucionales** semanales impartidos en el centro:

1. Conferencia de residuos peligrosos: Normas, manejo y tratamiento (MVZ Myrna Alicia Vicencio Mallen).
2. Inocuidad y calidad de los alimentos: Caso carne (Dr. Omar Hernández Mendo).
3. Caracterización de *E. Coli* patógena aislada en perros (MVZ. Xochitl Vega).
4. Errores generados por la percepción social al bienestar animal en la sociedad con el uso cotidiano y la costumbre en la terminología legal, administrativa y académica por los médicos (Dr. Leopoldo R. Estol).
5. Aspectos sanitarios en el comercio de animales y sus productos, entre los Estados Unidos y México (Dra. Martha Chávez Niño).
6. Hongo nematófago (*Arthrobotrys oligospora*) en el suelo de la Mixteca Oaxacaqueña (MSc. Nohemí Vázquez Mota).
7. El ácido linoléico conjugado (CLA) y su relación con la síntesis de lípidos (Dra. Claudia Azucena Betancourt López)
8. Serología de la Brucelosis, leptospirosis y virus de la Diarrea Viral Bovina (Dr. Lemuel León Lara).



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
CENTRO DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN
EN PRODUCCIÓN ANIMAL EN ALTIPLANO (CEIEPAA)



9. Impronta, período crítico de aprendizaje y manejo del potro al destete (MVZ. Manuel Eduardo Morones Soto).
10. Influenza Equina (Dr. Tomás Meraz, Laboratorios Merial)

El día 26 de Noviembre participó en dichos seminarios con la **conferencia de su trabajo de tesis doctoral** titulada "Estancia de posgrado: Estudio Experimental de la Hipertensión Intraabdominal y el Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en modelo porcino".

Ha **asistido a los siguientes eventos de difusión clínica-científica**: XVIII Congreso Internacional de Ovinocultura y Congreso Nacional Caprino 2014 como acompañante de la Dra. Eugenia Candanosa (conferencia magistral titulada "La necropsia como herramienta de diagnóstico en pequeños rumiantes") y I Foro Estatal de Rabia 2014 Querétaro-México. También realizó los siguientes **cursos**:

- "Técnicas Selectas de Parasitología Aplicada en la Producción de Rumiantes" (18 horas)
- "Manejo del Paquete Informático sobre Gestión de Referencias Bibliográficas EndNote" (4 horas)
- "Enfermedades Transfronterizas de los Animales" (40 horas)

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Tequisquiapan, Gro. a 5 de mayo de 2015


Dra. Eugenia Candanosa Aranda

Tutora y supervisora de la estancia





FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

CENTRO DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN EN
PRODUCCIÓN ANIMAL EN ALTIPLANO (CEIEPAA)

Asunto: **Constancia**

A QUIEN CORRESPONDA

Presente.

Por medio de la presente se hace constar que la estudiante del Programa de Doctorado Biología y Tecnología de la Reproducción en Mamíferos de la Universidad de Murcia, España, **ESTER PÁRRAGA ROS** con número de DNI **48464154-A** realizó satisfactoriamente una Estancia de Posgrado en esta institución, bajo la supervisión de la Dra. Irma Eugenia Candanosa Aranda.

La Estancia comprendió del 15 de septiembre de 2014 al 5 de mayo de 2015.

Agradeciendo de antemano la atención que se sirva prestar a la presente, aprovecho la ocasión para enviarle un grato y cordial saludo.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
Tequisquiapan, Querétaro a 04 de mayo de 2015

DR. ÁNGEL ROSENDO PULIDO ALBORES
Director Técnico del CEIEPAA



ccp: Archivo
Alumno



**Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias
de la Producción y de la Salud Animal**
*Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Instituto de Investigaciones Biomédicas*

A QUIEN CORRESPONDA:

Me permito comunicar que la alumna **Esther Párraga Ros**, procedente de la Universidad de Murcia, España, realiza a la fecha una estancia de investigación doctoral con el título *“Estudio del Síndrome Compartimental Abdominal de origen no traumático en modelo porcino”* bajo la supervisión de la Dra. Eugenia Candanosa Aranda, tutora del programa, esta estancia se tiene programada del 15 de septiembre de 2014 al 1° de Mayo de 2015.

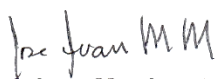
Se extiende el presente a petición de la interesada y para los fines que convengan.

Atentamente

“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”

Cd. Universitaria, D.F., a 06 de Abril de 2015.

EL COORDINADOR


Dr. José Juan Martínez Maya



- Unidad de Posgrado. Edificio B Primer piso, B107. Circuito del Posgrado. Ciudad Universitaria. Del Coyoacán, México, D.F., CP 04510. Tels 01 (55) 56237005 y 01 (55) 56230222 ext #80023, #80005, #80024.
- Edificio 4 Posgrado. Planta alta. Fac de Med Vet y Zoot. Circuito Escolar S/N, Ciudad Universitaria., Del Coyoacán, D.F, CP 04510. Tels 01 (55) 5622 5854 al 57. Fax: 01 (55) 5616-7197 y 56162342
- Secretaría Técnica de Producción y Salud Animal, FES-Cuautitlán: Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Campo 4. Km 2.5 Carretera Cuautitlán Teoloyucan Col. San Sebastián Xhala. Cuautitlán Izcalli. Estado de México, C:P: 54714 tel. 56231939 ext 39405

“El genio se hace con un 1% de talento, y un 99% de trabajo”.

“Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y la energía atómica: la voluntad”.

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Como dijo Francisco de Quevedo y Villegas “El agradecimiento es la parte principal de un hombre de bien”.

Gracias a mis directores de Tesis, los Drs. Rafael, Octavio y Gregorio, porque habéis sido el mejor ejemplo de una disciplina de trabajo integrada por diferentes áreas académicas, donde todas las partes son igual de importantes para cumplir con los objetivos comunes de forma exitosa.

Al Dr. Rafael Latorre Reviriego, Catedrático del Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas de la Universidad de Murcia, por ser un gran maestro no solamente en el ámbito académico, sino también en lo personal. Admiro profundamente su capacidad de trabajo y le agradezco haberme transmitido la Anatomía Veterinaria como una ciencia versátil que sirve de base para muchas áreas de estudio. Gracias por confiar siempre en mí, por su incansable apoyo y disponibilidad infinita.

Al Dr. Octavio López Albors, Catedrático del Departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas de la Universidad de Murcia, por no poner nunca límites en todo lo necesario para llevar a cabo este trabajo. Por trasladarme sus amplios conocimientos anatómicos y metodologías científicas rigurosas, así como por todo el esfuerzo y la enorme concentración mental que ha supuesto llevar a cabo este proyecto. Muchas gracias.

Al Dr. Gregorio Castellanos, cirujano y profesor titular del Área de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, por brindarme la oportunidad de participar en esta investigación y depositar su confianza en mí para desarrollarla. Gracias por transmitirme la importancia de las investigaciones traslacionales, así como por el entusiasmo, dedicación y extensos conocimientos de medicina clínica y quirúrgica.

Expresarle mi gratitud a la Dra. Irma Eugenia Candanosa Aranda, profesora titular del Área de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional Autónoma de México, por aparecer en mi camino cuando más la necesitaba y haber sido una parte fundamental de este trabajo. Por su apoyo, su gran saber sobre mecanismos patológicos y su disposición incondicional, que han aportado claridad a este estudio. Gracias por hacer que todo sea sencillo siempre. Ha sido muy gratificante trabajar a su lado.

Al personal investigador del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón de Cáceres, por poner a nuestra disposición todos los medios necesarios para desarrollar esta investigación. Especialmente a la Dra. Laura Correa Martín, por permitirme participar en este proyecto y prestarme amablemente su colaboración en todo lo que he necesitado.

Al Dr. Manu LNG. Malbrain especialista en la temática de la Tesis, director de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Ziekenhuis Netwerk de Antwerpen, Stuivenberg (Bélgica) y fundador de la Sociedad Mundial del Síndrome Compartimental Abdominal, por su revisión exhaustiva en los artículos científicos con comentarios muy constructivos.

A la Junta de Extremadura y a la Fundación Mutua Madrileña por la financiación para desarrollar este proyecto de investigación.

A todo el personal del área de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas, en especial a los Drs. José M^a Vázquez Autón, Francisco Gil Cano, Gregorio Ramírez Zarzosa y M^a Dolores Ayala Florenciano, por su atención y apoyo desinteresado en todo momento. Es un privilegio haber podido trabajar con personas tan excepcionales que aman la anatomía y saben transmitir su entusiasmo por ella. Igualmente extendiendo mi gratitud a José Albarracín y Mariano Orenes, por su gran labor técnica en la sala de disección. Sois el corazón del departamento y me siento plenamente afortunada de poder pertenecer a este grupo de trabajo.

Gracias a todos los compañeros de trabajo y amigos con los que he compartido un tiempo durante estos años, especialmente a Alejandro Gómez Soler, Cristina Ruiz García-Vaso y a los ya doctores Ricardo Sarriá, Wendy Hernández, Aquilino Villamonte y Hugo Gutiérrez por estar siempre dispuestos a ayudar, por sus consejos y ánimo incansables. También a Daniel Riquelme, nuestro amigo y técnico de laboratorio durante muchos años, cuya labor fue imprescindible para llevar a cabo esta Tesis.

Por su cariño, **esfuerzo** y **sacrificio sin límites**, gracias a mi familia. Siempre he tenido los cuidados y los mimos de mi madre Charo, el ánimo y los consejos de mi padre José Manuel y la diversión y el humor de mi hermano José Manuel para no rendirme nunca. Menciono especialmente a mis abuelos Perico, Maruchi, Pepe y Ascensión, que sin entender lo que es una Tesis Doctoral, siempre han valorado mi trabajo y me han

animado a cumplir mis objetivos con éxito. Gracias familia por estar siempre conmigo de manera incondicional.

Difícil es poner en unas líneas tu agradecimiento, Sergio. Gracias por ser el empujón para hacer esta Tesis, por ser el ánimo cuando decaigo, por ser la luz cuando estoy a oscuras, por ser la solución de mis problemas, por hacer fácil lo que parece imposible. Sabes que este logro es también el tuyo. Gracias por hacerme saber que nunca estaré sola.

A mis amigos de siempre, a los nabalcarneros, a los lorquinos y a los chupibanderos, por ser la válvula de escape necesaria en los momentos de presión. Por intentar comprender lo que hago aunque al final concluyan, con su irrefrenable ironía, que estudio a los cerdos. Por su apoyo y ánimo sinceros que me hacen sentir arropada y especial en cada momento. Muchas gracias porque sin vosotros este camino hubiese sido mucho más duro.

Gracias a todas aquellas personas que han contribuido indirecta o directamente en la realización de este trabajo.

Por todos vosotros he llegado hasta aquí, gracias.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	1
1 INTRODUCCIÓN.....	3
2 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	9
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	13
4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	17
4.1. HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL.....	19
4.1.1. Antecedentes históricos.....	19
4.1.2. Conceptos básicos.....	20
4.1.3. Epidemiología.....	22
4.1.4. Hipertensión intraabdominal por obstrucción intestinal.....	24
4.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL.....	26
4.2.1. Sistema respiratorio.....	26
4.2.2. Sistema cardiovascular.....	27
4.2.3. Sistema nervioso.....	27
4.2.4. Hígado y sistema gastrointestinal.....	28
4.2.5. Sistema urinario.....	28
4.2.6. Pared abdominal.....	29
4.3. MODELOS ANIMALES DE HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL.....	30
4.3.1. Modelos metodológicos.....	30
4.3.2. Roedores como modelo animal.....	30
4.3.3. Conejo como modelo animal.....	31
4.3.4. Perro como modelo animal.....	31
4.3.5. Cerdo como modelo animal.....	31

4.4. PAPEL QUE DESEMPEÑA EL INTESTINO EN LA HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL.....	33
4.4.1. Revisión histológica del intestino delgado	34
4.4.2. Escalas de evaluación histopatológica del intestino	37
4.5. PARÁMETROS CLÍNICOS PARA VALORAR LA PERFUSIÓN ESPLÁCNICA.....	39
4.5.1. Presión de perfusión abdominal	39
4.5.2. pH intramucoso gástrico y ácido láctico.....	39
4.5.3. Otros parámetros y biomarcadores	41
5 CAPÍTULOS	43
Capítulo 1	47
Capítulo 2	75
Capítulo 3	105
6 CONCLUSIONES	135
7 RESUMEN GENERAL.....	139
8 EXTENDED SUMMARY	143
9 BIBLIOGRAFÍA GENERAL.....	147
10 APÉNDICE.....	167

ABREVIATURAS

ANOVA: Análisis de la varianza (Analysis of variance).

APACHE-II: Evaluación fisiológica de la salud aguda y crónica- II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II).

C: Grupo control.

CCMIJU: Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón.

C_{dyn}: Complianza pulmonar.

CEBA: Comité de Ética para el Bienestar de los Animales.

CO₂: Dióxido de carbono.

FC: Frecuencia cardíaca.

FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.

GC: Gasto cardíaco.

L-FABP e I-FABP: Proteína de unión a los ácidos grasos hepática e intestinal (Hepatic-Fatty Acid Binding Protein and Intestinal- Fatty Acid Binding Protein).

HIA: Hipertensión intraabdominal.

He: Helio.

I-: Animales no lesionados.

I+: Animales lesionados.

IC: Índice cardíaco.

ICG: Verde de indocianina (Indocyanine green).

ICG-PDR: Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina (Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate).

IL-1 e IL-6: Interleucina o interleuquina 1 y 6.

IRVS: Índice de resistencia vascular sistémica.

KCl: Cloruro potásico.

Lc: Ácido láctico.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

CAM: Concentración alveolar mínima.

O₂: Oxígeno.

OI: Obstrucción intestinal.

OIM: Obstrucción intestinal mecánica.

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.

PAM: Presión arterial media.

PCO₂ gap: Presión de dióxido de carbono gap.

PCR: Proteína C reactiva.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

PgCO₂: Presión gástrica de dióxido de carbono.

pHa: pH arterial.

pHi: pH intramucoso gástrico.

PIA: Presión intraabdominal.

PIA-TG: Presión intraabdominal transgástrica.

PIA-TP: Presión intraabdominal transperitoneal.

PIA-TV: Presión intraabdominal transvesical.

PIC: Presión intracraneal.

PPA: Presión de perfusión abdominal.

PPC: Presión de perfusión cerebral.

P_{pico}: Presión inspiratoria pico.

P_{plat}: Presión plateau.

PVC: Presión venosa central.

Rva: Resistencia de las vías aéreas.

RVP: Resistencia vascular periférica.

RVS: Resistencia vascular sistémica.

SCA: Síndrome compartimental abdominal.

SDIA: Síndrome de distrés intestinal agudo.

SDMO: Síndrome de disfunción multiorgánica.

SEM: Error estándar de la media (Standard Error of the Mean).

SOFA: Evaluación secuencial del fallo orgánico (Sequential Organ Failure Assessment).

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

TC: Tomografía computerizada.

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor Alfa).

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VPP: Variación de la presión de pulso.

VT: Volumen tidal.

WSACS: Sociedad Mundial del Síndrome Compartimental Abdominal (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome).

1 **INTRODUCCIÓN**

La relación entre el aumento de la presión intraabdominal (PIA) y el desarrollo de disfunciones orgánicas posteriores suscita un gran interés que es objeto de estudio en numerosos trabajos de investigación. En estos últimos se han descrito ampliamente los efectos adversos de la hipertensión intraabdominal (HIA) pero, a pesar de ser conocidos desde el siglo XIX, su estudio y aplicación clínica han resurgido en las últimas décadas (Malbrain, 2009), al aumentar la conciencia y el conocimiento de su importancia clínica en pacientes críticos. Por ello, en 2004 un grupo internacional de intensivistas y cirujanos fundaron la Sociedad Mundial del Síndrome Compartimental Abdominal (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, WSACS), con el fin de realizar investigaciones que mejoren la supervivencia de los pacientes con esta patología. Dicha sociedad ha estandarizado y consensuado definiciones y recomendaciones para facilitar la comunicación y la investigación, al publicar directrices basadas en pruebas para el diagnóstico, medición, y prevención de la HIA y del síndrome compartimental abdominal (SCA) que se inicia consecuentemente (Malbrain et al, 2006; Cheatham et al, 2007; Malbrain y de Laet, 2009). Los documentos se revisan periódicamente y se incorporan en su web (<http://www.wsacs.org/>).

En los pacientes con HIA frecuentemente se observa una mala evolución clínica, caracterizada por una alteración del sistema cardiovascular y, más concretamente, de la circulación esplácnica (Cheatham y Malbrain, 2007; Malbrain et al, 2008; Sánchez-Miralles et al, 2013), junto a una disfunción pulmonar (Pelosi et al, 2007) y renal (Malbrain, 2009; Villa et al, 2016) e incluso de la pared abdominal (Diebel et al, 1992; Malbrain et al, 2014). Con cierta frecuencia los cirujanos intentan normalizar estos desajustes clínicos incluso sin formular un diagnóstico presuntivo de HIA y, de hecho, a menudo se diagnostica el SCA cuando los síntomas se muestran en una fase muy avanzada. El retraso diagnóstico y terapéutico conlleva un mal pronóstico, ya que la PIA elevada y sostenida en el tiempo conduce finalmente a un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). Es por ello, que para diagnosticar el problema de manera precoz siempre se debe tener un índice de sospecha alto y supervisar la PIA, sobre todo en los pacientes con alta probabilidad de sufrir HIA.

El efecto de la HIA sobre la circulación esplácnica es intenso e inmediato, y por ello de alto valor diagnóstico. De hecho, la hipoperfusión generada se pone de manifiesto mediante cambios en los parámetros clínicos desde PIAs bajas (aproximadamente de 10

mmHg), donde el flujo de la vena porta y de la arteria hepática se reducen sustancialmente. Cuando la PIA alcanza valores de 20 mmHg, se disminuye la presión de perfusión abdominal (PPA) a través del flujo mesentérico (Cheatham et al, 2000; Malbrain, 2002; Elatroush et al, 2015) lo que genera rápidos desórdenes microcirculatorios que alteran la oxigenación de la mucosa intestinal y pueden causar edema e isquemia (Gudmundsson et al, 2001). La isquemia de la mucosa se traduce en una acidosis local con liberación de radicales libres de O₂, y una respuesta inflamatoria sistémica anormal (Hatipoglu et al, 2014). Particularmente, la acidosis intramucosa es un predictor muy precoz de gran utilidad en el diagnóstico y manejo de la hipoperfusión en la HIA y SCA. Por ello, la determinación del pH intramucoso gástrico (pHi) permite detectar la mala perfusión esplácnica (Sugrue et al, 1996; de Tomás, 2001; Mäkinen et al, 2001), donde un pHi ácido ($\leq 7,32$) es un factor de riesgo con significación clínica ante una PIA aumentada (>20 mmHg) (Diebel et al, 1992; Sugrue et al, 1996). Todas estas características favorecen el sobrecrecimiento bacteriano y el fallo de la barrera intestinal, lo que da lugar a la traslocación de bacterias y de endotoxinas, al aumento de la permeabilidad y finalmente a un cuadro de shock séptico (Diebel et al, 1992). Por tanto, el papel que juega el intestino como elemento desencadenante y de mantenimiento del SDMO es fundamental.

En un principio, el SCA siempre se había relacionado con los traumatismos y las quemaduras, reconociéndose posteriormente que el aumento de la PIA también es característico de otras patologías en pacientes críticos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) (Santa-Teresa et al, 2012, Malbrain et al, 2014, Murtaza et al, 2015). Entre ellas se encuentra la obstrucción intestinal mecánica (OIM), de gran relevancia, sobre todo, cuando se localiza en el intestino grueso (debido a vólvulos o tumores), pues supone aproximadamente el 30% de las OIM agudas (Markogiannakis et al, 2007; Fauci, 2008; Kūçük et al, 2010). Los hallazgos clínicos en este caso dependen de varios factores, entre los que destaca la competencia o no de la válvula ileocecal (Fauci, 2008). En una OIM de intestino grueso con válvula ileocecal competente se produce un aumento de la presión intraluminal en el segmento de colon entre la válvula y la causa de la obstrucción, lo que conlleva un incremento de la PIA (Lopez-Kostner et al, 1997). Para la comprensión detallada de la fisiopatología del proceso obstructivo se puede recurrir al empleo de modelos animales, ya que ofrecen grandes posibilidades para recrear

situaciones experimentales que permitan mostrar el efecto de PIAs crecientes. Sin embargo, los modelos experimentales existentes hasta ahora, no se ajustan fielmente a lo que se describe en los pacientes afectados. Los trabajos publicados se limitan a restringir la vascularización local, para simular el efecto isquémico de la OIM, sin elevación efectiva de la PIA (El-Awady et al, 2009, Leite Junior et al, 2010). Por ello, para reproducir la OIM de forma experimental y estudiar los efectos de la HIA resultante, se precisa un modelo donde el incremento de la presión intraluminal determine como consecuencia un aumento gradual y controlado de la PIA, hecho que aún no ha sido descrito.

Desde otra perspectiva, la simulación de una HIA también se puede lograr aumentando la PIA experimentalmente con gases. Así, el neumoperitoneo inducido ha sido una metodología muy utilizada para reproducir la HIA en modelos animales (Schachtrupp et al, 2002; Toens et al, 2002). Aunque se han empleado diversas especies (rata, conejo, perro), el modelo porcino ha sido el más aceptado, ya que resulta idóneo para estudios preclínicos por su comportamiento hemodinámico, ventilatorio y fisiológico, similar al humano. Además, esta especie permite una mejor monitorización que en animales de menor tamaño (Schachtrupp et al, 2007). En el contexto de la HIA, el cerdo se ha utilizado con PIAs de 15 a 30 mmHg que simularon a la perfección la fisiopatología descrita en los humanos (Toens et al, 2002), incluida la aparición de lesiones intestinales (Oda et al, 2002).

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la definición de un modelo porcino donde poder simular una HIA por OIM resulta de gran interés. Asimismo, el estudio de la integridad estructural del intestino durante la HIA es un área de investigación muy poco desarrollada, ya que en ninguno de los modelos anteriormente citados, tanto de OIM como de neumoperitoneo, se ha podido determinar el momento preciso en que se inician las alteraciones intestinales, ni tampoco su evolución en el tiempo. Por tanto, sobre dichos precedentes planteamos esta tesis doctoral, cuyo desarrollo esperamos contribuya a facilitar estudios traslacionales que permitan mejorar las condiciones de seguridad en los pacientes afectados de HIA, al relacionar los parámetros clínicos con un determinado estado de lesión intestinal.

La parte experimental de la tesis está estructurada en tres capítulos con su propia bibliografía en estilo *Vancouver*. Aparte, al final del manuscrito se enumeran las referencias bibliográficas generales en estilo *Harvard*.

2

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

A partir de la observación clínica de pacientes con HIA por OIM en los que es poco conocido el grado de integridad estructural del intestino y su repercusión en el enfermo, se demandan estudios experimentales en modelo animal donde se puedan reproducir y estudiar estos hechos. Parece necesaria la traslación observacional a un modelo válido de OIM donde poder analizar secuencialmente las alteraciones estructurales intestinales, ya que en los hospitales es inviable la toma de biopsias seriadas a los pacientes afectados. Asimismo, la monitorización de parámetros clínicos de perfusión en paralelo al muestreo intestinal debe permitir la definición de unos rangos de seguridad que eviten la progresión de la HIA hacia un SDMO.

Complementariamente al modelo de OIM, consideramos importante ampliar nuestro estudio a un modelo experimental de HIA por neumoperitoneo. Aunque este modelo ha sido estudiado en diversas especies con diferentes niveles de PIA, la secuencia de lesiones intestinales y su relación con variables clínicas de interés diagnóstico aún son poco conocidas.

Dada la necesidad final de extrapolar todos los resultados a la clínica, el modelo porcino parece ser la mejor opción para llevar a cabo estos procedimientos debido a la similitud fisiológica con el humano.

El hecho de que nuestro grupo de trabajo sea multidisciplinario y esté integrado por investigadores del departamento de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas de la Universidad de Murcia, del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón (CCMIJU) de Cáceres y del Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, nos debe asegurar el desarrollo de un plan de trabajo que permita contrastar la hipótesis y cubrir los siguientes objetivos.

3

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual. Los modelos porcinos de OIM y de neumoperitoneo permitirán profundizar en el estudio de la HIA así como sentar las bases de futuros estudios traslacionales que permitan mejorar las condiciones de seguridad en el paciente.

Hipótesis operativa. La caracterización de la patogénesis intestinal durante la HIA en los modelos porcinos de OIM y de neumoperitoneo, permitirá relacionar parámetros clínicos de referencia con estados de lesión entérica.

OBJETIVOS

El **objetivo general** de este estudio es evaluar secuencialmente los cambios estructurales del intestino en dos modelos experimentales porcinos de HIA y relacionar los hallazgos encontrados con los parámetros clínicos de perfusión esplácnica más comúnmente empleados en la práctica clínica hospitalaria.

Los **objetivos específicos** son los siguientes:

1. Diseñar y validar un modelo porcino de HIA por OIM bajo condiciones similares a las que se describen en humanos. Es decir, que el aumento de la presión intraluminal en el colon provoque un aumento de la PIA (Capítulo 1).
2. Evaluar secuencialmente los hallazgos histopatológicos intestinales ocurridos durante un período de HIA por OIM y analizar su posible relación con los parámetros clínicos (PPA, pH_i y ácido láctico) empleados actualmente en la práctica clínica (Capítulo 2).
3. Evaluar secuencialmente los hallazgos histopatológicos intestinales ocurridos durante un período de HIA por neumoperitoneo y analizar su posible relación con los parámetros clínicos (PPA, pH_i y ácido láctico) empleados actualmente en la práctica clínica (Capítulo 3).

4

REVISIÓN

BIBLIOGRÁFICA

4.1. HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL

4.1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Los conceptos de presión e hipertensión intraabdominal, así como sus consecuencias, han sido descritos desde el siglo XIX (Coombs, 1920; Bailey y Shapiro, 2000; Schein, 2006), donde Marey en 1863 y Burt en 1870 relacionaron la hipertensión intraabdominal (HIA) con la disfunción respiratoria y, en 1876, Wendt la asoció con el fallo renal. Más tarde comenzaron a surgir experimentos en modelos animales que pusieron de manifiesto las alteraciones que ocasionaba la HIA. En 1890, Heinricius demostró que con presiones intraabdominales (PIAs) entre 19,8 y 33,8 mmHg se producía una importante disfunción respiratoria que provocaba la muerte de los animales. Así mismo en 1911, se describieron alteraciones cardiovasculares que ocasionaban la muerte en modelos animales de HIA (Emerson, 1911).

No fue sino hasta 1920 cuando se empezaron a estudiar las causas de la PIA, principalmente en pacientes con trauma. En 1923, después de haber observado la mejoría de un paciente con ascitis y disfunción renal tras una paracentesis, y de haber analizado los efectos de la descompresión en perros, se concluyó que la oliguria y la anuria aparecían con una PIA de 15-30 mmHg (Thorington y Schmidt, 1923). En humanos, los estudios de la disfunción renal en HIA no llegaron hasta 1947 (Bradley y Bradley, 1947), momento en el que entonces se desarrolló el concepto del abdomen como un compartimento no compresible y de distensibilidad limitada. Posteriormente, en 1948 y 1951 fue cuando los cirujanos y anestesiólogos (Baggot, 1951) describieron el síndrome compartimental abdominal (SCA) como una entidad clínica, que relacionaba la HIA postoperatoria por el cierre del abdomen a tensión con la aparición de efectos adversos.

En los años 80 y principios de los 90 se observó que pacientes no quirúrgicos también podían tener elevaciones de la PIA y que las repercusiones hemodinámicas, ventilatorias y renales podían ser fatales. La publicación de las primeras mediciones de la PIA empleando una sonda Foley vesical, primeras medidas de la PIA transvesical (PIA-TV), no llegaron hasta 1983 y 1984 (Kron et al, 1984). Estos autores establecieron entonces el término de SCA como criterio de tratamiento quirúrgico.

Desde 1990, son muchos los trabajos que han estudiado la PIA y sus efectos tanto en la especie humana como en modelos animales (Moore et al, 2004). Además, con el

desarrollo de la cirugía laparoscópica, dado que es una alternativa eficaz mínimamente invasiva para la cirugía convencional (Álvarez Fernández-Represa et al, 2000), ha crecido el interés sobre los efectos sistémicos que provoca el aumento de la PIA, en este caso por el neumoperitoneo empleado.

4.1.2. CONCEPTOS BÁSICOS

La **presión intraabdominal (PIA)** es la presión existente dentro de la cavidad abdominal. Teóricamente los valores normales de la PIA son subatmosféricos o 0 mmHg (Malbrain et al, 2006, Deenichin, 2008). Sin embargo, se consideran valores normales consensuados de 0 a 6,5 mmHg, aunque existen situaciones donde se ven incrementados según la posición corporal (en decúbito supino la PIA < 10 mmHg), la coexistencia con otras patologías y la edad (en adultos enfermos la PIA es de 5-7 mmHg y en niños de 4-10 mmHg), así como por el índice de masa corporal (hasta 14 mmHg de PIA en personas obesas) (De Keulenaer et al, 2009).

Cuando la PIA se encuentra por encima de los 12 mmHg sostenida en el tiempo o repetidamente (tres medidas espaciadas entre 4 y 6 horas), se considera un estado de **hipertensión intraabdominal (HIA)** (Malbrain et al, 2006; Deenichin, 2008). La obesidad mórbida, los tumores ováricos, la cirrosis o el embarazo pueden asociarse a elevaciones crónicas de la PIA entre 10-15 mmHg, pero en este caso el enfermo se ha ido adaptando y, por ello, la HIA no tiene ningún significado patológico añadido. Han sido establecidos varios grados de HIA según los niveles de PIA alcanzados: grado I (PIA de 12-15 mmHg), grado II (PIA de 16-20 mmHg), grado III (PIA de 21-25 mmHg) y grado IV (PIA > 25 mmHg). Además, en función de la cronicidad de los síntomas y las causas también se podría clasificar en hiperaguda (tras el ejercicio, tos, estornudos, etc), aguda (en el postoperatorio de traumas o hemorragias abdominales), subaguda (en pacientes médicos de HIA) y crónica (en el embarazo, la cirrosis, etc).

Las situaciones de HIA con presiones superiores a 20 mmHg, sostenidas en el tiempo y acompañadas de nuevas disfunciones orgánicas que previamente no estaban presentes (definido como **síndrome de disfunción multiorgánica, SDMO**) establecen el inicio del **síndrome compartimental abdominal (SCA)**. Según la etiología de la HIA, el SCA se puede clasificar en agudo (postquirúrgico, postraumático, etc) o crónico (por ascitis, tumores, obesidad, etc) (Deenichin, 2008), y en primario (cuando se asocia a una

lesión o enfermedad de la región abdominal o pelviana, o asociado a la corrección quirúrgica tras una cirugía abdominal), secundario (relacionado con otras causas no originadas en la región abdominal o pelviana) o recurrente (cuando reaparece el SCA tras un tratamiento médico o quirúrgico de alguno de los dos anteriores) (Malbrain et al, 2006; Malbrain et al, 2006). Para su diagnóstico se deben tener en cuenta tres acciones fundamentales: identificar los factores etiológicos, reconocer los signos clínicos asociados y confirmar su persistencia mediante mediciones de la PIA.

La **determinación de la PIA** puede realizarse por diferentes métodos y debe hacerse de forma rutinaria en pacientes predispuestos a padecer HIA (Malbrain, 2004; Malbrain et al, 2006; Cheatham et al, 2007). Los métodos de medida directos emplean la punción intraabdominal de catéteres conectados a un transductor de presión o agujas de insuflación de gas durante la cirugía laparoscópica (PIA-transperitoneal, PIA-TP). Los métodos indirectos se realizan a través de zonas anatómicas: transvesical, transgástrico, transcolónico, transuterino o a través de la vena cava inferior (Deenichin, 2008). De todos ellos, las vías transvesical y transgástrica son las más utilizadas y recomendadas por consenso (Kirkpatrick et al, 2013), siendo la primera la de elección por su simplicidad y bajo coste. Para la PIA transvesical (PIA-TV) se emplea una sonda calibrada o Foley-manómetro, que no interfiere en la producción de orina del paciente, y se toma como punto de referencia el nivel a la altura de la sínfisis púbica. En situaciones donde está contraindicada la PIA-TV (pacientes con patologías en la vejiga de la orina) se emplea la PIA transgástrica (PIA-TG), que utiliza un catéter transgástrico o tonómetro conectado a un módulo de tonometría.

El **neumoperitoneo** se conoce como la presencia de aire libre extraluminal dentro de la cavidad peritoneal. Patológicamente, el neumoperitoneo es consecuencia de la perforación de una víscera abdominal hueca. Sin embargo, en determinadas situaciones quirúrgicas (cirugía laparoscópica) se requiere introducir gas en la cavidad peritoneal intencionadamente para crear un espacio de trabajo (Álvarez Fernández-Represa et al, 2000; Cheng et al, 2013), pero el gas introducido se reabsorbe de forma progresiva posteriormente.

4.1.3. EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas el creciente interés por la HIA y el SCA ha motivado el desarrollo de métodos y directrices para establecer su reconocimiento y diagnóstico temprano (Malbrain et al, 2006; Cheatham et al, 2007). Ambas entidades patológicas son el resultado de un amplio abanico de manifestaciones clínicas que no siempre son reconocidas o valoradas conjuntamente por los especialistas médicos. Esto se debe a que son muchas las causas que provocan una disfunción cardiopulmonar, renal, hepática, gastrointestinal o neurológica en las unidades de cuidados intensivos (UCI), por lo que es importante incluir entre ellas la HIA. Además, originariamente se pensaba que la HIA y el SCA sólo podían aparecer en pacientes con patología quirúrgica abdominal, pero hoy día se reconocen una gran variedad de situaciones patológicas, no quirúrgicas, que también pueden ocasionar aumentos de la PIA. Los factores de riesgo que predisponen a la HIA se detallan en la **Tabla 1** (Malbrain et al, 2005; Deenichin, 2008; Vidal et al, 2008).

Factor de Riesgo	Causa
Disminución de la complianza de la pared abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía abdominal • Trauma abdominal • Quemados importantes • Cierres de laparatomías a tensión • Reducción de hernias • Posición supina
Aumento del contenido intraluminal	<ul style="list-style-type: none"> • Gastroparesia/distensión gástrica • Obstrucción intestinal mecánica o pseudo-obstrucción • Ileo paralítico • Vólvulo
Aumento del contenido intraabdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatitis • Hemoperitoneo/neumoperitoneo/ascitis • Infección intraabdominal/abscesos • Tumores intraabdominales o retroperitoneales • Cirrosis • Diálisis peritoneal
Pérdida de fluidos capilares o reposición de líquidos	<ul style="list-style-type: none"> • Acidosis • Hipotermia • Aumento de la puntuación APACHE-II o SOFA • Reposición masiva de fluidos • Politransfusión
Otros factores	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bacteriemia • Coagulopatía • Ventilación mecánica • Obesidad • Peritonitis • Neumonía • Sepsis • Shock/hipotensión

Tabla 1. Factores de riesgo que promueven el desarrollo de hipertensión intraabdominal y síndrome compartimental abdominal (Malbrain et al, 2005; Deenichin, 2008; Vidal et al, 2008).

La HIA ha sido siempre considerada como un predictor independiente de mortalidad en la UCI (Malbrain et al, 2005), pues es un marcador que debe valorarse junto a otros factores clínicos. Varios trabajos han establecido la incidencia y prevalencia de la HIA y el SCA en las unidades clínicas hospitalarias (Deenichin, 2008; Santa-Teresa et al, 2012; Kuteesa et al, 2015; Murtaza et al, 2015), y en ellos se consideran pacientes de riesgo aquellos que cumplen dos o más de los factores predisponentes descritos anteriormente en la Tabla 1. La incidencia de HIA en la literatura varía de 2 a 81% en función de los valores de PIA y la población de pacientes estudiados (médicos o quirúrgicos, pediátricos o adultos) (Malbrain et al, 2004; Cheatham et al, 2007; Lee, 2012; Malbrain et al, 2014). Algunas investigaciones muestran una alta prevalencia en pacientes médico-quirúrgicos ingresados en la UCI, siendo entre el 37-64% de HIA y el 4-12% de SCA (Reintam et al, 2008; Vidal et al, 2008). Recientemente un estudio realizado en España (Santa-Teresa et al, 2012), siguiendo las guías prácticas de WSACS, estimó una incidencia del 67,8 % de HIA en pacientes de alto riesgo de la UCI.

Todos estos trabajos ponen de manifiesto que la HIA es una patología frecuente y que puede empeorar la evolución de los pacientes. Por ello, cada vez son más los médicos y cirujanos conscientes de la importancia de un diagnóstico precoz en pacientes quirúrgicos y médicos y, obviamente en aquellos que presentan un abdomen distendido.

4.1.4. HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL POR OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Cómo hemos visto en el apartado anterior, el aumento del contenido intraluminal debido a obstrucción intestinal mecánica (OIM) puede ser un factor predisponente de HIA. La obstrucción intestinal (OI) se define como la oclusión parcial o total del intestino que impide o dificulta la evacuación del contenido intestinal. Puede ser producida por la parálisis o disfunción de la musculatura del intestino secundaria a alteraciones neuromusculares (íleo paralítico), o por la presencia de un obstáculo que evite la progresión del contenido intestinal (OIM). En este último caso, el origen puede estar en lesiones extrínsecas de la pared del intestino (adherencias, hernias, etc.), intrínsecas (diverticulitis, tumores, etc.) o en la oclusión directa de la luz (obturación o invaginación) (Fauci, 2008).

Las causas y la sintomatología de la OIM dependen principalmente del tramo de intestino afectado. Las adherencias y las hernias externas son las causas más frecuentes en la OI de intestino delgado, y suelen cursar con acúmulo de gas y líquido, distensión abdominal leve, dolor abdominal, vómitos y estreñimiento o diarrea (dependiendo si la OI es total o parcial). Sin embargo, los tumores, las diverticulitis y los vólvulos son, por este orden, las causas más comunes en la OI de intestino grueso (Lopez-Kostner et al, 1997; Küçük et al, 2010). En este caso, los pacientes manifiestan un dolor abdominal de menor intensidad, con estreñimiento progresivo y normalmente sin vómitos, siendo el síntoma más llamativo la marcada distensión abdominal sobre todo en OI en asa ciega o cerrada. Dicha situación sucede cuando la luz se obstruye en dos puntos, proximal y distalmente, como ocurre en la obstrucción completa del colon en presencia de una válvula ileocecal competente (Lopez-Kostner et al, 1997). El aumento de la presión intraluminal en el segmento de colon localizado entre la válvula y la causa obstructiva, genera secundariamente un aumento de la PIA por la gran distensión colónica. Además, la distensión extrema del ciego y el colon altera la vascularización intramural produciendo isquemia de la pared y, por lo tanto, aumentando el riesgo de perforación. En sentido contrario, si el funcionamiento de la válvula ileocecal no es el adecuado y se vuelve incompetente, la situación que se presenta es más favorable ya que el reflujo del contenido intestinal colónico hacia el intestino delgado hace que la presión intraluminal no se focalice en el colon. Por tanto, el funcionamiento de esta válvula en OIM de intestino grueso es un factor clave para el desarrollo secundario de HIA (Madl y Druml, 2003).

4.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL

La PIA está determinada por la capacidad de distensión de la cavidad abdominal y su contenido (Malbrain et al, 2006; Castellanos et al, 2007). La cavidad abdominal es un espacio anatómico entendido como un compartimento estanco, donde su volumen varía según el posicionamiento del diafragma, la posición del individuo, las contracciones de la pared del abdomen y los cambios en el volumen del contenido abdominal (de órganos sólidos, vísceras huecas vacías o llenas, presencia de líquidos, etc.) (Castellanos et al, 2007; Malbrain et al, 2014). La complianza o capacidad de distensión de la pared abdominal es determinante y condicionante para los valores de PIA, puesto que es una capacidad limitada.

Por este motivo, cuando se incrementa la presión dentro del abdomen se inician una serie de mecanismos fisiopatológicos que afectan a los principales sistemas orgánicos: respiratorio, cardiovascular, nervioso, hepático, gastrointestinal, renal y la musculatura de la pared abdominal (Malbrain et al, 2006; Castellanos et al, 2007; de Laet y Malbrain, 2007; Malbrain, 2009; Sánchez-Miralles et al, 2013). Todos ellos se detallan a continuación.

4.2.1. SISTEMA RESPIRATORIO

Cuando la PIA aumenta, el diafragma tiende a desplazarse cranealmente, lo que altera la funcionalidad respiratoria (Pelosi et al, 2007; Deenichin, 2008; Piacentini y Ferrer Pereto, 2010; Lee, 2012). La compresión pulmonar y el aumento de presión intratorácica producen un descenso en la capacidad residual funcional pulmonar (Volumen tidal, VT) y en la complianza (C_{dyn}) de la pared torácica. Se origina además mayor resistencia de las vías aéreas (R_{va}), así como incrementos en la presión positiva al final de la espiración (PEEP), la presión inspiratoria pico (P_{pico}) y la presión plateau (P_{plat}). El descenso de la presión arterial de O_2 y el aumento de la de CO_2 , instauran una situación de hipercapnia e hipoxemia resultante en un menor aporte de O_2 a los tejidos. En situaciones donde se aplica neumoperitoneo, la absorción del CO_2 a través del peritoneo se suma al desequilibrio de O_2 y CO_2 , siendo requerida una mayor eliminación de CO_2 que se consigue por vía respiratoria. Sin embargo, el desplazamiento del diafragma dificulta su eliminación y es absolutamente necesario el ajuste continuo de la ventilación del paciente.

Estos mismos cambios respiratorios han sido puestos de manifiesto en modelos animales en los que se ha reproducido situaciones de HIA, generalmente empleando neumoperitoneo. En ellos, las alteraciones se observaron en las primeras horas de HIA con PIA superiores a 20 mmHg (Toens et al, 2002; Pattillo et al, 2004; Renner et al, 2009; Díaz et al, 2012; Ke et al, 2012).

4.2.2. SISTEMA CARDIOVASCULAR

Inicialmente pueden observarse aumentos del retorno venoso y del gasto cardíaco (GC) debido al paso de sangre del territorio esplácnico al compartimento torácico. Sin embargo, la acción compresiva sobre el corazón y el sistema venoso dificulta el retorno sanguíneo posteriormente, haciendo que disminuya la precarga y se incremente la postcarga (Cheatham y Malbrain, 2007). Clínicamente esto se traduce en un descenso del GC, del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca (FC), así como en un aumento de la presión venosa central (PVC) (Piacentini y Ferrer, 2010; Ameloot et al, 2012). La presión arterial media (PAM) puede mantenerse en un primer momento, pero con una HIA sostenida siempre tiende a disminuir (Cheatham y Malbrain, 2007; Malbrain et al, 2008). Todos estos cambios activan la respuesta simpática de la vasopresina y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que aumenta la resistencia vascular periférica (RVP) (Ameloot et al, 2012). De este modo, se acentúa el éstasis venoso que favorece el riesgo de enfermedad tromboembólica y de edema periférico.

Los modelos animales empleados en estudios experimentales de HIA reflejan estos mismos cambios cardiovasculares. En modelos de ascitis con PIA \geq 20 mmHg se han evidenciado descensos del GC y de la PAM e incrementos de la RVP y de la PVC (Pattillo et al, 2004; Díaz et al, 2012; Correa-Martín et al, 2014), igualmente a lo observado en modelos de HIA con neumoperitoneo (Gudmundsson et al, 2001; Toens et al, 2002; Otto et al, 2010; Kaussen et al, 2012; Ke et al, 2012; Correa-Martín et al, 2013).

4.2.3. SISTEMA NERVIOSO

Los efectos de la HIA sobre la vascularización también afectan a nivel encefálico, causando un aumento de la presión intracraneal (PIC) tanto en los humanos (Citerio et al, 2001) como en modelos animales (Rosenthal et al, 1998). Este hecho se ha atribuido a la compresión de la vena cava inferior y a la reducción de la presión de perfusión cerebral (PPC) por elevación de la PIA. El incremento de la presión intratorácica dificulta el

drenaje venoso del sistema nervioso central y plexo lumbar. Lo que resulta en un aumento de la PIC en este compartimiento y una elevación de la presión venosa en el seno sagital, que provoca una menor absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR) en las vellosidades aracnoideas.

4.2.4. HÍGADO Y SISTEMA GASTROINTESTINAL

Las alteraciones vasculares producidas a nivel central afectan a la perfusión y vascularización de los órganos abdominales. En el hígado no es necesario un aumento excesivo de la PIA para observar alteraciones funcionales, ya que a 10 mmHg se han detectado cambios tanto en la especie humana como en los modelos animales (Bickel et al, 2007; Alexakis et al, 2008; Yoshida et al, 2010; Deenichin, 2008; Malbrain et al, 2008; Piacentini y Ferrer, 2010; Lee, 2012). La reducción del flujo venoso portal y de la arteria hepática (Diebel et al, 1992) provoca modificaciones de la respuesta inmune celular y de la función mitocondrial. Además, se altera el metabolismo energético del hígado con un menor aclaramiento de lactato, y se observan alteraciones enzimáticas y deterioro de la funcionalidad celular.

La reducción del flujo sanguíneo en la mucosa gastrointestinal ocasiona isquemia y descenso del pH intramucoso gástrico (pHi) (Malbrain et al, 2008; Malbrain, 2009; Lee, 2012; Sánchez-Miralles et al, 2013) y, a consecuencia de la isquemia, aumenta la permeabilidad de la barrera intestinal que favorece la translocación bacteriana. Paralelamente, se inicia una liberación de mediadores inmunoinflamatorios a partir del tracto gastrointestinal, que perpetúan un círculo vicioso que causa el empeoramiento de la situación de HIA. Todos estos hallazgos también han sido puestos de manifiesto en varios estudios experimentales en modelos animales, donde se ha demostrado un descenso del flujo vascular mesentérico (Diebel et al, 1992) y del pHi (Correa-Martín et al, 2013).

4.2.5. SISTEMA URINARIO

El riñón es uno de los órganos más susceptible al aumento de la PIA, siendo la oliguria uno de los signos clínicos más precoces (Hunter y Damani, 2004; de Laet y Malbrain, 2007). La insuficiencia renal se debe a causas mecánicas directas, hemodinámicas y endocrinas (Villa et al, 2016). La PIA ejerce una compresión mecánica sobre la vena cava inferior y el parénquima renal que ocasiona una disminución del flujo

sanguíneo renal con un menor filtrado glomerular y mayor congestión venosa. La reducción del flujo arterial por descenso del GC activa el SRAA y la liberación de mediadores pro-inflamatorios que finalmente inducen un aumento de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). La actividad refleja del sistema simpático, la hipercapnia y la presión intraperitoneal, ocasionan una vasoconstricción en la cortical renal (Bickel et al, 2007). Estos cambios y alteraciones en la funcionalidad del riñón también se han desarrollado en modelos experimentales porcinos de HIA (Kirkpatrick et al, 2007; Correa-Martín et al, 2013).

4.2.6. PARED ABDOMINAL

El aumento de la PIA provoca hipoperfusión de la musculatura abdominal (Diebel et al, 1992; Maddison et al, 2014), con la presencia de edema parietal que aumenta la rigidez de la pared y disminuye la complianza abdominal (Malbrain et al, 2014). Este efecto incrementa el riesgo de infección en heridas quirúrgicas, favorece las dehiscencias y las hernias y, finalmente, el proceso de cicatrización se ve afectado (Deenichin, 2008). En modelos animales de HIA como la rata (Meier et al, 2007) y el cerdo (Benninger et al, 2012) también se han evidenciado estos síntomas, junto al descenso de la vascularización en los músculos rectos abdominales.

4.3. MODELOS ANIMALES DE HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL

A lo largo del tiempo se han empleado una gran variedad de metodologías para crear la HIA de forma experimental, así como diferentes especies para los modelos animales, donde destaca el uso de roedores (ratas y ratón), conejo, cerdos y, en menor medida, perros (Schachtrupp et al, 2007).

4.3.1. MODELOS METODOLÓGICOS

Los sistemas para conseguir elevar la PIA han sido muy diversos, desde la introducción de torundas de algodón en el abdomen o la perfusión de líquido intraperitoneal (para simular modelos de ascitis) hasta la insuflación de diferentes gases (He, O₂, CO₂) en la cavidad abdominal. Quizá el método más comúnmente utilizado en todos los modelos animales ha sido el neumoperitoneo con CO₂, ya que es un sistema fácil, seguro y rápido. Cada uno de estos procedimientos se detalla a continuación para las diferentes especies animales de experimentación.

4.3.2. ROEDORES COMO MODELO ANIMAL

El ratón y la rata han sido escogidos por numerosos autores por su bajo coste, rápida reproducción, fácil mantenimiento y manipulación (Hernández, 2006). Son muchos los ejemplos de HIA en estos modelos animales, donde se han usado diferentes protocolos para crear la PIA necesaria. Así, en un estudio insertaron apósitos en el interior de la cavidad abdominal para crear un modelo con 12 mmHg de PIA con hipovolemia y valorar los cambios intestinales a nivel estructural (Lima et al, 2011). Otros autores prefirieron la infusión intraabdominal de líquido para recrear modelos de ascitis con una PIA > 15 mmHg (Duzgun et al, 2006; Chang et al, 2014; Chang et al, 2016). Sin embargo, el uso del neumoperitoneo CO₂ o aire atmosférico es el método más empleado actualmente para aumentar la PIA hasta 15 mmHg (Eleftheriadis et al, 1996; Akkapulu et al, 2015; Boybeyi et al, 2016) y 20 mmHg o incluso más elevada (Unsal et al, 2006; Gong et al, 2009; Deniz et al, 2011; Jarosz et al, 2012; Cheng et al, 2013; Köşüm et al, 2013; Saracoglu et al, 2013; Leng et al, 2014; Chadi et al, 2015; Liu et al, 2015; Leng et al, 2016).

Pese a que los resultados en roedores muestran los mismos indicios clínicos que la HIA humana (alteraciones bioquímicas, cardiovasculares, respiratorias, etc.), las

diferencias anatómicas y fisiológicas entre ambas especies dificulta la extrapolación de resultados a la especie humana (Schachtrupp et al, 2007). El escaso tamaño de la rata y el ratón puede también dificultar la interpretación anatomopatológica, ya que las PIAs altas pueden tener mayor impacto de sobre los órganos abdominales (Lima et al, 2011). Además, las instalaciones y los sistemas de monitorización empleados en estos animales tan pequeños difieren mucho de los utilizados en los hospitales.

4.3.3. CONEJO COMO MODELO ANIMAL

Los conejos también han sido considerados como buenos modelos pediátricos de HIA, ya que el volumen abdominal y la fisiología cardiovascular es comparable a los de la especie humana (Schachtrupp et al, 2007). Aunque son escasos los trabajos en esta especie, se han usado modelos de ascitis a 20 mmHg (Nakatani et al, 1998) y de neumoperitoneo a 25 mmHg (Kaya et al, 2002; Unlüer et al, 2010; Cheng et al, 2013).

4.3.4. PERRO COMO MODELO ANIMAL

Aunque el perro ha sido menos empleado como modelo experimental de HIA y SCA, se han realizado algunos estudios de flujo vascular renal (Chiu et al, 1994) y esplácnico (Ishizaki et al, 1993) con neumoperitoneos de aire atmosférico a 40 mmHg y de CO₂ a 16 mmHg respectivamente. También se usaron para recrear modelos de ascitis (Moore-Olufemi et al, 2005) y en modelos con balones abdominales (Engum et al, 2002; Jacques et al, 2011) para conseguir PIAs de 20 y 30 mmHg en cada uno de ellos.

4.3.5. CERDO COMO MODELO ANIMAL

En general el modelo porcino ha sido establecido como la mejor opción para ensayos preclínicos en humanos, ya que genética y fisiológicamente son muy similares (Swindle et al, 2012; Walters y Prather, 2013). En relación con la HIA existen estudios que, tras valorar todos los modelos animales, determinan que el cerdo es la mejor elección (Schachtrupp et al, 2007). Por su similitud anatómica y fisiológica, esta especie ya se ha caracterizado ampliamente en estudios renales, cardiovasculares y gastrointestinales. Además, el aparataje y las técnicas utilizadas son comparables a las de los hospitales, y los sistemas de monitorización y los procedimientos quirúrgicos son mucho más sencillos de llevar a cabo que en especies de menor tamaño como la rata o el ratón.

Desde los años 90 se han publicado diferentes métodos para aumentar de la PIA en el modelo porcino, bien a través de la instilación de fluido en la cavidad abdominal o bien mediante neumoperitoneo. En el primer caso, varios trabajos simularon procesos de ascitis con la perfusión de solución Ringer Lactato (Diebel et al, 1992; Gudmundsson et al, 2001; Gudmundsson et al, 2002), manitol (Pattillo et al, 2004), suero salino fisiológico (Simon et al, 1997; Varela et al, 2001; Doty et al, 2002; Oda et al, 2002; Barnes et al, 2004; Dakin et al, 2004; O'Mara et al, 2004; Kirkpatrick et al, 2007; Correa-Martín et al, 2014) o solución isotónica (Ridings et al, 1995; Díaz et al, 2012) hasta alcanzar PIAs entre los 15 mmHg y los 50 mmHg. Sin embargo, la creación de neumoperitoneo ha sido también el método más utilizado en el cerdo, ya que es un sistema fácil de realizar. La expansión de la cirugía laparoscópica motivó la utilización de CO₂ como gas de elección para elevar la PIA (Cheng et al, 2013), por lo que otros gases como el He y el O₂ atmosférico ya se usan poco (Bongard et al, 1995; Jacobi et al, 2000; Karakoulas et al, 2006). En los modelos porcinos de neumoperitoneo con CO₂ se han descrito alteraciones hemodinámicas, respiratorias, gastrointestinales y bioquímicas desde los 15 mmHg (Jacobi et al, 2000; Schachtrupp et al, 2002; Ali et al, 2005; Demyttenaere et al, 2007; Kaussen et al, 2012), que fueron más notables cuando la PIA se incrementó a 20-25 mmHg (Bazin et al, 1997; Bloomfield et al, 1997; Blobner et al, 1998; Rosenthal et al, 1998; Renner et al, 2009; Correa-Martín et al, 2013), 30 mmHg (Rosenthal et al, 1998; Toens et al, 2002; Schachtrupp et al, 2003; Duperret et al, 2007; Otto et al, 2010; Kaussen et al, 2012; Correa-Martín et al, 2013; Skoog et al, 2015) e incluso con presiones extremas de 40-50 mmHg (Diebel et al, 1992; Diebel et al, 1992; Olofsson et al, 2009).

4.4. PAPEL QUE DESEMPEÑA EL INTESTINO EN LA HIPERTENSIÓN INTRAABDOMINAL

Como se ha indicado en el capítulo de fisiopatología, uno de los efectos más importantes de la HIA es la hipoperfusión esplácnica resultante de las alteraciones hemodinámicas (Malbrain, 2009). En este sentido, el intestino es uno de los órganos más susceptibles a la falta de O₂, ya que su anatomía vascular hace que la mucosa sea una zona especialmente sensible (Takala, 1997; Vollmar y Menger, 2011; Hatipoglu et al, 2014). Las lesiones intestinales generadas durante la HIA no solamente se relacionan con la traslocación bacteriana por la rotura de la barrera intestinal sino que, simultáneamente, promueven una variedad de mediadores inflamatorios y citoquinas originados en el tracto gastrointestinal (Sánchez-Miralles et al, 2013). Estos, participarían en la lesión tisular tanto a nivel local como a distancia y serían, al menos en parte, los causantes del SDMO que se presenta en las fases más tardías del SCA. Esta situación a nivel intestinal es conocida también como síndrome de distrés intestinal agudo (SDIA) (Malbrain et al, 2008), y de ahí la importancia que ha cobrado el intestino como desencadenante de SDMO.

Diversos trabajos han manifestado la presencia de lesiones histopatológicas intestinales tras varias horas de HIA, aunque con diferencias según el modelo animal empleado. Así, en ratas se ha descrito el desprendimiento del epitelio en las vellosidades con una PIA de 20 mmHg (Unsal et al, 2006; Gong et al, 2009; Liu et al, 2015), mientras que en el modelo porcino fue necesaria una PIA más alta (30 mmHg) para encontrar la misma alteración epitelial (Toens et al, 2002; Kaussen et al, 2012; Ke et al, 2012; Correa-Martín et al, 2013). Con PIAs entre 15 y 20 mmHg las lesiones halladas en el cerdo fueron más leves (Schachtrupp et al, 2002; Kaussen et al, 2012; Correa-Martín et al, 2013), aunque se agravan tras varias horas de HIA. Conviene destacar que todavía no es bien conocido el momento crítico en que se inicia el daño estructural entérico. El motivo radica en que las muestras histopatológicas de los trabajos publicados fueron siempre tomadas al finalizar el experimento, cuando ya se había efectuado la descompresión abdominal. Por tanto, se desconoce lo que sucede durante la HIA y la evolución de las lesiones hasta el final del experimento.

4.4.1. REVISIÓN HISTOLÓGICA DEL INTESTINO DELGADO

El intestino delgado es la parte del tubo digestivo comprendida entre el píloro y la unión ileocecal. Su función está relacionada con la absorción de los productos finales de la digestión, minerales, vitaminas y sales biliares en todas las especies domésticas. Se divide en 3 segmentos (duodeno, yeyuno e íleon) que, aunque comparten la misma estructura histológica general, poseen algunas particularidades y diferencias entre ellos que se comentaran más adelante. Histológicamente la pared intestinal está compuesta por 4 túnicas, que desde la luz intestinal hacia el exterior son: mucosa, submucosa, muscular y serosa (Stinson y Calhoun, 1993; Bacha y Bacha, 2000; Young y Heath, 2002; Buendía et al, 2004).

a) **Túnica mucosa**

Contacta directamente con la luz intestinal y su contenido. Se caracteriza por la presencia de vellosidades intestinales que son evaginaciones de la mucosa de 1-2 mm de longitud cuya función es aumentar la superficie de absorción. Las zonas más profundas y basales de las vellosidades son las criptas de Lieberkühn, entendidas como invaginaciones tubulares con células epiteliales y glandulares, por lo que también se llaman glándulas intestinales. En la base de las criptas se hallan, además, diferentes tipos celulares que intervienen en la fisiología digestiva: las células de Paneth (células granulosas acidófilas secretoras de proteinasas como la lisozima), células enteroendocrinas (secretan diferentes hormonas y péptidos reguladores) y células madre pluripotenciales (células precursoras con mucha actividad mitótica para la renovación del epitelio intestinal).

La mucosa se divide a su vez en tres subcapas: epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa. El epitelio está formado por enterocitos (epitelio simple cilíndrico) y células caliciformes (células productoras de moco) que se intercalan entre ellos. Este epitelio también se denomina ribete en cepillo, pues los enterocitos poseen microvellosidades en su borde apical para aumentar, aún más, la superficie de absorción. Las células se encuentran unidas a la membrana basal y, lateralmente, se unen entre sí por complejos de unión muy estrechos (*zónula ocludens* o “*tight junction*”) que sellan esta zona para evitar el paso del contenido intestinal. La renovación celular del epitelio es constante (cada 4-7 días), pues la vida media de las células es tan solo de uno o dos días. En los extremos libres de las vellosidades se expulsan las células envejecidas y desde la profundidad de las criptas surgen constantemente nuevas células. Este epitelio descansa sobre la lámina

propia de la mucosa, tejido conjuntivo que actúa como medio de sostén para vasos sanguíneos y linfáticos, así como para pequeños agregados linfoides y células libres productoras de anticuerpos. Por último, la muscular de la mucosa es una capa muscular fina que sirve de anclaje y reajuste de la mucosa, siendo ésta el límite entre las túnicas mucosa y submucosa. Su función es mantener un estado constante de suave agitación que facilita la absorción y ayuda a expulsar la secreción de las criptas para evitar su estancamiento.

Así pues, cada vellosidad está formada por el epitelio intestinal, un estroma de tejido conjuntivo con capilares fenestrados, un vaso linfático central y fibras musculares lisas longitudinales pertenecientes a la muscular de la mucosa. El vaso linfático central se inicia en el ápice de la vellosidad en forma de vaso ciego y termina en una red linfática en la lámina propia de la mucosa.

b) Túnica submucosa

Constituye una capa de tejido conjuntivo moderadamente denso e irregular, que sirve de soporte a la red arterial, venosa y linfática que la recorre. Abundan además fibras elásticas y puede aparecer tejido adiposo. En esta túnica se localizan algunas glándulas de secreción mucosa, aunque en el cerdo tienen componentes serosos asociados. Sus conductos atraviesan la muscular de la mucosa y desembocan en el fondo de las criptas. También podemos localizar en esta túnica el plexo nervioso submucoso o de Meissner, encargado de controlar la inervación de la muscular de la mucosa, el flujo sanguíneo de esta zona y la secreción glandular.

c) Túnica muscular

Es una doble capa de fibras musculares lisas, una interna circular y otra externa longitudinal. Ambas están unidas por un tejido conjuntivo rico en fibras elásticas donde se sitúa el plexo nervioso mioentérico o de Auerbach, responsable de la motilidad intestinal.

d) Túnica serosa

Es una capa de tejido conjuntivo laxo recubierto por mesotelio correspondiente a la hoja visceral del peritoneo.

e) Diferencias histológicas entre los distintos tramos de intestino delgado

Microscópicamente existen diferencias entre las porciones de duodeno, yeyuno e íleon que hay que mencionar. En el duodeno, se observa un gran desarrollo de glándulas submucosas compuestas tubuloacinares (glándulas de Brünner) de tipo mucoide que predominan en la porción inicial de éste. Las glándulas desembocan en las criptas intestinales y permiten distinguir entre duodeno y yeyuno-íleon. El duodeno además tiene pliegues circulares altos que se aprecian solamente en los cortes longitudinales, y vellosidades intestinales gruesas y juntas. El yeyuno también tiene pliegues circulares altos, pero sus vellosidades son largas y las glándulas submucosas están ausentes. Por último, en el íleon los pliegues circulares son bajos o pueden faltar, y tiene vellosidades cortas y escasas. Además, en la submucosa aparecen unas formaciones linfoides denominadas placas de Peyer, folículos linfoides que ocupan generalmente una situación antimesentérica, por lo que no siempre se observa en los cortes histológicos.

f) Circulación y vascularización intestinal

La vascularización intestinal es llevada a cabo por las arterias pancreátoduodenales craneal y caudal en el duodeno, las arterias rectas desprendidas de las arterias yeyunales en el yeyuno, y ramas de las arterias ileales mesentérica y antimisentérica en el íleon. Todas ellas penetran en la pared intestinal por el borde mesentérico, a excepción de la rama ileal antimisentérica. Tras aportar el riego de la serosa y proporcionar ramas que se distribuyen por la muscular, forman una red en la submucosa. Las ramificaciones de este plexo atraviesan la muscular de la mucosa y constituyen la red capilar de la lámina propia que, además de irrigar las glándulas de la mucosa, también emite arteriolas largas que alcanzan el ápice de la vellosidad. Los capilares situados bajo la membrana basal poseen amplias fenestraciones que permiten el intercambio con el espacio intersticial. Además, en el cerdo se forman anastomosis arteriovenosas en la submucosa. El riego venoso se inicia en las vénulas eferentes de las vellosidades y criptas, y se continúa con un plexo venoso situado en la submucosa. Los vasos eferentes pasan a través de la muscular y abandonan el intestino acompañando el curso de las arterias. Por su parte, los vasos linfáticos centrales de las vellosidades se anastomosan y drenan su contenido en una red linfática localizada en la lámina propia. Esta red está conectada con otra situada en la submucosa, a partir de la cual se inician

vasos linfáticos de mayor calibre que se abren paso a través de la muscular y la serosa hasta abandonar la pared intestinal.

4.4.2. ESCALAS DE EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA DEL INTESTINO

Los estudios experimentales sobre la isquemia intestinal han propiciado el desarrollo de tablas de evaluación que gradúan la lesión del intestino atendiendo, principalmente, a la integridad de la mucosa (Chiu et al, 1970; Park et al, 1990). No obstante, numerosos estudios han utilizado criterios histopatológicos preestablecidos por el propio patólogo, los cuales a menudo son descripciones cualitativas o semicuantitativas que dificultan la comparación de los resultados. Por eso, el empleo de escalas estandarizadas permite una evaluación consensuada entre los diferentes estudios experimentales y la obtención de resultados que puedan ser comparables entre sí (Quaedackers et al, 2000).

En el año 2000, un estudio examinó las principales escalas para catalogar el grado de lesión intestinal (Quaedackers et al, 2000) desarrolladas por Chiu et al (1970), Parks et al (1982), Park et al (1990) y Sonnino et al (1992). Estos criterios se describen brevemente a continuación en la **Tabla 2**.

DESCRIPCIÓN DE LOS SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LESIÓN INTESTINAL		
Parks (Parks et al. 1982)	Sonnino (Sonnino et al. 1992)	Chiu/Park (Chiu et al, 1970; Park et al, 1990)
<p>Inflamación de las células epiteliales de la vellosidad y necrosis:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sin lesión. 1. Puntas ocasionalmente afectadas. 2. La mayoría de las puntas afectadas. 3. La mayoría de las puntas y algunas vellosidades afectadas. 4. Puntas, porciones media y basal de la mayoría de las vellosidades afectadas. <p>Inflamación de las células epiteliales en la cripta y necrosis:</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sin lesión. 1. Criptas ocasionalmente afectadas. 2. Criptas afectadas de forma dispersa. 3. Muchas criptas afectadas. 4. La mayoría de las criptas afectadas. 	<p>0: Hallazgos normales. 1: Hallazgos alterados.</p> <p>Vellosidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presente/ausente. • Normal/alterada. • Larga, corta, estrecha, amplia. <p>Epitelio</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal/alterado con pérdida de células, denudación completa, edema. <p>Tejido conjuntivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal/alterado con edema, infiltrado intra- o extravascular. <p>Vasos linfáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presente/ausente. • Normal/alterado dilatado, ocluido. <p>Criptas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presente/ausente • Normal/alterado con degeneración. • Desorganización. • Regeneración: presente/ausente. <p>Lámina propia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presente/ausente. • Normal/alterada con edema, infiltrado de MMN o PMN, éstasis intravascular, hemorragia. <p>Muscular de la mucosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presente/ausente. • Normal/alterada éstasis intravascular, hemorragia. <p>Bacteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Presente/ausente. 	<p>Chiu/Park</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Mucosa normal 1. Espacio subepitelial en la punta de la vellosidad. 2. Espacio subepitelial más extenso con descamación epitelial moderada. 3. Descamación epitelial masiva en las partes basales de la vellosidad, algunas puntas denudadas. 4. Vellosidades denudadas, capilares dilatados. 5. Desintegración de la lámina propia. <p>Park</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Lesión extendida hasta las criptas. 7. Infartación transmucosa. 8. Infartación transmural.

Tabla 2. Descripción de los sistemas y criterios de clasificación de la lesión intestinal (Quaedackers et al, 2000).

El estudio concluyó que el sistema ideal sería aquel que considerara aspectos cualitativos y cuantitativos estimando desde las lesiones leves a los daños más severos, de forma concisa y que fuera fácil de usar, para evitar variabilidad entre observadores. En base a lo cual se decidió que el sistema de clasificación combinada de Chiu y Park era el más adecuado como escala estándar de puntuación para la evaluación histológica del intestino. Desde entonces, muchos estudios han empleado el criterio de Park para determinar el grado de lesión intestinal en los diferentes modelos de HIA, tanto en ratas (Duzgun et al, 2006; Liu et al, 2015) como en cerdos (Schachtrupp et al, 2002; Toens et al, 2002; Kaussen et al, 2012; Ke et al, 2012).

4.5. PARÁMETROS CLÍNICOS PARA VALORAR LA PERFUSIÓN ESPLÁCNICA

Como se ha comentado, el diagnóstico temprano de la lesión intestinal en relación a la HIA sigue siendo un reto, ya que la sintomatología inespecífica y el reconocimiento del daño no es evidente hasta que hay necrosis intestinal (Vollmar y Menger, 2011). De forma alternativa, ciertos parámetros de perfusión sistémica son empleados en la clínica para la monitorización de pacientes con HIA. La presión de perfusión abdominal (PPA), el pH intramucoso gástrico (pHi), el ácido láctico (Lc) y otros biomarcadores como la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina (ICG-PDR), son de alto valor diagnóstico al ser considerados predictores tempranos de acidosis e isquemia intestinal.

4.5.1. PRESIÓN DE PERFUSIÓN ABDOMINAL

Tras reconocer la hipoperfusión orgánica durante la HIA, se estableció que era de vital importancia determinar el estado de perfusión tisular en los individuos con PIAs altas (Cheatham et al, 2000; Malbrain, 2002). En este sentido se desarrolló el concepto de presión de perfusión abdominal (PPA) definida con la fórmula:

$$\text{PPA} = \text{Presión arterial media (PAM)} - \text{Presión intraabdominal (PIA)}$$

La PPA es el parámetro clínico que mejor refleja el impacto de la PIA sobre la perfusión tisular (Malbrain et al, 2006; de Laet y Malbrain, 2007; Malbrain et al, 2008). A diferencia de otros parámetros como el pH arterial (pHa) y la producción de orina que pueden permanecer sin variaciones hasta que se establece la disfunción orgánica, los cambios en la PPA aparecen de forma precoz. Todas las investigaciones desarrolladas en modelos experimentales de HIA observaron caídas de la PPA desde el momento en el que se instauró la PIA (Díaz et al, 2012; Kaussen et al, 2012; Correa-Martín et al, 2013; Correa-Martín et al, 2014; Skoog et al, 2015; Correa-Martín et al, 2016). Además, se ha observado que es un parámetro muy bien correlacionado estadísticamente con la supervivencia de los individuos con HIA y SCA (Elatrroush et al, 2015).

4.5.2. pH INTRAMUCOSO GÁSTRICO Y ÁCIDO LÁCTICO

Cuando el flujo esplácnico se ve comprometido a consecuencia de una PIA alta, se produce un incremento del CO₂ gástrico y consecuentemente la caída del pH. Estos datos se pueden monitorizar a través de un tonómetro. Inicialmente se usaba la tonometría

salina, donde el suero salino actuaba como medio de intercambio entre el CO₂ de la mucosa digestiva y la sonda tonométrica, pero planteaba serios inconvenientes metodológicos. Fue entonces cuando se establecieron las bases para el desarrollo de la tonometría aérea (Fiddian-Green et al, 1982), capaz de medir la presión gástrica de CO₂ (P_gCO₂) con una sonda gastrointestinal equipada con un sensor de rayos infrarrojos. Con esto, y la gasometría arterial que determina el pHa y la presión arterial de CO₂ (P_aCO₂), se puede obtener el pH intramucoso gástrico (pHi) utilizando la siguiente fórmula matemática:

$$\text{pHi} = \text{pHa} + \text{LOG} (\text{P}_a\text{CO}_2/\text{P}_g\text{CO}_2).$$

Las indicaciones de uso de la tonometría digestiva han ido dirigidas a pacientes ingresados en la UCI predispuestos a padecer hipoperfusión esplácnica (Portas González et al, 2003), bien por alteraciones hemodinámicas o por patologías con riesgo de isquemia intestinal. Entre estos factores estaría la HIA (Portas González et al, 2003), ya que se ha demostrado que los pacientes con PIAs altas tienen un bajo flujo esplácnico (Schilling et al, 1997) y un descenso de pHi (Sugrue et al, 1996) estando, además, asociado a procesos isquémicos intestinales (Portas González et al, 2002). Del mismo modo, en los diferentes modelos experimentales de HIA se han documentado caídas de pHi en fases tempranas, que, aunque sutiles a 20 mmHg (Pattillo et al, 2004; Correa-Martín et al, 2013; Correa-Martín et al, 2014; Correa-Martín et al, 2016), son muy marcados cuando la PIA aumenta por encima de 30 mmHg (Pattillo et al, 2004; Correa-Martín et al, 2013).

Relacionado con la hipoxia esplácnica y con la acidosis resultante del metabolismo anaerobio, algunos trabajos han establecido que el ácido láctico (Lc) es un buen marcador bioquímico de isquemia intestinal (Duzgun et al, 2006; Van Noord et al, 2011; Nielsen et al, 2015). La liberación sanguínea de concentraciones crecientes de Lc se inicia de forma temprana en las primeras horas de HIA y, también en situaciones avanzadas de SCA donde se llega a instaurar un shock séptico (Regueira et al, 2008). Los pacientes de la UCI presentan variaciones en los niveles de Lc que, sumados a los cambios de otros parámetros clínicos como la PPA o el pHi, están relacionados con la supervivencia del individuo (Cheatham et al, 2000). En diferentes modelos de HIA se hallaron estas alteraciones en los valores de Lc que, al igual que el pHi, son más notorios según se va incrementando la PIA (Gudmundsson et al, 2001; Toens et al, 2002; Correa-Martín et al, 2013; Correa-Martín et al, 2014; Correa-Martín et al, 2016).

4.5.3. OTROS PARÁMETROS Y BIOMARCADORES

La activación de numerosas enzimas **pro-inflamatorias y citoquinas** como resultado de la hipoperfusión esplácnica, empeora la situación clínica de los pacientes tanto a nivel local como sistémico (de Laet y Malbrain, 2007). Intervienen, al menos, tres grupos de agentes inflamatorios que muestran variaciones de sus niveles plasmáticos durante la HIA y amplifican y mantienen el cuadro clínico. Estos serían los radicales libres de O₂, los derivados del óxido nítrico y varias citoquinas pro-inflamatorias como IL-1, IL-6, TNF α , etc. (Sánchez-Miralles et al, 2013).

Otros biomarcadores, más relacionados específicamente con las lesiones intestinales, están siendo actualmente empleados para el diagnóstico clínico. Así, la **citrulina** (Jones et al, 2015; Jones et al, 2015), un aminoácido que se sintetiza casi exclusivamente en los enterocitos del intestino delgado y que mantiene una concentración estable a nivel plasmático, se ha identificado como un biomarcador diagnóstico en un gran número de enteropatías que conllevan atrofia de vellosidades, en la enfermedad de Crohn, trasplante intestinales, irradiaciones, etc.

También se emplea la **proteína de unión a los ácidos grasos (FABP)**, expresada en tejidos con un alto metabolismo lipídico (Storch y Thumser, 2010) como el hígado o el intestino. Existe una variedad de FABP hepática (L-FABP), con expresión en hepatocitos, enterocitos y células de los túbulos proximales del riñón, y otra variedad que es exclusivamente intestinal (I-FABP) expresada en las vellosidades, pero no en las criptas. La determinación serológica de I-FABP resulta ser un indicador sensible y específico, entre otras cosas, de lesión en la mucosa intestinal (Gollin et al, 1999; Furuhashi y Hotamisligil 2008).

Por último, la estimación de la **tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina (ICG-PDR)** se usa con frecuencia creciente en pacientes con HIA dado su carácter predictor de alteraciones hepáticas y de disminución del flujo esplácnico (Inal et al. 2011; Malbrain et al, 2012). El verde de indocianina (Indocyanine green, ICG) es una sustancia que, administrada por vía endovenosa, se une a las proteínas plasmáticas y en condiciones normales se elimina por vía biliar, pudiéndose recuperar hasta un 99% de la dosis administrada. Como la ICG no es absorbida por el intestino, no experimenta recirculación enterohepática y por este motivo es útil para el estudio de la función

hepática y la estimación del flujo hepato-esplácnico (Seibel et al, 2011) en pacientes críticos y con hepatopatías. La determinación del aclaramiento de ICG, es decir la ICG-PDR, ayuda a determinar la funcionalidad vascular de estos órganos (Stehr et al, 2005) con mediciones no invasivas de su concentración sanguínea mediante espectrofotometría (Iijima et al, 1997; Sakka et al, 2000; Kimura et al, 2001).

La estimación de todos estos biomarcadores aún no se ha desarrollado ampliamente en modelos experimentales de HIA, aunque debería tenerse en cuenta a partir de ahora en futuros estudios de perfusión esplácnica y lesión intestinal.

5

CAPÍTULOS

- Capítulo 1. Obstrucción intestinal mecánica en un modelo porcino: Efectos de la hipertensión intraabdominal. Estudio preliminar.
- Capítulo 2. Evaluación intestinal secuenciada en un modelo porcino de hipertensión intraabdominal por obstrucción intestinal mecánica.
- Capítulo 3. Cambios histopatológicos intestinales en un modelo porcino de hipertensión intraabdominal por neumoperitoneo.

Estos trabajos fueron financiados por la Junta de Extremadura mediante una subvención económica concedida al Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, incluida en el Plan Regional de Investigación de Extremadura (España) y cuya referencia es PRI09A161. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación y análisis de datos.

Ninguno de los autores tiene conflictos de intereses o vínculos financieros que declarar al respecto. M. LNG. Malbrain es miembro del consejo médico asesor de *Pulsion Medical Systems*.

Capítulo 1

**Obstrucción intestinal mecánica en un modelo porcino:
Efectos de la hipertensión intraabdominal. Estudio
preliminar.**

INTRODUCCIÓN

La obstrucción intestinal mecánica (OIM) es un problema común en los servicios de urgencia de los hospitales [1, 2]. Una causa frecuente de OIM en el intestino delgado son las adherencias, sin embargo, los tumores y los vólvulos son los que suponen aproximadamente un tercio de los casos agudos en el intestino grueso [1, 3, 4]. Los hallazgos clínicos dependen, entre otros factores, de la competencia de la válvula ileocecal, pues la OIM en intestino grueso con válvula competente conlleva un aumento de la presión intraluminal en el segmento colónico entre la válvula ileocecal y la causa de la obstrucción. Su resultado es un aumento de la presión intraabdominal (PIA) y un mayor riesgo de isquemia y perforación intestinal [4, 5]. El consiguiente desarrollo de hipertensión intraabdominal (HIA) puede conducir a un síndrome compartimental abdominal (SCA) cuando la PIA se mantiene por encima de 20 mmHg, y finalizar con fallos multiorgánicos de mal pronóstico [6-8]. La Sociedad Mundial sobre el Síndrome Compartimental Abdominal (WSACS, www.wsacs.org) actualizó recientemente las definiciones y directrices a seguir mediante consenso en 2006 [9-11].

Las cirugías abdominales que disminuyen la complianza abdominal, el íleo mecánico y la distensión abdominal han sido previamente establecidos como factores de riesgo de HIA y SCA [12], donde el aumento de la PIA se considera un factor de morbilidad en relación a la OIM [6]. La mayoría de los pacientes que tienen una distensión intestinal marcada por la dilatación del ciego y el colon, por lo general tienen una obstrucción completa colónica con válvula ileocecal competente [4]. Sin embargo, hasta la fecha en la mayoría de los estudios experimentales de OIM [13-18], realizados principalmente en ratas, sólo han valorado los efectos de la hipoperfusión y la translocación bacteriana resultante. La simulación de la OIM en estos trabajos se realizó mediante una ligadura en la unión ileocecal capaz de restringir la vascularización esplácnica (total o parcialmente) [13, 15-18], o utilizando materiales para reducir la luz intestinal [14] durante 12-72 horas. A pesar de que la hipoperfusión es una de las consecuencias más importantes del proceso obstructivo, estos estudios no han considerado el aumento de la PIA resultante y, por lo tanto, sólo reflejan parcialmente la situación clínica real.

Dada la falta de investigaciones que combinen la OIM con el incremento de la PIA, en este trabajo se pretende diseñar un modelo animal que simule la patología

humana, con el fin de evaluar los efectos fisiopatológicos de la HIA sobre los órganos. El uso de un modelo porcino sería ideal ya que sus características hemodinámicas, ventilatorias y fisiológicas son similares a los seres humanos, y además permite una mejor monitorización que animales de experimentación más pequeños [19-22]. Por ello, el objetivo de este estudio fue diseñar y validar un modelo porcino de HIA por OIM en condiciones similares a las que se presentan en la clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y protocolo anestésico

Se emplearon 15 cerdas de raza Large White ($23,4 \pm 3,7$ kg) del animalario del Centro de Cirugía Mínima Invasión Jesús Usón de Cáceres (CCMIJU), España. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética para el Bienestar de los Animales (CEBA) adoptado por el centro, siguiendo las directrices de la Comisión sobre Ciencias de la Vida del Consejo Nacional de Investigación de los Estados Unidos de América "*Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio*". Después de 24 horas de ayuno, los animales fueron premedicados con una combinación intramuscular de atropina (0,04 mg/kg), diazepam (0,4 mg/kg) y ketamina (10 mg/kg). Se preoxigenaron con una fracción inspirada de O₂ (FiO₂) de 1,0 y un flujo de gas fresco de 3-5 l/min, antes de la inducción anestésica con propofol al 1% (3 mg/kg). Posteriormente, fueron intubados y ventilados mecánicamente. La anestesia general se mantuvo con isoflurano (concentración alveolar mínima, CAM de 1,25) y fluidoterapia intravenosa de cloruro sódico al 0,9% (2 ml/kg/h). Además, se proporcionó analgesia intraoperatoria con una infusión continua de remifentanilo (0,3 µg/kg/min). Al finalizar el estudio, los animales fueron eutanasiados con cloruro de potásico (KCl, 1-2 mmol/kg) siguiendo las directrices del Panel de la Asociación Médica Veterinaria Americana sobre Eutanasia [23].

Diseño del estudio

Se establecieron tres grupos: un grupo control (C, n = 5) y dos grupos de HIA por OIM. En los grupos de OIM la HIA se mantuvo durante 2 horas (Experimento 1, n = 5) y 5 horas (Experimento 2, n = 5). Para llevar a cabo la OIM se realizó una sutura laparoscópica reforzada a nivel de la unión ileocecal (Figura 1) y, tras colocar una sonda Foley de 2 vías en el recto, se introdujo una solución de cloruro sódico al 0,9% por vía rectal para aumentar la presión intraluminal y generar una HIA de 20 mmHg. La sonda

Foley también fue usada para la descompresión colónica y rectal al final de cada experimento.

Algunos animales fueron examinados con tomografía computerizada (TC) multislice (Philips Brillance 6, Philips Medical System, Best, Holanda) a 120 kVp, 250 mAs/slice, 6x0,75 mm de colimación, tono de 0,9, matriz 512 e incrementos de superposición de 0,5 mm (Figura 2). Se administró 2 ml/kg de material de contraste yodado no iónico (Urografin 76%, Bayer®) vía intravenosa a una concentración de 270 mg I/ml y un caudal de 4 ml/s.

Experimento 1

Los animales se mantuvieron con una PIA de 20 mmHg durante 2 horas. En ese tiempo se registraron las constantes hemodinámicas y respiratorias y se tomaron muestras de sangre cada 30 minutos para los estudios bioquímicos. Los tiempos de muestreo (T) fueron desde T1 (después de la estabilización de PIA a 20 mmHg) hasta T5 (cada 30 minutos de T1) secuencialmente durante las 2 horas del estudio.

Experimento 2

En base a los hallazgos preliminares del experimento 1, en el segundo grupo se mantuvo una PIA de 20 mmHg durante 5 horas. El protocolo de muestreo fue el mismo que el descrito para el experimento 1, aunque se prolongaron los tiempos desde T6 (2,5 horas) a T11 (5 horas) con muestreos cada 30 minutos igualmente.

En el grupo C únicamente se llevó a cabo el procedimiento anestésico y el registro de los mismos parámetros fisiológicos y muestras sanguíneas que en los grupos de OIM en los mismos intervalos de tiempo.

Recopilación de datos

Medición de la PIA

La PIA se midió de forma directa vía transperitoneal (PIA-TP) e indirectamente por vía transvesical (PIA-TV) [24]. La PIA-TP se registró de forma continua con un catéter Jackson-Pratt insertado en la cavidad abdominal y colocado sobre el hígado. Este se conectó a un transductor de presión y a un monitor de anestesia General Electric Datex-Ohmeda S/5TM®. El sistema se purgó con solución salina normal al 0,9%. Para la PIA-

TV, se conectó el catéter urinario a un dispositivo Foley-manómetro (CD Pharma ®, España) [25] graduado con una escala en mmHg, y equipado con un biofiltro y una conexión a una bolsa de drenaje urinaria. La PIA se estimó por la altura del menisco de la columna de orina, tomando como punto de referencia la sínfisis púbica. El manómetro Foley estaba graduado en incrementos de 0,5 mmHg.

Monitorización hemodinámica

El registro de la frecuencia cardíaca (FC), la presión arterial media (PAM), el índice cardíaco (IC), la presión venosa central (PVC), la variación de la presión de pulso (VPP) y el índice de resistencia vascular sistémica (IRVS) se realizó con un catéter de fibra óptica 5F (PV2015L20N, PULSION Medical System®, Munich, Alemania) por termodilución, colocado en la aorta descendente a través de la arteria femoral [26]. Además se insertaron catéteres adicionales en la vena cava caudal. El IRVS se calculó como constante $\times (PAM - PVC) / IC$.

Monitorización respiratoria

El volumen tidal (VT), la presión positiva al final de la espiración (PEEP), presión inspiratoria pico (P_{pico}), la presión plateau (P_{plat}), la complianza pulmonar ($C_{dyn} = VT / (P_{plat} - PEEP)$) y la resistencia de las vías aéreas ($R_{va} = (P_{pico} - P_{plat}) / \text{Flujo}$) se registraron con un monitor compacto de anestesia General Electric Datex-Ohmeda S/5TM® (Helsinki, Finlandia).

Monitorización de la presión de perfusión abdominal (PPA)

La PPA [27] se calculó indirectamente a partir de la PAM y la PIA según la fórmula: $PPA = PAM - PIA$

Monitorización del pH intramucoso gástrico (pHi), la presión gástrica de CO_2 (P_gCO_2) y PCO_2 gap

El registro se hizo mediante tonometría gástrica continua [28, 29] con un catéter gastrointestinal introducido en el estómago (14F Tonometrics™ Catheter, Datex Ohmeda Tonometrics, Helsinki, Finlandia). El catéter se conectó a un módulo de tonometría gástrica E-Tone para estimar el pHi a partir de la P_gCO_2 de acuerdo con la fórmula:

$$pHi = pHa + \text{LOG} (P_aCO_2 / P_gCO_2)$$

El PCO_2 gap se calculó indirectamente a partir de $P_gCO_2 - P_aCO_2$.

Determinaciones analíticas

Se realizaron estudios bioquímicos completos a partir de muestras sanguíneas de la vena femoral (MEK 6318 NIHOM Kohden, Tokio, Japón). Se determinó la proteína C reactiva (PCR), el ácido láctico (Lc) y la lactato deshidrogenasa (LDH) (2300 Metrolab Random Access Clinical Analyzer, Argentina) para evaluar la inflamación y el metabolismo anaeróbico. Además, se hizo gasometría arterial de muestras sanguíneas procedentes de la arteria carótida común para estimar la presión arterial de CO_2 (P_aCO_2) (i-Stat 1 Analyzer, i-cartucho de cartucho EG6 +, Abbott, EE.UU.).

Análisis estadístico

El análisis descriptivo y el análisis de varianza (ANOVA) se obtuvieron a través de un modelo lineal general de medidas repetidas con el programa SPSS 19.0 (SPSS, IBM Statistics Inc., Chicago, IL, EUA). Cada una de las variables se consideró como "factor intrasujeto" y el grupo de estudio (C u OIM) como factor intersujeto. Las diferencias entre los grupos se analizaron con el test de Bonferroni para un p valor significativo ($p < 0,05$).

RESULTADOS

El estudio experimental se llevó a cabo en todos los animales, exceptuando un cerdo del experimento 2 que murió por una perforación de colon. Los resultados en la Tabla 1 y en las Figuras 3-9 se muestran con intervalos de 1 hora ya que no se observaron diferencias estadísticas cuando se consideraron los intervalos cada 30 minutos. De este modo, T1, T3 y T5 incluyen los resultados de todos los cerdos (Experimentos 1 y 2, $n = 9$), mientras que T7, T9 y T11 representan los animales del experimento 2 ($n = 4$) mantenidos durante 5 horas.

Fase inicial (T1-T5)

Los resultados más significativos entre el grupo C y el de OIM se representan en las Figuras 3-7, mientras que en la Tabla 1 se recopilan los datos sin diferencias estadísticas.

Parámetros hemodinámicos

Aunque la FC disminuyó desde T5 en el grupo OIM con respecto al C, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 1). La PAM y el IC (Figura 3) descendieron significativamente en el grupo OIM desde T3 el primero y desde T1 el segundo en comparación con el grupo C. La VPP y el IRVS (Figura 4), así como la PVC (Figura 5) aumentaron significativamente en el grupo OIM desde T1, T3 y T5 respectivamente.

Parámetros respiratorios

La P_{pico} y la P_{plat} se incrementaron en el grupo OIM (Tabla 1), aunque no hubo diferencias significativas en respecto al grupo C. La C_{dyn} descendió y los valores de la Rva ascendieron (Figura 6) con diferencias significativas entre ambos grupos (C y OIM).

Parámetros bioquímicos y de perfusión

No hubo aumentos significativos en la P_{aCO_2} , P_{gCO_2} y pHi entre los grupos C y OIM al iniciarse la HIA (Tabla 1). La PCO_2 gap aumentó progresivamente desde T1, mientras que la PCR apenas cambió a lo largo del tiempo. La LDH disminuyó en el grupo OIM, aunque no significativamente (Tabla 1). Los valores de Lc se incrementaron y los de PPA descendieron significativamente desde T1 (Figura 7) en el grupo OIM.

Fase tardía (T7-T11)

Los datos hemodinámicos, respiratorios, bioquímicos y de perfusión sanguínea obtenidos entre las 3 y las 5 horas mostraron la misma tendencia que durante las primeras 2 horas de estudio (Experimento1), exceptuando la P_{pico} y la P_{plat} (Figura 8) que aumentaron significativamente y el pHi (Figura 9) que cayó de manera significativa en el grupo OIM desde T7.

DISCUSIÓN

El modelo porcino de OIM ha permitido simular de forma eficiente la HIA resultante del aumento de presión intraluminal del colon, a pesar de las diferencias anatómicas entre el ser humano y el cerdo [30, 31]. Los parámetros hemodinámicos, respiratorios y bioquímicos ayudaron a describir los efectos de la HIA sobre los sistemas cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal y renal, que se ven afectados cuando la PIA supera los 18-20 mmHg [32-35].

Los cambios hemodinámicos en los pacientes con HIA son bien conocidos [32, 33, 36-39]. De acuerdo con estos trabajos previos, el aumento de PIA ejerce una presión directa sobre la vena cava inferior y el corazón, que disminuye la precarga y el retorno venoso, mientras que la PVC se incrementa debido al aumento de las presiones intratorácicas. Todo ello determina una disminución del IC [39, 40]. La PAM puede aumentar inicialmente debido al secuestro de sangre en los vasos abdominales (vénulas mesentéricas), aunque si se mantiene la HIA, puede estabilizarse e incluso disminuir. A diferencia de la precarga, la postcarga aumenta por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que provoca un aumento en el IRVS. En líneas generales, la HIA reduce la contractilidad cardíaca y la precarga, viéndose incrementada la postcarga [40]. En nuestro estudio, dichos efectos fueron observados en el grupo OIM donde el IC y la PAM disminuyeron (51,4% y 31,7%, respectivamente), mientras que el IRVS incrementó un 49,4% después de la estabilización de la PIA. Estos resultados fueron consistentes con estudios previos de HIA por instilación de fluidos en la cavidad abdominal [41, 42] o por neumoperitoneo [43-47], donde se evidenciaron caídas del IC y aumentos del IRVS. En relación a la PAM, el descenso significativo ha sido un hallazgo común en los diferentes modelos HIA [42-49], a pesar de que se han descrito incrementos al inicio de la PIA [38, 41]. A diferencia de los trabajos anteriores [42-49], donde los valores más bajos sólo se observaron tras varias horas de HIA, nosotros observamos caídas de la PAM inmediatamente después de la estabilización de la PIA. Esto puede ser consecuencia de un mayor efecto de la HIA por la OIM con respecto a los otros modelos previamente estudiados. Por otra parte, como ya se ha demostrado tanto en estudios clínicos como experimentales [41, 42, 44-47], los aumentos de la PVC son característicos durante la HIA. Nuestros resultados revelaron incrementos significativos a partir de las 2 horas, hecho similar a lo descrito en otros trabajos con PIAs más altas [44, 45, 47]. Por tanto, si con otros modelos es necesaria una PIA de 25 mmHg para observar aumentos notables de la PVC y caídas de la PAM [41, 42, 46], nuestros resultados indican que la HIA por OIM tiene mayor efecto ya que los hallazgos fueron similares y se obtuvieron con una PIA menor. Los parámetros hemodinámicos funcionales de nuestro estudio, tales como VPP, son coherentes con trabajos previos en animales donde se demostró que la HIA suprime o aumenta el umbral de VPP y la variación del volumen sistólico y predice la capacidad de respuesta a los fluidos [50-52]. Con modelos porcinos de HIA, esos estudios demostraron que la VPP, la variación del volumen sistólico, así como las

fluctuaciones del flujo de la vena cava caudal eran dependientes de la PIA [50]. Por lo tanto, umbrales altos en estos parámetros pueden ser usados también en la HIA para indicar la capacidad de respuesta a los fluidos [53]. En comparación con las condiciones normovolémicas referidas en estos estudios previos, nuestros resultados mostraron aumentos de alrededor del 80% del VPP al inicio de la HIA.

Los cambios respiratorios observados en los estudios clínicos de OIM son el resultado del desplazamiento craneal del diafragma por el aumento de PIA. La C_{dyn} y la frecuencia respiratoria se reducen normalmente, mientras que la P_{pico} , la P_{plat} y la Rva se incrementan. Además, se han descrito atelectasias en las áreas dorsobasal y caudal de los pulmones por la expansión pulmonar limitada [33, 36, 37, 54]. Nuestros resultados mostraron una caída precoz del 56% en la C_{dyn} desde el inicio de la HIA, al igual que lo observado en estudios previos con PIAs de 25 mmHg [41, 42]. También obtuvimos incrementos significativos en la Rva , la P_{pico} y la P_{plat} con nuestro modelo de OIM, similares a lo observado en estudios con PIAs de 20-25 mmHg [41, 42, 46] entre 1 y 3 horas después de comenzar la HIA. En nuestro modelo, estos efectos sólo fueron significativos después de 3 horas de HIA.

En pacientes con HIA se ha descrito el auge del metabolismo anaerobio resultante de las alteraciones en la dinámica cardiorrespiratoria, que determinan un incremento de P_aCO_2 y un descenso de P_aO_2 que conduce a la producción de Lc , y finalmente a una acidosis respiratoria y metabólica [55, 56]. En nuestro trabajo observamos que la P_aCO_2 aumentó alrededor de un 25%, similar a los resultados obtenidos por Díaz et al [41] y otros autores que utilizaron modelos de neumoperitoneo hasta 30 mmHg [45, 47]. En los modelos descritos de HIA a 20 mmHg y 30 mmHg [43, 44, 46, 48, 49], los incrementos de Lc hallados sólo fueron significativos después de 3 y 6 horas. Sin embargo, en nuestros resultados los niveles de Lc volvieron a manifestar el mayor efecto de la HIA por OIM, pues aumentaron hasta 5 veces antes de 3 horas de estudio.

Varias revisiones recientes sobre HIA y SCA [33, 36-38, 57] enfatizan el impacto negativo del aumento de PIA sobre la perfusión esplácnica, con descensos significativamente importantes tanto en modelos animales [36, 43, 49, 58, 59] como humanos [9-11, 37, 38]. En relación con esto, la PPA se ha descrito como un parámetro fiable y fácil de medir para evaluar la perfusión abdominal [27, 39, 60], ya que refleja el efecto de la HIA sobre la perfusión tisular mejor que la PIA o la PAM de forma aislada.

Otros parámetros como el pHa y la producción de orina son menos fiables, dado que pueden permanecer con valores normales hasta que se inician disfunciones orgánicas. Un resultado importante de nuestro estudio fue la alteración de la PPA poco después de la estabilización de PIA. En comparación con el grupo C, los descensos significativos en la PPA fueron del 40% y 61% tras el inicio y 2 horas de HIA, respectivamente. Este efecto rápido e importante sobre la perfusión fue consistente con otros modelos porcinos de ascitis y neumoperitoneo a 20 mmHg [48, 49], donde se hallaron también disminuciones significativas desde el comienzo de los estudios. Igualmente, en modelos con 30 mmHg [45, 46, 48] se observaron descensos significativos en la PPA entre el 30 y el 60% desde el inicio de la HIA, llegando a caer hasta un 80% a las 6 h.

El estómago y el intestino son órganos abdominales muy sensibles a la hipoperfusión de la HIA. El uso de la tonometría gástrica aérea se ha establecido como un método útil para estudio de las alteraciones en la perfusión esplácnica, mediante la estimación de la $P_g\text{CO}_2$ y el pH_i [28, 29]. La HIA, en relación al descenso del flujo sanguíneo gastrointestinal, puede causar eventos isquémicos [44, 61] que resultan en un pH_i bajo durante las primeras etapas [62]. Así, algunos estudios clínicos encontraron una relación inversa entre PIA y pH_i [62, 63]. Con nuestro modelo de OIM, los valores de pH_i cayeron significativamente sólo después de las 3 horas de estudio. Esto no es inusual, ya que otros autores observaron caídas que no llegaron a ser significativas durante 5 horas con un modelo de neumoperitoneo a 20 mmHg [48]. Sin embargo en modelos de ascitis con PIAs similares, el pH_i se vio notablemente afectado y disminuyó significativamente desde el inicio [49] o descendió más del 4% después de 1 hora [42]. Con neumoperitoneo, los cambios del pH_i se hicieron más significativos cuando la PIA subió a 30 mmHg, con descensos del 7% y valores absolutos inferiores a 7 después de 30 minutos de HIA [42, 48]. Por tanto, el efecto de la PIA sobre el pH_i parece estar influenciado por la metodología empleada para conseguir la HIA, así como por el nivel de PIA alcanzado.

El presente trabajo tuvo algunas limitaciones, pues el número de animales fue relativamente pequeño así como el tiempo total de estudio escaso (un máximo de 5 horas). Además, para futuros trabajos tenemos planeado determinar los efectos tras la descompresión abdominal y su influencia sobre la funcionalidad orgánica. La monitorización de la presión esofágica, la precarga volumétrica o el agua pulmonar extravascular, así como las mediciones de otros parámetros de perfusión (como por

ejemplo la tasa de desaparición plasmática del verde de indiocinina -ICG-PDR-, la microdiálisis y biomarcadores tales como citrulina, la proteína de unión a ácidos grasos intestinales -IABP-, lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos -NGal- y cistatina C) podrían ayudar a aclarar los cambios observados.

En conclusión, se halló que el actual modelo OIM de intestino grueso con válvula ileocecal competente puede ser útil en la simulación de obstrucciones intestinales humanas. Las alteraciones hemodinámicas, respiratorias, bioquímicas y de perfusión fueron similares a las descritas en estudios previos de HIA y SCA tanto en humanos como en modelos animales, validando así el modelo planteado en este trabajo. Los parámetros clínicos más relevantes que reflejan los efectos negativos de la HIA fueron la PPA, la C_{dyn} , el pHi y el Lc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, et al. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):432-7.
2. Laurell H, Hansson LE, Gunnarsson U. Why do surgeons miss malignancies in patients with acute abdominal pain? *Anticancer Res.* 2006;26(5B):3675-8.
3. Küçük HF, Sikar HE, Uzun H, et al. Acute mechanical intestinal obstructions. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(4):349-52.
4. Fauci B, Kasper, Hauser, et al. Harrison. *Medicina Interna.* 17 ed: McGraw Hill; 2008.
5. Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. Management and causes of acute large-bowel obstruction. *Surg Clin North Am.* 1997;77(6):1265-90.
6. Madl C, Druml W. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Systemic consequences of ileus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(3):445-56.
7. Malbrain ML, Chiumello D, Cesana BM, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(3):293-306.

8. Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, et al. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med*. 2005;33(2):315-22.
9. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1190-206.
10. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med*. 2007;33(6):951-62.
11. Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1722-32.
12. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(5):R249.
13. Wu CC, Lu YZ, Wu LL, et al. Role of myosin light chain kinase in intestinal epithelial barrier defects in a rat model of bowel obstruction. *BMC Gastroenterol*. 2010;10:39.
14. Yuan ML, Yang Z, Li YC, et al. Comparison of different methods of intestinal obstruction in a rat model. *World J Gastroenterol*. 2013;19(5):692-705.
15. Zanoni FL, Benabou S, Greco KV, et al. Mesenteric microcirculatory dysfunctions and translocation of indigenous bacteria in a rat model of strangulated small bowel obstruction. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(9):911-9.
16. Leite Junior R, Mello NB, Pereira LeP, et al. Enterocyte ultrastructural alterations following intestinal obstruction in rats. *Acta Cir Bras*. 2010;25(1):2-8.
17. El-Awady SI, El-Nagar M, El-Dakar M, et al. Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability? *Acta Cir Bras*. 2009;24(2):98-106.

18. Pittner A, Nalos M, Theisen M, et al. Inhaling nitrous oxide or xenon does not influence bowel wall energy balance during porcine bowel obstruction. *Anesth Analg*. 2002;94(6):1510-6.
19. Walters EM, Prather RS. Advancing swine models for human health and diseases. *Mo Med*. 2013;110(3):212-5.
20. Giardino R, Faenza S, Spighi M, et al. In vivo experimental models on the evaluation of haemoperfusion. *Boll Soc Ital Biol Sper*. 1993;69(10):625-32.
21. Sullivan TP, Eaglstein WH, Davis SC, et al. The pig as a model for human wound healing. *Wound Repair Regen*. 2001;9(2):66-76.
22. Schachtrupp A, Wauters J, Wilmer A. What is the best animal model for ACS? *Acta Clin Belg Suppl*. 2007(1):225-32.
23. AVMA. Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition.
24. Correa-Martín L, Castellanos G, García M, et al. Renal consequences of intraabdominal hypertension in a porcine model. Search for the choice indirect technique for intraabdominal pressure measurement. *Actas Urol Esp*. 2013;37(5):273-9.
25. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):357-71.
26. Martín Vivas A, Saboya Sánchez S, Patiño Rodríguez M, et al. Hemodynamic monitoring: PiCCO system. *Enferm Intensiva*. 2008;19(3):132-40.
27. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma*. 2000;49(4):621-6; discussion 6-7.
28. de Tomás J TF, Bardina A, Perea J. Utilidad de la tonometría por aire en el diagnóstico de la isquemia intestinal experimental. *Cir Espan*. 2001. p. 129-32.
29. Mäkinen M-J HP, Klemola UM, Yli-Hankala A. Gastric air tonometry during laparoscopic cholecystectomy: a comparison of two PaCO₂ levels. *Can J Anesth*. 2000. p. 121-8.

30. Swindle MM, Smith AC. Comparative anatomy and physiology of the pig. *Sacand J Lab Anim Sci.* 1998;25.
31. Swindle MM, Makin A, Herron AJ, et al. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol.* 2012;49(2):344-56.
32. Sánchez-Miralles A, Castellanos G, Badenes R, et al. Abdominal compartment syndrome and acute intestinal distress syndrome. *Med Intensiva.* 2013;37(2):99-109.
33. Deenichin GP. Abdominal compartment syndrome. *Surg Today.* 2008;38(1):5-19.
34. de Laet IE, Malbrain M. Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Med Intensiva.* 2007;31(2):88-99.
35. Malbrain M. Abdominal compartment syndrome. *F1000 Med Rep.* 2009;1.
36. Piacentini E, Ferrer Pereto C. Intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Suppl 2:2-10.
37. Lee RK. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a comprehensive overview. *Crit Care Nurse.* 2012;32(1):19-31.
38. Malbrain ML, Vidts W, Ravyts M, et al. Acute intestinal distress syndrome: the importance of intra-abdominal pressure. *Minerva Anesthesiol.* 2008;74(11):657-73.
39. Cheatham ML, Malbrain ML. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg Suppl.* 2007(1):98-112.
40. Ameloot K, Gillebert C, Desie N, et al. Hypoperfusion, shock states, and abdominal compartment syndrome (ACS). *Surg Clin North Am.* 2012;92(2):207-20, vii.
41. Díaz F, Carvajal C, Salomon T, et al. Consecuencias hemodinámicas y respiratorias del síndrome compartimental abdominal en un modelo experimental. *Rev Chil Pediatr.* 2012; 83(5):454-61 pp.
42. Pattillo JC, Storaker M, Anastasiadis Z, et al. Desarrollo de un modelo experimental de hipertensión intra-abdominal. *Rev Chil Med Intensiva.* 2004:7-12.
43. Gudmundsson FF, Gislason HG, Dicko A, et al. Effects of prolonged increased intra-abdominal pressure on gastrointestinal blood flow in pigs. *Surg Endosc.* 2001;15(8):854-60.

44. Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, et al. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock*. 2002;18(4):316-21.
45. Kaussen T, Srinivasan PK, Afify M, et al. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model. *Ann Intensive Care*. 2012;2 Suppl 1:S17.
46. Ke L, Tong ZH, Ni HB, et al. The effect of intra-abdominal hypertension incorporating severe acute pancreatitis in a porcine model. *PLoS One*. 2012;7(3):e33125.
47. Otto J, Afify M, Jautz U, et al. Histomorphologic and ultrastructural lesions of the pancreas in a porcine model of intra-abdominal hypertension. *Shock*. 2010;33(6):639-45.
48. Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, et al. Tonometry as a predictor of inadequate splanchnic perfusion in an intra-abdominal hypertension animal model. *J Surg Res*. 2013;184(2):1028-34.
49. Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, et al. Intra-abdominal hypertension: Effects on the splanchnic circulation. Preliminary study in a model of ascites. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(2):51-7.
50. Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, et al. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):163-71.
51. Renner J, Gruenewald M, Quaden R, et al. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med*. 2009;37(2):650-8.
52. Jacques D, Bendjelid K, Duperret S, et al. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care*. 2011;15(1):R33.
53. Malbrain ML, de Laet I. Functional hemodynamics and increased intra-abdominal pressure: same thresholds for different conditions? *Crit Care Med*. 2009;37(2):781-3.
54. Pelosi P, Quintel M, Malbrain ML. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg Suppl*. 2007(1):78-88.

55. Baigorri-González F. Oxigenación tisular y Sepsis. *Med Intensiva*. 2005; 29(3), 178-84 pp.
56. van Noord D, Mensink PB, de Knecht RJ, et al. Serum markers and intestinal mucosal injury in chronic gastrointestinal ischemia. *Dig Dis Sci*. 2011;56(2):506-12.
57. Malbrain ML, De Laet IE. Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med*. 2009;30(1):45-70, viii.
58. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, et al. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma*. 1992;33(2):279-82; discussion 82-3.
59. Diebel L, Saxe J, Dulchavsky S. Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg*. 1992;58(9):573-5; discussion 5-6.
60. Malbrain ML. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
61. Schachtrupp A, Toens C, Hoer J, et al. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res*. 2002;106(1):37-45.
62. Sugrue M, Jones F, Lee A, et al. Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? *World J Surg*. 1996;20(8):988-91.
63. Balogh Z, McKinley BA, Cocanour CS, et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome. *Arch Surg*. 2003;138(6):637-42; discussion 42-3.

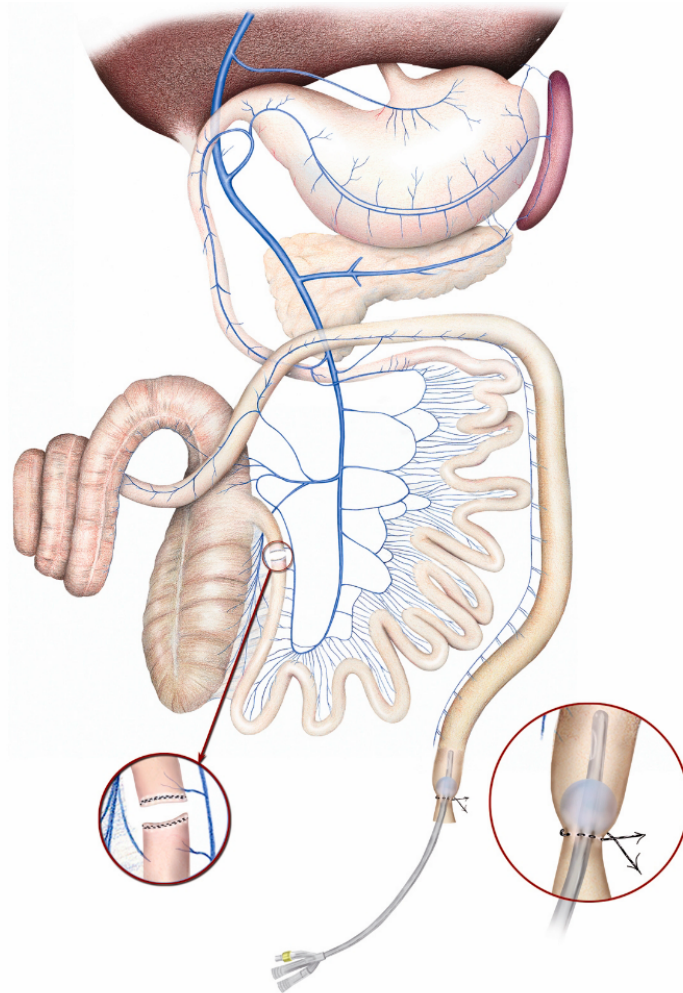
ANEXOS

Figura 1. Esquema del procedimiento quirúrgico para lograr la obstrucción intestinal mecánica (*Ilustración cortesía del departamento gráfico del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón*).

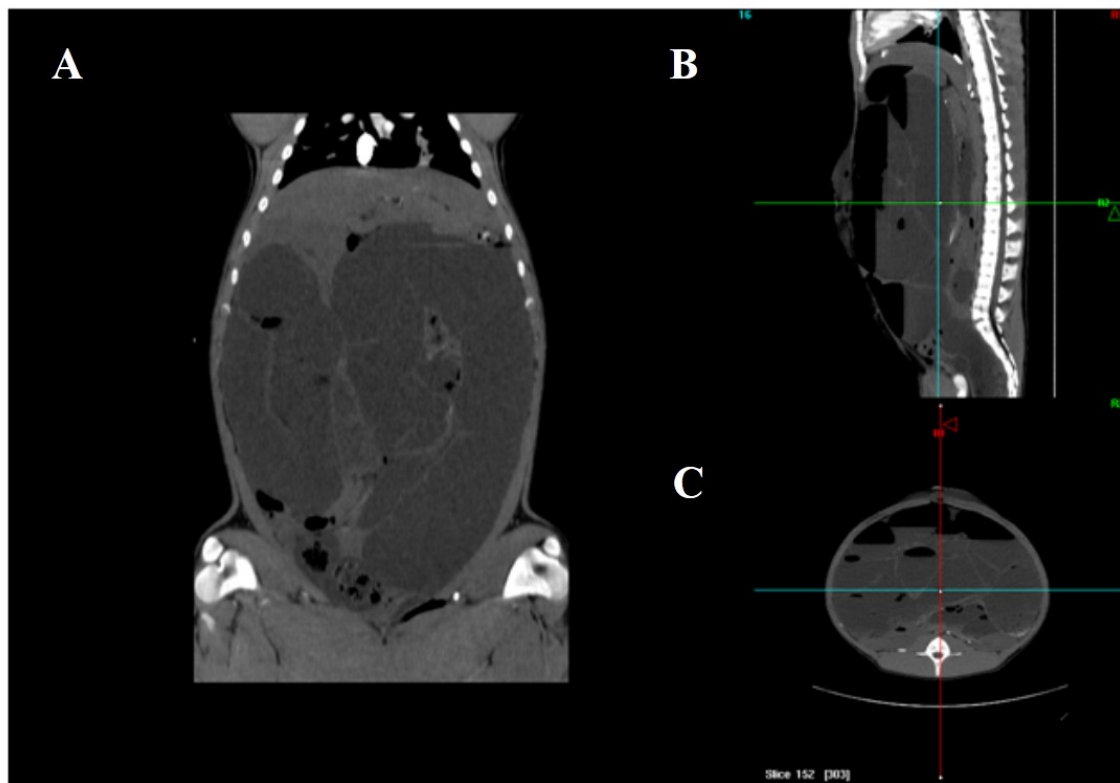


Figura 2. Imágenes de tomografía computerizada (TC) del abdomen de un cerdo con HIA por OIM (Obtenidas en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón).

- A. Plano frontal.
- B. Plano sagital.
- C. Plano transversal.

		Tiempos de muestro		
VARIABLE		T1	T3	T5
CARDIORRESPIRATORIO	FC (lat/min)			
	C	92,8 ± 15,8 ^a	101,4 ± 12,4 ^a	109,8 ± 11,3 ^a
	OIM	125,6 ± 11,8 ^b	103,6 ± 9,3 ^a	96,6 ± 8,4 ^a
	P_{pico} (cmH₂O)			
	C	25,3 ± 2 ^{ab}	25,3 ± 2 ^b	27,7 ± 2 ^a
	OIM	29,9 ± 1,5 ^a	30,5 ± 1,5 ^a	31,3 ± 1,5 ^a
	P_{plat} (cmH₂O)			
	C	23,9 ± 2,2 ^a	24,5 ± 2,3 ^a	26,1 ± 2,3 ^a
	OIM	28,3 ± 1,6 ^a	29 ± 1,8 ^a	29,5 ± 1,8 ^a
BIOQUÍMICA Y PERFUSIÓN	P_aCO₂ (mmHg)			
	C	43,2 ± 7,4 ^a	45 ± 8,8 ^a	40,5 ± 10 ^a
	OIM	53,2 ± 5,6 ^a	51,7 ± 6,6 ^a	51,2 ± 7,4 ^a
	P_gCO₂ (mmHg)			
	C	65,9 ± 4,1 ^a	70,5 ± 7,7 ^a	75,2 ± 10,9 ^a
	OIM	77 ± 3,1 ^a	77,4 ± 5,8 ^a	76,5 ± 8,1 ^a
	pH_i			
	C	7,2 ± 0,05 ^a	7,2 ± 0,06 ^a	7,2 ± 0,07 ^a
	OIM	7,2 ± 0,04 ^a	7,1 ± 0,04 ^a	7,1 ± 0,05 ^a
	PCO₂ gap (mmHg)			
	C	22,6 ± 5,9 ^a	25,4 ± 8,4 ^a	34,7 ± 9,4 ^a
	OIM	23,8 ± 8,7 ^a	25,6 ± 10,5 ^a	25,2 ± 11,8 ^a
	PCR (mg/L)			
	C	5,6 ± 1,9 ^a	5,5 ± 2,4 ^a	3,96 ± 1,6 ^a
	OIM	5 ± 1,4 ^a	5,8 ± 1,8 ^a	3 ± 1,2 ^a
LDH (U/L)				
C	1089,8 ± 167,9 ^a	1047,6 ± 129,4 ^a	1008,8 ± 146,2 ^a	
OIM	1038,1 ± 125,1 ^a	959,2 ± 96,4 ^a	980,3 ± 108,9 ^a	

Tabla 1. Parámetros cardiorrespiratorios, bioquímicos y de perfusión obtenidos en el modelo OIM hasta 2 horas. Los resultados se expresan como la media ± SEM.

Diferentes superíndices en la misma fila indican diferencias significativas entre los tiempos de muestreo (p <0,05) dentro del mismo grupo.

FC: Frecuencia cardíaca (latidos/minuto).

P_{pico}: Presión pico (cmH₂O).

P_{plat}: Presión plateau (cmH₂O).

P_aCO₂: Presión arterial de CO₂ (mmHg).

P_gCO₂: Presión gástrica de CO₂ (mmHg).

pH_i: pH intramucoso gástrico.

PCO₂gap: Presión de CO₂ gap (mmHg).

PCR: Proteína C reactiva (mg/L).

LDH: Lactato deshidrogenasa (U/L).

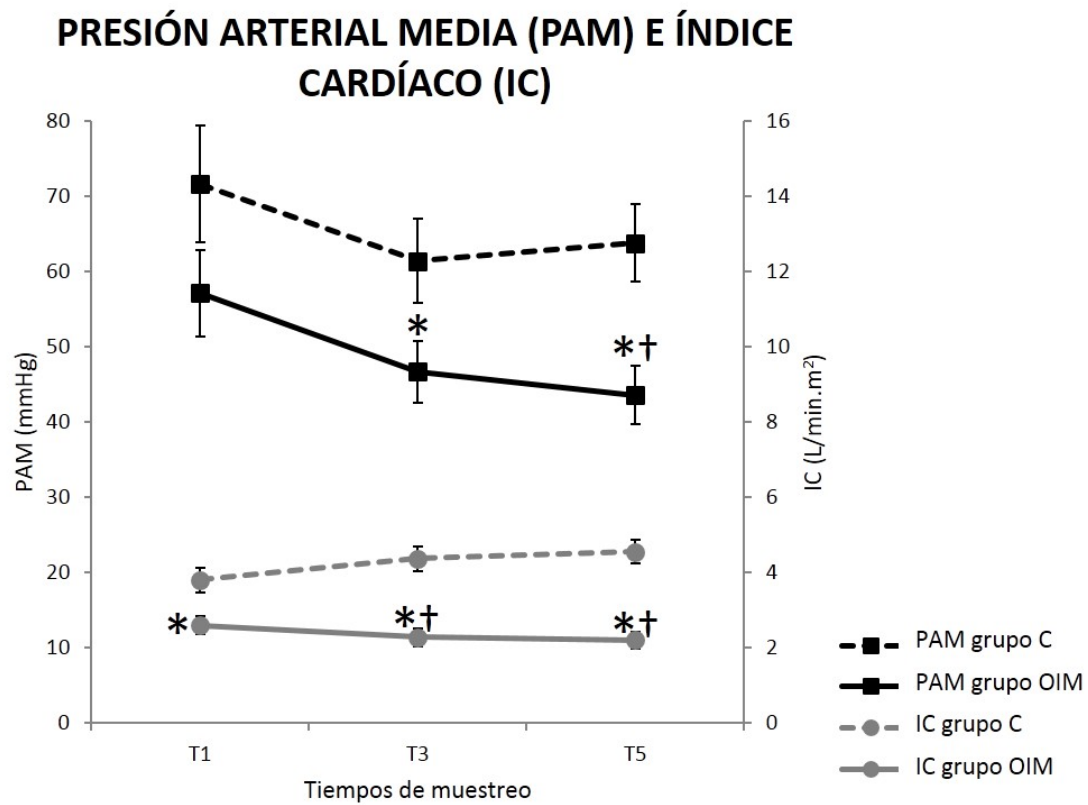


Figura 3. Valores de presión arterial media (PAM, mmHg) e índice cardíaco (IC, L/min.m²) hasta 2 horas después de la estabilización de HIA.

* Indica diferencias significativas entre los grupos C y OIM ($p < 0,05$).

† Indica diferencias significativas en OIM entre T3 o T5 respecto a T1 ($p < 0,05$).

ÍNDICE DE RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA (IRVS) Y VARIACIÓN DE LA PRESIÓN DE PULSO (VPP)

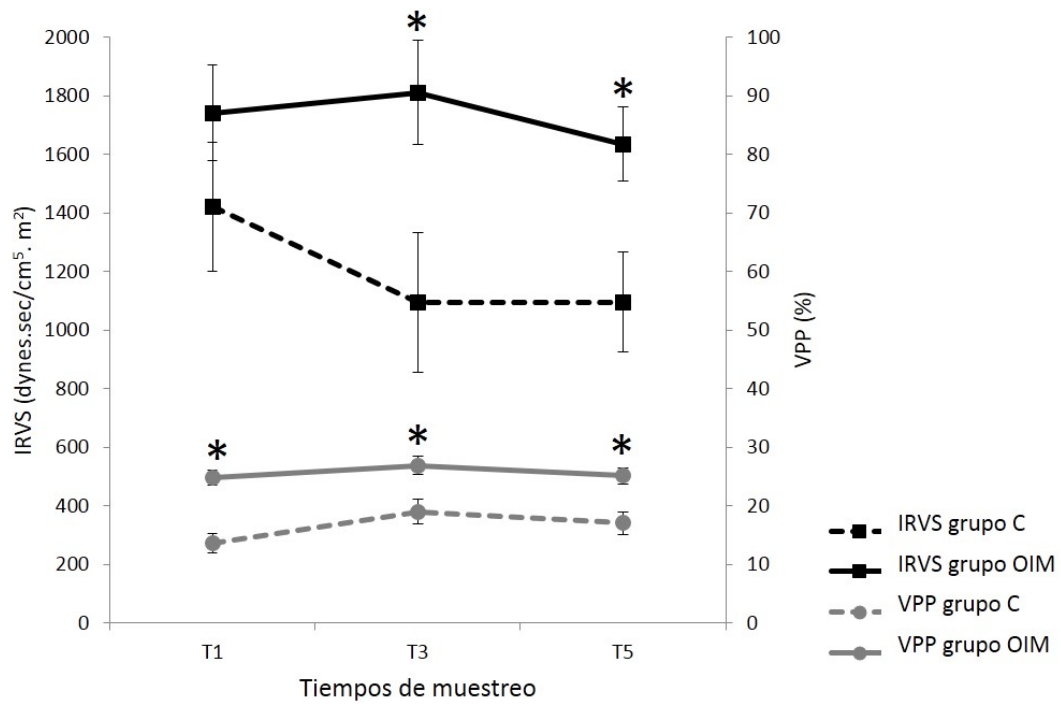


Figura 4. Valores del índice de resistencia vascular sistémica (IRVS, dynes.sec/cm⁵.m²) y variación de la presión de pulso (VPP, %) hasta 2 horas después de la estabilización de HIA.

* Indica diferencias significativas entre los grupos C y OIM (p <0,05).

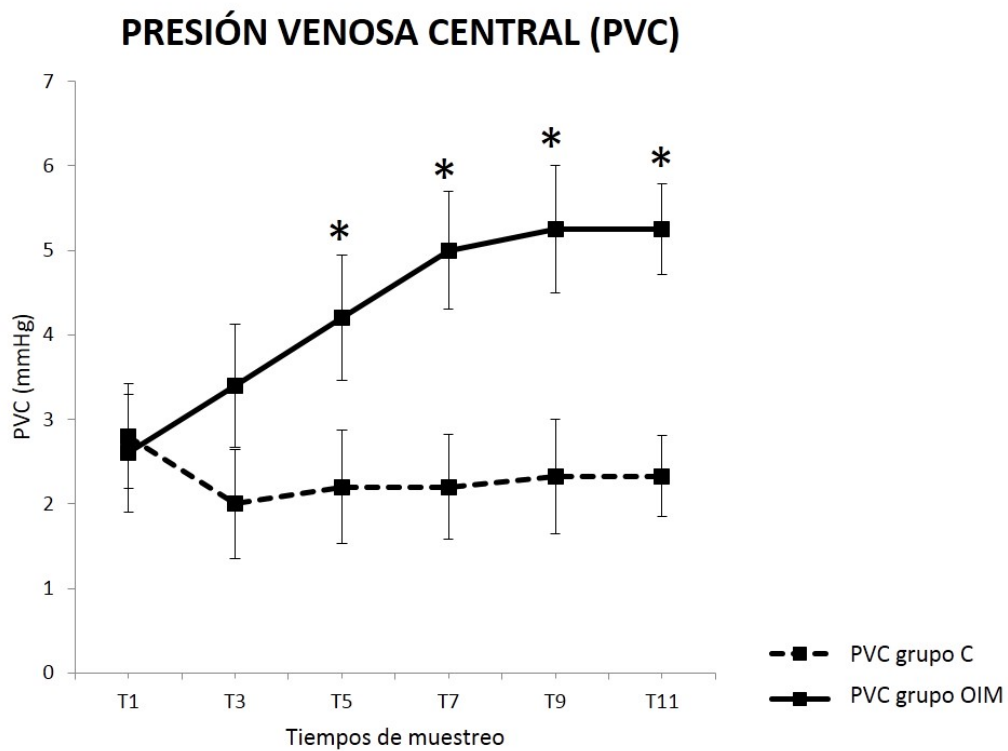


Figura 5. Valores de presión venosa central (PVC, mmHg) hasta 5 horas después de la estabilización HIA. El grupo OIM de T7 a T11 representa los datos de 4 animales, pues un cerdo murió.

* Indica diferencias significativas entre los grupos C y OIM ($p < 0,05$).

RESISTENCIA DE LAS VÍAS AÉREAS (Rva) Y COMPLIANZA PULMONAR (C_{dyn})

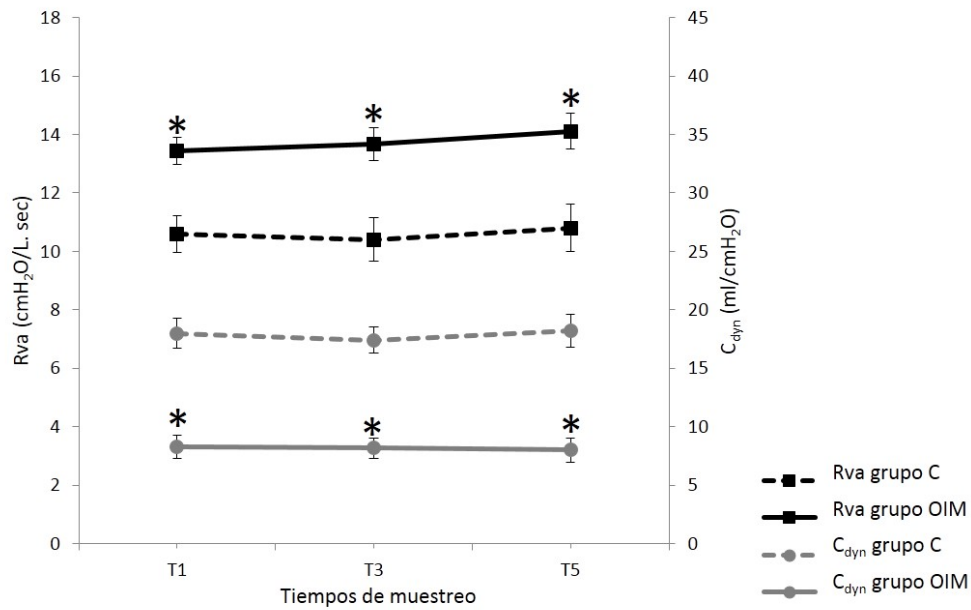


Figura 6. Valores de resistencia de las vías aéreas (Rva, cmH₂O/L.sec) y complianza pulmonar (C_{dyn} , ml/cmH₂O) hasta 2 horas después de la estabilización HIA.

* Indica diferencias significativas entre los grupos C y OIM ($p < 0,05$).

PRESIÓN DE PERFUSIÓN ABDOMINAL (PPA) Y ÁCIDO LÁCTICO (Lc)

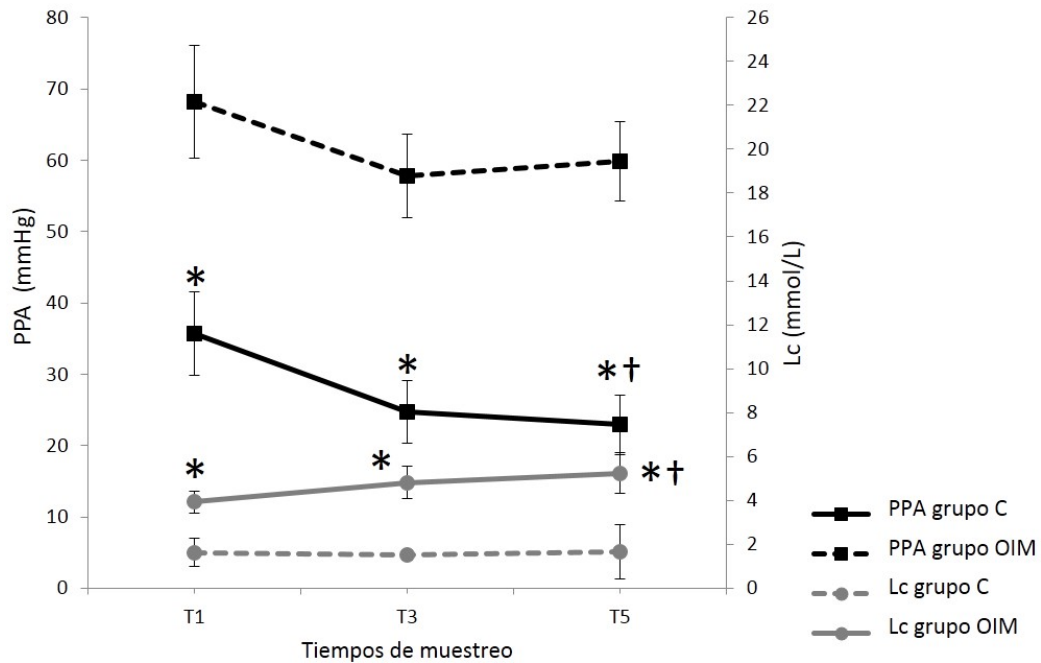


Figura 7. Valores de presión de perfusión abdominal (PPA, mmHg) y ácido láctico (Lc, mmol/L) hasta 2 horas después de la estabilización de HIA.

* Indica diferencias significativas entre los grupos C y OIM ($p < 0,05$).

† Indica diferencias significativas en OIM en T5 comparado con T1 ($p < 0,05$).

PRESIONES PULMONARES PICO (P_{pico}) y PLATEAU (P_{plat})

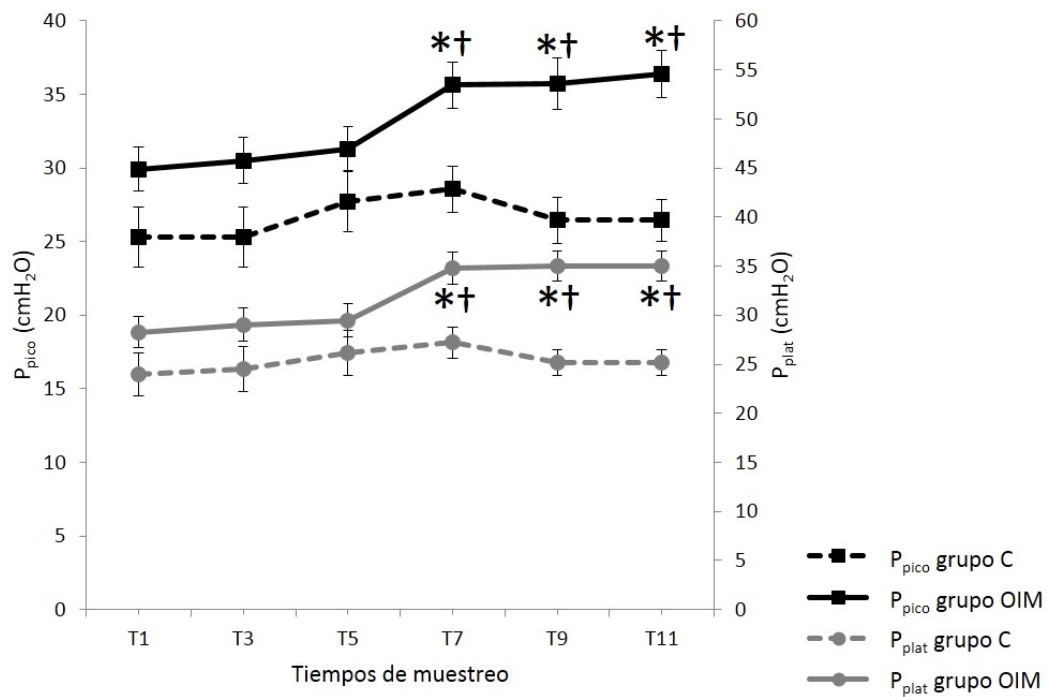


Figura 8. Valores de presión pulmonar pico (P_{pico} , cmH₂O) y presión pulmonar plateau (P_{plat} , cmH₂O) hasta 5 horas después de la estabilización de HIA.

* Indica diferencias significativas entre los grupos C y OIM ($p < 0,05$).

† Indica diferencias significativas en OIM en T7, T9 o T11 comparado con T1 ($p < 0,05$).

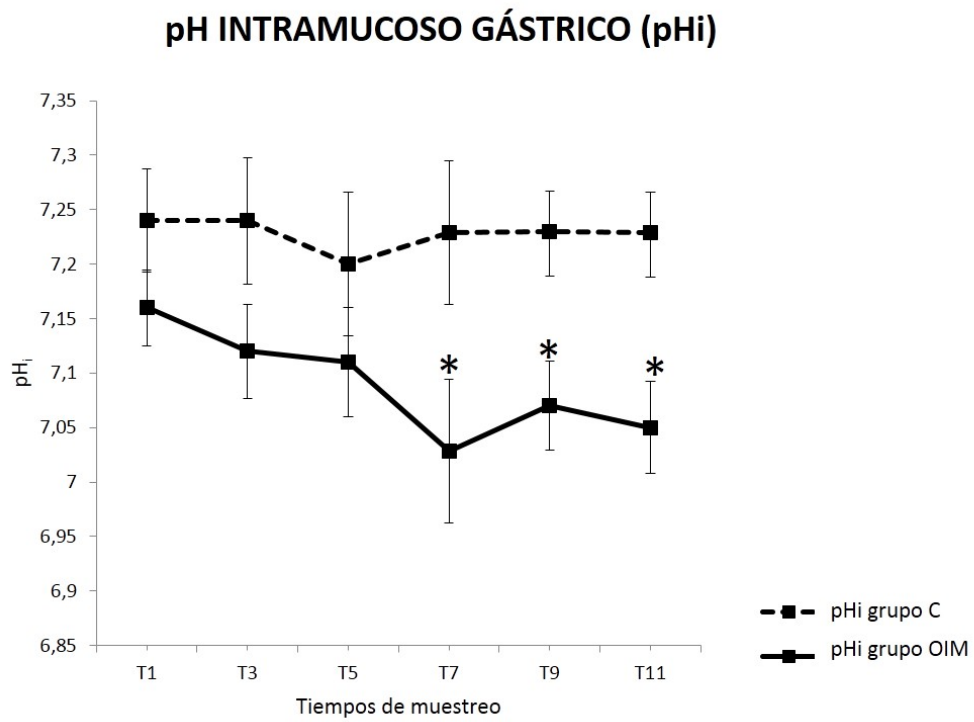


Figura 9. Valores de pH intramucoso gástrico (pHi) hasta 5 horas después de la estabilización de HIA.

* Indica diferencias significativas entre los grupos C y OIM ($p < 0,05$).

Capítulo 2

**Evaluación intestinal secuenciada en un modelo
porcino de hipertensión intraabdominal por
obstrucción intestinal mecánica.**

INTRODUCCIÓN

La obstrucción intestinal mecánica (OIM) es una causa predisponente de hipertensión intraabdominal (HIA) [1-3], que puede conducir a un síndrome compartimental abdominal (SCA) y a un síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) [4, 5]. La perfusión de los órganos abdominales se ve afectada negativamente por la HIA generada tras la distensión intestinal durante OIM. Esto incluye también la perfusión del intestino [6-8], donde las vellosidades son las zonas más sensibles a la hipoxia por sus características anatómicas vasculares [9]. El consiguiente daño epitelial y la acidosis local favorecen fenómenos de traslocación bacteriana [2, 10-12] y promueven la acción de mediadores inflamatorios y citoquinas que perpetúan el daño local a nivel intestinal y a distancia en el resto del organismo, lo que resulta en un síndrome de distrés intestinal agudo (SDIA) [8, 13, 14].

La identificación de la lesión intestinal asociada a la HIA sigue siendo un desafío clínico, ya que los síntomas son inespecíficos y no se hacen evidentes hasta que se produce una necrosis entérica [9]. En este sentido, se han establecido parámetros de perfusión intestinal de alto valor diagnóstico, independientemente de los que reflejan la perfusión sistémica, los cuales son utilizados en la actualidad como predictores tempranos de acidosis e isquemia en el intestino. Estos serían la presión de perfusión abdominal (PPA) [13, 15, 16], el pH intramucoso gástrico (pHi), ácido láctico (Lc) [16-20] y otros biomarcadores como la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina (ICG-PDR) [21, 22] (Figura 1). En un trabajo publicado recientemente [23] validamos un modelo porcino de HIA por OIM, y se concluyó que la PPA, el pHi y el Lc son tres predictores tempranos de mala perfusión orgánica, incluida la del intestino. Aún así, la relación entre estos parámetros y la lesión intestinal no se ha estudiado previamente en modelos de OIM. Tampoco es muy conocida en otros modelos de HIA como el neumoperitoneo [10, 24-27] o la ascitis [28], a pesar de que en ellos se han hallado lesiones entéricas resultado del aumento de la PIA pero sin un control durante el proceso.

Por tanto, nuestro trabajo plantea estudiar el intestino como un órgano diana dentro del SCA. Así, el objetivo fue evaluar la secuencia de hallazgos histopatológicos intestinales durante HIA generada en un modelo de OIM, y relacionar estas evidencias con los parámetros clínicos utilizados actualmente (PPA, pHi y Lc).

MATERIAL Y MÉTODOS

El modelo OIM se corresponde con el descrito previamente (Véase artículo 1 de la tesis).

Animales y protocolo anestésico

Se emplearon 20 cerdas de la raza Large White ($23,4 \pm 3,7$ kg) procedentes del animalario del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón de Cáceres, España. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético para el Bienestar Animal adoptado por el centro. Después de 24 horas de ayuno, los animales fueron premedicados vía intramuscular con atropina, diazepam, ketamina y, después, se aplicó una dosis de propofol al 1% para la inducción anestésica antes de la intubación. El mantenimiento de la anestesia se hizo con isoflurano, remifentanilo como analgesia intraoperatoria y fluidoterapia a base de cloruro de sodio al 0,9% vía intravenosa. Al final del procedimiento experimental los animales fueron eutanasiados con cloruro de potasio, siguiendo las directrices de la Ley Europea de Protección de los Animales (Directiva 2010/63 / UE del Parlamento Europeo), y a continuación se hizo la necropsia.

Diseño experimental

Los animales fueron divididos en un grupo control (C, $n = 5$) y dos grupos experimentales de HIA (G1 y G2) generada por OIM [23] (Figura 2). En G1, la PIA se mantuvo a 20 mmHg durante 2,5 (experimento 1, $n = 5$) o 5 horas (experimento 2, $n = 5$), mientras que en el G2 la PIA fue de 30 mmHg durante 2,5 horas ($n = 5$) (Figura 3). Los registros de la PPA, el pH_i y el Lc se realizaron en todos los grupos cada 30 minutos. Los tiempos de muestreo (T) fueron los siguientes: T1 (tras la estabilización de la PIA), T2 a T6 (30 minutos a 2,5 horas de HIA), y en el experimento 2 del G1 de T7 a T11 (3 a 5 horas de HIA). Además, se tomaron biopsias de íleon para la evaluación histopatológica en los mismos tiempos de muestreo. En el grupo C sólo se realizó el procedimiento anestésico y la toma de muestras histológicas y sanguíneas para los mismos intervalos de tiempo.

Recopilación de datos

La PIA se midió de forma directa vía transperitoneal e indirectamente por vía transvesical como se describió en trabajos previos [29, 30]. Además, fue controlada y ajustada para mantener la presión constante en cada grupo.

La PPA se calculó indirectamente a partir de la presión arterial media (PAM) y la PIA según la fórmula: $PPA = PAM - PIA$ [15, 31]. La PAM se registró mediante un catéter de fibra óptica 5F (PV2015L20N, PULSION Medical System®, Munich, Alemania) colocado en la aorta abdominal a través de la arteria femoral.

El pHi se calculó de forma indirecta de acuerdo a la fórmula $pHi = pHa + \text{LOG}(P_a\text{CO}_2 / P_g\text{CO}_2)$. El pH arterial (pHa) y la presión arterial de CO_2 ($P_a\text{CO}_2$) se obtuvieron por gasometría a partir muestras sanguíneas procedentes de la arteria carótida común (i-Stat 1 Analyzer, Cartucho i-Cartucho EG6+Cartucho, Abbott, EE.UU). Se empleó tonometría gástrica continua para medir la presión gástrica de CO_2 ($P_g\text{CO}_2$) [17, 19] (14F Tonometrics TM Catéter, Datex Ohmeda Tonometrics, Helsinki, Finlandia). El Lc, estimado mediante bioquímica sanguínea, fue utilizado para evaluar el metabolismo anaerobio (2300 Metrolab Random Access Clinical Analyzer, Argentina).

Muestras intestinales y examen histológico

Se realizó una mini-laparotomía de 5 cm para localizar la unión ileocecal. Tras hacer una sutura mecánica a ese nivel, se dejó una sutura de seda como guía para extraer el íleon de la cavidad abdominal en cada muestreo. A intervalos de 30 minutos se expuso el intestino y se tomó una muestra de íleon de 2-3 cm, aproximadamente, con un dispositivo de sutura mecánica lineal (Figura 4). A continuación, las muestras fueron fijadas en una solución de formaldehído tamponada al 10%, se procesaron rutinariamente, y se tiñeron con hematoxilina-eosina (H&E). Se obtuvieron cortes duplicados de la sección completa del intestino con un grosor de 5 μm , donde todas las vellosidades del corte fueron evaluadas histopatológicamente por dos patólogos de manera independiente. El grado de lesión en la mucosa se clasificó de acuerdo al criterio de Park P.O [32, 33], resumido en la Figura 5.

Análisis estadístico

La ausencia o presencia de lesiones histopatológicas intestinales de grado 3 o superior fue el criterio utilizado para catalogar los animales como lesionados (I+) o no lesionados (I-). La potencial asociación entre las frecuencias de I+ e I- en los grupos experimentales G1 y G2 se analizó con la prueba de Chi-cuadrado (χ^2 de Pearson). Para la estadística descriptiva y el análisis de varianza (ANOVA) de los datos de PPA, pH_i y Lc se usó un modelo lineal general de medidas repetidas. Los animales I+ e I- fueron considerados como factores intrasujetos y los grupos C y experimentales como factores intersujetos. Las diferencias *post-hoc* se sometieron al test de Bonferroni para un nivel de significación del 95% ($p < 0,05$) (SPSS19.0, IBM Statistics Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

RESULTADOS

Examen macroscópico del intestino

Tras abrir la cavidad abdominal se observó el colon muy dilatado por el aumento de la presión intraluminal (Figura 6A y B). Las paredes se presentaban edematosas y adelgazadas. Esto último ocasionó la perforación colónica en un cerdo del grupo G1, que murió y no pudo completar la fase experimental (Figura 6C). Por otro lado, el intestino delgado se notó con una coloración rojo oscuro y edematoso (Figura 6B). Los vasos mesentéricos se observaron ingurgitados y en el mesenterio algunos nódulos linfáticos estaban aumentados de tamaño.

Examen microscópico del intestino

En base al criterio de lesión establecido por Park P.O, en las muestras de intestino se hallaron grados de lesión de 0 a 5 (Figura 5). El daño no estuvo directamente asociado a las condiciones experimentales preestablecidas (Tabla 1), ya que se observaron lesiones de diferente gravedad independientes del nivel de PIA y de la duración del experimento (experimentos 1 y 2 del G1) (χ^2 de Pearson $> 0,05$). El 44,4% de los animales del G1 y el 40% del G2 presentaron lesiones intestinales que se agravaban progresivamente. Se detectó que cuando el intestino estaba moderadamente dañado (grado 3) durante las 2 primeras horas de HIA, la lesión no remitía en muestreos posteriores, y seguía una secuencia de daño progresivo (Figura 7). De los 9 cerdos del G1, sólo 4 siguieron una secuencia clara de daño intestinal (3 animales I+ en el experimento 1 a T2-T3 y 1 animal

del experimento 2 a T5). En contraste, los 5 cerdos restantes de G1 mostraron lesiones intestinales mínimas (Figura 8). En el G2, hubo 2 cerdos de los 5 totales que sufrieron la misma secuencia lesional grave desde T2. En el grupo C el daño que se observó fue muy leve o nulo (Figura 8).

Independientemente de las lesiones encontradas en la mucosa, se visualizaron otros hallazgos histopatológicos interesantes. En todas las muestras de los 2 grupos experimentales se encontró un edema moderado-severo en la submucosa y en la serosa. Los nódulos linfáticos (placas de Peyer) estaban ligeramente edematosos y con linfocitos apoptóticos, hallados sólo de forma ocasional. En casi todas las muestras se detectó infiltrado linfocítico ligero en la lámina propia y la dilatación del vaso linfático en los extremos de las vellosidades. La congestión fue leve en los animales I-, mientras que en los I+ fue moderada-severa con formación ocasional de trombos y algunas hemorragias submucosas esporádicas de carácter leve-moderado (Figura 9). En el grupo C, la dilatación de algunos vasos linfáticos y la congestión leve-moderada fueron los únicos hallazgos adicionales observados (Figura 8).

Estudio clínico relacionado con la lesión intestinal

Los parámetros clínicos evaluados (PPA, pH_i y Lc) sufrieron cambios en todos los grupos. Las figuras 10-12 representan solamente las primeras 2,5 horas de estudio ya que los resultados del experimento 2 del G1 (de T7 a T11) mostraron la misma tendencia que en las primeras horas y, como sólo había un cerdo I+, se desvirtuaba el análisis estadístico.

Los valores de PPA cayeron significativamente en los grupos experimentales desde T1, en comparación con el grupo C. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre I+ e I-, conviene señalar que a partir de T4 los valores medios de PPA en los I+ siempre fueron inferiores a 25 mmHg (Figura 10). Dicho valor incluso alcanzó 20 mmHg a T6 y, en el único cerdo I+ del experimento 2, descendió hasta 5 mmHg a T11. En contraste, los animales I- siempre mantuvieron sus valores de PPA entre 25 y 30 mmHg desde T5 a T11.

En relación al pH_i, los grupos experimentales mostraron valores inferiores al grupo C (Figura 11). Los cerdos I+ llegaron a tener un pH_i por debajo de 7 desde T3, con tendencia a bajar hasta 6,94 en T6. A partir de T7 sus valores se mantuvieron entre 6,97

y 7,04 a T7 y T11 respectivamente, en el único cerdo I+ del experimento 2. Sin embargo, en todos los animales I- se observó un pH_i ligeramente superior a 7, con valores medios entre 7,05 y 7,1.

El Lc fue el parámetro clínico más afectado (Figura 12), ya que desde T1 se encontraron aumentos significativos entre el grupo experimental y el C, así como entre los animales I+ e I-. Se observaron valores superiores a 4 mmol/L desde T1, llegando hasta 8 mmol/L en T6 en los cerdos I+. El Lc subió a 12 mmol/L en T11 en el único animal I+ del experimento 2. Contrariamente en los I-, los niveles de Lc estuvieron siempre por debajo de 4 mmol/L.

DISCUSIÓN

El diseño secuenciado de este modelo porcino de HIA por OIM [23] hizo posible correlacionar las lesiones intestinales encontradas con la evolución de los parámetros clínicos más utilizados en la clínica humana. A pesar de que el intestino es un órgano sensible a la perfusión bajo condiciones de HIA [6-8], algunos animales de nuestro trabajo mantuvieron su integridad intestinal durante todo el experimento.

Dada la variabilidad de resultados que muestran los estudios previos de HIA, parece ser que el daño estructural del intestino está influenciado por la especie animal usada como modelo (ratas o cerdos) y el método para aumentar la PIA (ascitis o neumoperitoneo). En un modelo de neumoperitoneo en ratas a 20 mmHg [10, 34] se observó la denudación parcial de los extremos de las vellosidades después de 1 hora de HIA, que progresó a una denudación completa en la mayor parte de la superficie epitelial a las 4 horas [10, 26]. Sin embargo, con esta misma presión no se encontraron lesiones intestinales significativas en un modelo porcino después de 5 horas de HIA [16]. En esta especie animal fue necesario aumentar la PIA hasta los 30 mmHg para ver el intestino completamente denudado a las 3,5 horas [16, 24, 25, 35]. A diferencia del neumoperitoneo, en nuestro modelo OIM [23] se hallaron lesiones intestinales relevantes a los 30 minutos con 20 mmHg, donde el factor tiempo no fue decisivo para la aparición de lesiones, siempre y cuando el epitelio se mantuviera intacto en las 2 primeras horas de HIA. Igualmente a lo descrito en el modelo porcino de neumoperitoneo, en nuestro estudio encontramos el intestino completamente denudado cuando la PIA subió a 30 mmHg, pero en este caso las lesiones aparecieron mucho antes (en tan solo 1,5 horas de

HIA por OIM). Por tanto, la HIA producida por una OIM parece tener un mayor impacto sobre el intestino comparado con modelos de neumoperitoneo y ascitis, en los que no se observó ningún daño intestinal con estas PIAs o éste fue más tardío [36].

Las diferencias entre los distintos modelos experimentales de HIA podrían estar relacionadas con el método para aumentar la PIA. En el modelo de OIM la HIA es consecuencia del incremento en la presión intraluminal local, mientras que con el neumoperitoneo se consigue un efecto extraluminal. En este último caso la insuflación y dispersión de gas en la cavidad abdominal es homogénea, mientras que con una OIM existe un efecto local relacionado con la competencia de la válvula ileocecal [37, 38]. Con una válvula ileocecal competente el contenido intestinal queda retenido y la presión no puede ser liberada, por lo que el colon se dilata exageradamente. Sin embargo, si la válvula es incompetente, se produce cierto reflujo del contenido hacia el intestino delgado liberándose un poco de presión del intestino grueso. El papel de esta válvula es vital en el desarrollo de cuadros de HIA.

Estudios previos han intentado aclarar la fisiopatología intestinal originada por la HIA como parte del SCA [13]. Sin embargo, todos estos trabajos [10, 24-26, 28, 34-36, 39] evaluaron histopatológicamente el intestino con muestras que se tomaron al final del experimento, después de sacrificar el animal y liberar la PIA, por lo que cambios estructurales del intestino ocurridos durante la HIA son aún desconocidos. En nuestro estudio de OIM y siguiendo un muestreo secuenciado durante la HIA se puso de manifiesto que la lesión del intestino es significativa entre los 30-60 minutos después de estabilizarse PIA. Este momento podría ser clave para prevenir el agravamiento o la aparición de nuevas lesiones, siempre que se instaure el tratamiento adecuado y se considere la existencia de una ligera variabilidad individual.

Por otro lado, nuestro diseño experimental también permitió relacionar los hallazgos histopatológicos intestinales con descensos concretos de la PPA y del pH_i y con aumentos del Lc. Esto tiene especial relevancia clínica, ya que puede ayudar al médico a conocer si la integridad del intestino está conservada o no. En el estudio donde el modelo OIM fue validado [23], observamos que la PPA y el pH_i fueron predictores tempranos de hipoperfusión esplácnica al igual que en otros estudios HIA [16, 17, 20, 36, 40, 41]. Del mismo modo, se han observado caídas significativas de la PPA con modelos de neumoperitoneo [16, 35] y de ascitis [20, 42]. No obstante, la PPA parece ser un buen

indicador de perfusión esplácnica independientemente del modelo experimental utilizado, si bien no parece estar directamente relacionada con la secuencia de lesiones intestinales. En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas de la PPA entre los animales I+ y los I-, aunque sí es cierto que los I+ tuvieron valores ligeramente inferiores. Estos hallazgos pueden estar relacionados con la PAM basal, el estado de volemia del individuo y los efectos directos de la HIA sobre la vascularización local, como otros autores ya han sugerido [16]. Por otro lado, el pHi sí parece estar influenciado tanto por el modelo HIA como por el nivel PIA alcanzado. En los modelos de neumoperitoneo no se encontraron cambios significativos de pHi con 20 mmHg, sin embargo, se observaron caídas significativas después de 30 minutos a 30 mmHg [16]. En los modelos de ascitis [20, 43] y en el nuestro de OIM [23], los valores de pHi fueron significativamente más bajos con 20 mmHg después de 2 y 3 horas de HIA, respectivamente. Al igual que la PPA, nuestros resultados no mostraron diferencias significativas entre los animales I+ y I-, aunque se observaron claramente valores inferiores en los I+ ($pHi < 7$). El pHi es también un buen indicador del flujo intestinal, pero su correlación con la lesión intestinal en las primeras fases de la HIA sigue siendo poco clara. Según lo comentado, parece obvio que tanto la ascitis como la OIM causan una vasoconstricción esplácnica mayor que el neumoperitoneo, lo que puede resultar en un aumento de la P_gCO_2 y por consiguiente menor pHi.

El Lc es un parámetro bioquímico muy utilizado para evaluar el metabolismo anaerobio [28, 44, 45] y, mediante microdiálisis, se han hallado valores elevados a nivel intestinal en un modelo porcino de HIA [40]. Varios autores han observado sutiles aumentos de Lc (< 3 mmol/L) en modelos de neumoperitoneo y ascitis a 20 mmHg [16, 20, 36, 43], que fueron significativos después de 3 horas [20]. Sin embargo, cuando la PIA alcanzó a 30 mmHg con neumoperitoneo, el Lc aumentó significativamente a las 3 horas con valores de 3-10 mmol/L [16] aunque otros trabajos describen cambios variables retardados con valores de 2,5-8,6 mmol/L [24, 25]. En nuestro trabajo, el Lc fue el único parámetro que mostró diferencias significativas entre los animales I+ y los I- desde el inicio de la HIA con valores > 4 mmol/L. Estas variaciones tempranas de Lc en la OIM pudieran ser indicativas de lesiones importantes por la descomposición celular (como la ruptura de las uniones intercelulares) [10] y los cambios bioquímicos inducidos tras el daño de los enterocitos, todo ello sumado a la baja perfusión esplácnica [45]. A diferencia

de la PPA y el pHi, el Lc podría ser el mejor parámetro bioquímico relacionado con el daño intestinal.

Para futuros estudios se deberían considerar otros biomarcadores metabólicos en relación con lesiones intestinales: las citoquinas (IL-6, TNF α), la citrulina, la proteína de unión a ácidos grasos de tipo hepático e intestinal (L-FABP e I-FABP) y la ICG-PDR podrían ser muy útiles para relacionarlos con valores de Lc e hipoperfusión. Además, la PAM debe ser considerada cuidadosamente en relación a la PPA, ya que tanto en los pacientes como en los modelos experimentales ambas variables están matemáticamente acopladas.

En conclusión, la HIA por OIM causa lesiones intestinales aproximadamente en el 40% de los animales, ya que hay pérdida parcial o completa del epitelio durante la primera hora de HIA que se mantienen o se agravan de forma progresiva. Un valor de Lc de 4 mmol/L o superior en la primera hora de HIA combinado con una PPA o un pHi bajos pueden ser indicativos de lesión intestinal importante. El Lc fue, por lo tanto, el mejor parámetro clínico asociado con las lesiones halladas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malbrain M. Abdominal compartment syndrome. F1000 Med Rep 2009; 1.
2. Stagnitti F. Intestinal occlusion and abdominal compartment syndrome (ACS). Ann Ital Chir. 2009; 80(6):417-21.
3. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2013; 17(5):R249.
4. Malbrain ML, Chiumello D, Cesana BM, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project. Minerva Anestesiol. 2014; 80(3):293-306.
5. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Intensive Care Med. 2013; 39(7): 1190-206.

6. Madl C, Druml W. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Systemic consequences of ileus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003; 17(3): 445-56.
7. de Laet IE, Malbrain M. Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Med Intensiva.* 2007; 31(2): 88-99.
8. Malbrain ML, Vidts W, Ravyts M, et al. Acute intestinal distress syndrome: the importance of intra-abdominal pressure. *Minerva Anesthesiol.* 2008; 74(11): 657-73.
9. Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg.* 2011; 396 (1): 13-29.
10. Gong G, Wang P, Ding W, et al. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome. *J Invest Surg.* 2009; 22(5): 362-7.
11. El-Awady SI, El-Nagar M, El-Dakar M, et al. Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability? *Acta Cir Bras.* 2009; 24(2): 98-10.
12. Wu CC, Lu YZ, Wu LL, et al. Role of myosin light chain kinase in intestinal epithelial barrier defects in a rat model of bowel obstruction. *BMC Gastroenterol.* 2010; 10: 39.
13. Sánchez-Miralles A, Castellanos G, Badenes R, et al. Abdominal compartment syndrome and acute intestinal distress syndrome. *Med Intensiva.* 2013; 37(2): 99-109.
14. Flint RS, Windsor JA. The role of the intestine in the pathophysiology and management of severe acute pancreatitis. *HPB (Oxford).* 2003; 5(2): 69-85.
15. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* 2000; 49(4): 621-6; discussion 6-7.
16. Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, et al. Tonometry as a predictor of inadequate splanchnic perfusion in an intra-abdominal hypertension animal model. *J Surg Res.* 2013; 184(2): 1028-34.
17. de Tomás J, Bardina A, Perea J. Utilidad de la tonometría por aire en el diagnóstico de la isquemia intestinal experimental. *Cir Espan.* 2001; p. 129-32.

18. Sugrue M, Jones F, Lee A, et al. Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? *World J Surg.* 1996; 20(8): 988-91.
19. Mäkinen M-J, Klemola UM, Yli-Hankala A. Gastric air tonometry during laparoscopic cholecystectomy: a comparison of two PaCO₂ levels. *Can J Anesth.* 2000; p. 121-8.
20. Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, et al. Intra-abdominal hypertension: Effects on the splanchnic circulation. Preliminary study in a model of ascites. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; 37(2): 51-7.
21. Malbrain ML, Viaene D, Kortgen A, et al. Relationship between intra-abdominal pressure and indocyanine green plasma disappearance rate: hepatic perfusion may be impaired in critically ill patients with intra-abdominal hypertension. *Ann Intensive Care.* 2012; 2 Suppl 1: S19.
22. Inal MT, Memis D, Sezer YA, et al. Effects of intra-abdominal pressure on liver function assessed with the LiMON in critically ill patients. *Can J Surg.* 2011; 54(3): 161-6.
23. Correa-Martín L, Párraga E, Sánchez-Margallo FM, et al. Mechanical Intestinal Obstruction in a Porcine Model: Effects of Intra-Abdominal Hypertension. A Preliminary Study. *PLoS One.* 2016; 11(2): e0148058.
24. Ke L, Tong ZH, Ni HB, et al. The effect of intra-abdominal hypertension incorporating severe acute pancreatitis in a porcine model. *PLoS One.* 2012; 7(3): e33125.
25. Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, et al. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock.* 2002; 18(4): 316-21.
26. Liu D, Zhang HG, Chang MT, et al. Melanocortin-4 receptor agonists alleviate intestinal dysfunction in secondary intra-abdominal hypertension rat model. *J Surg Res.* 2015; 195(1): 263-70.
27. Unlüer EE, Kiliç TY, Akgöl E, et al. The role of cobalt-albumin binding analysis in the diagnosis of experimental abdominal compartment syndrome in rabbits. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010; 16(6): 491-6.

28. Duzgun AP, Gulgez B, Ozmutlu A, et al. The relationship between intestinal hypoperfusion and serum d-lactate levels during experimental intra-abdominal hypertension. *Dig Dis Sci.* 2006; 51(12): 2400-3.
29. Correa-Martín L, Castellanos G, García M, et al. Renal consequences of intraabdominal hypertension in a porcine model. Search for the choice indirect technique for intraabdominal pressure measurement. *Actas Urol Esp.* 2013; 37(5): 273-9.
30. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med.* 2004; 30(3): 357-71.
31. Martín Vivas A, Saboya Sánchez S, Patiño Rodríguez M, et al. Hemodynamic monitoring: PiCCO system. *Enferm Intensiva.* 2008; 19(3): 132-40.
32. Park PO, Haglund U, Bulkley GB, et al. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery.* 1990; 107(5): 574-80.
33. Quaedackers JS, Beuk RJ, Bennet L, et al. An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel. *Transplant Proc.* 2000; 32(6): 1307-10.
34. Unsal MA, Imamoglu M, Kadioglu M, et al. The acute alterations in biochemistry, morphology, and contractility of rat-isolated terminal ileum via increased intra-abdominal pressure. *Pharmacol Res.* 2006; 53(2): 135-41.
35. Kaussen T, Srinivasan PK, Afify M, et al. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model. *Ann Intensive.* 2012; 2 Suppl 1: S17.
36. Gudmundsson FF, Gislason HG, Dicko A, et al. Effects of prolonged increased intra-abdominal pressure on gastrointestinal blood flow in pigs. *Surg Endosc.* 2001; 15(8): 854-60.
37. McKay A, Bathe OF. A novel technique to relieve a closed-loop obstruction secondary to a competent ileocecal valve and an unresectable mid-colon tumor. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11(10): 1365-7.

38. Stakanov AV, Potseluev EA, Musaeva TS. Prediction of intra-abdominal hypertension risk in patients with acute colonic obstruction under epidural analgesia. *Anesteziol Reanimatol.* 2013; 5: 42-6.
39. Schachtrupp A, Toens C, Hoer J, et al. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res.* 2002; 106(1): 37-45.
40. Skoog P, Hörer T, Nilsson KF, et al. Intra-abdominal hypertension--an experimental study of early effects on intra-abdominal metabolism. *Ann Vasc Surg.* 2015; 29(1): 128-37.
41. Malbrain ML. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. Berlin. Springer-Verlag. 2002
42. Díaz F, Carvajal C, Salomon T, et al. Consecuencias hemodinámicas y respiratorias del síndrome compartimental abdominal en un modelo experimental. *Rev Chil Pediatr.* 2012; 83(5): 454-461.
43. Pattillo JC, Storaker M, Anastasiadis Z, et al. Desarrollo de un modelo experimental de hipertensión intra-abdominal. *Rev Chil Med Intensiva.* 2004; 7-12.
44. van Noord D, Mensink PB, de Kneegt RJ, et al. Serum markers and intestinal mucosal injury in chronic gastrointestinal ischemia. *Dig Dis Sci.* 2011; 56(2):506-12.
45. Nielsen C, Kirkegard J, Erlandsen EJ, et al. D-lactate is a valid biomarker of intestinal ischemia induced by abdominal compartment syndrome. *J Surg Res.* 2015; 194(2): 400-4.
46. Mäkinen M-T, Hpoku M, Yli-Hankala A. Gastric air tonometry during laparoscopic cholecystectomy: a comparison of two PaCO₂ levels. *Can J Anaesth.* 2001; February 48:121-8.

ANEXOS

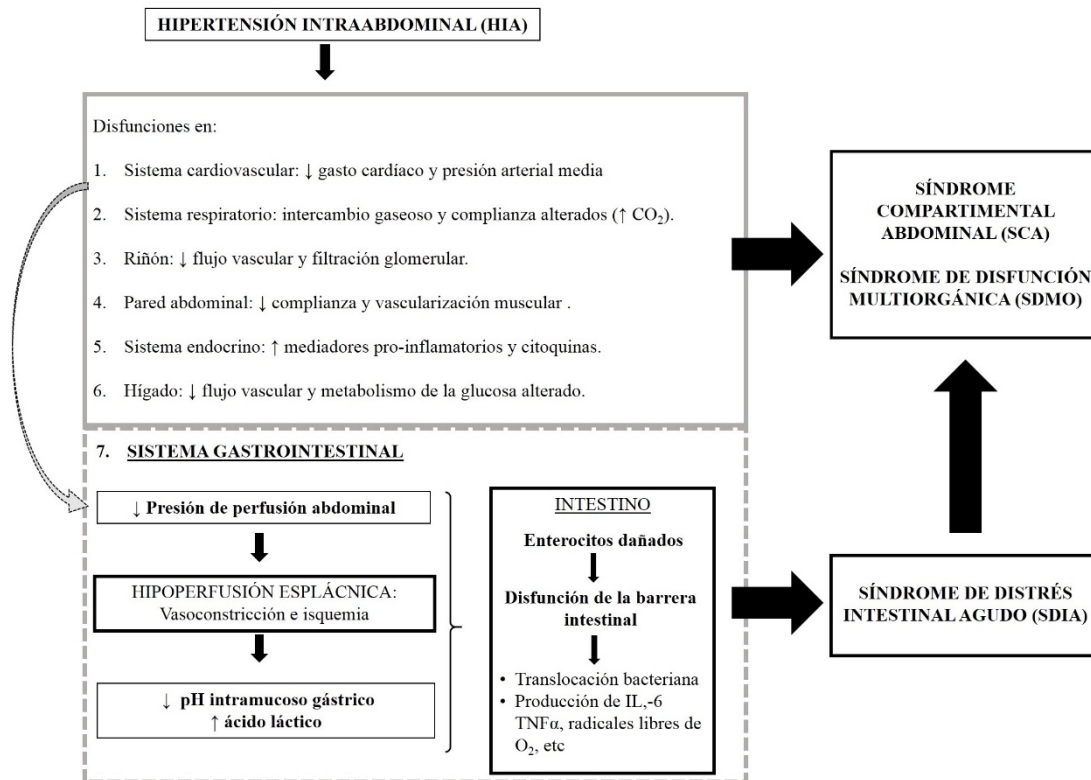


Figura 1. El intestino como órgano diana dentro de la hipertensión intraabdominal (HIA), el síndrome compartimental abdominal (SCA) y el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO). La HIA tiene múltiples consecuencias relacionadas con la perfusión de los principales órganos. La disminución de la presión de perfusión abdominal conduce a una reducción de la perfusión esplácnica e hipoxia, que propicia un metabolismo anaerobio con el descenso del pH intramucoso gástrico y el aumento del ácido láctico. El ambiente intestinal se vuelve hostil y provoca la lesión de los enterocitos en la mucosa y, por tanto, la disfunción de la barrera intestinal que promueve una liberación de mediadores pro-inflamatorios y citoquinas. Todo ello conduce a un síndrome de distrés intestinal agudo (SDIA) que contribuye al desarrollo y mantenimiento del SCA y SDMO (*Ilustración de creación propia*).

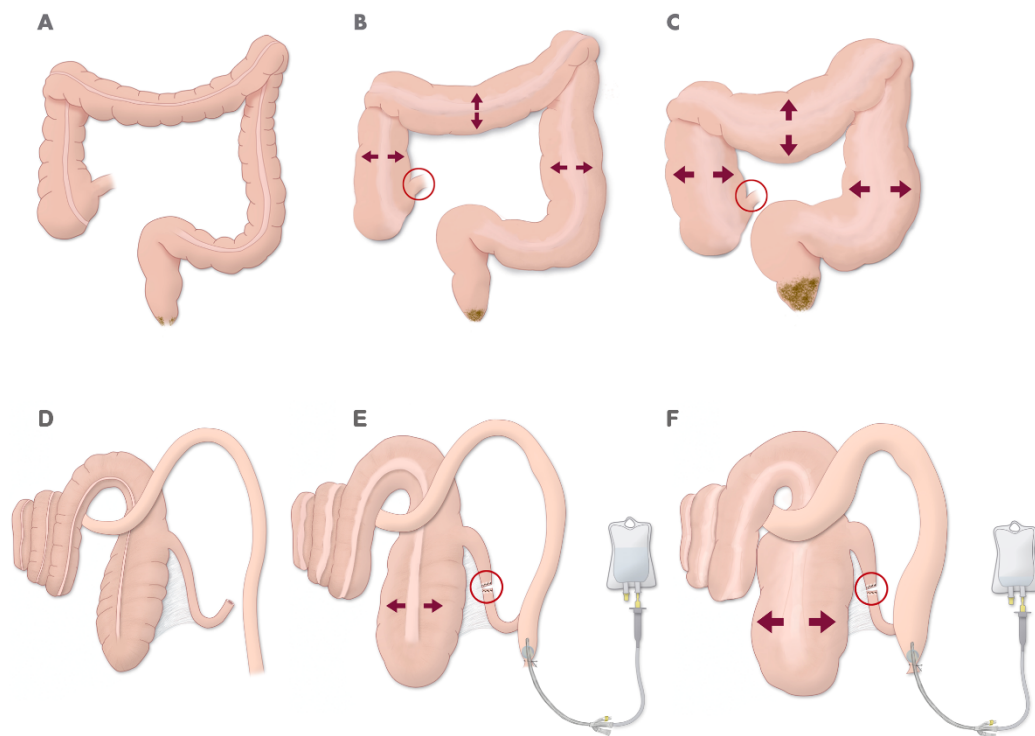


Figura 2. Representación de la obstrucción intestinal mecánica con válvula ileocecal competente (círculo rojo) en humanos (A-C) y en el modelo porcino (D-F) (*Ilustración cortesía del departamento gráfico del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón*).

- A. Colon normal (sin tumor rectal estenosante).
- B. Colon moderadamente distendido (con tumor rectal estenosante).
- C. Colon con gran distensión (con tumor rectal estenosante).
- D. Representación anatómica del colon en un modelo porcino.
- E. Sección del íleon distal (círculo rojo) y cateterización transrectal con una sonda Foley para la perfusión de la solución.
- F. Colon distendido en un el modelo de obstrucción colónica en "asa cerrada" por aumento de la perfusión intraluminal.

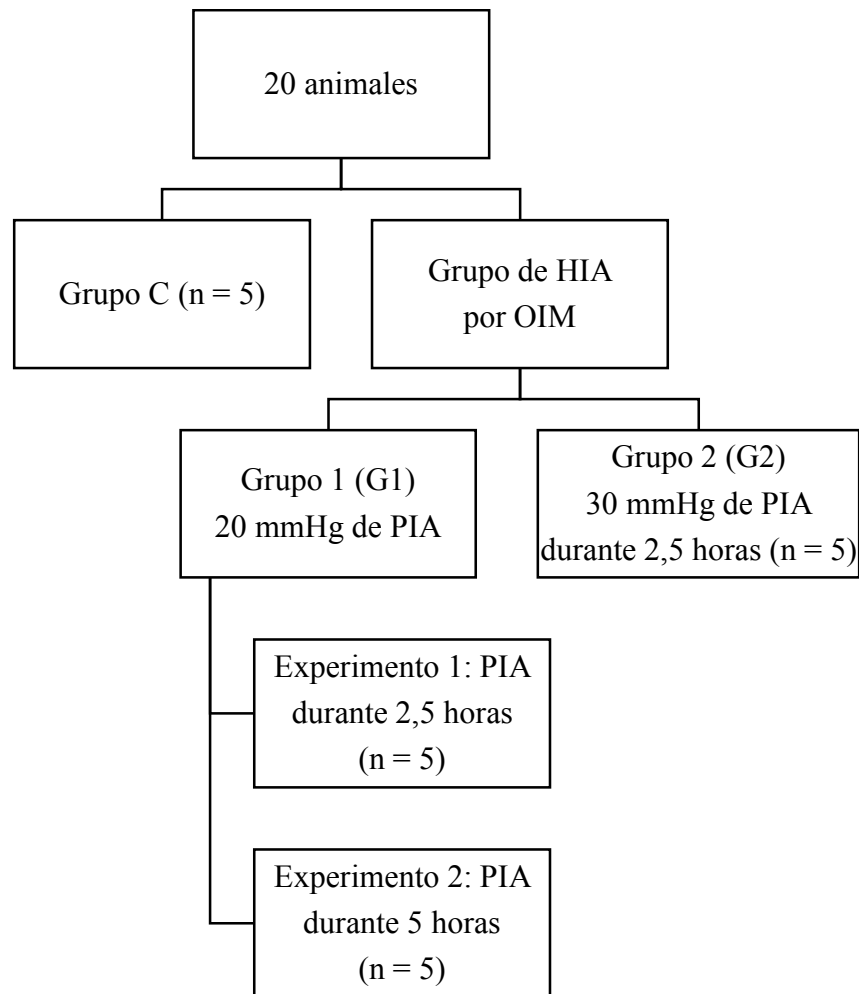


Figura 3. Diseño del estudio que muestra los diferentes grupos experimentales.

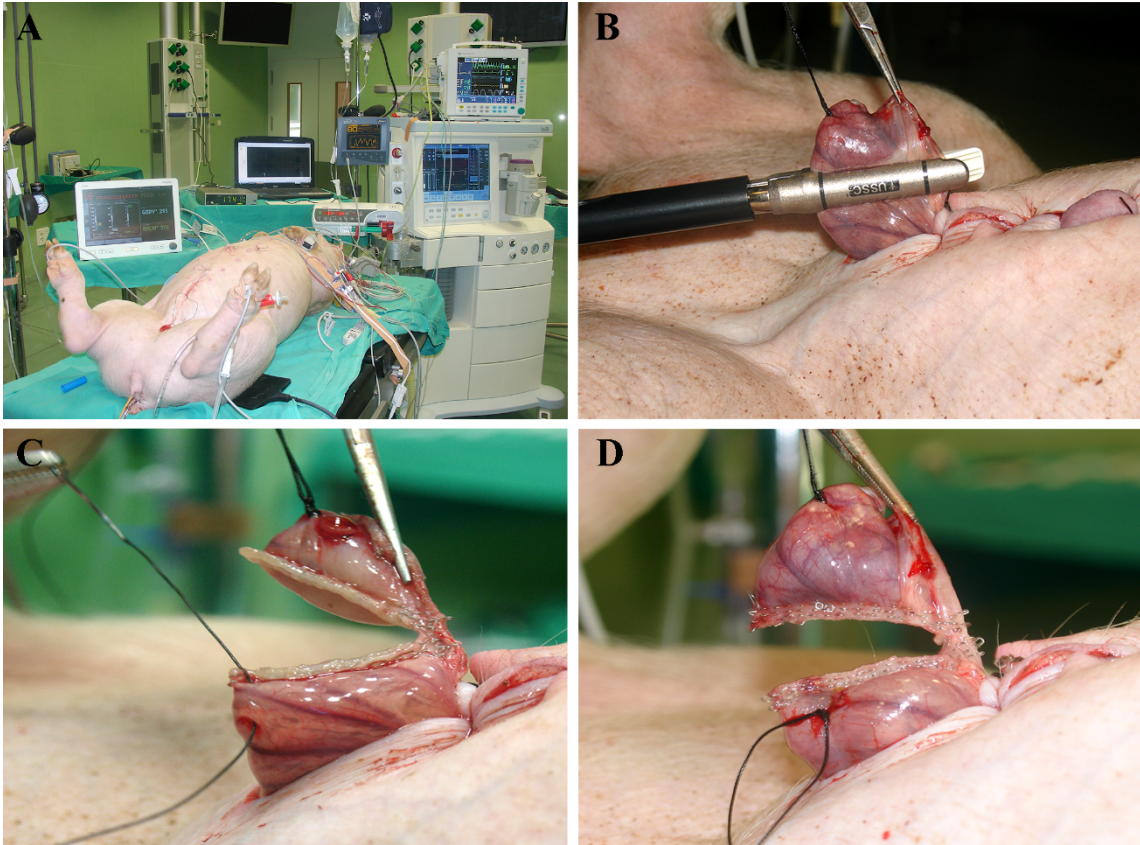


Figura 4. Imágenes de la toma de muestras (*Obtenidas en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón*).

A. Animal anestesiado y monitorizado. Obsérvese la distensión abdominal por aumento de la presión intraabdominal.

B, C y D. Secuencia del muestreo de íleon utilizando una sutura de seda como guía y el dispositivo de sutura mecánica lineal.

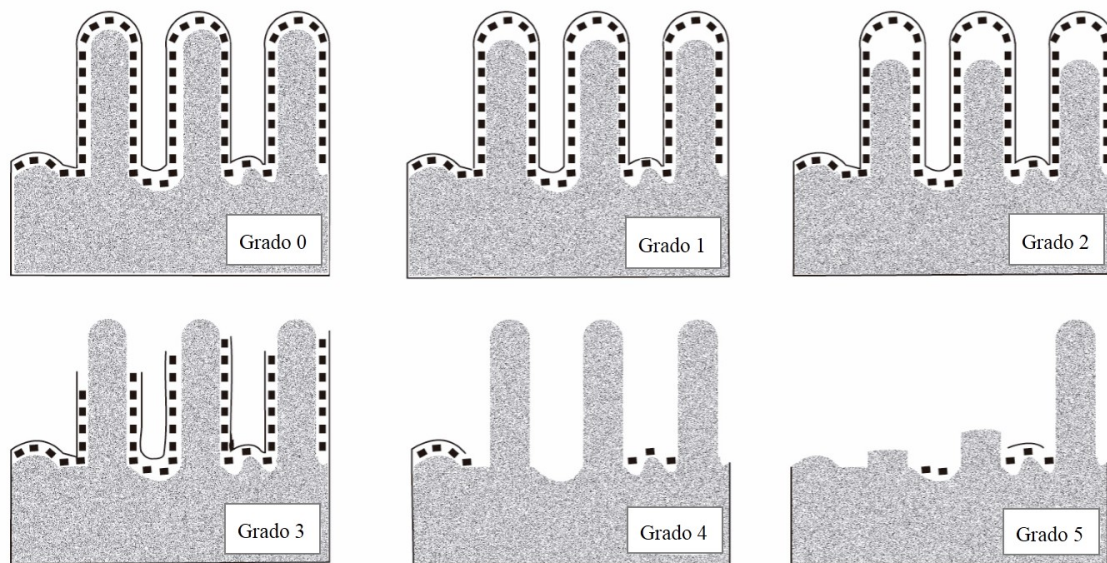


Figura 5. Imágenes representativas del grado de lesión intestinal según el criterio de Park PO, et al 1990 (*Ilustración de creación propia*).

Grado 0: Mucosa normal.

Grado 1: Vacuolización subepitelial y espacio subepitelial pequeño, inferior al tamaño de un enterocito, en el ápice de las vellosidades.

Grado 2: Espacio subepitelial grande, mayor que el tamaño de un enterocito, en los extremos de las vellosidades.

Grado 3: Pérdida epitelial en los extremos y laterales de las vellosidades.

Grado 4: Vellosidades denudadas.

Grado 5: Pérdida de vellosidades.

Grado 6: Infartación de las criptas. No observado en este estudio.

Grado 7: Infartación transmucosa. No observado en este estudio.

Grado 8: Infartación transmural. No observado en este estudio.



Figura 6. Imágenes macroscópicas de colon (*Obtenidas en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón*).

A. Colon dilatado con aumento de la presión intraluminal.

B. Intestino delgado (a la izquierda) y colon (a la derecha), ambos con aspecto edematoso y con los vasos sanguíneos mesentéricos ingurgitados, más notable en el intestino delgado.


C. Perforación (flecha) en colon dilatado en la parte superior de la imagen y el intestino delgado con una coloración rojo oscuro en la parte inferior.

		EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA										
ANIMAL		T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11
Grupo Control	P-322	1	0	1	0	1	0					
	P-324	1	1	*	*	0	*					
	P-326	0	0	0	0	0	1					
	P-327	0	0	0	0	0	1					
	P-328	0	0	*	1	*	*					
Grupo HIA (G1)	P-671	2	3	3	3	4	4					
	P-672	0	0	1	1	1	1					
	P-674	1	1	1	1	1	1					
	P-675	1	1	4	3	4	3					
	P-779	1	3	4	4	4	4					
	P-1207	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1
	P-1213	1	1	1	1	3	3	3	4	5	4	5
	P-1248	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	P-1252	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Grupo HIA (G2)	P-233	2	3	3	4	4	4					
	P-235	1	1	0	0	1	0					
	P-236	1	1	0	1	1	3					
	P-237	1	1	1	1	1	*					
	P-239	2	3	3	4	4	5					

Tabla 1. Evaluación histopatológica (según el criterio de Park P.O) de las muestras intestinales en todos los animales del estudio.

T: tiempo de muestreo desde la estabilización de la presión intraabdominal (T1) hasta 5 horas (T11) cada 30 minutos.

* Indica fallo en el procesado de la muestra.

 Los animales lesionados (I+) aparecen sombreados.

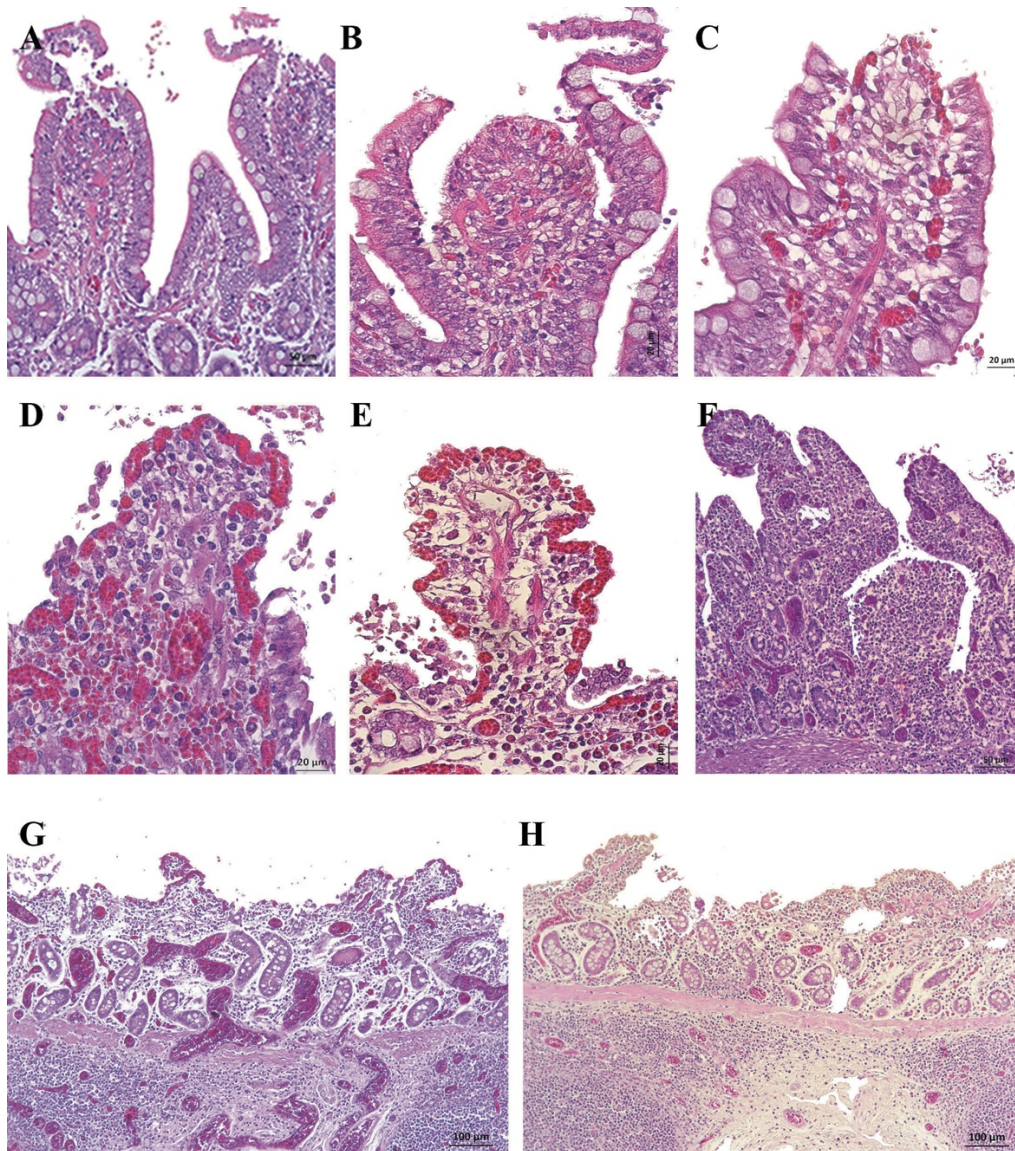


Figura 7. Imágenes histopatológicas de muestras de íleon en los grupos experimentales usando el criterio de Park P.O (H&E) (*Obtenidas en el departamento de Anatomía Veterinaria*).

A. Vellosidades con espacios subepiteliales grandes y rotura epitelial en el ápice (Grado 3). Nótese los restos celulares epiteliales en el lumen intestinal.

B. El extremo de la vellosidad y parte de los laterales denudados (Grado 3). Obsérvense la congestión y las células epiteliales desprendidas.

C. Vellosidad con pérdida del epitelio en el ápice (Grado 3).

D y E. Vellosidades y algunas de las criptas completamente denudadas (Grado 4). Obsérvense el acortamiento de las vellosidades, los restos celulares epiteliales en el lumen y la congestión moderada.

F. Vellosidades completamente denudadas. Nótese la congestión moderada.

G y H. Áreas de la mucosa intestinal sin vellosidades (Grado 5). Las vellosidades que aún permanecen están denudadas y son muy cortas. Obsérvense la congestión severa (G) y el infiltrado linfocítico en la mucosa y la submucosa (H).

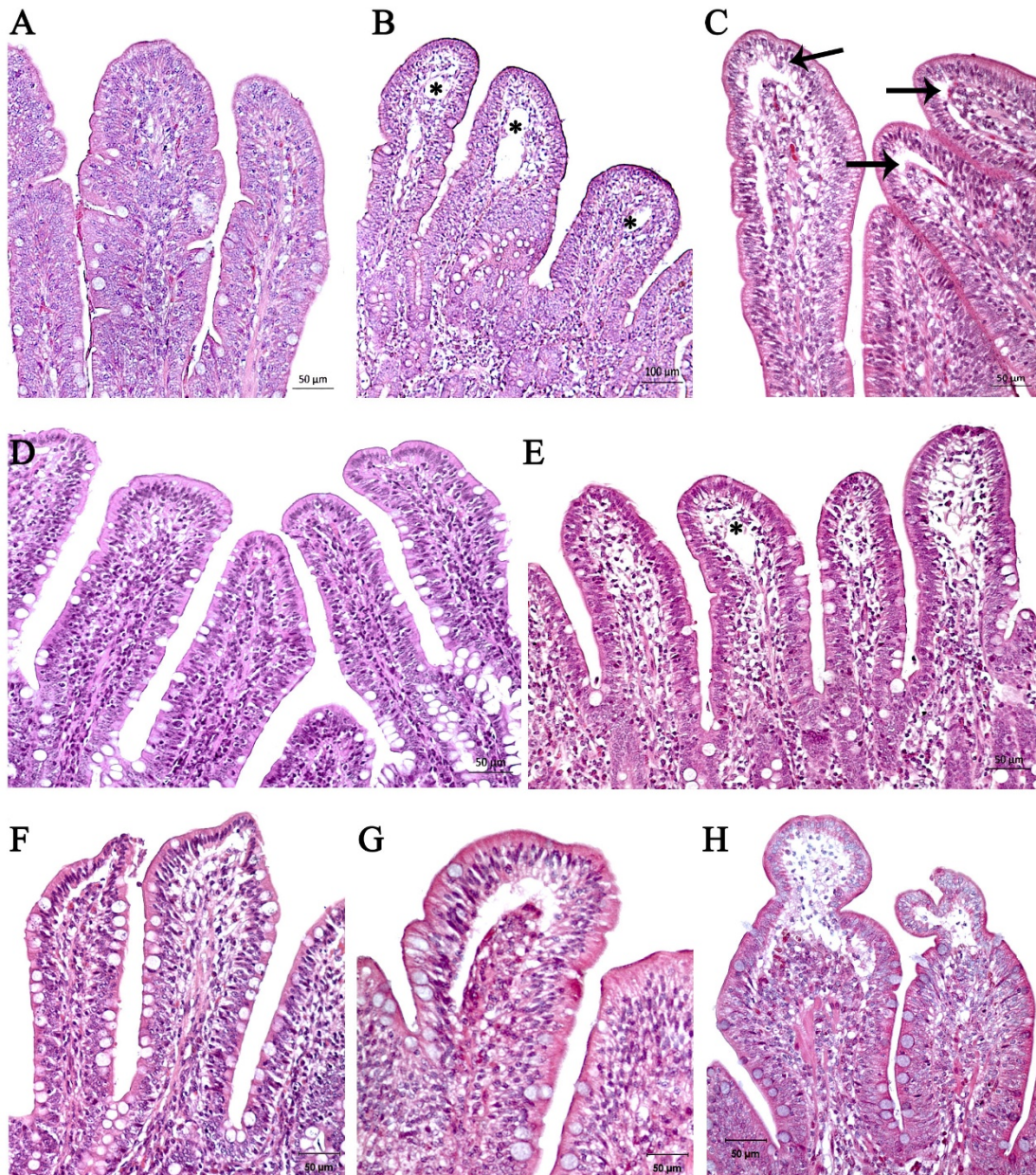


Figura 8. Imágenes histopatológicas de muestras de íleon (H&E) en el grupo control (A-B) y en los grupos experimentales (C-H) (Obtenidas en el departamento de Anatomía Veterinaria).

A y B. Vellosidades con el epitelio íntegro (Grado 0) y el vaso linfático apical dilatado en algunas vellosidades (B, asterisco).

C. Pequeño espacio subepitelial en algunas vellosidades (Grado 1, flecha).

D. Vellosidades con el epitelio preservado (Grado 0).

E. Obsérvense la dilatación en el vaso linfático (asterisco) y la vacuolización subepitelial ligera en algunas vellosidades, sin llegar a formar un espacio subepitelial (inicio del grado 1).

F y G. Vellosidades con pequeños espacios subepiteliales (Grado 1).

H. Vellosidades con grandes espacios subepiteliales que exceden el doble del tamaño de un enterocito (Grado 2).

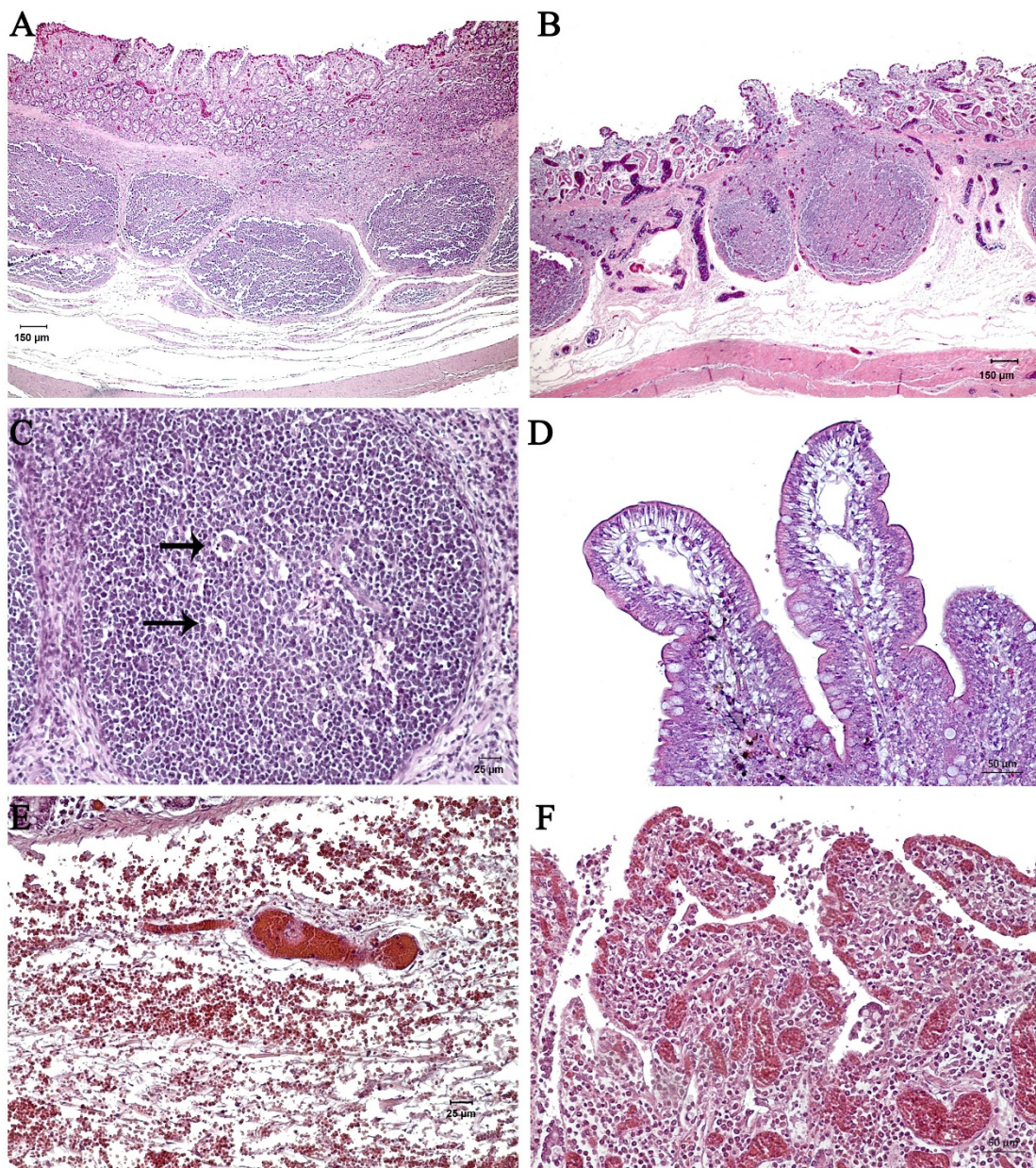


Figura 9. Imágenes histopatológicas de muestras de íleon en los grupos experimentales (H&E) de los animales I+ (A-B, E-F) en comparación con los animales I- (C-D) (Obtenidas en el departamento de Anatomía Veterinaria).

- A y B. Edema moderado en la submucosa, placas de Peyer edematosas (A) y congestión severa en mucosa y submucosa (B).
- C. Placa de Peyer con linfocitos apoptóticos (flecha).
- D. Vasos linfáticos dilatados en los extremos de las vellosidades.
- E. Congestión severa con formación de trombo y hemorragia moderada en la submucosa.
- F. Vellosidades sin epitelio, congestión severa e infiltrado linfocítico en la lámina propia.

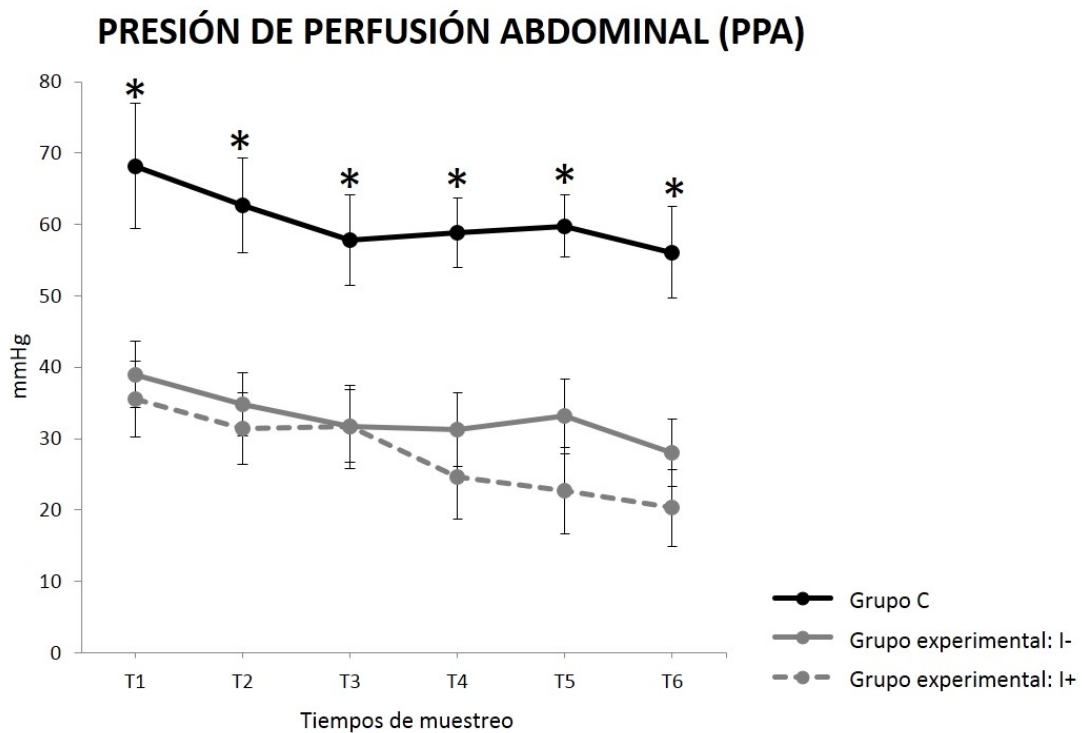


Figura 10. Valores de presión de perfusión abdominal (PPA) en animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) (media \pm SEM).

* Indica diferencias significativas entre el grupo C y el grupo experimental ($p < 0,05$).

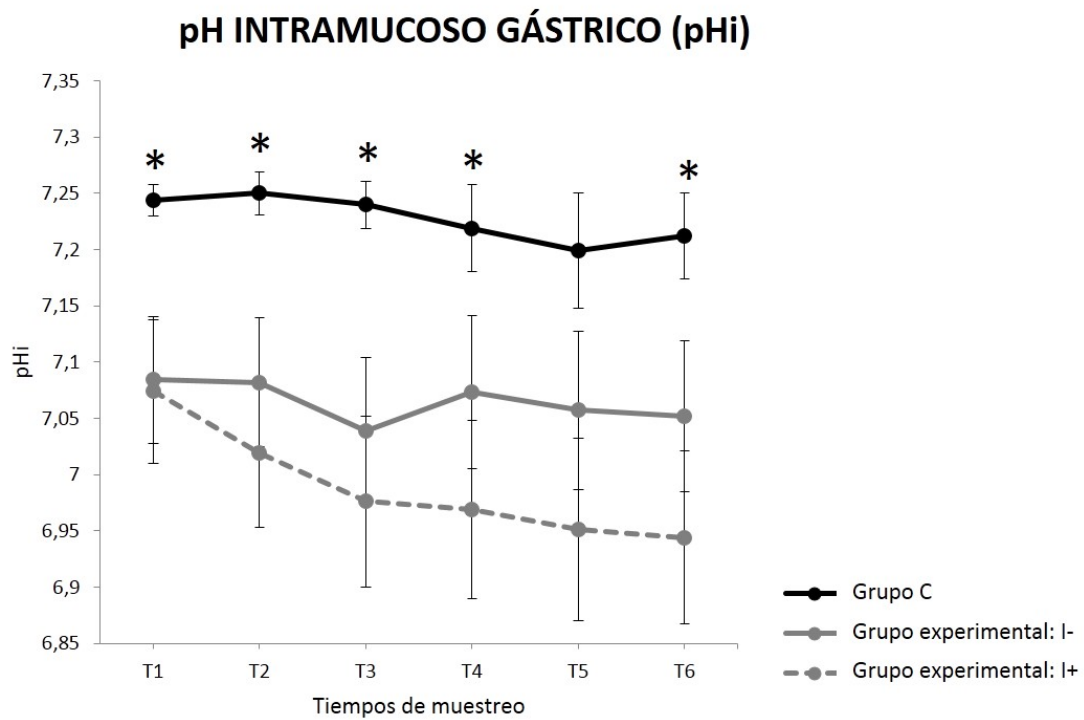
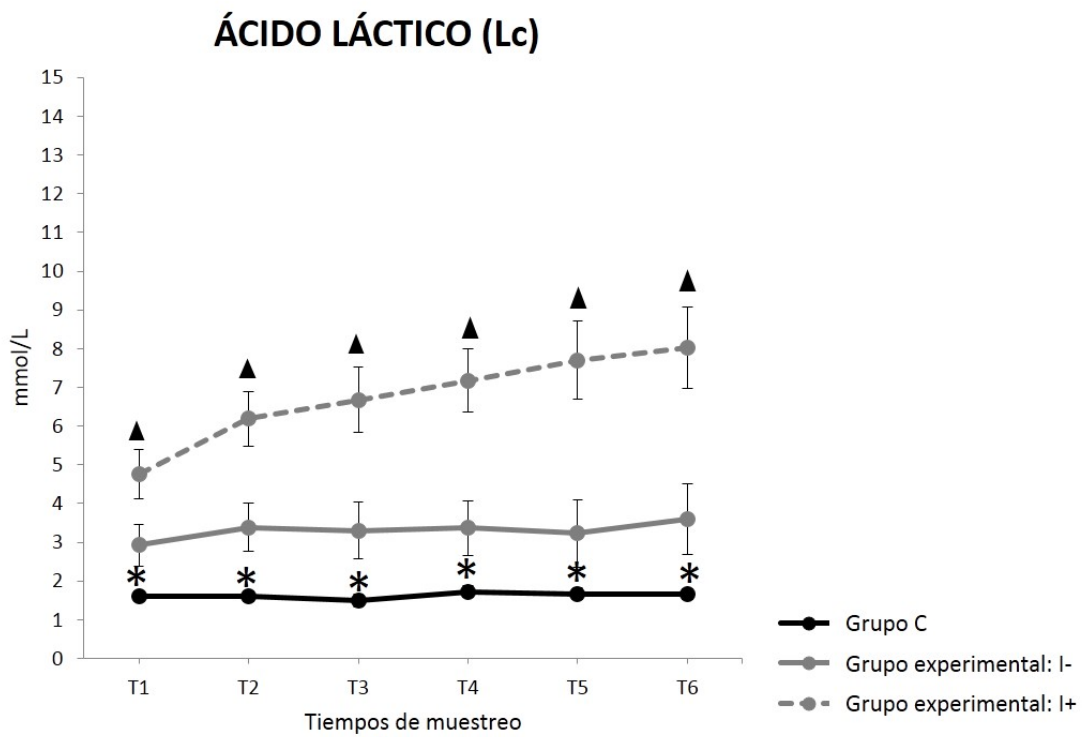


Figura 11. Valores de pH intramucoso gástrico (pHi) en animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) (media \pm SEM).

* Indica diferencias significativas entre el grupo C y el grupo experimental ($p < 0,05$).



Figuras 12. Valores de ácido láctico (Lc) en animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) (media \pm SEM).

* Indica diferencias significativas entre el grupo C y el grupo experimental.

▲ Indica diferencias significativas entre los animales I + e I- ($p < 0,05$).

Capítulo 3

**Cambios histopatológicos intestinales en un modelo
porcino de hipertensión intraabdominal por
neumoperitoneo.**

INTRODUCCIÓN

La hipertensión intraabdominal (HIA), entendida cuando la presión intraabdominal (PIA) supera los 12 mmHg [1], tiene varios efectos en el organismo que promueven el desarrollo del síndrome compartimental abdominal (SCA) [2-4]. La alteración del flujo sanguíneo es uno de los efectos más inmediatos de la HIA, por lo que los órganos abdominales más afectados son aquellos altamente vascularizados [5, 6]. Los estudios previos de HIA describen una baja perfusión esplácnica [7] detectada en los principales vasos sanguíneos como la vena porta y las arterias hepática [8], mesentérica [9, 10] y renal [11]. El impacto sobre el sistema digestivo es evidente, ya que se trata de un gran reservorio sanguíneo donde el 60-70% del flujo intestinal se destina a la irrigación de la mucosa [12].

La distribución anatómica vascular en las vellosidades intestinales explica que la mucosa, en particular el epitelio del ápice de las vellosidades, sea el área más sensible a la hipoperfusión [12-15]. Algunos estudios de HIA han evidenciado lesiones histopatológicas intestinales tales como la pérdida de epitelio, usando modelos experimentales de neumoperitoneo a diferentes presiones (de 15 a 30 mmHg) en ratas [16-18] y en cerdos [9, 19-23]. Sin embargo, es poco conocido el momento en el que se inicia el daño estructural, así como su relación con la intensidad y duración del neumoperitoneo, ya que en la mayoría de estos trabajos las muestras histopatológicas fueron tomadas tras la descompresión abdominal [20-23].

Los parámetros clínicos como la presión de perfusión abdominal (PPA) [24-26], el pH intramucoso gástrico (pHi) [19, 27, 28], el ácido láctico (Lc) [24, 29, 30] y la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina [31, 32], se utilizan actualmente en los hospitales para monitorizar la perfusión esplácnica. La HIA ocasiona variaciones precoces en todos ellos que han sido verificadas tanto en la clínica [2, 24, 27, 33] como en modelos experimentales de neumoperitoneo [9, 19]. La PPA y el pHi suelen tener descensos claramente evidentes desde la estabilización de la HIA a 20 y 30 mmHg [9, 19, 20, 22], así como incrementos en los valores de Lc, que son sutiles a 20 mmHg y más notables a 30 mmHg [19 -22]. A pesar de este conocimiento, la relación entre PPA, pHi y Lc con la presencia de lesión intestinal aún no ha sido sistemáticamente investigada en un modelo animal de HIA con neumoperitoneo. Por tanto, el objetivo que planteamos con este estudio fue evaluar el intestino delgado mediante biopsias secuenciadas en un modelo

porcino de neumoperitoneo a diferentes PIAs (20, 30 y 40 mmHg), así como monitorizar los niveles de PPA, pHi y Lc para relacionarlos con las lesiones histopatológicas halladas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales y protocolo anestésico

El estudio se llevó a cabo en el Centro de Cirugía de Mínima Invasiva de Jesús Usón (CCMIJU) de Cáceres, tras la aprobación del Comité Ético para el Bienestar Animal del centro y siguiendo las guía del Instituto Nacional de Salud para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio. Se emplearon 50 cerdas de raza Large White ($23,3 \text{ kg} \pm 2,46$) que se mantuvieron en ayunas durante 24 h antes del procedimiento. La premedicación anestésica fue intramuscular con la administración de atropina (0,04 mg/kg), diazepam (0,4 mg/kg) y ketamina (10 mg/kg). Posteriormente los animales fueron preoxigenados con un flujo de gas fresco al 100% (3-5 L/min) durante 5 minutos y la anestesia fue inducida por vía intravenosa con propofol al 1% (3 mg/kg). Los animales fueron intubados y el mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano (3 L/min, CAM de 1,25) e infusión continua de solución de Ringer Lactato (5-10 ml/kg/h) como fluidoterapia. Además, se administró remifentanilo (0,3 $\mu\text{g/kg/min}$) por infusión continua para dar analgesia intraoperatoria. Al final del procedimiento experimental, los animales se eutanasiaron con cloruro potásico (KCl, 1-2 mmol/kg) siguiendo las directrices de la Ley Europea de Protección de los Animales establecida en la Directiva 2010/63/UE del Parlamento Europeo.

Diseño experimental

Los animales se dividieron en un grupo control (C, n=5) y tres grupos experimentales con diferentes niveles de PIA por neumoperitoneo, G20 (20 mmHg, n=15), G30 (30 mmHg, n=15) y G40 (40 mmHg, n=15). La PIA se mantuvo durante 3 horas en todos los animales y, sólo en 10 de los 15 cerdos en cada grupo experimental, el tiempo se prolongó hasta 5 horas (Figura 1). Para crear el neumoperitoneo se insufló CO₂ (1-2 l/min) en la cavidad abdominal usando una técnica cerrada con una aguja de insuflación conectada a un insuflador (SCD Thermoflator Karl Storz-Endoskope). En primer lugar, se alcanzó una PIA de 10-12 mmHg para la colocación de 4 trócares laparoscópicos: uno para introducir la óptica, otro como canal de trabajo para manipular el tejido con pinzas, otro para insertar el catéter Jackson Prat (medida de la PIA-TP) y el

último para el muestreo histológico. Posteriormente, se realizó un aumento de la PIA hasta 20, 30 y 40 mmHg, según el grupo experimental. En el grupo C solamente se llevó a cabo el procedimiento anestésico. Se monitorizaron los parámetros clínicos (PPA, pHi y Lc) y se tomaron biopsias de íleon cada 30 minutos desde T1 (tras la estabilización de la HIA) a T7 (3 horas de HIA) o T11 (5 horas de HIA) en todos los animales del estudio.

Medida de la PIA

La PIA se midió de forma directa vía transperitoneal (PIA-TP) e indirectamente vía transvesical (PIA-TV) como se describió en trabajos previos [34]. Para la PIA-TP se usó un catéter Jackson-Pratt insertado en la cavidad abdominal y colocado sobre el hígado, que se conectó a un transductor de presión y a un monitor General Electric Datex-Ohmeda S/5TM1. El sistema se purgó con solución salina normal al 0,9%. Para la PIA-TV, se conectó un catéter urinario a un dispositivo Foley-manómetro (CD Pharma1, España) [35], graduado con una escala en mmHg y equipado con un biofiltro y una conexión a una bolsa de drenaje urinario. La PIA se estimó por la altura del menisco de la columna de orina tomando como punto de referencia la sínfisis púbica. El manómetro Foley estaba graduado a intervalos de 0,5 mmHg.

Monitorización hemodinámica y perfusión abdominal

La presión arterial media (PAM) se registró mediante un catéter de fibra óptica 5F (PV2015L20N, PULSION Medical System, Munich, Alemania) por termodilución, colocado en la aorta descendente a través de la arteria femoral [36]. Además se introdujeron otros catéteres en la vena cava craneal. La PPA fue calculada indirectamente a partir de la PAM y PIA según la fórmula $PPA = PAM - PIA$ [25].

Tonometría gástrica continua

Se introdujo un catéter gastrointestinal (14F Tonometrics™ Catheter, Datex Ohmeda Tonometrics, Helsinki, Finlandia) en el estómago [28, 37] que fue conectado a un módulo tonometría gástrica para estimar pHi a partir de la presión gástrica de CO₂ (P_gCO₂) de acuerdo a la fórmula $pHi = pHa + \text{LOG} (P_a\text{CO}_2 / P_g\text{CO}_2)$. El pH arterial (pHa) y la presión arterial de CO₂ (P_aCO₂) se obtuvieron mediante gasometría arterial de muestras procedentes de la arteria carótida común (i-Stat 1 Analyzer, cartucho i-cartucho

EG6 + Cartucho, Abbott, EE.UU). Por último se realizó una endoscopia para determinar la posición correcta del catéter en el estómago.

Determinaciones analíticas

Para los análisis bioquímicos completos se recolectó sangre de la vena femoral. El Lc (2300 Metrolab Random Access Clinical Analyzer, Argentina) se usó para evaluar metabolismo anaerobio.

Muestras intestinales y examen histopatológico

En los 3 grupos experimentales (G20, G30 y G40) se obtuvieron 7 u 11 biopsias del íleon por animal (dependiendo de la duración del procedimiento 3 o 5 horas, respectivamente) a intervalos de 30 minutos de manera secuenciada. Se localizó la unión ileocecal por vía laparoscópica y, 10 cm proximalmente, se extrajeron secciones del borde antimesentérico ileal con un dispositivo de sutura mecánica lineal, sin llegar a bloquear el tránsito intestinal. El tamaño de las muestras fue de 2-3 cm aproximadamente y, tras su recolección, se sumergieron en una solución de formaldehído tamponada al 10% para ser procesadas de forma rutinaria hasta su inclusión en parafina. Se obtuvieron dos secciones completas del intestino de 5 µm de grosor que se tiñeron con hematoxilina-eosina (H&E). Las muestras fueron evaluadas por dos patólogos de forma independiente que clasificaron la lesión intestinal según el criterio de Park P.O [38, 39]. Para definir un umbral histopatológico, los animales fueron catalogados como lesionados (I+) y no lesionados (I-) según los siguientes criterios: los cerdos I+ fueron considerados aquellos con al menos 2 puntuaciones consecutivas de grado ≥ 3 según Park (pérdida epitelial parcial), a lo largo de toda la serie (3 o 5 horas).

Análisis estadístico

La estadística descriptiva y el análisis de varianza (ANOVA) se realizó con el paquete SPSS 19.0 (SPSS, IBM Statistics Inc., Chicago, IL, EUA). La asociación entre las frecuencias de animales I+ e I- y los grupos experimentales (G20, G30, G40) se analizó con la prueba de Chi-cuadrado (χ^2 de Pearson). Los datos de PPA, pH_i y Lc se analizaron con un modelo lineal general de medidas repetidas donde los grupos experimentales y el C fueron considerados factores intersujeto y la presencia de lesión

(I+ e I-) como factor intrasujeto. Las diferencias *post-hoc* se sometieron al test de Bonferroni para un nivel de confianza del 95% ($p \leq 0,05$).

RESULTADOS

La fase experimental se completó en todos los animales hasta T7, sin embargo, algunos de los que se mantuvieron hasta T11 murieron por disfunciones hemodinámicas: 1 cerdo en G20, 2 en G30 y 3 en G40.

Estudio histopatológico

En el grupo C los hallazgos más comunes fueron una ligera vacuolización subepitelial (grado 1) o ningún daño estructural (grado 0) (Figura 2 A-C). La evaluación secuencial completa se muestra en la Tabla 1.

En los grupos experimentales G20 (Tabla 2), G30 (Tabla 3) y G40 (Tabla 4) se observaron diferentes grados de lesión histopatológica (Figura 3) según el criterio de Park P.O. En el G20, los 5 animales I+ presentaron desprendimiento parcial o completo del epitelio hasta T7 (grados 3 y 4), pero la mayoría de ellos mantuvo la integridad intestinal en los muestreos posteriores, ya que sólo un cerdo permaneció como I+ hasta T11. En el G30, observamos 5 cerdos I+ (grado 3) a T7, que permanecieron así hasta T11. Desde T7 se observaron 3 animales más con lesiones similares o más graves (grado 4). En el G40, casi todos los animales mostraron daños severos (14 cerdos I+ con grado 3 ó 4) durante el período T1-T7. Posteriormente, la situación se agravó en algunos casos hasta pérdida completa vellosidades intestinales (grado 5) a T11. No obstante, con esta PIA de 40 mmHg hubo 1 cerdo que mantuvo su integridad intestinal. Los hallazgos más comunes en todos los animales I- de los grupos experimentales fueron una ligera vacuolización, pequeños espacios subepiteliales y la pérdida de epitelio ocasional, independientemente de la duración del estudio (3 o 5 horas) (Figura 2, D-F).

La prolongación del período experimental de T7 a T11 implicó variaciones en las proporciones de I+ e I- en los diferentes grupos. En el G20 se vió un descenso de los animales I+ mientras que en el G30 aumentó. En el G40, sin embargo, no se observaron variaciones en comparación con el período anterior (T1-T6). En todos los grupos experimentales las frecuencias de cerdos I+ se relacionaron significativamente con el nivel PIA (χ^2 de Pearson $< 0,05$), aunque no sucedió así con la gravedad de la lesión.

Por otro lado, también se observaron hallazgos histopatológicos relevantes en los grupos experimentales, al margen del criterio de Park (Figura 4). Algunas muestras presentaron un edema submucoso y seroso leve-moderado y un infiltrado linfocítico ligero. La congestión moderada fue común en todos los animales del G20 y G30, mientras que en el G40 fue moderada-severa. Además, se hallaron hemorragias ligeras focalmente en 3 animales del G40.

Estudio clínico relacionado con lesión intestinal

Los parámetros clínicos en los grupos G20, G30 y G40 mostraron cambios relevantes. Como el nivel de PIA no influyó en la gravedad de la lesión, en las Figuras 5B, 6B y 7B hemos agrupado todos los animales en I+ e I-, independientemente del grupo experimental.

El efecto del neumoperitoneo sobre la PPA se observó rápidamente con descensos significativos en los 3 grupos experimentales respecto al grupo C (Figura 5A). En el G20, las cifras de PPA permanecieron por encima de 20 mmHg hasta T7 y luego descendieron ligeramente. Sin embargo, en el G30 y el G40 los registros se mantuvieron siempre por debajo de 20 mmHg desde T2. Los animales I+ e I- tuvieron diferencias significativas de PPA respecto al grupo C (Figura 5B), con valores inferiores a 20 mmHg en los I+ desde T3, y siempre superiores en los I- en las primeras 3 horas.

Los valores de pH_i también mostraron caídas significativas en el G30 y el G40, mientras que en el grupo C y el G20 siempre estuvieron por encima de 7 (Figura 6A). En el G30 y el G40 el pH_i disminuyó progresivamente a lo largo del procedimiento, alcanzando valores de 6,71 y 6,44 a T11, respectivamente. Hubieron diferencias significativas entre los animales I+ y los I- (Figura 6B), con registros inferiores a 7 en los I+ desde T2, cayendo significativamente hasta 6,6 a T11. Sin embargo, los I- siempre tuvieron un pH_i por encima de 7, con ligeras diferencias significativas respecto al grupo C sólo en T1, T2, T10 y T11.

Los niveles de Lc mostraron variaciones significativas en los grupos G30 y G40 en comparación con los grupos C y G20 (Figura 7A). En el G20, los valores fueron similares a los del grupo C hasta T7, aunque después aumentaron sutilmente hasta 3,8 mmol/L. En el G30 y el G40 se encontraron valores significativos por encima de 4 mmol/L desde T6 y T3 respectivamente, aumentando hasta 10-12 mmol/L en T11.

Además, se hallaron claras diferencias en los niveles de Lc entre los animales I- e I+ (Figura 7B), con incrementos significativos de estos últimos y valores >4 mmol/L en T3 y 11,8 mmol/L en T11. Por el contrario, los I- siempre tuvieron registros estables por debajo de 4 mmol/L, sin diferencias significativas con respecto al grupo C.

DISCUSIÓN

A pesar de que algunos autores han manifestado la necesidad de establecer un umbral de tiempo y de PIA relacionados con la lesión en los órganos [21], el ámbito clínico y el momento en el que se inicia el daño intestinal está aún por determinarse. En nuestro estudio se realizó una metodología secuenciada que ha permitido evaluar la integridad intestinal durante el neumoperitoneo, mientras que los estudios previos [20-23] sólo pudieron establecer la lesión final tras el experimento.

Algunos trabajos han utilizado sus propios criterios cualitativos o semicuantitativos para clasificar el daño histopatológico [16, 18, 19], pero el uso de criterios estandarizados [38-40] permite una evaluación consensuada que aporta resultados comparables. El criterio definido por Park P.O se considera una clasificación concisa y fácil de interpretar [39], por lo que fue empleada en nuestro trabajo para determinar el grado de lesión intestinal. Del mismo modo, otros autores la usaron en estudios de HIA por neumoperitoneo [20-23]. La evaluación detallada de cada una de nuestras en base a esta escala nos ha permitido utilizar el tiempo como una variable dinámica, que permitirá la comparación con futuros trabajos. Según el criterio histopatológico y su evolución, los animales fueron clasificados en no lesionados (I-, \leq grado 2) y lesionados (I+, dos análisis consecutivos con \geq grado 3). La pérdida parcial del epitelio en las vellosidades (grado 3) fue considerado el punto de inflexión para determinar presencia de lesión, ya que la pérdida y el daño de los enterocitos es clave para el desarrollo de procesos patológicos como la translocación bacteriana.

En los modelos porcinos previos de HIA con neumoperitoneo a 15-20 mmHg únicamente se detectaron lesiones leves asociadas a espacios subepiteliales en las vellosidades (grado 1-2 de Park) [19, 22, 23]. En nuestros resultados, con esa misma PIA, observamos una lesión intestinal durante las 3 primeras horas de HIA que dejó de mostrarse posteriormente en la mayoría de los animales, siendo estos cerdos entonces I- a las 5 horas. Aunque no disponemos de evidencias directas para explicar esta evolución

del cuadro lesional, sugerimos que la privación temporal del flujo sanguíneo podría haber causado isquemia mesentérica aguda no oclusiva, como resultado de un gasto cardíaco bajo [41-44]. Según nuestros resultados, esto podría suceder en los animales del G20 que en los primeros tiempos son I+ y luego pasan a ser I- a las 5 horas, ya que se registraron caídas del gasto cardíaco al inicio que coinciden con daño intestinal. También hay que tener en cuenta que aunque durante HIA existe una hipoperfusión esplácnica [8, 10, 45, 46], el flujo vascular mesentérico parece no estar bloqueado totalmente con una PIA de 20 mmHg de neumoperitoneo. En estudios donde el flujo sanguíneo mesentérico fue restringido totalmente, se observó daño intestinal de grado 3-4 en la primera hora de isquemia; mientras que si los vasos colaterales mantenían una ligera vascularización, las lesiones que aparecían eran más leves (grado 2) [47-49]. Por lo tanto, el hecho de que el grado de lesión no se agravara progresivamente sumado al mantenimiento de la integridad intestinal final, sugiere que un neumoperitoneo de 20 mmHg no causa una compresión vascular totalmente oclusiva, a diferencia de otros modelos de HIA como la obstrucción intestinal mecánica [50].

Con una PIA de 30 mmHg se han descrito alteraciones en el intestino cuya gravedad varía desde grandes espacios subepiteliales [20], tras 12 horas de neumoperitoneo, hasta vellosidades denudadas a las 3,5 horas [19] e infartación de la cripta después de 24 horas [21, 22]. Igualmente, las lesiones encontradas en nuestro estudio entre 1 y 2,5 horas de HIA fueron de una gravedad similar, o incluso un poco más intensa posteriormente, a las halladas en los trabajos anteriores. A diferencia de lo observado a 20 mmHg, cuando la PIA subió a 30 mmHg la proporción de animales I+ se incrementó después de las primeras 3 horas. Esto sugiere que una PIA de 30 mmHg es lo suficientemente potente como para causar un daño intestinal que se mantiene constante o empeora durante la HIA, una vez iniciada la pérdida del epitelio. La gravedad y la evolución de las lesiones con esta PIA están en concordancia con los hallazgos descritos en restricciones vasculares completas [47, 48], por lo que podría estar ocurriendo este fenómeno con un neumoperitoneo de 30 mmHg.

Situaciones extremas en las que la PIA supera los 30-35 mmHg han sido raramente estudiadas, ya que los pacientes apenas pueden soportar una presión tan alta sin descompresión abdominal. Sólo dos estudios evaluaron el efecto de 40 mmHg en un modelo porcino de ascitis [46, 51], pero no se llegó a concluir la evaluación

histopatológica. El efecto del neumoperitoneo sobre el intestino a este nivel de presión no es bien conocido, aunque puede resultar obvio. Sólo en un estudio donde se alcanzaron 50 mmHg [45], se observó un descenso significativo en la microcirculación de la mucosa intestinal en comparación con la serosa, pero no se realizó ningún estudio histopatológico. En base a nuestros resultados una PIA tan alta genera un daño intestinal inmediato, posiblemente debido al bloqueo total de la perfusión. Además, no olvidemos que algunos animales del G30 y G40 murieron antes de completar la fase experimental, por lo que PIAs excesivamente altas durante largos períodos de tiempo (>30 mmHg durante varias horas) ponen en riesgo la vida de los individuos.

La relación entre las lesiones intestinales y los parámetros clínicos en HIA, así como los límites de seguridad de estos últimos, aún se desconoce. A pesar de que la mayoría de los trabajos clínicos en modelos de neumoperitoneo [9, 19-22] utilizan parámetros de alto valor diagnóstico para evaluar la perfusión esplácnica (PPA, pHi y Lc entre otros), ninguno de ellos los ha considerado como predictores de lesión intestinal. Los descensos en la PPA durante el neumoperitoneo han sido puestos de manifiesto en el modelo porcino con diferentes niveles de PIA. A 15 mmHg no se observaron variaciones notables [22], mientras que a 20 mmHg [19] y 30 mmHg [9, 19, 20, 22] las caídas fueron del 30% y el 80% respectivamente. Resultados similares se obtuvieron en nuestro estudio en el G20 y el G30 y, a diferencia de lo que se podría esperar, en el G40 se hallaron valores similares al G30. Esto posiblemente indique que cuando la PIA es > 30 mmHg apenas se producen cambios de PPA. Pese a que este parámetro clínico es considerado una variable útil y fiable para evaluar la perfusión esplácnica, parece no ser un indicador directo de lesión intestinal en el modelo porcino. En nuestro estudio observamos animales con la PPA baja pero sin daño estructural en el intestino, probablemente porque su PAM basal fuera baja de por sí y la influencia de la HIA sobre la perfusión no fuese tan drástica. Independientemente de esto, lo que sí muestran claramente nuestros resultados es que una PPA de 20 mmHg podría ser considerada como el umbral de seguridad clínico, ya que los animales I+ en todos los grupos siempre tuvieron registros por debajo de este valor en las primeras horas.

Respecto al pHi, se trata de un parámetro utilizado de forma habitual para evaluar la isquemia gástrica e intestinal en la clínica [28, 52, 53], pero pocos estudios experimentales lo han empleado en modelos porcinos con HIA [54]. Algunos trabajos en

modelos de ascitis [10, 55, 56] y uno de neumoperitoneo [19] registraron el pHi a 20 y 30 mmHg. En este último, las caídas significativas únicamente se aparecieron a 30 mmHg con valores inferiores a 7, siendo similar a lo observado en nuestros resultados. En base a los hallazgos obtenidos con nuestro modelo, el pHi sí podría ser un indicador temprano de lesión intestinal, ya que hubo una clara diferencia entre los animales I+ e I-. Además, se podría establecer un pHi de 7 como el umbral clínico de seguridad, dado que los animales I+ registraron valores más bajos en todos los grupos.

El indicador bioquímico más comúnmente utilizado para evaluar la oxigenación tisular es el Lc. Se ha demostrado [29, 30, 57] que durante los procesos isquémicos los niveles de Lc se incrementan debido a la implantación un metabolismo anaerobio. Y de igual forma se han registrado valores altos de Lc, resultado de la hipoperfusión durante la HIA del neumoperitoneo en modelos porcinos. A presiones de neumoperitoneo bajas (15-20 mmHg) [19, 23] no se encontraron cambios significativos. Sin embargo, los aumentos de Lc fueron evidentes a las pocas horas con 30 mmHg de PIA [9, 19, 21], excepto en un estudio [20] donde no observaron variaciones. De acuerdo con estos trabajos, nuestros resultados reflejan un ambiente hipóxico mayor a 30 y 40 mmHg de PIA con valores claramente elevados desde el inicio. Sin embargo, apenas hubo cambios con 20 mmHg. Por consiguiente, con PIAs altas de neumoperitoneo (>20 mmHg), el Lc parece ser el mejor marcador cronológicamente asociado a la patogénesis intestinal. Además, nuestros hallazgos establecen que un Lc superior a 4 mmol/L podría ser indicativo de un posible daño intestinal, siendo éste el umbral clínico, ya que los animales I- siempre tuvieron niveles más bajos en todos los grupos experimentales.

En conclusión, la HIA por neumoperitoneo causó lesiones intestinales significativas que podrían complicar el escenario clínico hacia un SCA y una disfunción multiorgánica. Las lesiones se iniciaron en las dos primeras horas de HIA y su evolución dependió, principalmente, del nivel de PIA alcanzado. En relación con esto, la estabilidad hemodinámica y el control del gasto cardíaco son puntos clave especialmente con PIA de 20 mmHg, ya que la perfusión esplácnica podría estar influenciada no sólo por el aumento de PIA. A 30 y 40 mmHg existe un mayor impacto sobre el intestino, lo que aumenta la proporción de I+ y la gravedad de las lesiones, las cuales se mantienen durante todo el período de la HIA. Las lesiones encontradas fueron consistentes con caídas de la PPA y del pHi, y con aumentos del Lc. El pHi y el Lc fueron los mejores parámetros relacionados

con las alteraciones intestinales, ya que determinaron rápidamente un ambiente hipóxico en los animales I+. Finalmente, hemos podido definir que una PPA >20 mmHg, un pHi >7 y un Lc < 4 mmol/L serían los umbrales clínicos de seguridad a aplicar en los pacientes durante las primeras horas de HIA. Cuando no se cumplen estas condiciones, la aparición de lesiones intestinales es más probable.

En futuros trabajos otros biomarcadores metabólicos como la citrulina, la proteína de unión a los ácidos grasos de tipo hepático (L-FABP) o intestinal (I-FABP) y las citoquinas (IL-6, TNF α) [58] deberían ser considerados junto al daño intestinal. De igual modo, la tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina (ICG-PDR) [31] podría ser muy útil en relación a valores de Lc e hipoperfusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, et al. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1190-206.
2. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(5):R249.
3. Malbrain M. Abdominal compartment syndrome. *F1000 Med Rep.* 2009;1.
4. Deenichin GP. Abdominal compartment syndrome. *Surg Today.* 2008;38(1):5-19.
5. de Laet IE, Malbrain M. Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Med Intensiva.* 2007;31(2):88-99.
6. Cheatham ML, Malbrain ML. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg Suppl.* 2007(1):98-112.
7. Hatipoglu S, Akbulut S, Hatipoglu F, et al. Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: historical developments. *World J Gastroenterol.* 2014;20(48):18165-76.

8. Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, et al. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma*. 1992;33(2):279-82; discussion 82-3.
9. Skoog P, Hörer T, Nilsson KF, et al. Intra-abdominal hypertension--an experimental study of early effects on intra-abdominal metabolism. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(1):128-37.
10. Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma*. 1992;33(1):45-8; discussion 8-9.
11. Demyttenaere S, Feldman LS, Fried GM. Effect of pneumoperitoneum on renal perfusion and function: a systematic review. *Surg Endosc*. 2007;21(2):152-60.
12. Narváez-Sánchez R, Chuaire L, Sánchez M, et al. Circulación intestinal: Su organización, control y papel en el paciente crítico. *Colomb Med*. 2004;35(4):231-44.
13. Vollmar B, Menger MD. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg*. 2011;396(1):13-29.
14. Takala J. Determinants of splanchnic blood flow. *British Journal of Anaesthesia*. 1997;77:50-8.
15. Sánchez-Miralles A, Castellanos G, Badenes R, et al. Abdominal compartment syndrome and acute intestinal distress syndrome. *Med Intensiva*. 2013;37(2):99-109.
16. Gong G, Wang P, Ding W, et al. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome. *J Invest Surg*. 2009;22(5):362-7.
17. Liu D, Zhang HG, Chang MT, et al. Melanocortin-4 receptor agonists alleviate intestinal dysfunction in secondary intra-abdominal hypertension rat model. *J Surg Res*. 2015;195(1):263-70.
18. Unsal MA, Imamoglu M, Kadioglu M, et al. The acute alterations in biochemistry, morphology, and contractility of rat-isolated terminal ileum via increased intra-abdominal pressure. *Pharmacol Res*. 2006;53(2):135-41.

19. Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, et al. Tonometry as a predictor of inadequate splanchnic perfusion in an intra-abdominal hypertension animal model. *J Surg Res.* 2013;184(2):1028-34.
20. Ke L, Tong ZH, Ni HB, et al. The effect of intra-abdominal hypertension incorporating severe acute pancreatitis in a porcine model. *PLoS One.* 2012;7(3):e33125.
21. Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, et al. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock.* 2002;18(4):316-21.
22. Kaussen T, Srinivasan PK, Afify M, et al. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model. *Ann Intensive Care.* 2012;2 Suppl 1:S17.
23. Schachtrupp A, Toens C, Hoer J, et al. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res.* 2002;106(1):37-45.
24. Elatroush H, Abed N, Metwaly A, et al. The effect of the abdominal perfusion pressure on visceral circulation in critically ill patients with multiorgan dysfunction. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine.* 2015;3(2-3):63-7.
25. Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma.* 2000;49(4):621-6; discussion 6-7.
26. Malbrain M. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
27. Sugrue M, Jones F, Lee A, et al. Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? *World J Surg.* 1996;20(8):988-91.
28. Mäkinen M-T, Klemola U-M, Yli-Hankala A. Gastric air tonometry during laparoscopic cholecystectomy: a comparison of two PaCO₂ levels. *Can J Anaesth.* 2001 February;48:121-8.
29. Duzgun AP, Gulgez B, Ozmutlu A, et al. The relationship between intestinal hypoperfusion and serum d-lactate levels during experimental intra-abdominal hypertension. *Dig Dis Sci.* 2006;51(12):2400-3.

30. Nielsen C, Kirkegaard J, Erlandsen EJ, et al. D-lactate is a valid biomarker of intestinal ischemia induced by abdominal compartment syndrome. *J Surg Res.* 2015;194(2):400-4.
31. Malbrain ML, Viaene D, Kortgen A, et al. Relationship between intra-abdominal pressure and indocyanine green plasma disappearance rate: hepatic perfusion may be impaired in critically ill patients with intra-abdominal hypertension. *Ann Intensive Care.* 2012;2 Suppl 1:S19.
32. Inal MT, Memis D, Sezer YA, et al. Effects of intra-abdominal pressure on liver function assessed with the LiMON in critically ill patients. *Can J Surg.* 2011;54(3):161-6.
33. Lee RK. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a comprehensive overview. *Crit Care Nurse.* 2012;32(1):19-31.
34. Correa-Martín L, Castellanos G, García M, et al. Renal consequences of intraabdominal hypertension in a porcine model. Search for the choice indirect technique for intraabdominal pressure measurement. *Actas Urol Esp.* 2013;37(5):273-9.
35. Malbrain ML. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med.* 2004;30(3):357-71.
36. Martín Vivas A, Saboya Sánchez S, Patiño Rodríguez M, et al. Hemodynamic monitoring: PiCCO system. *Enferm Intensiva.* 2008;19(3):132-40.
37. de Tomás J, Bardina A, Perea J. Utilidad de la tonometría por aire en el diagnóstico de la isquemia intestinal experimental. *Cir Espan.* 2001. p. 129-32.
38. Park PO, Haglund U, Bulkley GB, et al. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery.* 1990;107(5):574-80.
39. Quaedackers JS, Beuk RJ, Bennet L, et al. An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel. *Transplant Proc.* 2000;32(6):1307-10.
40. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970;101(4):478-83.

41. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. *Gastroenterology*. 2000;118(5):954-68.
42. Burns BJ, Brandt LJ. Intestinal ischemia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32(4):1127-43.
43. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on intestinal ischemia. *Gastroenterology*. 2000;118(5):951-3.
44. Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, et al. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1054-62.
45. Olofsson PH, Berg S, Ahn HC, et al. Gastrointestinal microcirculation and cardiopulmonary function during experimentally increased intra-abdominal pressure. *Crit Care Med*. 2009;37(1):230-9.
46. Gudmundsson FF, Gislason HG, Dicko A, et al. Effects of prolonged increased intra-abdominal pressure on gastrointestinal blood flow in pigs. *Surg Endosc*. 2001;15(8):854-60.
47. El-Awady SI, El-Nagar M, El-Dakar M, et al. Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability? *Acta Cir Bras*. 2009;24(2):98-106.
48. Leite Junior R, Mello NB, Pereira LeP, et al. Enterocyte ultrastructural alterations following intestinal obstruction in rats. *Acta Cir Bras*. 2010;25(1):2-8.
49. Annecke T, Kubitz JC, Kahr S, et al. Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth*. 2007;98(5):581-90.
50. Correa-Martín L, Párraga E, Sánchez-Margallo FM, et al. Mechanical Intestinal Obstruction in a Porcine Model: Effects of Intra-Abdominal Hypertension. A Preliminary Study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148058.
51. Diebel L, Saxe J, Dulchavsky S. Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg*. 1992;58(9):573-5; discussion 5-6.

52. Portas González M, Garutti Martínez I, López Saña J, et al. Utilidad del pH intramucoso sigmoideo en el diagnóstico precoz de la colitis isquémica postcirugía aórtica. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2002; 49: 160-162.
53. Portas González M, Garutti Martínez I, Fernández-Quero Bonilla L. Tonometría gastrointestinal: una nueva herramienta para el anesthesiólogo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2003; 50: 401-408.
54. Kotzampassi K, Paramythiotis D, Eleftheriadis E. Deterioration of visceral perfusion caused by intra-abdominal hypertension in pigs ventilated with positive end-expiratory pressure. *Surg Today.* 2000;30(11):987-92.
55. Pattillo JC, Storaker M, Anastasiadis Z, et al. Desarrollo de un modelo experimental de hipertensión intra-abdominal. *Rev Chil Med Intensiva.* 2004:7-12.
56. Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, et al. Intra-abdominal hypertension: Effects on the splanchnic circulation. Preliminary study in a model of ascites. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;37(2):51-7.
57. van Noord D, Mensink PB, de Knegt RJ, et al. Serum markers and intestinal mucosal injury in chronic gastrointestinal ischemia. *Dig Dis Sci.* 2011;56(2):506-12.
58. Chang M, Tang H, Liu D, et al. Comparison of melatonin, hypertonic saline, and hydroxyethyl starch for resuscitation of secondary intra-abdominal hypertension in an animal model. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161688.

ANEXOS

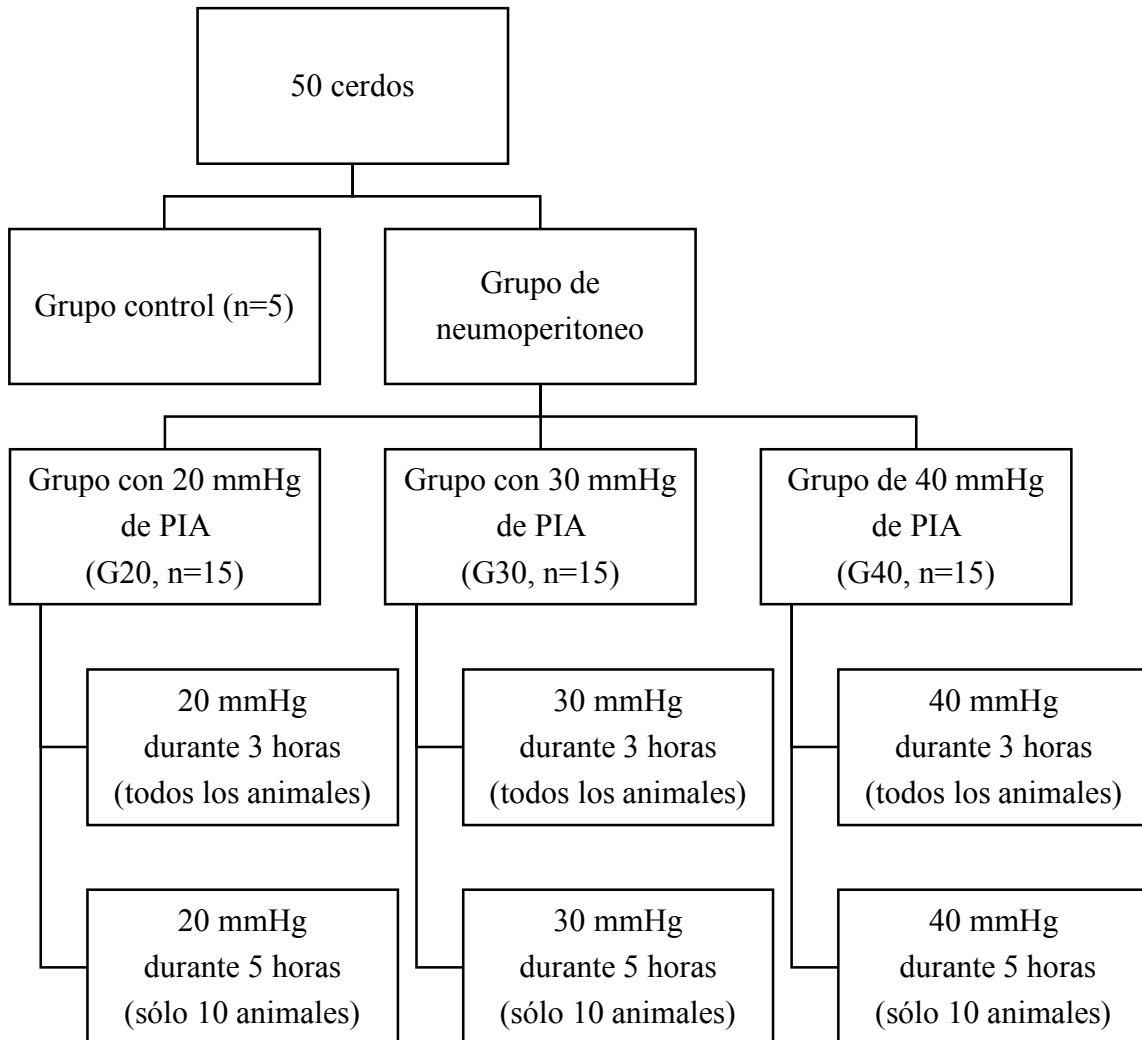


Figura 1. Diseño experimental a diferentes presiones intraabdominales y tiempos finales.

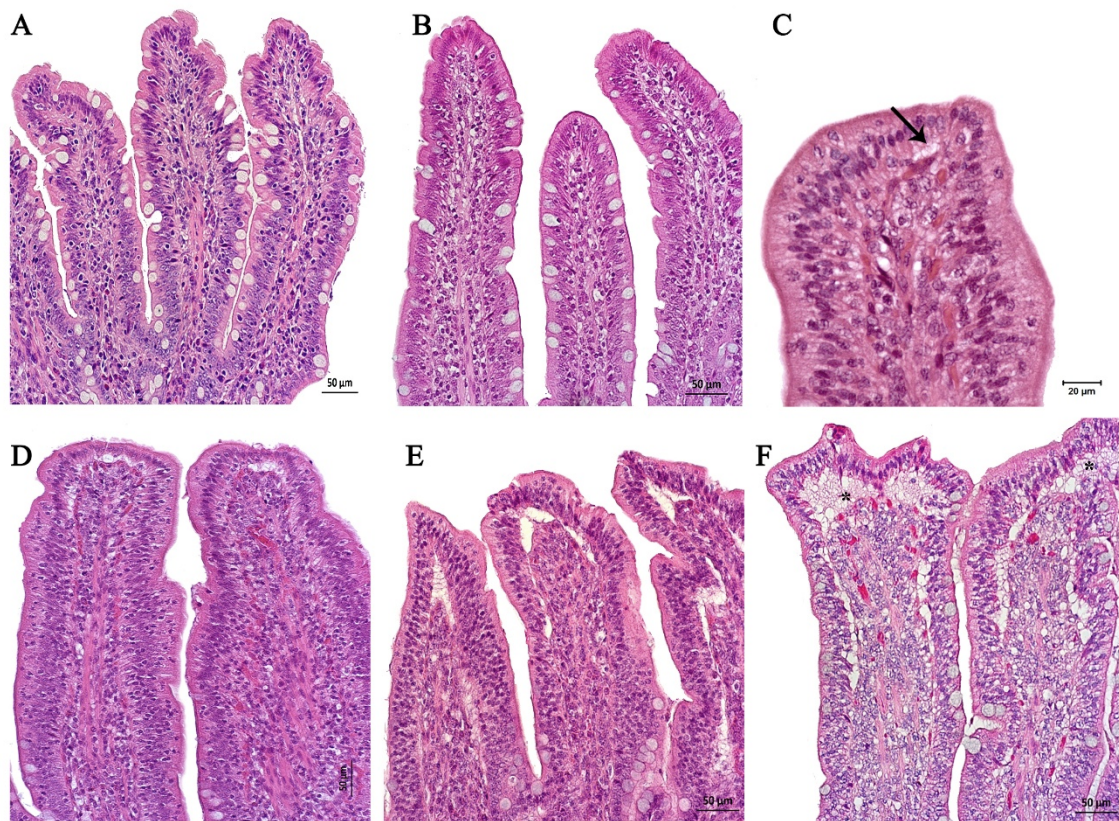


Figura 2. Imágenes histopatológicas de muestras de íleon en el grupo C (A-C) y en los animales no lesionados (I-) de los grupos experimentales (D-F) (*Obtenidas en el departamento de Anatomía Veterinaria*).

A y B. Vellosidades con epitelio conservado.

C. Vellosidades con vacuolización subepitelial ligera (flecha), considerado el estadio inicial del grado 1.

D y E. Vellosidades con pequeños espacios subepiteliales (Grado 1).

F. Vellosidades con grandes espacios subepiteliales (*) (Grado 2).

EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA: GRUPO CONTROL

ANIMAL	Tiempos de muestreo					
	T1	T2	T3	T4	T5	T6
P-322	1	0	1	0	1	0
P-324	1	1	*	*	0	*
P-326	0	0	0	0	0	1
P-327	0	0	0	0	0	1
P-328	0	0	*	1	*	*
TOTAL	I -		5 cerdos			
	I +		0 cerdos			

Tabla 1. Evaluación histopatológica de las muestras intestinales en el grupo C utilizando el criterio de Park P.O et al, 1990.

T: tiempo de muestreo desde la estabilización de la presión intraabdominal (T1) hasta 2,5 horas (T6) cada 30 minutos. Se ha indicado el total de animales no lesionados (I-) y lesionados (I+).

* Indica fallo en el procesado de la muestra.


EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA: GRUPO DE 20 mmHg (G20)

ANIMAL	Tiempos de muestreo											
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	
P-0015	0	1	1	1	1	1	1					
P-0016	0	0	0	0	2	1	1					
P-0017	1	1	1	0	0	0	0					
P-0018	1	1	0	1	1	2	2					
P-0019	0	0	0	0	1	0	2					
P-116	1	1	1	1	2	1	1	1	2	1	2	
P-117	1	1	3	1	2	2	1	2	2	3	2	
P-167	2	2	2	3	3	4	*	*	*	*	*	
P-168	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
P-170	1	1	1	3	3	3	4	2	2	2	3	
P-1189	3	2	1	1	4	2	3	1	1	2	2	
P-1193	1	1	1	2	1	1	3	2	2	3	1	
P-1249	2	3	4	2	4	4	4	4	1	3	4	
P-1250	2	2	3	3	2	3	1	2	2	1	2	
P-1254	3	4	4	4	1	3	2	0	3	*	1	
TOTAL	I-	10 cerdos						8 cerdos				
	I+	5 cerdos						1 cerdo				

Tabla 2. Evaluación histopatológica de las muestras intestinales en el G20 utilizando el criterio de Park P.O et al, 1990.

T: tiempo de muestreo desde la estabilización de la presión intraabdominal (T1) hasta las 5 horas (T11) cada 30 minutos. Se ha indicado el total de animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) para cada período experimental (3 y 5 horas).

* Indica fallo en el procesado de la muestra o ausencia por la muerte del animal.

 Los animales I+ aparecen sombreados.


EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA: GRUPO DE 30 mmHg (G30)

ANIMAL	Tiempos de muestreo											
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	
P-118	1	1	1	1	1	0	1					
P-124	1	2	1	1	1	1	1					
P-127	1	1	1	1	1	3	1					
P-129	1	1	1	1	1	1	1					
P-128	0	0	1	1	1	1	2					
P-114	2	4	2	2	2	1	2	2	2	2	2	
P-119	2	2	2	2	2	1	1	1	2	3	3	
P-433	1	1	1	1	2	3	3	3	3	4	*	
P-434	1	2	3	3	3	3	3	3	3	4	4	
P-435	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	4	
P-436	1	4	1	2	1	2	2	2	3	3	3	
P-437	1	3	*	2	2	2	3	3	3	3	4	
P-556	3	1	3	1	1	3	3	4	*	*	*	
P-536	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4	*	
P-1191	2	2	1	1	2	3	1	2	2	2	2	
TOTAL	I -	10 cerdos						2 cerdos				
	I +	5 cerdos						8 cerdos				

Tabla 3. Evaluación histopatológica de las muestras intestinales en el G30 utilizando el criterio de Park P.O et al, 1990.

T: tiempo de muestreo desde la estabilización de la presión intraabdominal (T1) hasta las 5 horas (T11) cada 30 minutos. Se ha indicado el total de animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) para cada período experimental (3 y 5 horas).

* Indica fallo en el procesamiento de la muestra o ausencia por la muerte del animal.

 Los animales I+ aparecen sombreados.


EVALUACIÓN HISTOPATOLÓGICA: GRUPO DE 40 mmHg (G40)

ANIMAL	Tiempos de muestreo											
	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	
P-1109	3	4	4	4	4	4	5					
P-1110	3	4	4	4	4	4	4					
P-1111	4	3	3	3	4	4	4					
P-1112	3	3	3	4	4	5	5					
P-1118	3	4	3	1	3	3	4					
P-1162	2	3	3	2	2	3	3	4	5	*	*	
P-1164	1	2	2	3	3	3	4	3	3	4	4	
P-1176	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	4	
P-1177	3	3	3	4	3	5	4	4	4	4	4	
P-1178	3	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	
P-1179	3	4	4	4	4	4	*	*	*	*	*	
P-1186	3	3	3	2	3	3	3	3	3	4	4	
P-1187	4	4	3	4	4	4	3	4	*	*	*	
P-1209	3	2	2	3	1	1	1	1	3	1	2	
P-1210	2	3	3	3	3	5	3	3	2	3	3	
TOTAL	I-	1 cerdo						1 cerdo				
	I+	14 cerdos						9 cerdos				

Tabla 4. Evaluación histopatológica de las muestras intestinales en el G40 utilizando el criterio de Park P.O et al, 1990.

T: tiempo de muestreo desde la estabilización de la presión intraabdominal (T1) hasta las 5 horas (T11) cada 30 minutos. Se ha indicado el total de animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) para cada período experimental (3 y 5 horas).

* Indica fallo en el procesado de la muestra o ausencia por la muerte del animal.

 Los animales I+ aparecen sombreados.

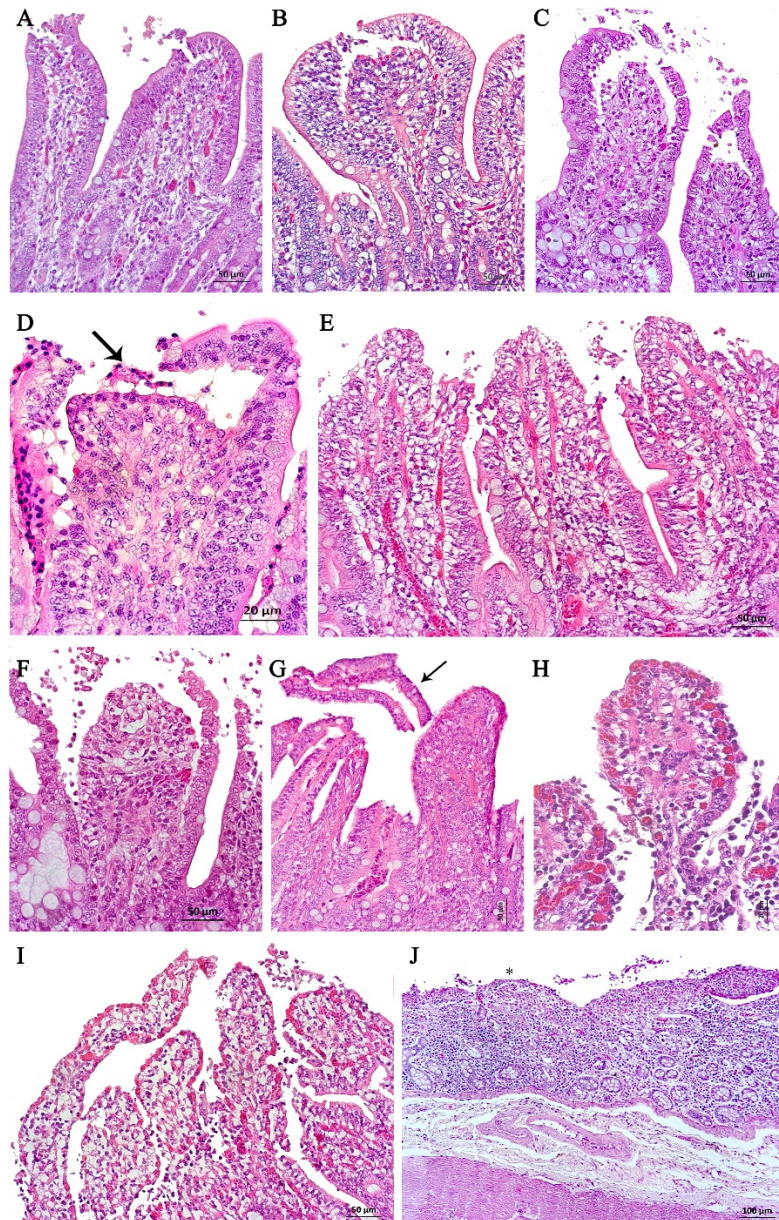


Figura 3. Imágenes histopatológicas de muestras de ileon del grado 3 al 5 según el criterio de Park P.O en los animales I+ de los grupos experimentales (*Obtenidas en el departamento de Anatomía Veterinaria*).

A-D. Imágenes consecutivas de los epitelios dañados en los extremos de las vellosidades (grado 3. Imgen D, flecha).

E. Vellosidades sin epitelio en el ápice que queda desnudo (grado 3).

F. Epitelio desprendido en el ápice y despegado en los laterales de las vellosidades, quedando unido únicamente en la base (grado 4). La vellosidad se considera desnuda ya que la mayor parte del epitelio está desprendido.

G. Vellosidad completamente desnuda a la derecha (grado 4) y epitelio desprendido (flecha).

H e I. Vellosidades desnudas (grado 4). Obsérvense el acortamiento de la vellosidad (H) y la congestión moderada (H, I).

J. Mucosa intestinal sin vellosidades (*) (grado 5).

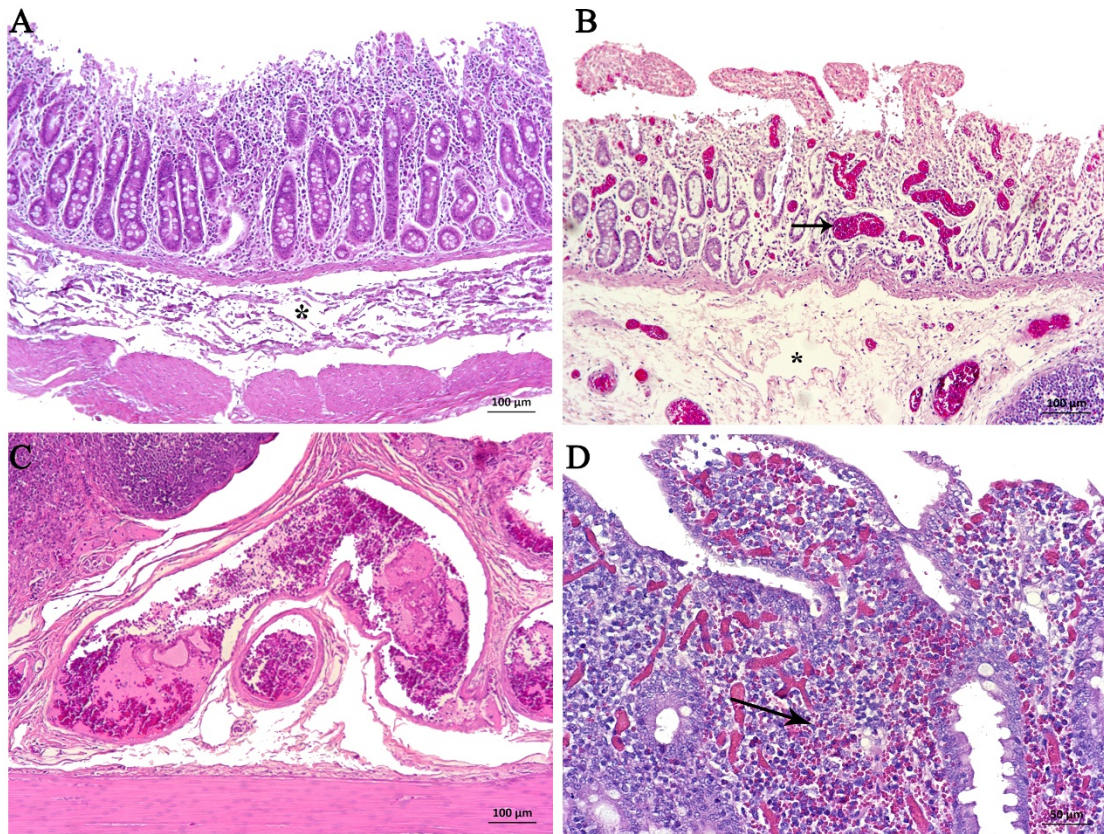


Figura 4. Otros hallazgos histopatológicos en las muestras de íleon de los grupos experimentales (*Obtenidas en el departamento de Anatomía Veterinaria*).

- A y B.** Edema moderado en la submucosa (*) y congestión moderada-severa en la mucosa y la submucosa (B, flecha).
- C.** Formación de trombos en un vaso sanguíneo.
- D.** Hemorragia leve en la lámina propia (flecha).

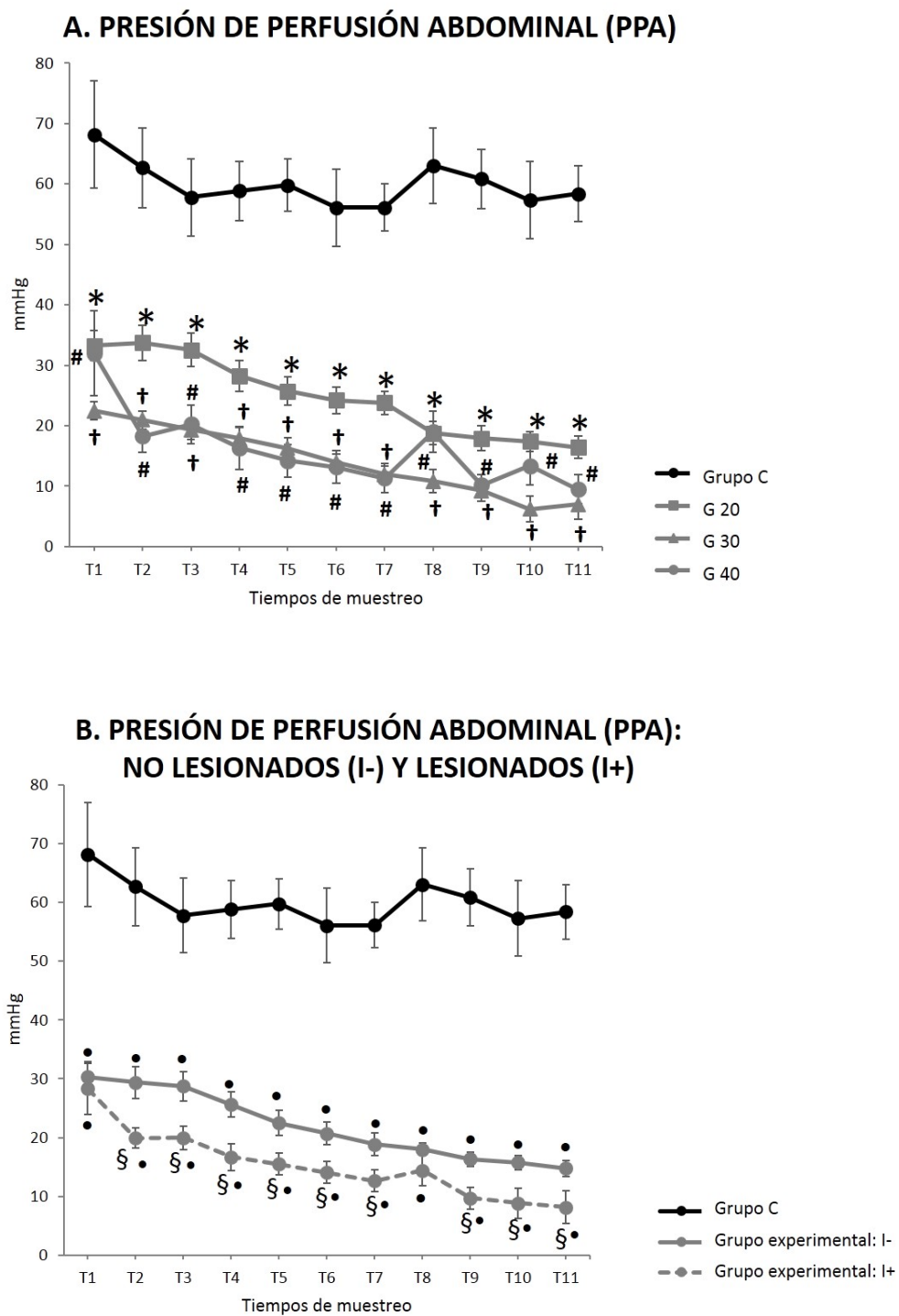


Figura 5. A. Valores de presión de perfusión abdominal (PPA) en el grupo control y los grupos experimentales. B. Valores de PPA en los animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) (media \pm SEM).

- * Indica diferencias significativas entre el grupo G20 y el C ($p \leq 0,05$).
- † Indica diferencias significativas entre G30 y el C ($p \leq 0,05$).
- # Indica diferencias significativas entre el grupo G40 y el C ($p \leq 0,05$).
- Indica diferencias significativas entre los animales I- o I+ y el grupo C.
- § Indica diferencias significativas entre I+ e I-.

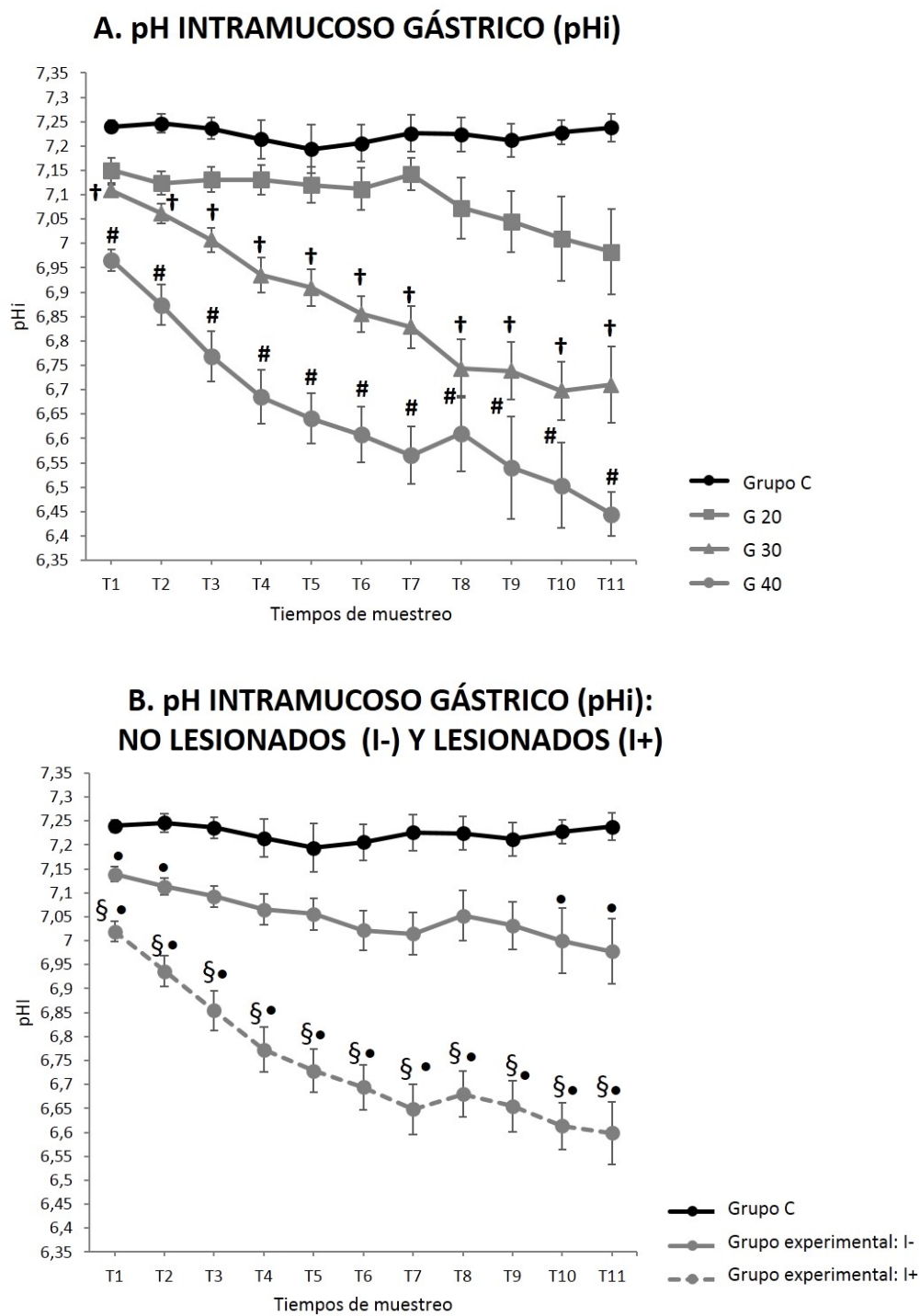


Figura 6. A. Valores de pH intramucoso gástrico (pHi) en el grupo control y los grupos experimentales. **B.** Valores de pHi en los animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) (media \pm SEM).

- † Indica diferencias significativas entre G30 y el C ($p \leq 0,05$).
- # Indica diferencias significativas entre el grupo G40 y el C ($p \leq 0,05$).
- Indica diferencias significativas entre los animales I- o I+ y el grupo C.
- § Indica diferencias significativas entre I+ e I-.

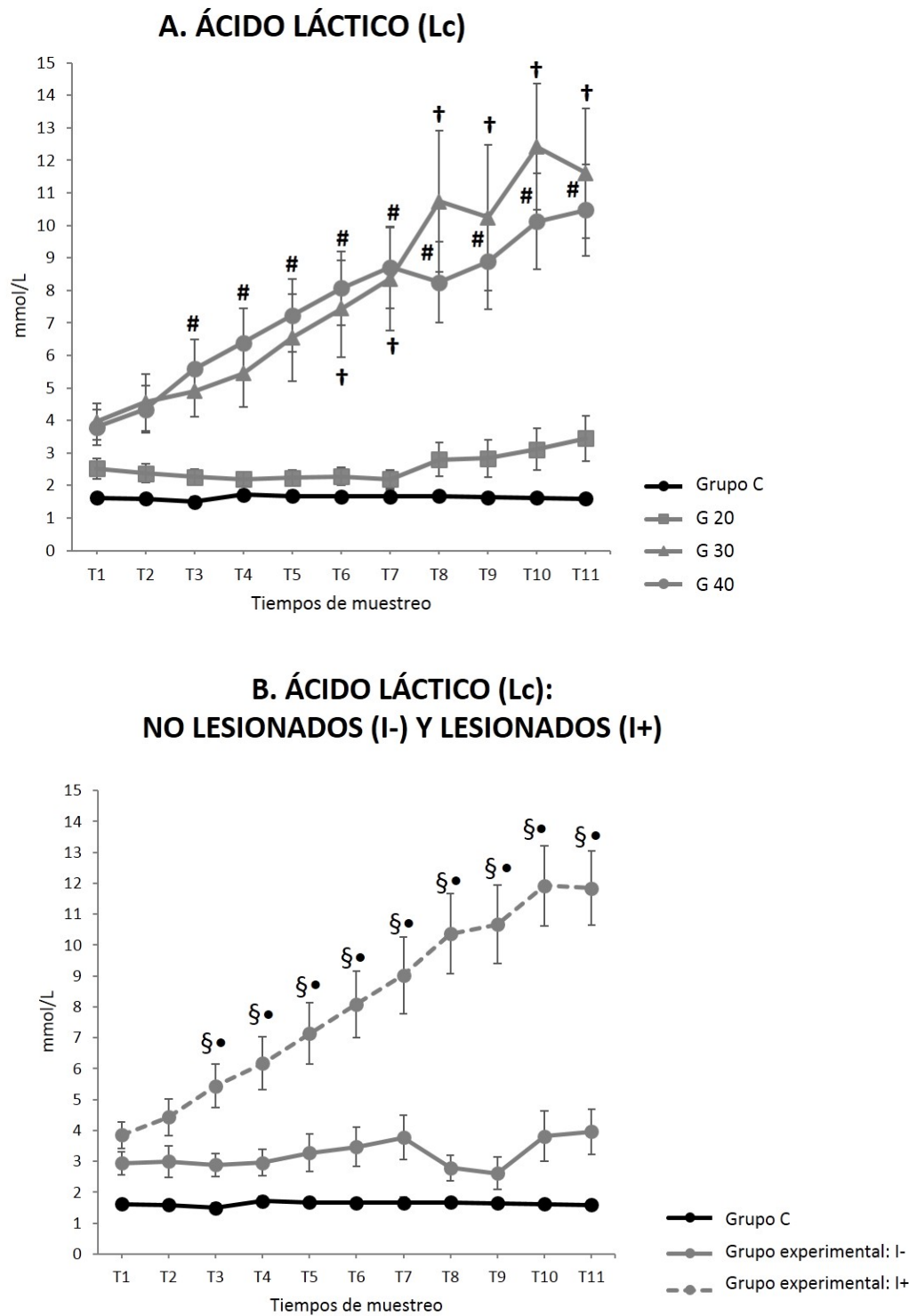


Figura 7. A. Valores de ácido láctico (Lc) en el grupo control y los grupos experimentales. B. Valores de Lc en los animales no lesionados (I-) y lesionados (I+) (media \pm SEM).

† Indica diferencias significativas entre G30 y el C ($p \leq 0,05$).

Indica diferencias significativas entre el grupo G40 y el C ($p \leq 0.05$).

• Indica diferencias significativas entre los animales I- o I+ y el grupo C.

§ Indica diferencias significativas entre I+ e I-.

6 CONCLUSIONES

1. Los modelos porcinos de OIM y de neumoperitoneo nos han permitido profundizar en el estudio de la HIA así como sentar las bases de futuros estudios traslacionales que permitan mejorar las condiciones de seguridad en el paciente.
2. Los resultados obtenidos en el modelo porcino de OIM de intestino grueso con válvula ileocecal competente han permitido su validación en la simulación de OI humanas. Los cambios hemodinámicos, respiratorios, bioquímicos y de perfusión sanguínea representan la fisiopatología clínica descrita en los humanos y en otros modelos animales de HIA.
3. La gravedad de las lesiones intestinales que puede causar la HIA por OIM son independientes del nivel de PIA alcanzado (20 o 30 mmHg). Sin embargo, la pérdida parcial o completa del epitelio intestinal durante la primera hora de HIA, supone la aparición de lesiones que se mantienen o empeoran posteriormente.
4. La HIA experimental por neumoperitoneo en modelo porcino produce lesiones intestinales donde el nivel de PIA no se asocia a la gravedad del daño, pero sí aumenta el riesgo de sufrirlo e influye en la evolución de este. Con 20 mmHg la perfusión esplácnica podría no alterarse completamente, mientras que las PIAs \geq 30 mmHg generan un mayor impacto sobre el intestino que, posiblemente, provoque un bloqueo total de la perfusión.
5. El Lc fue el mejor parámetro clínico relacionado con la lesión intestinal en nuestros modelos experimentales de HIA por OIM y neumoperitoneo. Aunque la PPA y el pHi son predictores tempranos de hipoperfusión esplácnica, su asociación al daño intestinal depende del nivel de PIA alcanzado. Para mantener la integridad del intestino es necesario asegurar una PPA $>$ 20 mmHg, un pHi $>$ 7 y un Lc $<$ 4 mmol/L.
6. Parece existir una variabilidad individual que permite a algunos sujetos tolerar un cuadro de HIA durante 5 horas sin consecuencias graves. Por ello, es necesario garantizar siempre una estabilidad hemodinámica que permita una perfusión orgánica adecuada.

7

RESUMEN GENERAL

La hipertensión intraabdominal (HIA) es una urgencia clínica que requiere de un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz que impidan el desarrollo de complicaciones orgánicas posteriores. Entre las alteraciones más relevantes se encuentra la disfunción intestinal, que resulta de la hipoperfusión generada tras el aumento de presión intraabdominal (PIA), y que se pone de manifiesto clínicamente mediante cambios en los parámetros de perfusión esplácnica como la presión de perfusión abdominal (PPA), el pH intramucoso gástrico (pHi) y el ácido láctico (Lc). En la clínica, una de las causas de HIA es la obstrucción intestinal mecánica (OIM) con válvula ileocecal competente (en la mayoría de los casos) ya que el incremento de la presión intraluminal del colon favorece el aumento de la PIA. Sin embargo, a nivel experimental no existe ningún modelo de OIM que refleje de forma real lo sucedido en humanos, por lo que la caracterización de un modelo válido sería de gran utilidad en investigación. Por otro lado, el neumoperitoneo ha sido el método más ampliamente utilizado para simular modelos animales de HIA experimental. Sin embargo, en ninguno de estos modelos animales -OIM y neumoperitoneo- se ha establecido aún una relación secuenciada en el tiempo entre las posibles lesiones intestinales y los cambios en los parámetros de perfusión durante HIA, así como tampoco los niveles de seguridad de estos últimos para evitar la lesión entérica.

En el **capítulo 1** se ha descrito el diseño un modelo porcino OIM donde se generaba una HIA de 20 mmHg mantenida hasta 5 horas. En este modelo se observó una caída de la presión arterial media, del índice cardíaco, de la complianza pulmonar y de la PPA. El índice de resistencia vascular sistémica, la presión venosa central, la variación de la presión de pulso, la resistencia de las vías respiratorias y el Lc aumentaron a las 2 horas del inicio de la HIA. Otros parámetros como las presiones respiratorias pico y plateau también aumentaron, mientras que el pHi bajó después de las 3 horas. Todos estos datos son similares a los descritos en otros modelos de HIA por lo que se validó el modelo porcino que, además, simula aceptablemente la fisiopatología de la OIM humana.

En el **capítulo 2** el objetivo fue evaluar la secuencia histopatológica del intestino a 20 y 30 mmHg de PIA durante 2,5 y 5 horas en el modelo OIM descrito anteriormente, siguiendo el criterio histopatológico de Park P.O. También se analizó la relación existente entre las lesiones halladas y los parámetros de perfusión esplácnica. Se observó que el 42,9% de los animales tuvieron lesiones en el intestino a los 30 minutos de HIA, independientemente del nivel y duración de la PIA. Los valores de PPA y pHi fueron

ligeramente inferiores en los animales lesionados (I+), siendo el aumento del Lc el mejor parámetro clínico relacionado con el daño intestinal.

En el **capítulo 3** se evaluaron histopatológicamente biopsias secuenciadas de íleon durante la HIA en un modelo porcino de neumoperitoneo con CO₂ a diferentes PIAs (20, 30 y 40 mmHg) y durante 5 horas. Además, se registraron los niveles de PPA, pHi y Lc para relacionarlos con las lesiones halladas. Con 20 mmHg el 33,3% de los animales fueron I+ hasta las 3 horas, pero después algunos compensaron las lesiones y sólo el 10% se mantuvo I+ hasta las 5 horas. Por el contrario, con 30 mmHg el 33,3% de los animales tuvieron lesiones intestinales durante el primer período y, posteriormente, el porcentaje aumentó hasta el 80% de I+ a las 5 horas. Con 40 mmHg el porcentaje de I+ fue del 93,3% a lo largo de todo el período. La PPA y el pHi fueron significativamente inferiores en los I+ (PPA < 20 mmHg y pHi < 7), mientras que el Lc aumentó rápidamente (> 4 mmol/L) en presencia de lesión intestinal. Estos límites podrían ser considerados umbrales clínicos para evitar el daño entérico, siendo el Lc el mejor parámetro relacionado con la lesión.

8 **EXTENDED SUMMARY**

Intra-abdominal hypertension (IAH) is a clinical emergency that requires an early diagnosis and effective treatment to prevent the organ dysfunction subsequently. The increased intra-abdominal pressure (IAP) causes general hypoperfusion which affects mainly the intestine, among others. Clinically, this is revealed through changes in splanchnic perfusion parameters such as abdominal perfusion pressure (APP), gastric intramucosal pH (pHi) and lactic acid (Lc). The mechanical intestinal obstruction (MIO) with competent ileocecal valve is one of the causes of IAH, so the increased intraluminal pressure in colon favors the increased IAP. However, there is no experimental MIO model that simulate the real human pathology so that the characterization of a valid model would be very useful in research. On the other hand, pneumoperitoneum has been the method most widely used to create experimental IAH models. However, neither in MIO nor in pneumoperitoneum animals models the relationship between the intestinal injury and the clinical parameters during IAH has been established. Furthermore, the safety clinical thresholds to avoid intestinal lesions remains unknown.

In chapter 1, a porcine MIO model with an IAH of 20 mmHg during 5 hours was described. In this model was observed a decrease in mean arterial pressure, cardiac index, pulmonary compliance and APP. The systemic vascular resistance index, central venous pressure, pulse pressure variation, airway resistance and Lc were increased within 2 hours from the onset IAH. While other parameters such as peak and plateau respiratory pressures increased and pHi declined after 3 hours. So that, our MIO model was validated since these results were similar to those described in others IAH models and simulates acceptably the pathophysiology of human MIO.

In chapter 2 the objective was to evaluate the sequence of intestinal histopathological findings at 20 and 30 mmHg of IAP during 2.5 and 5 hours in the MIO model described above, according to Park P.O histopathological criteria. We also analyzed the relationship between the lesions found and the splanchnic perfusion parameters. Intestinal injuries were found in the 42.9 % of animals at 30 minutes of IAH, regardless of the level and duration of the IAP. The APP and pHi values were slightly lower in the injured animals (I+), whereas the Lc was increased being the best clinical parameter related to intestinal damage.

In chapter 3, biopsies of ileum were evaluated histopathologically in a porcine model of IAH with a CO₂ pneumoperitoneum at different IAPs (20, 30 and 40 mmHg)

and during 5 hours. In addition, the levels of APP, pHi and Lc were recorded to relate them to the intestinal damages found. At 20 mmHg, 33.3% of the animals were I+ up to 3 hours, but some pigs compensated the lesions and only 10% remained I+ up to 5 hours. In contrast, at 30 mmHg, 33.3% of the animals had intestinal injuries during the first period and, subsequently, the percentage increased to 80% of I+ up to 5 hours. At 40 mmHg, the percentage of I+ was 93.3% during total experimental period. The APP and pHi were significantly lower in I+ (APP < 20 mmHg and pHi < 7), whereas the Lc increased rapidly (> 4 mmol/L) when there was intestinal lesion. These clinical thresholds should be considered to avoid the intestinal damage, among which the Lc was the best parameter related to the injury during high IAPs.

9

BIBLIOGRAFÍA

GENERAL

- Akkapulu N, Tirnaksiz MB, Kulac I, Tezel GG, Hayran M, Dogrul AB, Cetinkaya E, Yorganci K. 2015. Effects of intra-abdominal pressure on adrenal gland function and morphology in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 8(3):3230-7.
- Alexakis N, Gakiopoulou H, Dimitriou C, Albanopoulos K, Fingerhut A, Skalistira M, Patsouris E, Bramis J, Leandros E. 2008. Liver histology alterations during carbon dioxide pneumoperitoneum in a porcine model. *Surg Endosc* 22(2):415-20.
- Ali NA, Eubanks WS, Stamler JS, Gow AJ, Lagoo-Deenadayalan SA, Villegas L, El-Moalem HE, Reynolds JD. 2005. A method to attenuate pneumoperitoneum-induced reductions in splanchnic blood flow. *Ann Surg* 241(2):256-61.
- Álvarez Fernández-Represa J, de Diego Carmona JA, Ortiz Oshiro E, Mayol Martínez J. 2000. Cirugía laparoscópica. *Cir Espan* 68(4):304-308.
- Ameloot K, Gillebert C, Desie N, Malbrain ML. 2012. Hypoperfusion, shock states, and abdominal compartment syndrome (ACS). *Surg Clin North Am* 92(2):207-20, vii.
- Bacha W, Bacha L. 2000. *Color Atlas of Veterinary Histology*. Second edition. Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 119-161.
- Baggot MG. 1951. Abdominal blow-out: a concept. *Curr Res Anesth Analg* 30(5):295-9.
- Bailey J, Shapiro MJ. 2000. Abdominal compartment syndrome. *Crit Care* 4(1):23-9.
- Barnes GS, Papasavas PK, O'Mara MS, Urbandt J, Hayetian FD, Gagné DJ, Newton ED, Caushaj PF. 2004. Modified extraperitoneal endoscopic separation of parts for abdominal compartment syndrome. *Surg Endosc* 18(11):1636-9.
- Bazin JE, Gillart T, Rasson P, Conio N, Aigouy L, Schoeffler P. 1997. Haemodynamic conditions enhancing gas embolism after venous injury during laparoscopy: a study in pigs. *Br J Anaesth* 78(5):570-5.
- Benninger E, Laschke MW, Cardell M, Holstein JH, Lustenberger T, Keel M, Trentz O, Menger MD, Meier C. 2012. Early detection of subclinical organ dysfunction by microdialysis of the rectus abdominis muscle in a porcine model of critical intra-abdominal hypertension. *Shock* 38(4):420-8.

- Bickel A, Loberant N, Bersudsky M, Goldfeld M, Ivry S, Herskovits M, Eitan A. 2007. Overcoming reduced hepatic and renal perfusion caused by positive-pressure pneumoperitoneum. *Arch Surg* 142(2):119-24; discussion 125.
- Blobner M, Bogdanski R, Kochs E, Henke J, Findeis A, Jelen-Esselborn S. 1998. Effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide and elevated intraabdominal pressure on splanchnic circulation: an experimental study in pigs. *Anesthesiology* 89(2):475-82.
- Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ. 1997. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit Care Med* 25(3):496-503.
- Bongard F, Pianim N, Dubecz S, Klein SR. 1995. Adverse consequences of increased intra-abdominal pressure on bowel tissue oxygen. *J Trauma* 39(3):519-24; discussion 524-5.
- Boybeyi Ö, İnal E, Dere Günel Y, Aslan MK, Aydın G, Soyer T. 2016. Evaluation of intraabdominal hypertension and genitofemoral nerve motor conduction. *Turk J Med Sci* 46(1):53-7.
- Bradley S and Bradley G. 1947. The effect of increased intra-abdominal pressure on renal function in man. *J Clin Invest* 26(5):1010-1022.
- Buendía A, Durán E, Gázquez A, Gómez S, Méndez A, Navarro J. 2004. *Tratado de Histología Veterinaria*. Ed. Masson, Barcelona, pp. 239-280
- Castellanos G, Piñero A, Fernández JA. 2007. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. What should surgeons know and how should they manage these entities?. *Cir Esp* 81(1):4-11.
- Chadi SA, Abdo H, Bihari A, Parry N, Lawendy AR. 2015. Hepatic microvascular changes in rat abdominal compartment syndrome. *J Surg Res* 197(2):398-404.
- Chang M, Tang H, Liu D, Li Y, Zhang L. 2016. Comparison of Melatonin, Hypertonic Saline, and Hydroxyethyl Starch for Resuscitation of Secondary Intra-Abdominal Hypertension in an Animal Model. *PLoS One* 11(8):e0161688.

- Chang M, Yu J, Zhang L, Guo G, Zhang W, Chen J, Chen P, Li Y. 2014. A new model for the study of secondary intra-abdominal hypertension in rats. *J Surg Res* 187(1):244-51.
- Cheatham ML and Malbrain ML. 2007. Cardiovascular implications of abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg Suppl* (1):98-112.
- Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R et al. . 2007. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 33(6):951-62.
- Cheatham ML, White MW, Sagraves SG, Johnson JL, Block EF. 2000. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 49(4):621-6; discussion 626-7.
- Cheng J, Wei Z, Liu X, Li X, Yuan Z, Zheng J, Chen X, Xiao G. 2013a. The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care* 17(6):R283.
- Cheng JT, Wei ZY, Liu DJ, Zhang Y, Li XY, Chen ZH, Xiao GX. 2013b. Influence of haemoxygenase 1 (HO-1) gene expression on intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in rats. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 29(3):239-44.
- Cheng Y, Lu J, Xiong X, Wu S, Lin Y, Wu T, Cheng N. 2013c. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD009569.
- Chiu AW, Azadzi KM, Hatzichristou DG, Siroky MB, Krane RJ, Babayan RK. 1994. Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. *J Endourol* 8(2):99-103.
- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. 1970. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 101(4):478-83.

- Citerio G, Vascotto E, Villa F, Celotti S, Pesenti A. 2001. Induced abdominal compartment syndrome increases intracranial pressure in neurotrauma patients: a prospective study. *Crit Care Med* 29(7):1466-71.
- Coombs H. 1920. The mechanism of the regulation of intra-abdominal pressure. *Am J Physiol* 61:159-163.
- Correa-Martín L, Castellanos G, García M, Sánchez-Margallo FM. 2013a. Renal consequences of intraabdominal hypertension in a porcine model. Search for the choice indirect technique for intraabdominal pressure measurement. *Actas Urol Esp* 37(5):273-9.
- Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, Díaz-Güemes I, Piñero A, Sánchez-Margallo FM. 2014. Intra-abdominal hypertension: Effects on the splanchnic circulation. Preliminary study in a model of ascites. *Gastroenterol Hepatol* 37(2):51-7.
- Correa-Martín L, Castellanos G, García-Lindo M, Díaz-Güemes I, Sánchez-Margallo FM. 2013b. Tonometry as a predictor of inadequate splanchnic perfusion in an intra-abdominal hypertension animal model. *J Surg Res* 184(2):1028-34.
- Correa-Martín L, Párraga E, Sánchez-Margallo FM, Latorre R, López-Albors O, Wise R, Malbrain ML, Castellanos G. 2016. Mechanical Intestinal Obstruction in a Porcine Model: Effects of Intra-Abdominal Hypertension. A Preliminary Study. *PLoS One* 11(2):e0148058.
- Dakin GF, Nahouraii R, Gentileschi P, Kini S, Gagner M. 2004. Subcutaneous endoscopic fasciotomy in a porcine model of abdominal compartment syndrome: a feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 14(6):339-44.
- De Keulenaer BL, De Waele JJ, Powell B, Malbrain ML. 2009. What is normal intra-abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure? *Intensive Care Med* 35(6):969-76.
- de Laet IE, Malbrain M. 2007. Current insights in intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Med Intensiva* 31(2):88-99.

- de Tomás J. TF, Bardina A., Perea J. 2001. Utilidad de la tonometría por aire en el diagnóstico de la isquemia intestinal experimental. *Cirugía Española*. p. 129-132.
- Deenichin GP. 2008. Abdominal compartment syndrome. *Surg Today* 38(1):5-19.
- Demyttenaere SV, Taqi A, Polyhronopoulos GN, Bergman S, Stanbridge DD, Unikowsky B, Carli F, Fried GM, Feldman LS. 2007. Targeting individual hemodynamics to maintain renal perfusion during pneumoperitoneum in a porcine model. *Surgery* 142(3):350-6.
- Deniz N, Yeşim E, Ridvan S, Selda A, Ümit T, Gülçin H, Borucu I. 2011. The effect of glutamine on oxidative damage in an experimental abdominal compartment syndrome model in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* Jan;17(1):1-8.
- Diebel L, Saxe J, Dulchavsky S. 1992a. Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg* 58(9):573-5; discussion 575-6.
- Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF. 1992b. Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 33(1):45-8; discussion 48-9.
- Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, Saxe J. 1992c. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. *J Trauma* 33(2):279-82; discussion 282-3.
- Doty JM, Oda J, Ivatury RR, Blocher CR, Christie GE, Yelon JA, Sugerman HJ. 2002. The effects of hemodynamic shock and increased intra-abdominal pressure on bacterial translocation. *J Trauma* 52(1):13-7.
- Duperret S, Lhuillier F, Piriou V, Vivier E, Metton O, Branche P, Annat G, Bendjelid K, Viale JP. 2007. Increased intra-abdominal pressure affects respiratory variations in arterial pressure in normovolaemic and hypovolaemic mechanically ventilated healthy pigs. *Intensive Care Med* 33(1):163-71.
- Duzgun AP, Gulgez B, Ozmutlu A, Ertorul D, Bugdayci G, Akyurek N, Coskun F. 2006. The relationship between intestinal hypoperfusion and serum d-lactate levels during experimental intra-abdominal hypertension. *Dig Dis Sci* 51(12):2400-3.

- Díaz F, Carvajal C, Salomon T, Torres MF, Erranz B, Cruces P. 2012. Consecuencias hemodinámicas y respiratorias del síndrome compartimental abdominal en un modelo experimental. *Rev Chil Pediatr* 83 (5):454-461.
- El-Awady SI, El-Nagar M, El-Dakar M, Ragab M, Elnady G. 2009. Bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model. C-reactive protein reliability? *Acta Cir Bras* 24(2):98-106.
- Elatrroush H, Abed N, Metwaly A, Afify M, Hussien M. 2015. The effect of the abdominal perfusion pressure on visceral circulation in critically ill patients with multiorgan dysfunction. *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine* 3(2-3):63-67.
- Eleftheriadis E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. 1996. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg* 20(1):11-6.
- Emerson H. 1911. Intra-abdominal pressures. *Arch Intern Med* 7:525-527.
- Engum SA, Kogon B, Jensen E, Isch J, Balanoff C, Grosfeld JL. 2002. Gastric tonometry and direct intraabdominal pressure monitoring in abdominal compartment syndrome. *J Pediatr Surg* 37(2):214-8.
- Fauci B, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. 2008. *Harrison. Medicina interna*. Ed. McGraw Hill. p. 1990-1992.
- Fiddian-Green RG, Pittenger G, Whitehouse WM. 1982. Back-diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. *J Surg Res* 33(1):39-48.
- Furuhashi M, Hotamisligil GS. 2008. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 7(6):489-503.
- Gollin G, Zieg PM, Cohn SM, Lieberman JM, Marks WH. 1999. Intestinal mucosal injury in critically ill surgical patients: preliminary observations. *Am Surg* 65(1):19-21.
- Gong G, Wang P, Ding W, Zhao Y, Li J. 2009. Microscopic and ultrastructural changes of the intestine in abdominal compartment syndrome. *J Invest Surg* 22(5):362-7.

- Gudmundsson FF, Gislason HG, Dicko A, Horn A, Viste A, Grong K, Svanes K. 2001. Effects of prolonged increased intra-abdominal pressure on gastrointestinal blood flow in pigs. *Surg Endosc* 15(8):854-60.
- Gudmundsson FF, Viste A, Gislason H, Svanes K. 2002. Comparison of different methods for measuring intra-abdominal pressure. *Intensive Care Med* 28(4):509-14.
- Hatipoglu S, Akbulut S, Hatipoglu F, Abdullayev R. 2014. Effect of laparoscopic abdominal surgery on splanchnic circulation: historical developments. *World J Gastroenterol* 20(48):18165-76.
- Hernández S. 2006. El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *Biomedicina*, 2(3): 252-256.
- Hunter JD, Damani Z. 2004. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Anaesthesia* 59(9):899-907.
- Iijima T, Aoyagi T, Iwao Y, Masuda J, Fuse M, Kobayashi N, Sankawa H. 1997. Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dye-densitometry. *J Clin Monit* 13(2):81-9.
- Inal MT, Memis D, Sezer YA, Atalay M, Karakoc A, Sut N. 2011. Effects of intra-abdominal pressure on liver function assessed with the LiMON in critically ill patients. *Can J Surg* 54(3):161-6.
- Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K, Abe H, Ohtomo Y, Idezuki Y. 1993. Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg Endosc* 7(5):420-3.
- Jacobi CA, Junghans T, Peter F, Naundorf D, Ordemann J, Müller JM. 2000. Cardiopulmonary changes during laparoscopy and vessel injury: comparison of CO₂ and helium in an animal model. *Langenbecks Arch Surg* 385(7):459-66.
- Jacques D, Bendjelid K, Duperret S, Colling J, Piriou V, Viale JP. 2011. Pulse pressure variation and stroke volume variation during increased intra-abdominal pressure: an experimental study. *Crit Care* 15(1):R33.

- Jarosz B, Dabrowski W, Marciniak A, Wacinski P, Rzecki Z, Kotlinska E, Pilat J. 2012. Increase in intra-abdominal pressure raises brain venous pressure, leads to brain ischaemia and decreases brain magnesium content. *Magnes Res* 25(2):89-98.
- Jones JW, Bennett A, Carter CL, Tudor G, Hankey KG, Farese AM, Booth C, MacVittie TJ, Kane MA. 2015a. Citrulline as a Biomarker in the Non-human Primate Total- and Partial-body Irradiation Models: Correlation of Circulating Citrulline to Acute and Prolonged Gastrointestinal Injury. *Health Phys* 109(5):440-51.
- Jones JW, Tudor G, Li F, Tong Y, Katz B, Farese AM, MacVittie TJ, Booth C, Kane MA. 2015b. Citrulline as a Biomarker in the Murine Total-Body Irradiation Model: Correlation of Circulating and Tissue Citrulline to Small Intestine Epithelial Histopathology. *Health Phys* 109(5):452-65.
- Karakoulas KA, Vasilakos D, Grosomanidis V, Thomareis O, Goudas LC, Giala MM. 2006. Effects of pneumoperitoneum and LPS-induced endotoxemia on cerebral perfusion pressure in pigs. *J Neurosurg Anesthesiol* 18(3):194-9.
- Kausen T, Srinivasan PK, Afify M, Herweg C, Tolba R, Conze J, Schachtrupp A. 2012. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model. *Ann Intensive Care* 2 Suppl 1:S17.
- Kaya Y, Coskun T, Demir MA, Var A, Ozsoy Y, Aydemir EO. 2002. Abdominal insufflation-deflation injury in small intestine in rabbits. *Eur J Surg* 168(7):410-7.
- Ke L, Tong ZH, Ni HB, Ding WW, Sun JK, Li WQ, Li N, Li JS. 2012. The effect of intra-abdominal hypertension incorporating severe acute pancreatitis in a porcine model. *PLoS One* 7(3):e33125.
- Kimura S, Yoshioka T, Shibuya M, Sakano T, Tanaka R, Matsuyama S. 2001. Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlates with survival. *Crit Care Med* 29(6):1159-63.
- Kirkpatrick AW, Colistro R, Laupland KB, Fox DL, Konkin DE, Kock V, Mayo JR, Nicolaou S. 2007. Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model. *Crit Care Med* 35(1):207-13.

- Kirkpatrick AW, Roberts DJ, De Waele J, Jaeschke R, Malbrain ML, De Keulenaer B, Duchesne J, Bjorck M, Leppaniemi A, Ejike JC et al. 2013. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. *Intensive Care Med* 39(7):1190-206.
- Kron IL, Harman PK, Nolan SP. 1984. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration. *Ann Surg* 199(1):28-30.
- Kuteesa J, Kituuka O, Namuguzi D, Ndikuno C, Kirunda S, Mukunya D, Galukande M. 2015. Intra-abdominal hypertension; prevalence, incidence and outcomes in a low resource setting; a prospective observational study. *World J Emerg Surg* 10:57.
- Köşüm A, Borazan E, Maralcan G, Aytekin A. 2013. Biochemical and histopathological changes of intra-abdominal hypertension on the kidneys: Experimental study in rats. *Ulus Cerrahi Derg* 29(2):49-53.
- Küçük HF, Sikar HE, Uzun H, Tural F, Kaptanoğlu L, Kurt N. 2010. Acute mechanical intestinal obstructions. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16(4):349-52.
- Lee RK. 2012. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a comprehensive overview. *Crit Care Nurse* 32(1):19-31.
- Leite Junior R, Mello NB, Pereira LeP, Takiya CM, Oliveira CA, Schanaider A. 2010. Enterocyte ultrastructural alterations following intestinal obstruction in rats. *Acta Cir Bras* 25(1):2-8.
- Leng Y, Yi M, Fan J, Bai Y, Ge Q, Yao G. 2016. Effects of acute intra-abdominal hypertension on multiple intestinal barrier functions in rats. *Sci Rep* 6:22814.
- Leng Y, Zhang K, Fan J, Yi M, Ge Q, Chen L, Zhang L, Yao G. 2014. Effect of acute, slightly increased intra-abdominal pressure on intestinal permeability and oxidative stress in a rat model. *PLoS One* 9(10):e109350.
- Lima RA, Schanaider A, Santana MC, de Oliveira MG, Capelozzi VL, Rocco PR. 2011. Developing a new experimental model of abdominal compartment syndrome. *Rev Col Bras Cir* 38(6):417-21.

- Liu D, Zhang HG, Chang MT, Li Y, Zhang LY. 2015. Melanocortin-4 receptor agonists alleviate intestinal dysfunction in secondary intra-abdominal hypertension rat model. *J Surg Res* 195(1):263-70.
- Lopez-Kostner F, Hool GR, Lavery IC. 1997. Management and causes of acute large-bowel obstruction. *Surg Clin North Am* 77(6):1265-90.
- Maddison L, Karjagin J, Tenhunen J, Kirsimägi U, Starkopf J. 2014. Moderate intra-abdominal hypertension leads to anaerobic metabolism in the rectus abdominis muscle tissue of critically ill patients: a prospective observational study. *Biomed Res Int* 2014:857492.
- Madl C, Druml W. 2003. Gastrointestinal disorders of the critically ill. Systemic consequences of ileus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 17(3):445-56.
- Malbrain M. 2002. Abdominal perfusion pressure as a prognostic marker in intra-abdominal hypertension. Berlin: Springer-Verlag. p. 792-814.
- Malbrain M. 2009. Abdominal compartment syndrome. *F1000 Med Rep* 1.
- Malbrain ML. 2004. Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 30(3):357-71.
- Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, De Waele J, Ivatury R. 2006a. Abdominal compartment syndrome: it's time to pay attention! *Intensive Care Med* 32(11):1912-4.
- Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J, Balogh Z, Leppäniemi A, Olvera C, Ivatury R et al. . 2006b. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. I. Definitions. *Intensive Care Med* 32(11):1722-32.
- Malbrain ML, Chiumello D, Cesana BM, Reintam Blaser A, Starkopf J, Sugrue M, Pelosi P, Severgnini P, Hernandez G, Brienza N et al. 2014a. A systematic review and individual patient data meta-analysis on intra-abdominal hypertension in critically ill patients: the wake-up project. World initiative on Abdominal Hypertension Epidemiology, a Unifying Project (WAKE-Up!). *Minerva Anesthesiol* 80(3):293-306.

- Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Bihari D, Innes R, Ranieri VM, Del Turco M, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V et al. 2005. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 33(2):315-22.
- Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V, Bihari D, Innes R, Cohen J, Singer P et al. 2004. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 30(5):822-9.
- Malbrain ML, De Laet IE. 2009. Intra-abdominal hypertension: evolving concepts. *Clin Chest Med* 30(1):45-70, viii.
- Malbrain ML, Roberts DJ, De Laet I, De Waele JJ, Sugrue M, Schachtrupp A, Duchesne J, Van Ramshorst G, De Keulenaer B, Kirkpatrick AW et al. 2014b. The role of abdominal compliance, the neglected parameter in critically ill patients - a consensus review of 16. Part 1: definitions and pathophysiology. *Anaesthesiol Intensive Ther* 46(5):392-405.
- Malbrain ML, Viaene D, Kortgen A, De Laet I, Dits H, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Bauer M. 2012. Relationship between intra-abdominal pressure and indocyanine green plasma disappearance rate: hepatic perfusion may be impaired in critically ill patients with intra-abdominal hypertension. *Ann Intensive Care* 2 Suppl 1:S19.
- Malbrain ML, Vidts W, Ravyts M, De Laet I, De Waele J. 2008. Acute intestinal distress syndrome: the importance of intra-abdominal pressure. *Minerva Anesthesiol* 74(11):657-73.
- Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, Pararas N, Tzertzemelis D, Giannopoulos P, Larentzakis A, Lagoudianakis E, Manouras A, Bramis I. 2007. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. *World J Gastroenterol* 13(3):432-7.
- Meier C, Contaldo C, Schramm R, Holstein JH, Hamacher J, Amon M, Wanner GA, Trentz O, Menger MD. 2007. Microdialysis of the rectus abdominis muscle for early detection of impending abdominal compartment syndrome. *Intensive Care Med* 33(8):1434-43.

- Moore AF, Hargest R, Martin M, Delicata RJ. 2004. Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 91(9):1102-10.
- Moore-Olufemi SD, Xue H, Allen SJ, Moore FA, Stewart RH, Laine GA, Cox CS. 2005. Effects of primary and secondary intra-abdominal hypertension on mesenteric lymph flow: implications for the abdominal compartment syndrome. *Shock* 23(6):571-5.
- Murtaza G, Pal KM, Jajja MR, Nawaz Z, Koondhar R, Nasim S. 2015. Intra-abdominal hypertension; incidence, prevalence and outcomes in a mixed intensive care unit: Prospective cohort study. *Int J Surg* 19:67-71.
- Mäkinen M-T, Hpoku-M, Yli-Hankala A. 2001. Gastric air tonometry during laparoscopic cholecystectomy: a comparison of two PaCO₂ levels. *Can J Anaesth* 48:121-128.
- Nakatani T, Sakamoto Y, Kaneko I, Ando H, Kobayashi K. 1998. Effects of intra-abdominal hypertension on hepatic energy metabolism in a rabbit model. *J Trauma* 44(3):446-53.
- Nielsen C, Kirkegard J, Erlandsen EJ, Lindholt JS, Mortensen FV. 2015. D-lactate is a valid biomarker of intestinal ischemia induced by abdominal compartment syndrome. *J Surg Res* 194(2):400-4.
- O'Mara MS, Papasavas PK, Newton ED, Caushaj PF. 2004. Modified separation of parts as an intervention for intraabdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome in a swine model. *Plast Reconstr Surg* 114(7):1842-5.
- Oda J, Ivatury RR, Blocher CR, Malhotra AJ, Sugerman HJ. 2002. Amplified cytokine response and lung injury by sequential hemorrhagic shock and abdominal compartment syndrome in a laboratory model of ischemia-reperfusion. *J Trauma* 52(4):625-31; discussion 632.
- Olofsson PH, Berg S, Ahn HC, Brudin LH, Vikström T, Johansson KJ. 2009. Gastrointestinal microcirculation and cardiopulmonary function during experimentally increased intra-abdominal pressure. *Crit Care Med* 37(1):230-9.

- Otto J, Afify M, Jautz U, Schumpelick V, Tolba R, Schachtrupp A. 2010. Histomorphologic and ultrastructural lesions of the pancreas in a porcine model of intra-abdominal hypertension. *Shock* 33(6):639-45.
- Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Fält K. 1990. The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 107(5):574-80.
- Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM. 1982. Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 82(1):9-15.
- Pattillo JC, Storaker M, Anastasiadis Z, Llanos O, Urenda J, López F, Castillo L, Bugedo G, Hernández G. 2004. Desarrollo de un modelo experimental de hipertensión intra-abdominal. *Rev Chil Med Inten.* p. 7-12.
- Pelosi P, Quintel M, Malbrain ML. 2007. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics. *Acta Clin Belg Suppl*(1):78-88.
- Piacentini E, Ferrer Pereto C. 2010. Intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 28 Suppl 2:2-10.
- Portas González M, Garutti Martínez I, Fernández-Quero Bonilla L. 2003. Gastrointestinal Tonometry: A New Tool for the Anesthesiologist. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 50 (8), 401-408. 10.
- Portas González M, Garutti Martínez I, López Saña J, Ferrando Jordá A, Fernández-Quero Bonilla L. 2002. Usefulness of sigmoid intramucosal pH for the early diagnosis of ischemic colitis after aortic surgery. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim* 49: 160-162.
- Quaedackers JS, Beuk RJ, Bennet L, Charlton A, oude Egbrink MG, Gunn AJ, Heineman E. 2000. An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel. *Transplant Proc* 32(6):1307-10.
- Regueira T, Bruhn A, Hasbun P, Aguirre M, Romero C, Llanos O, Castro R, Bugedo G, Hernandez G. 2008. Intra-abdominal hypertension: incidence and association with organ dysfunction during early septic shock. *J Crit Care* 23(4):461-7.

- Reintam A, Parm P, Kitus R, Kern H, Starkopf J. 2008. Primary and secondary intra-abdominal hypertension--different impact on ICU outcome. *Intensive Care Med* 34(9):1624-31.
- Renner J, Gruenewald M, Quaden R, Hanss R, Meybohm P, Steinfath M, Scholz J, Bein B. 2009. Influence of increased intra-abdominal pressure on fluid responsiveness predicted by pulse pressure variation and stroke volume variation in a porcine model. *Crit Care Med* 37(2):650-8.
- Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Sugerman HJ. 1995. Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. *J Trauma* 39(6):1071-5.
- Rosenthal RJ, Friedman RL, Chidambaram A, Khan AM, Martz J, Shi Q, Nussbaum M. 1998a. Effects of hyperventilation and hypoventilation on PaCO₂ and intracranial pressure during acute elevations of intraabdominal pressure with CO₂ pneumoperitoneum: large animal observations. *J Am Coll Surg* 187(1):32-8.
- Rosenthal RJ, Friedman RL, Kahn AM, Martz J, Thiagarajah S, Cohen D, Shi Q, Nussbaum M. 1998b. Reasons for intracranial hypertension and hemodynamic instability during acute elevations of intra-abdominal pressure: observations in a large animal model. *J Gastrointest Surg* 2(5):415-25.
- Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. 2000. Comparison of invasive and noninvasive measurements of indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable hemodynamics. *Intensive Care Med* 26(10):1553-6.
- Santa-Teresa P, Muñoz J, Montero I, Zurita M, Tomey M, Alvarez-Sala L, García P. 2012. Incidence and prognosis of intra-abdominal hypertension in critically ill medical patients: a prospective epidemiological study. *Ann Intensive Care* 2 Suppl 1:S3.
- Saracoglu KT, Saracoglu A, Umuroglu T, Ugurlu MU, Deniz M, Gogus FY. 2013. The preventive effect of dopamine infusion in rats with abdominal compartment syndrome. *J Invest Surg* 26(6):334-9.

- Schachtrupp A, Graf J, Tons C, Hoer J, Fackeldey V, Schumpelick V. 2003. Intravascular volume depletion in a 24-hour porcine model of intra-abdominal hypertension. *J Trauma* 55(4):734-40.
- Schachtrupp A, Toens C, Hoer J, Klosterhalfen B, Lawong AG, Schumpelick V. 2002. A 24-h pneumoperitoneum leads to multiple organ impairment in a porcine model. *J Surg Res* 106(1):37-45.
- Schachtrupp A, Wauters J, Wilmer A. 2007. What is the best animal model for ACS? *Acta Clin Belg Suppl* (1):225-32.
- Schein M. 2006. Abdominal compartment syndrome. Historical Background. In: Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Surgue M, editors. *Abdominal Compartment Syndrome*. Georgetown, Texas: Landes Bioscience ed. p. 1-7.
- Schilling MK, Redaelli C, Krähenbühl L, Signer C, Büchler MW. 1997. Splanchnic microcirculatory changes during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg* 184(4):378-82.
- Seibel A, Müller A, Sakka SG. 2011. Indocyanine green plasma disappearance rate for monitoring hepatosplanchnic blood flow. *Intensive Care Med* 37(2):357-9.
- Simon RJ, Friedlander MH, Ivatury RR, DiRaimo R, Machiedo GW. 1997. Hemorrhage lowers the threshold for intra-abdominal hypertension-induced pulmonary dysfunction. *J Trauma* 42(3):398-403; discussion 404-5.
- Skoog P, Hörer T, Nilsson KF, Agren G, Norgren L, Jansson K. 2015. Intra-abdominal hypertension--an experimental study of early effects on intra-abdominal metabolism. *Ann Vasc Surg* 29(1):128-37.
- Sonnino RE, Riddle JM, Pritchard TJ. 1992. Grading system for histologic changes in rat small bowel transplants. *Transplant Proc* 24(3):1201-2.
- Stehr A, Ploner F, Traeger K, Theisen M, Zuelke C, Radermacher P, Matejovic M. 2005. Plasma disappearance of indocyanine green: a marker for excretory liver function? *Intensive Care Med* 31(12):1719-22.
- Stinson A and Calhoun M. 1993. *Histología Veterinaria*. Ed. Acribia, Zaragoza, pp. 203-209

- Storch J and Thumser AE. 2010. Tissue-specific functions in the fatty acid-binding protein family. *J Biol Chem* 285(43):32679-83.
- Sugrue M, Jones F, Lee A, Buist MD, Deane S, Bauman A, Hillman K. 1996. Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? *World J Surg* 20(8):988-91.
- Swindle MM, Makin A, Herron AJ, Clubb FJ, Frazier KS. 2012. Swine as models in biomedical research and toxicology testing. *Vet Pathol* 49(2):344-56.
- Sánchez-Miralles A, Castellanos G, Badenes R, Conejero R. 2013. Abdominal compartment syndrome and acute intestinal distress syndrome. *Med Intensiva* 37(2):99-109.
- Takala J. 1997. Determinants of splanchnic blood flow. *British Journal of Anaesthesia* 77:50-58.
- Thorington J and Schmidt C. 1923. A study of urinary output and blood-pressure changes resulting in experimental ascities. *Am J Med Sci* 165:880-886.
- Toens C, Schachtrupp A, Hoer J, Junge K, Klosterhalfen B, Schumpelick V. 2002. A porcine model of the abdominal compartment syndrome. *Shock* 18(4):316-21.
- Unlüer EE, Kiliç TY, Akgöl E, Işgüven D, Vardar E, Bayol U, Yilmaz O, Erkan N, Gökmen N. 2010. The role of cobalt-albumin binding analysis in the diagnosis of experimental abdominal compartment syndrome in rabbits. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 16(6):491-6.
- Unsal MA, Imamoglu M, Kadioglu M, Aydin S, Ulku C, Kesim M, Alver A, Kalyoncu NI, Yaris E, Bozkaya H. 2006. The acute alterations in biochemistry, morphology, and contractility of rat-isolated terminal ileum via increased intra-abdominal pressure. *Pharmacol Res* 53(2):135-41.
- van Noord D, Mensink PB, de Kneegt RJ, Ouwendijk M, Francke J, van Vuuren AJ, Hansen BE, Kuipers EJ. 2011. Serum markers and intestinal mucosal injury in chronic gastrointestinal ischemia. *Dig Dis Sci* 56(2):506-12.

- Varela JE, Cohn SM, Giannotti GD, Dolich MO, Ramon H, Wiseberg JA, McKenney M. 2001. Near-infrared spectroscopy reflects changes in mesenteric and systemic perfusion during abdominal compartment syndrome. *Surgery* 129(3):363-70.
- Vidal MG, Ruiz Weisser J, Gonzalez F, Toro MA, Loudet C, Balasini C, Canales H, Reina R, Estenssoro E. 2008. Incidence and clinical effects of intra-abdominal hypertension in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(6):1823-31.
- Villa G, Samoni S, De Rosa S, Ronco C. 2016. The pathophysiological hypothesis of kidney damage during intra-abdominal hypertension. *Front Physiol* 7:55.
- Vollmar B and Menger MD. 2011. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg* 396(1):13-29.
- Walters EM and Prather RS. 2013. Advancing swine models for human health and diseases. *Mo Med* 110(3):212-5.
- Yoshida M, Ikeda S, Sumitani D, Takakura Y, Yoshimitsu M, Shimomura M, Noma M, Tokunaga M, Okajima M, Ohdan H. 2010. Alterations in portal vein blood pH, hepatic functions, and hepatic histology in a porcine carbon dioxide pneumoperitoneum model. *Surg Endosc* 24(7):1693-700.
- Young B and Heath J. 2002. *Histología Funcional (texto y atlas en color)*. Harcourt, Madrid, pp. 249-273.

10

APÉNDICE

TRABAJOS MÁS RELEVANTES DEL DOCTORANDO
RELACIONADOS CON LA TEMÁTICA DE LA TESIS
DOCTORAL

Máster Universitario en Diagnóstico en Tecnología de la Reproducción y Medicina Veterinarias.

Título de la Tesis de Máster: Estudio del efecto del neumoperitoneo y el posicionamiento empleado en cirugía laparoscópica sobre la vena cava caudal del cerdo mediante resonancia magnética. Curso académico 2010-2011. Universidad de Murcia.

Artículos científicos

1. **Párraga E**, López-Albors O, Sánchez-Margallo F, Moyano-Cuevas JL, Latorre R. 2013. Effects of pneumoperitoneum and body position on the morphology of the caudal cava vein analyzed by MRI and plastinated sections. *Surg Endosc* 27-3:880-7. ISSN 0930-2794. DOI 10.1007/s00464-012-2528-5
2. Correa-Martín L, **Párraga E**, Sánchez-Margallo FM, Latorre R, López-Albors O, Wise R, Malbrain M LNG y Castellanos G. 2016. Mechanical Intestinal Obstruction in a Porcine Model: Effects of Intra-Abdominal Hypertension. A Preliminary Study. *PLoS ONE* 11(2): e0148058. DOI:10.1371/journal.pone.0148058.
3. **Párraga-Ros E**, Correa-Martín L, Sánchez-Margallo FM, Candanosa Ie, Malbrain M LNG, Wise R, Latorre R, López-Albors O, Castellanos G. 2017. Sequenced intestinal study in a porcine model of intra-abdominal hypertension by mechanical intestinal obstruction. EN REVISIÓN (*Journal Surgical Research*).
4. **Párraga-Ros E**, Correa-Martín L, Sánchez-Margallo FM, Candanosa IE, Malbrain M LNG, Wise R, Latorre R, López-Albors O, Castellanos G. 2017. Intestinal histopathological changes in a porcine model of intra-abdominal hypertension by pneumoperitoneum. EN REVISIÓN.

Comunicaciones a congresos

- 1. Ester Párraga Ros;** Octavio López Albors; Ricardo Sarriá Cabrera; Francisco Sánchez Margallo; Gregorio Ramírez Zarzosa; Rafael Latorre Reviriego.
Título del trabajo: Estudio anatómico de la porción abdominal de la vena cava caudal del cerdo mediante resonancia magnética.
Nombre del congreso: I Congreso Nacional Científico de Alumnos de Veterinaria.
Entidad organizadora: Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia.
Tipo de participación: Ponencia.
Fecha de celebración: 17-19 de febrero de 2011.
Lugar de celebración: Región de Murcia, España.
- 2. Ester Párraga Ros;** Octavio López Albors; Ricardo Sarriá Cabrera; Francisco Sánchez Margallo; Gregorio Ramírez Zarzosa; Rafael Latorre Reviriego.
Título del trabajo: Morphology changes of the caudal vena cava under laparoscopic conditions. A study by MRI and plastinated sections.
Nombre del congreso: 16th International Conference of the ISP International Society for Plastination.
Entidad organizadora: International Society for Plastination.
Tipo de participación: Póster.
Fecha de celebración: 23-27 de julio de 2012.
Lugar de celebración: Beijing, China.
- 3. Ester Párraga Ros;** Eugenia Candanosa Aranda; Gregorio Castellanos Escrig; Laura Correa Martín; Octavio López Albors; Rafael Latorre Reviriego.
Título del trabajo: Evaluación histopatológica secuenciada en modelo porcino de obstrucción intestinal mecánica.
Nombre del congreso: XXV Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria.
Entidad organizadora: Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria.
Tipo de participación: Ponencia.
Fecha de celebración: 19-21 de junio de 2013.
Lugar de celebración: Toledo, Comunidad de Madrid, España.

4. Eugenia Candanosa Aranda; Octavio López Albors; **Ester Párraga Ros**; Francisco Soria; Ricardo Sarriá; Esther Morcillo; Eduardo Pérez Cuadrado; Rafael Latorre Reviriego.
Título del trabajo: Valoración histopatológica de la influencia del tiempo de exploración de enteroscopia de doble balón EDB sobre el páncreas en modelo porcino.
Nombre del congreso: XXV Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria.
Entidad organizadora: Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria.
Tipo de participación: Ponencia.
Fecha de celebración: 19-21 de junio de 2013.
Lugar de celebración: Toledo, Comunidad de Madrid, España.

5. **Ester Párraga Ros**; Gregorio Castellanos Escrig; Laura Correa Martín; Octavio López Albors; Rafael Latorre Reviriego.
Título del trabajo: A swine model to investigate the abdominal compartment syndrome by mechanical intestinal obstruction.
Nombre del congreso: MED-SOUK: I Campus Mare Nostrum International Conference for Young Researchers in the Mediterranean.
Entidad organizadora: Campus Mare Nostrum. Universidad de Murcia.
Tipo de participación: Póster.
Fecha de celebración: 23-25 de octubre de 2013.
Lugar de celebración: Murcia, Región de Murcia, España.

6. Laura Correa-Martín, **Ester Párraga**, Mónica García-Lindo, Francisco Sánchez-Margallo, Rafael Latorre, Octavio López Albors, Robert Wise, Manu LNG Malbrain, Gregorio Castellanos.
Título del trabajo: Mechanical intestinal obstruction in a porcine model: effects of intra-abdominal hypertension.
Nombre del congreso: 4th International Fluid Academy Days.
Entidad organizadora: The Abdominal Compartment Society.
Tipo de participación: Ponencia.

Fecha de celebración: 27-29 de noviembre de 2014.

Lugar de celebración: Antwerp, Bélgica.

7. **Ester Párraga Ros**; Irma Eugenia Candanosa Aranda; Laura Correa Martín; Gregorio Castellanos Escrig; Octavio López Albors; Rafael Latorre Reviriego.
Título del trabajo: Estudio secuenciado del efecto de la hipertensión intraabdominal sobre la integridad del intestino en modelo porcino.
Nombre del congreso: XXIV Congreso Nacional de Patología Veterinaria.
Entidad organizadora: Sociedad Mexicanos de Patólogos Veterinarios.
Tipo de participación: Ponencia.
Fecha de celebración: 27-29 de mayo 2015.
Lugar de celebración: Puebla, México.

8. **Ester Párraga Ros**; Laura Correa-Martín; Irma Eugenia Candanosa Aranda; Gregorio Castellanos Escrig; Octavio López Albors; Rafael Latorre Reviriego.
Título del trabajo: Estudio secuenciado de la integridad intestinal en un modelo porcino de hipertensión intraabdominal: resultados preliminares.
Nombre del congreso: XXVII Reunión de la Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria.
Entidad organizadora: Sociedad Española de Anatomía Patológica Veterinaria.
Tipo de participación: Ponencia.
Fecha de celebración: 18 y 19 de junio de 2015.
Lugar de celebración: Barcelona, Cataluña, España.

9. Octavio López-Albors; M. Aparicio; Anabel Llinares; Eugenia Candanosa; **Ester Párraga**; M^a Dolores Ayala; T. Boronat; Hugo Gutiérrez; Rafael Latorre.
Título del trabajo: Immunohistochemical detection of hypoxia markers in the porcine oviduct.
Nombre del congreso: Annual Conference of Society for Reproduction and Fertility.
Entidad organizadora: Society for Reproduction and Fertility.
Tipo de participación: Póster.
Fecha de celebración: 20-22 de julio de 2015.

Lugar de celebración: Oxford, Reino Unido.

10. **Ester Párraga Ros**; Laura Correa-Martín; Francisco Miguel Sánchez Margallo; Rafael Latorre Reviriego; Octavio López Albors; Gregorio Castellanos Escrig; Irma Eugenia Candanosa Aranda.

Título del trabajo: Hipertensión intraabdominal por obstrucción intestinal mecánica en modelo porcino: intestino y relación con parámetros clínicos.

Nombre del congreso: XXV Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias.

Entidad organizadora: Colegio Panameño de Médicos Veterinarios.

Tipo de participación: Ponencia.

Fecha de celebración: 3-7 de octubre de 2016.

Lugar de celebración: Ciudad de Panamá, Panamá.

Proyectos relacionados con la temática de la tesis

- Nombre del proyecto: Investigaciones sobre un modelo de navegador laparoscópico prequirúrgico.

Entidad/es financiadora/s: Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres.

Fecha de inicio: 2007 Duración: 3 meses.

Grado de contribución: Titulado/a universitario/a en formación.

- Nombre del proyecto: Estudio de la hipertensión intraabdominal y el síndrome compartimental abdominal en modelo porcino no traumático.

Entidad/es financiadora/s: Plan Regional de Investigación (Junta de Extremadura).

Fecha de inicio: 2009 Duración: 1 año

Grado de contribución: Titulado/a universitario/a en formación.

- Nombre del proyecto: Valoración de la influencia del aumento de la presión intra-abdominal dependiendo del tiempo en modelo porcino no traumático.

Entidad/es financiadora/s: Fundación Mutua Madrileña.

Fecha de inicio: 2007 Duración: 3 año

Grado de contribución: Titulado/a universitario/a en formación.

Estancias realizadas

Entidad de realización: Departamento de Patología Animal del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Animal en Altiplano de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Fecha de inicio-fin: 2014 - 2015 Duración: 9 meses

Objetivos de la estancia: Realización de necropsias, toma de muestras, descripciones anatomopatológicas, diagnósticos macro y microscópicos, observación de lesiones microscópicas, capacitación en mecanismos de enfermedad.

Becas obtenidas

- Becas y ayudas de carácter general y de movilidad para estudiantes universitarios.
Entidad concesionaria: Ministerio de Educación y Ciencia.
Finalidad: Para realizar estudios de Máster.

- Ayuda de Movilidad Internacional en Áreas de Conocimiento de Ciencias de la Salud en Convenio con la Fundación Robles Chillida.
Entidad concesionaria: Fundación Robles Chillida.
Finalidad: Predoctoral.

- Beca Fórmula Santander.
Entidad concesionaria: Banco Santander.
Finalidad: Predoctoral.

